



*Усе, що потрібно знати, — в одному місці!*

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

*Об'єднуємо фахівців знаннями*

**ЕНДОPractice**

Освітній простір для сучасного ендокринолога

**АллерgyPractice**

Всеукраїнська громадська організація «Асоціація алергологів України» <https://aalu.org.ua>

Освітній простір для сучасного алерголога

**Gastro**

Громадська організація  
«Українська гастроентерологічна асоціація»  
<https://ukrgastro.com.ua>

**PRACTICE**

Освітній простір для сучасного гастроентеролога

**DoctorStar**

РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ



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

## ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

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

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

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

## ДИЗАЙН

Рекламна агенція **DoctorStar**  
[www.doctorstar.com.ua](http://www.doctorstar.com.ua)

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

Підписано до друку 26.05.2026 р.  
Загальний наклад 6 100 прим.

Виходить 4 рази на рік



# Мезим®

капсули 10000/25000  
порошок із підшлункових залоз (свиней)



## ДЛЯ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ПАНКРЕАТИЧНИМИ ФЕРМЕНТАМИ

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

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

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

<sup>1</sup>JainD, RaturR, JainV, Bansal P, SinghR. Recent technologies in pulsatile drug delivery systems. Biomater. 2011;Jul-Sep;1(1):57-65.

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

<sup>3</sup>Breiman GI, SaifMW. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy: A Concise Review. JOP. 2019;20(5):121-125.

Перед застосуванням, будь ласка, обов'язково уважно ознайомтеся з повним текстом чинної інструкції для медичного застосування. Інформація про безрецептурний лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників. UA-Mez-27-2025-V1\_press. Затв. 02.10.2025.

Представництво «Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ».  
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, 7-й поверх.  
Тел: +38 (044) 494 33 88. Email: berlin-chemie@menarini.com.ua



У номері:

### НАСТАНОВА

- 5 Синдром подразненого кишківника у світлі Римських критеріїв V (2026): зміна концепції й оновлення підходів до діагностики та лікування

### ШКОЛА ЦИРОЗУ

- 16 Школа цирозу: нове засідання про кХПХП – сучасну концепцію компенсованої хронічної просунутої хвороби печінки

### GASTROREVIEW

- 13 Ризик розвитку захворювань печінки внаслідок перенесеної COVID-19
- 22 Еволюція патогенного мікробіому
- 29 Смекта при діарейному синдромі: де закінчуються уявлення та починаються факти
- 36 Дозування, тривалість і терміни початку застосування УДХК для профілактики холелітазу після метаболічно-баріатричного втручання: огляд даних літератури

### РЕЗОЛЮЦІЯ

- 41 Резолюція експертної ради щодо ведення екзокринної недостатності підшлункової залози в пацієнтів із цукровим діабетом

### КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

- 48 Коли «куряча вечеря для переможця» обернулася катастрофою: клінічний випадок перфорації кишківника (гострого живота)

### ЛАБІРИНТ ЗНАТЬ

- 51 Сучасні підходи до діагностики та лікування целиакії

### ДОКАЗОВА МЕДИЦИНА

- 55 Печінка як судинний орган: синусоїдальна ендотеліальна дисфункція в патогенезі метаболічних і системних захворювань



*Ігор Миколайович СКРИПНИК,  
доктор медичних наук, професор, президент ГО «Українська гастроентерологічна асоціація»,  
проректор із науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти,  
професор кафедри внутрішньої медицини № 1  
Полтавського державного медичного університету*

## СИНДРОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШКІВНИКА У СВІТЛІ РИМСЬКИХ КРИТЕРІЇВ V (2026): ЗМІНА КОНЦЕПЦІЇ Й ОНОВЛЕННЯ ПІДХОДІВ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

У травні відбулася подія, на яку в професійній спільноті гастроентерологів чекали роками, – офіційне представлення оновлених Римських критеріїв V. За цією редакцією практичної настанови стоїть без перебільшення титанічна робота: протягом 7 років міжнародна команда провідних дослідників і клініцистів із 27 країн працювала у складі 25 спеціалізованих комітетів. Завдяки такому своєрідному консиліуму не тільки сформульовано оновлені діагностичні критерії, а й фактично представлено нову концептуальну модель розладів взаємодії кишківника та головного мозку (РВКГМ) [5, 6]. Згідно з Римськими критеріями V саме цей термін відтепер треба використовувати для позначення групи станів, які раніше об'єднували під терміном «функціональні гастроінтестинальні розлади» [6].

Крім запровадження нової назви, експерти Rome Foundation наполегливо рекомендують відмовитися від використання самого поняття «функціональний» як у клінічній документації, так і при спілкуванні з пацієнтами, адже воно сприяє формуванню хибного уявлення, ніби відсутність структурних змін дорівнює відсутності чіткої біологічної основи хвороби [5, 6]. Термін «функціональний» залишився правоможним тільки для декількох нозологій, де неможливе запровадження альтернативних назв. Пропонується також не використовувати застарілу парадигму, в межах якої РВКГМ розглядали як «діагноз виключення» [6]. Натомість запроваджується концепція позитивного діагнозу: встановлення РВКГМ на підставі характерних клінічних критеріїв та їх поєднання, без потреби тривалого виключення всіх можливих органічних причин.

### ДЕФІНІЦІЯ СПК: ОНОВЛЕНІ КРИТЕРІЇ

Яскравим прикладом цієї концептуальної еволюції є перегляд підходів до одного з найпоширеніших

представників РВКГМ – синдрому подразненого кишківника (СПК). Римські критерії V визначають СПК як рецидивний абдомінальний біль та/або абдомінальний дискомфорт, асоційований зі змінами характеру випорожнень (закреп, діарея або їх поєднання), з початком симптомів щонайменше за 6 місяців до встановлення діагнозу та їх наявністю протягом останніх 3 місяців [5] (табл. 1).

На відміну від застарілих Римських критеріїв IV, оновлена дефініція СПК передбачає наявність абдомінального дискомфорту разом з абдомінальним болем. Таке рішення пов'язане з даними епідеміологічних досліджень, які свідчать, що в окремих країнах хворі на СПК скаржаться саме на дискомфорт у животі без болю [5].

Змін зазнали й часові параметри. Римські критерії V знижують поріг виникнення болю: тепер абдомінальний біль/дискомфорт має турбувати пацієнта щонайменше 3 дні на місяць протягом останніх 3 місяців, тоді як у Римських критеріях IV застосовували інший показник (не менш ніж 1 день на тиждень упродовж останніх 3 місяців).

Також сформульовано підтримувальний критерій, який дає змогу розрізнити СПК від симптомів, спровокованих менструацією.

**ТАБЛИЦЯ 1. Діагностичні критерії\* СПК [5]**

Рецидивний, але не постійний абдомінальний біль або дискомфорт у середньому щонайменше 3 дні на місяць протягом останніх 3 місяців, асоційований із  $\geq 2$  з наведених критеріїв:

- пов'язаний з дефекацією;
- асоційований зі зміною частоти випорожнень;
- супроводжується зміною форми (вигляду) випорожнень.

*Підтримувальний критерій:* абдомінальний біль/дискомфорт не має бути пов'язаний з менструацією

*Примітка.* \* Початок симптомів – щонайменше за 6 місяців до встановлення діагнозу.

Незначні, на перший погляд, зміни дефініції чинять відчутний ефект на рівні популяції. Застосування Римських критеріїв V призвело майже до подвоєння показника поширеності СПК у світі: вона зросла із 4,1 до 8,9% [8]. Оновлення діагностичних критеріїв завдяки запровадженню нижчого порогу частоти симптомів ( $\geq 3$  дні на місяць) і поверненню дискомфорту як клінічно значущого симптому розкрило істинну поширеність СПК [8].

### КЛАСИФІКАЦІЯ СПК: ПІДТИПИ

Оновлені Римські критерії V зберігають класифікацію СПК, яка використовувалася раніше, а саме поділ на чотири основні підтипи залежно від переважного типу випорожнень: СПК із закрепом (СПК-З), діареєю (СПК-Д), змішаним типом випорожнень (СПК-ЗМ) і некласифікований варіант (СПК-Н) (табл. 2), що визначається за Бристольською шкалою форми калу (рис. 1).

### ДІАГНОСТИКА: ПРИНЦИП «ПОЗИТИВНОГО ДІАГНОЗУ»

Відповідно до Римських критеріїв V діагностика СПК ґрунтується на принципі позитивного діагнозу:

встановлення захворювання за характерними симптомами, а не шляхом тривалого виключення інших причин [5]. За наявності типового клінічного патерну симптомів і за відсутності червоних прапорців обсяг лабораторно-інструментальних обстежень має бути обмеженим.

Ключову роль у діагностиці відіграє клінічна оцінка: характер абдомінального болю/дискомфорту, його зв'язок з дефекацією, зміни частоти та форми випорожнень, тривалість симптомів і супутні фактори. Експерти підкреслюють помірну прогностичну цінність червоних прапорців і зазначають, що надмірне обстеження не завжди покращує результати та не знижує тривогу пацієнта [5]. Оскільки окремі органічні хвороби можуть імітувати СПК (запальні захворювання кишківника, целиакія), в частини пацієнтів доцільне цільове обстеження. Найінформативнішими визнано маркери, які дають змогу виключити системний запальний процес (С-реактивний білок, фекальний кальпротектин), а також серологічні маркери целиакії (рис. 2). Цінність цих досліджень полягає насамперед у високій негативній прогностичній здатності.

Не передбачається рутинного застосування деяких лабораторно-інструментальних методів: мікробіологічний аналіз калу, дихальні тести на синдром надлишкового бактеріального росту, визначення фекальної еластази або скринінг на мальабсорбцію вуглеводів. Проведення колоноскопії на ініціальному етапі також не показане без наявності червоних прапорців, особливо у хворих на СПК-З, хоча при СПК-Д це дослідження може знадобитися для виключення мікроскопічного коліту [5].

Сучасний діагностичний підхід не передбачає одномоментного виключення «всіх можливих патологій», а пропонує раціонально використовувати необхідні обстеження та доповнювати їх динамічним спостереженням.

**ТАБЛИЦЯ 2. Діагностичні критерії підтипів СПК за Римськими критеріями V [5]**

Переважаючий тип випорожнень визначається за формою калу в дні, коли є щонайменше 1 патологічна дефекація\*

<b>СПК-З</b>	>25% дефекацій відповідають типам 1 або 2 за БШФК та <25% – типам 6 або 7. <i>Альтернатива для епідеміологічних досліджень і клінічної практики:</i> пацієнт повідомляє, що патологічні випорожнення зазвичай мають характер закрепи (як типи 1 або 2 за БШФК)
<b>СПК-Д</b>	>25% дефекацій відповідають типам 6 або 7 і <25% – типам 1 або 2 за БШФК. <i>Альтернатива:</i> пацієнт повідомляє, що патологічні випорожнення зазвичай мають характер діареї (як типи 6 або 7 за БШФК)
<b>СПК-ЗМ</b>	>25% дефекацій відповідають типам 1 або 2 та >25% – типам 6 або 7 за БШФК. <i>Альтернатива:</i> пацієнт повідомляє, що патологічні випорожнення зазвичай мають характер як закрепи, так і діареї (тобто >25% усіх патологічних дефекацій – це закрепи і >25% – діарея за БШФК)
<b>СПК-Н</b>	Пацієнти, які відповідають діагностичним критеріям СПК, але тип їхніх випорожнень не може бути чітко віднесений до однієї з трьох наведених груп. <i>Альтернатива:</i> пацієнт повідомляє, що патологічні випорожнення (як діарея, так і закрепи) трапляються рідко

*Примітки.* БШФК – Бристольська шкала форми калу. Для достовірного визначення підтипу СПК пацієнт повинен мати щонайменше 4 дні з патологічними випорожненнями щомісяця. Класифікація має ґрунтуватися на БШФК для днів з патологічними випорожненнями. Аналіз днів без дефекації не підвищує специфічності визначення підтипу, тоді як аналіз лише днів з патологічними випорожненнями її підвищує. \*Підтипи СПК варто визначати за умови скасування препаратів, що впливають на характер випорожнень (включно з проносними та протидіарейними засобами). Підтипи СПК вважаються взаємовиключними.

Запитайте пацієнта: «Який вигляд зазвичай мають ваші патологічні випорожнення?»  
 Переконайтеся, що пацієнт оцінює випорожнення в дні, коли він не приймає лікарські засоби, які застосовуються для лікування порушень характеру випорожнень

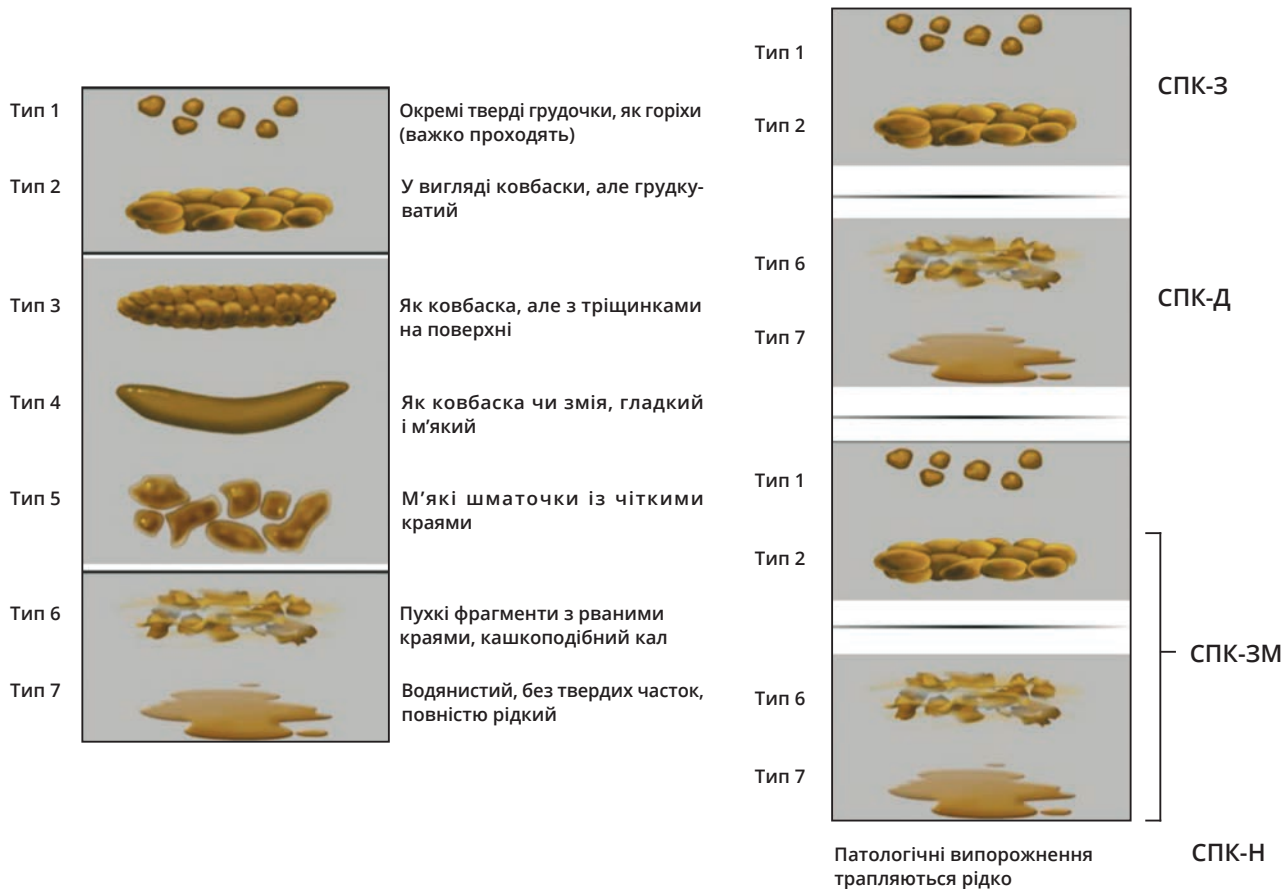


Рис. 1. Бристольська шкала форми калу [5]

## ОСНОВИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ РВКГМ: ВІД БАЗИСУ ДО ЛІКУВАННЯ СПК

Презентуючи основи сучасної фармакотерапії РВКГМ, експерти фактично пропонують переглянути традиційну лікувальну тактику. У новій концепції фокус зміщується на цільовий фармакологічний вплив на конкретні патофізіологічні механізми, залучені до формування клінічної симптоматики [3]. До ключових терапевтичних мішеней відносять вісцеральну гіперчутливість, порушення моторики й секреції шлунково-кишкового тракту, зміни мікробіому, активацію імунної системи, еозинофільне та тучноклітинне запалення, а також порушення бар'єрної функції кишечника (рис. 3).

Особливе значення надається препаратам, здатним модулювати механізми вісцеральної ноцицепції: пригнічувати передачу больових імпульсів на рівні ентеральної нервової системи й осі «кишківник – головний мозок», посилюючи тим самим антиноцицептивні механізми захисту [3]. Центральне місце серед різних терапевтичних мішеней займають серотонінергічні механізми регуляції: насамперед вплив на 5-НТ<sub>1</sub>A-, 5-НТ<sub>3</sub>- та 5-НТ<sub>4</sub>-рецептори. Наприклад, агоністи 5-НТ<sub>1</sub>A-рецепторів, зокрема буспірон, діють на ентеральні

й аферентні нейрони кишечника, знижуючи моторику, покращуючи розтяжність і акомодацию шлунково-кишкового тракту [3].

Разом з оновленням концепції медикаментозної корекції РВКГМ переглядаються й підходи до лікування СПК. Римські критерії V представляють сучасне ведення пацієнтів з СПК як багаторівневу модель, де кожен наступний етап не замінює попередній, а посилює його (рис. 4). Ключовим залишається партнерство між лікарем і пацієнтом, що підвищує прихильність до лікування й ефективність терапії. Основою лікування є належна діагностика та пояснення суті хвороби, завдяки чому пацієнти можуть отримати чітке, науково обґрунтоване пояснення своїх симптомів, що формує довіру та знижує тривожність. Корекція раціону, дієта з низьким умістом FODMAP, додавання пробіотиків залишаються базисом немедикаментозної терапії [5].

Фармакотерапія будується за принципом симптоморієнтованої терапії, тобто лікування спрямоване на подолання домінуючого симптому – закрепку, діареї, болю або здуття.

При **домінуванні СПК-3** препаратами вибору є проносні, при цьому експерти підкреслюють особливу значущість поліетиленгліколю (ПЕГ). ПЕГ у дозі 13,8-41,4 г/добу часто рекомендується як початкова

Емпатія та навички активного слухання є ключовими

Використовуйте Бристольську шкалу форми калу для оцінювання переважного типу випорожнень у дні, коли вони є патологічними

1. Визначте початок і тривалість симптомів (переконайтеся, що пацієнт не має на увазі лише момент їх погіршення)
2. Оцініть супутні хвороби / приймання ліків і з'ясуйте, чи виникли гастроінтестинальні симптоми після інфекції, антибіотикотерапії, операції, гострого чи хронічного стресу, психологічної травми (насильство в анамнезі) або подорожі
3. **Для СПК:** уточніть локалізацію абдомінального болю/дискомфорту та його зв'язок (посилення, полегшення або асоціація) з випорожненнями (ключові симптоми)

**Для хронічного закрепу:** уточніть симптоми (натужування, щільний або грудкуватий кал, відчуття неповного випорожнення та/або аноректальної обструкції, рідкісні дефекації, потреба в мануальній допомозі). Якщо є натужування, оцініть, чи виникає воно також у разі нормальних випорожнень. Оцініть наявність супутнього абдомінального болю (якщо є, розглянути ймовірність СПК-3)

**При функціональному абдомінальному здутті:** уточніть, чи є здуття, розтягнення живота чи обидва симптоми (блок 1). Оцініть наявність інших кишкових симптомів (закреп, діарея) та виключіть СПК, хронічний закреп, функціональну діарею або постпрандiальний дистрес-синдром

4. Виключіть червоні прапорці (блок 2)
5. Оцініть наявність інших РВКГМ і негастроінтестинальної патології (блок 3)
6. Оцініть харчування (спеціальні/обмежувальні дієти, споживання FODMAP), уживання алкоголю

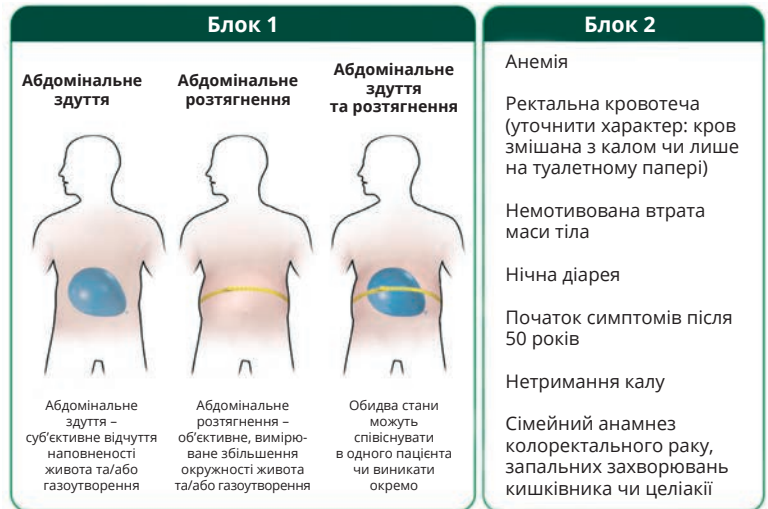


Рис. 2. Діагностика розладів кишківника: фокус на клінічний анамнез [5]

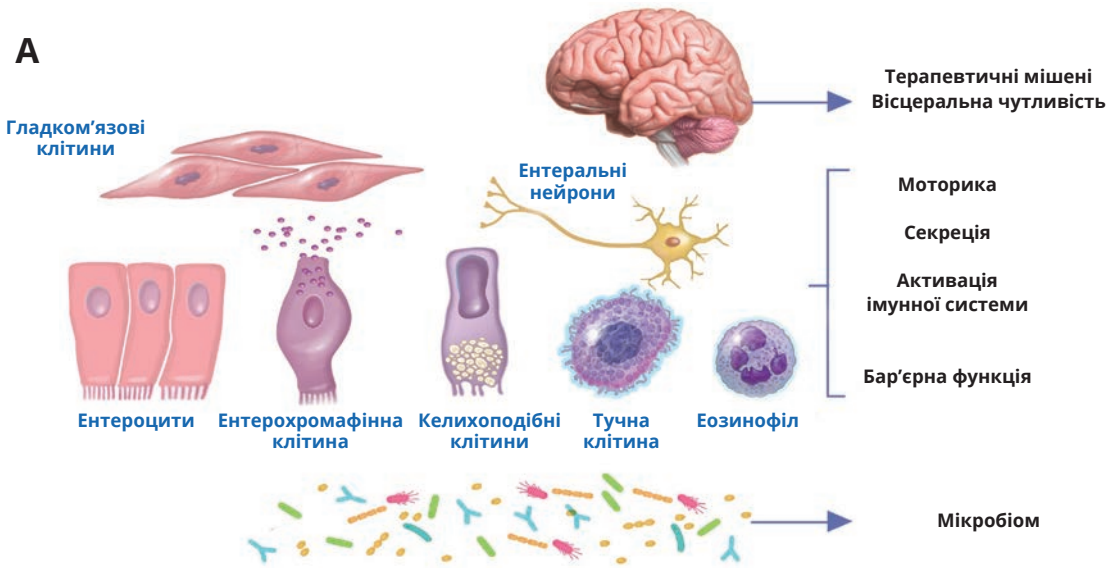
терапія **СПК-3** з огляду на доведену ефективність збільшувати частоту спорожнення, консистенцію калових мас і зменшувати натужування [5]. Препарати, які становлять основу сучасної терапії СПК-3, – секретогоги та модулятори транспорту іонів (лубіпростон – активатор хлоридних каналів, лінаклотид і плеканатид – агоністи гуанілатциклази С, тенапанор – інгібітор натрій-водневого обмінника) – поки що недоступні в нашій країні. Допускається можливість застосування прокінетиків (тегасерод, мозаприд), але підкреслюється їхня недостатня вивченість за СПК.

При **СПК-Д** терапія спрямована на зменшення моторики та секреції. Із цією метою використовується лоперамід як засіб 1-ї лінії для контролю частоти випорожнень і подолання невідкладних випорожнень, але він не впливає на біль. Акцентується значущість застосування секвестрантів жовчних кислот (коlestипол, колесевелам), особливо за підозри на їхню мальабсорбцію [5]. За показаннями передбачається застосування елуksадоліну, антагоністів 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторів і рифаксиміну.

Подолання **абдомінального болю** є ключовою мішенню фармакотерапії. Як препарати 1-ї лінії пропонується використовувати спазмолітики, котрі зменшують скоротливість гладкої мускулатури

завдяки прямому спазмолітичному ефекту або антихолінергічній активності, й олія м'яти перцевої. На окрему увагу заслуговує альверину цитрат. Окрім спазмолітичного ефекту, низка експериментальних робіт указує на його здатність модулювати механізми вісцеральної ноцицепції [2, 4]. Висловлюється припущення, що антиноцицептивна дія альверину може бути пов'язана з антагонізмом до 5-НТ<sub>1</sub>A-рецепторів [2, 4, 9], однієї з ключових серотонінергічних мішеней, залучених до формування вісцеральної гіперчутливості [3]. Це дає змогу розглядати альверину цитрат не лише як спазмолітик, а і як препарат з потенційно подвійним механізмом дії: спазмолітичним і антиноцицептивним.

Зазначаючи, що 96,6% хворих на СПК страждають від абдомінального здуття/розтягнення, експерти радять призначати комбінацію спазмолітика та піногасника – альверину цитрат або пінаверію бромід у комбінації із симетиконом [5]. Доведено, що така комбінація дає змогу зменшити абдомінальний біль і здуття. Особливий інтерес викликає поєднання альверину цитрату із симетиконом завдяки їхнім взаємодоповнювальним механізмам дії: впливу альверину на гладком'язовий тонус і сенсорну передачу, здатності симетикону

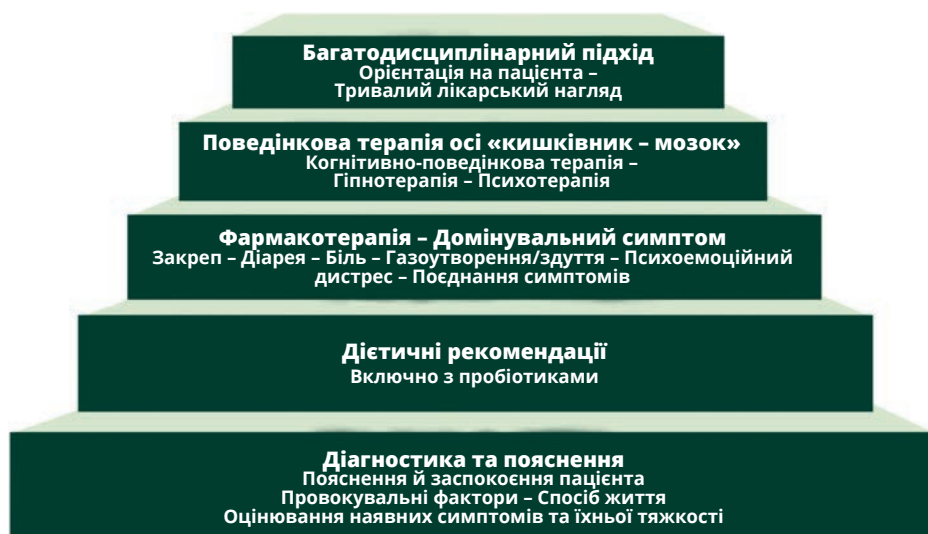


**Б**

Ентероцит	Ентеро-хромафінна клітина	Міоцит	Нейрон	Тучна клітина	Еозинофіл
ClC-2	5-HT <sub>3,4</sub>	5-HT <sub>4</sub>	5-HT <sub>1A,3,4</sub>	H <sub>1</sub>	Siglec-8
CFTR	SST <sub>2</sub>	Мотилін	Мотилін, CCK <sub>1</sub>		Дупілумаб
GC-C		Грелін	Грелін		
NHE <sub>3</sub>	M <sub>3</sub>	M <sub>1,2,3</sub>	M <sub>2</sub> , D <sub>3</sub> , CB <sub>1</sub>	CB <sub>2</sub>	
SST <sub>2</sub>		β <sub>3</sub>	α <sub>2</sub> , β <sub>3</sub> , NMDA	SST <sub>2</sub>	
FXR			TRPV <sub>1</sub> , NK <sub>2</sub>	NK <sub>1,2,3</sub>	
IBAT			Опіоїдні рецептори <sub>μ, δ, κ</sub>		
			Ca <sup>2+</sup> -канал		

**Рис. 3. Терапевтичні мішені фармакотерапії РВКГМ: потенційні клітинні й патофізіологічні механізми дії лікарських засобів (А) та рецепторні мішені, локалізовані в різних типах клітин, і їхній терапевтичний потенціал (Б) [3]**

Примітки. α<sub>2</sub> – α<sub>2</sub>-адренорецептор; β<sub>3</sub> – β<sub>3</sub>-адренорецептор; CB<sub>1</sub> і CB<sub>2</sub> – канабіноїдні рецептори 1-го та 2-го типу; CCK<sub>1</sub> – рецептор холецистокініну 1-го типу; CFTR – трансмембранний регулятор провідності при муковісцидозі; ClC-2 – хлоридний канал-2; D<sub>3</sub> – дофаміновий рецептор 3-го типу; FXR – фарнезоїдний X-рецептор; GC-C – гуанілатциклаза C; H<sub>1</sub> – гістаміновий рецептор 1-го типу; IBAT – клубовий транспортер жовчних кислот; M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub> – мускаринові рецептори; NHE<sub>3</sub> – натрій-водневий обмінник 3-го типу; NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub>, NK<sub>3</sub> – нейрокінінові рецептори 1-го, 2-го та 3-го типу; NMDA – N-метил-D-аспартатний рецептор; Siglec-8 – сіаловокислотний Ig-подібний лектин-8; SST<sub>2</sub> – рецептор соматостатину; TRPV<sub>1</sub> – транзиторийний рецепторний потенціал ванілоїдного типу 1.



**Рис. 4. Покроковий алгоритм лікування СПК [5]**

Функціональні розлади  
шлунково-кишкового  
тракту (ШКТ)

**ПОЗБАВТЕ  
ПАЦІЄНТІВ**  
болю та  
здуття<sup>1,2</sup>



Альверину цитрат



Симетикон

**Унікальна комбінація, що  
доведено покращує якість  
життя пацієнтів<sup>\*1-3</sup>**

\*Метеоспазміл значно покращує якість життя та зменшує інтенсивність симптомів СПК після 6 місяців лікування порівняно зі звичайним лікуванням. На 4-му тижні лікування >60% пацієнтів погоджуються або повністю погоджуються з тим, що Метеоспазміл® допомагає поліпшити їхні проблеми з кишечником (p=0,0001 порівняно з плацебо).<sup>1</sup>

**ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я.**

Метеоспазміл, капсули. Склад: діючі речовини: 1 капсула містить альверину цитрату 60 мг; симетикону 300 мг; допоміжні речовини. Фармакотерапевтична група. Препарати для лікування функціональних розладів шлунково-кишкового тракту. Альверин, комбінації. Упаковка. По 10 капсул у блистері, по 2 або 3 блистери у картонній коробці. Категорія відпуску. Без рецепта. Р.П. № UA/8767/01/01 Повну інформацію дивіться в інструкції для медичного застосування препарату. Затверджено до друку: травень 2026 р., МТО – 05/2026.

1. Wittmann T, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2010;31: 615-624. 2. Ducrotté P, et al. Int J Clin Pract. 2014;68:245-54.

3. Simalvia® Summary of Product Characteristics or Meteospasmyl® Summary of Product Characteristics.

4. Quigley EMM et al. J Clin Gastroenterol. 2016;509:704-13



**Метеоспазміл – засіб  
першої лінії при СПК.<sup>3,4</sup>**

 **MAYOLY**

зменшувати газоутворення та розтягнення кишківника й потенційно підтримувати цілісність кишкового бар'єра [9].

Передбачається застосування центральних модуляторів, які впливають на вісцеральну гіперчутливість і глобальні симптоми СПК, серед яких найкращу доказову базу мають трициклічні антидепресанти (амітриптилін, дезипрамін) [3, 5]. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну менш ефективні щодо болю, але можуть бути корисними при супутній тривозі чи депресії [3, 5]. Частоту випорожнень та їхню невідкладність здатні зменшити антагоністи 5-HT<sub>3</sub>-рецепторів (алосетрон, ондансетрон), але вони не чинять значущого впливу на інтенсивність болю.

Вплив **на мікробіоту й імунні механізми** розглядається як перспективний напрям терапії СПК, однак доказова база залишається неоднорідною та значною мірою визначається конкретним штамом. Пробиотики є найвивченішими в цій групі, проте їхня ефективність не є «класовою», а має чіткий штамоспецифічний характер. Препарати, що містять штами *Lactobacillus*, мають доказову базу при СПК, хоча рівень доказовості досі оцінюється як низький. Для засобів, які містять штами *Bifidobacterium* і *Saccharomyces cerevisiae*, наявні лише обмежені дані щодо впливу на абдомінальний біль [5]. Іще менш переконливими є результати щодо контролю здуття: ефективність комбінованих пробіотиків і штамів *Vacillus* оцінюється як дуже низька. Помірний рівень доказовості щодо покращення глобальних симптомів СПК мають препарати, які містять пробіотичні штами *Escherichia* [5].

Серед інших орієнтованих на мікробіоту напрямів найбільшу доказову базу має рифаксимін, тоді як інші підходи мають значно слабшу доказову базу. Фекальна трансплантація мікробіоти не продемонструвала переконливого покращення симптомів і наразі не рекомендована поза клінічними дослідженнями. Стабілізатори тучних клітин і H<sub>1</sub>-блокатори продемонстрували багатонадійні результати в невеликих дослідженнях, але потребують підтвердження. Месалазин може впливати на глобальні симптоми, але не має значущого ефекту щодо болю або порушень випорожнень, а якість доказів залишається низькою [5].

## СУЧАСНА ТЕРАПІЯ СПК: ЩО ДОСТУПНО ВІТЧИЗНЯНОМУ КЛІНІЦИСТУ?

На окрему увагу заслуговує проблема обмеженої доступності сучасної фармакотерапії СПК в нашій країні. Значна частина препаратів, рекомендованих Римськими критеріями V, наразі відсутня

на вітчизняному фармацевтичному ринку. Зокрема, недоступними є секретагоги та модулятори транспорту іонів, які становлять основу 2-ї лінії терапії СПК-3: лубіпростон, лінаклотид, плеканатид і тенапанор. Відсутній також прокінетик тегасерод, тоді як мозаприд є недосить вивченим за СПК і не має переконливої доказової бази при цій патології. Аналогічна ситуація спостерігається при СПК-Д: відсутні секвестранти жовчних кислот (колестипол, колесевелам) та елуксадолін, що суттєво звужує можливості персоналізованого лікування хворих з мальабсорбцією жовчних кислот. Певні труднощі існують і щодо реалізації рекомендацій з контролю абдомінального болю та здуття: відсутня комбінація пінаверію броміду із симетиконом, тоді як монотерапія пінаверієм бромідом характеризується високою вартістю, що значно обмежує прихильність до лікування.

Водночас навіть в умовах обмеженої доступності окремих препаратів вітчизняні клініцисти мають можливість дотримуватися положень Римських критеріїв V, використовуючи рекомендовані засоби. Зокрема, практичний інтерес становить комбінація цитрату альверину із симетиконом, яка рекомендована для зменшення абдомінального болю, здуття та відома під торговою назвою Метеоспазміл. Наявність симетикону в складі Метеоспазмілу має додаткові переваги, оскільки дає змогу одночасно впливати на метеоризм і потенційно покращує прихильність до терапії завдяки зменшенню кількості препаратів, які потрібно приймати пацієнту. Водночас у разі СПК-3 реальні можливості ефективної фармакотерапії значною мірою забезпечуються застосуванням ПЕГ (Форлак), який відповідає сучасним рекомендаціям щодо стартової терапії та сприяє збільшенню частоти випорожнень, покращенню консистенції калових мас і зменшенню натужування. Попри неоднорідність доказової бази пробіотиків окремі штами *Lactobacillus* мають певне доказове підґрунтя при СПК. У цьому контексті заслуговують на увагу продукти, які містять декілька штамів *Lactobacillus*, наприклад Пробиолог СПК. До складу цього продукту входять пробіотичні штами *Lactobacillus plantarum* СЕСТ7484 та СЕСТ7485, а також *Pediococcus acidilactici* СЕТС7483, що мають доведену ефективність у лікуванні СПК [7, 10]. Наявні також доказові дані щодо ефективності та безпеки одночасного застосування комбінації альверин/симетикон (Метеоспазміл) із пробіотичними штамми, що входять до складу Пробиолог СПК, при СПК-Д. Така комбінація забезпечує вираженіше зменшення абдомінального болю, покращення якості життя й нормалізацію консистенції калових мас порівняно з плацебо та монотерапією пробіотиком [1].

## ВИСНОВКИ

Оновлені Римські критерії V являють собою фундаментальний перегляд концепції гастроінтестинальних розладів. Запровадження терміна «РВКГМ» підкреслює їхню біологічну основу та роль дисрегуляції центральної й ентеральної нервової системи у виникненні симптомів, що дає змогу відмовитися від спрощеного трактування цієї патології як «функціональної». У межах цієї парадигми діагностика СПК ґрунтується на принципі позитивного діагнозу: встановленні захворювання за наявності типових клінічних критеріїв без потреби тривалого виключення органічної патології. Повернення поняття «абдомінальний біль/дискомфорт» у діагностичні критерії зробило їх чутливішими та наближенішими до реальної клінічної практики.

Лікування СПК залишається орієнтованим на подолання домінуючого симптому. В умовах обмеженої доступності частини інноваційних препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку українські клініцисти мають можливість реалізовувати сучасні рекомендації завдяки використанню доступних і рекомендованих терапевтичних засобів. Зокрема, комбінація альверину цитрату із симетиконом (Метеоспазміл) може застосовуватися для контролю абдомінального болю та здуття, ПЕГ (Форлак) – для корекції закрепів при СПК-3. Як додатковий компонент терапії доцільно використовувати пробіотики, що містять штами *Lactobacillus* (Пробіолог СПК); пацієнтам з СПК-Д можна рекомендувати комбінацію Метеоспазміл + Пробіолог СПК.

## Література

1. Barraza-Ortiz D.A., Pérez-López N., Medina-López V.M., et al. Combination of a probiotic and an antispasmodic increases quality of life and reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a pilot study. *Digestive Diseases*. 2021; 39 (3): 294-300. doi: 10.1159/000510950.
2. Bueno L., Beaufrand C., Theodorou V., et al. Influence of simethicone and alverine on stress-induced alterations of colonic permeability and sensitivity in rats: beneficial effect of their association. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2013; 65 (4): 567-573. doi: 10.1111/jphp.12021.
3. Camilleri M., Sarnelli G., Andresen V., et al. Pharmacological, pharmacokinetic, and pharmacogenomic aspects of disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2026; 170 (6): 1152-1170. doi: 10.1053/j.gastro.2026.02.010.
4. Coelho A.M., Jacob L., Fioramonti J., et al. Rectal antinociceptive properties of alverine citrate are linked to antagonism at the 5-HT1A receptor subtype. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2001; 53 (10): 1419-1426. doi: 10.1211/002235701177783.
5. Corsetti M., Shin A., Lacy B.E., et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2026; 170 (6): 1261-1282. doi: 10.1053/j.gastro.2026.02.003. Epub 2026 Feb 17. PMID: 41713703.
6. Drossman D.A., Chang L., Tack J. Disorders of gut-brain interaction and the Rome V process. *Gastroenterology*. 2026; 170 (6): 1083-1098. doi: 10.1053/j.gastro.2026.02.014.
7. In vitro. Polysaccharide matrix. Functionality and documentation Probio-Tec-Cap-1 (615705). Dossier technique.
8. Palsson O.S., Lacy B.E., Benninga M.A., et al. Development of the Rome V diagnostic questionnaires. *Gastroenterology*. 2026 May; 170 (6): 1408-1416. doi: 10.1053/j.gastro.2026.01.041.
9. Sacco R., Facciorusso A., Giannini E., et al. Revisiting abdominal pain in IBS: from pathophysiology to targeted management with alverine citrate/simethicone. *Journal of Clinical Medicine*. 2026; 15 (2): 722. doi: 10.3390/jcm15020722.
10. Інструкція до дієтичної добавки Пробіолог СПК [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://tabletki.ua/uk/Пробіолог-СПК/1023409>.



## РИЗИК РОЗВИТКУ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ ВНАСЛІДОК ПЕРЕНЕСЕНОЇ COVID-19

*Переклала й адаптувала канд. мед. наук Світлана Опімах*

Між коронавірусною хворобою (COVID-19) і патологією печінки існує як прямий, так і зворотний зв'язок. COVID-19 істотно впливає на інші, крім дихальної, системи, і печінка є другим після легень органом, який уражається найчастіше. Наявність патології печінки негативно впливає на перебіг COVID-19, а коронавірусна інфекція, своєю чергою, може зумовити появу нових захворювань цього органа.

### ВЗАЄМОДІЯ SARS-CoV-2 І ПЕЧІНКИ

COVID-19 – це респіраторна інфекція, за якої первинні вогнища ураження зазвичай охоплюють дихальну систему. Для проникнення в тканини SARS-CoV-2 зв'язується з рецепторами ангіотензин-перетворювального ферменту-2 (АПФ-2). Жовчний міхур і жовчовивідні шляхи рясно експресують рецептори АПФ-2, у здорових тканинах печінки їх рівень порівняно нижчий [1]. Через те що рецептори АПФ-2 експресовані не тільки в гепатоцитах і частіше в холангіоцитах, але й в ендотеліальному шарі малих кровоносних судин, відома теорія щодо механізму ураження печінки полягає в тому, що SARS-CoV-2 зв'язується з рецептором АПФ-2, пригнічує активність АПФ-2 і знижує його експресію на клітинній мембрані. Це порушує баланс ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), призводить до опосередкованої ангіотензином-2 вазоконстрикції, спричиняє запалення. Калікреїн-кінінова система, антагоніст РААС, пом'якшує запальні ефекти шляхом зменшення утворення активних форм кисню (АФК) та зниження артеріального тиску. Інтерналізація АПФ-2 через зв'язування з вірусом зміщує цю рівновагу шляхом підвищення рівня брадикініну, який може активувати рецептор брадикініну-2 і посилити запалення, зокрема через цитокиновий шторм [2].

У пацієнтів з патологією печінки під впливом запалення та фіброзних станів збільшується експресія рецепторів АПФ-2 в гепатоцитах і підвищується їх спорідненість до S-білка SARS-CoV-2. Це призводить до загострення запальних процесів у пацієнтів з уже діагностованою патологією печінки та збільшує кількість пов'язаних з COVID-19 ускладнень [1].

Пошкодження холангіоцитів є частішим через рясну експресію рецепторів АПФ-2. Високі рівні  $\gamma$ -глутамілтрансферази знаходять приблизно

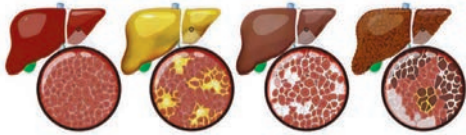
у 24% хворих під час госпіталізації пацієнтів з COVID-19, що свідчить про вірусне ураження жовчного міхура та жовчних шляхів. Дослідження *ex vivo* демонструють вірусне ураження холангіоцитів, що призводить до апоптозу та застою жовчі. Інші дослідження вказують на потенційну дисфункцію печінки, зокрема перевагу підвищення трансаміназ над холестатичними аномаліями в значній кількості пацієнтів з COVID-19. Значно більший ступінь ураження печінки відзначається при тяжких проявах COVID-19 порівняно з легкою формою [1].

Крім можливого прямого ураження печінки через SARS-CoV-2, є інший, спричинений ліками механізм. Порушення функції печінки у хворих на COVID-19 може бути пов'язане з лікуванням комбінацією лопінавір/ритонавір [1].

Унаслідок COVID-19, за даними літератури, можуть виникнути стеатоз і неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), фіброз, склероз, цироз, гострий гепатит з холестазом і автоімунний гепатит, гостра печінкова недостатність, ознаки запалення печінки за даними візуалізаційних методик, гепатомегалія й інші хвороби паренхіми печінки. Рідкісними розладами після COVID-19, що описані в літературі, є автоімунна гемолітична анемія, гостре ураження печінки з кальцифікованим вузликом печінки, тромбоз портальної вени, абсцеси печінки, гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (ГЛГ), асцит і застійна гепатопатія [2].

### СТЕАТОЗ І НАЖХП

НАЖХП, яку тепер називають метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки (МАЖХП), охоплює спектр захворювань, що характеризується надмірним накопиченням жиру в печінці без значного вживання алкоголю чи інших



вторинних причин. НАЖХП визначається стеатозом печінки без ознак гепатоцелюлярного ураження, тоді як неалкогольний стеатогепатит передбачає стеатоз печінки, що супроводжується запаленням і пошкодженням гепатоцитів, яке може прогресувати до фіброзу та цирозу. Термін МАЖХП запропонований для точнішого відображення патогенезу захворювання, при цьому діагноз встановлюється за наявності стеатозу печінки й одного з таких критеріїв: надмірна вага / ожиріння, цукровий діабет 2-го типу й ознаки метаболічної дисрегуляції [2].

У хворих на НАЖХП відзначається фонове малоактивне запалення, котре підтримується активацією зірчастих клітин і продукуванням клітинами Купфера цитокінів, а саме інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ), фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерферону- $\gamma$ , ІЛ-6 і АФК, які призводять до запалення та зрештою фіброзних змін [1].

COVID-19 часто зумовлює синдром системної запальної відповіді й активацію запальних цитокінів, як-от ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-7, моноцитарний хемоатрактант білка-1 (MCP-1), макрофагальний запальний протеїн-1 $\alpha$  та ФНП- $\alpha$ . ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$  суттєво впливають на прогресування запалення в пацієнтів з НАЖХП. Установлено, що ІЛ-6 також спричиняє застій жовчі. Крім того, в помірній кількості хворих на COVID-19 підвищується MCP-1, що загострює гепатостеатоз. Активація ядерного фактора  $\kappa$ B й ІЛ-1 зумовлює активацію клітин Купфера та зміщує гомеостаз у бік прозапального M1-підтипу клітин Купфера. Гіпоксія при тяжкій формі COVID-19 спричиняє вторинне ураження печінки. Це призводить до окисного стресу через реперфузійне пошкодження та підсилює запалення [1].

Підвищена імунна відповідь у таких пацієнтів може зберігатися хронічно, що пояснює повільну тривалість одужання та частоту повторних госпіталізацій. Отже, притаманне НАЖХП низькоактивне запалення посилюється під час гострофазової відповіді на COVID-19, що підкреслює взаємодію двох захворювань на молекулярному рівні [1].

Результати досліджень свідчать про потенційний зв'язок між НАЖХП і тяжкістю перебігу COVID-19. Наявність НАЖХП збільшує ймовірність розвитку тяжкої форми COVID-19 (відносний ризик 1,67; 95% довірчий інтервал 1,32-2,13;  $p < 0,001$ ) [3]. Загалом 23,2% пацієнтів з НАЖХП і 22% пацієнтів без НАЖХП з діагнозом COVID-19 потрапляють до відділення інтенсивної терапії. Потреба у вентиляторній підтримці становила від 5 до 40,5% у когорті НАЖХП і від 3,1 до 20% у групі без НАЖХП. Смерть реєструвалася в 11,5 та 9,4% пацієнтів

у групах НАЖХП і без НАЖХП. Клінічні результати демонстрували тенденцію до погіршення в пацієнтів з COVID-19 і супутньою НАЖХП [1].

Стеатоз і НАЖХП були одними з найчастіше зареєстрованих уражень печінки після COVID-19. Коефіцієнт ризику розвитку НАЖХП після COVID-19 становить 1,33 (95% довірчий інтервал 1,15-1,55;  $p < 0,001$ ). У дослідженні за участю 140 пацієнтів показано, що частіше розвивається НАЖХП (у 105 осіб), рідше – стеатоз (у 35 осіб). Зі 140 пацієнтів 24 мали тяжкий перебіг COVID-19, але летальних випадків не було. Кореляція між тяжкістю інфекції та розвитком стеатозу не була встановлена. Є дослідження, що 37% пацієнтів з COVID-19 мали НАЖХП під час первинної госпіталізації та 55% – під час подальшого спостереження. Цей результат корелював зі змінами ваги пацієнтів під час і після COVID-19 (-6 кг під час, +5 кг після), тому автори припустили, що втрата м'язів під час гострої фази та накопичення жиру в печінці під час хронічної/післягострої фази призводять до НАЖХП у осіб, які одужали від COVID-19 [2].

## ФІБРОЗ, СКЛЕРОЗ І ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

Фіброз печінки виникає внаслідок надмірного накопичення протеїнів позаклітинного матриксу, включно з колагеном, у печінці в результаті хронічного ураження або стійкого запалення. Цироз печінки характеризується наявністю регенеративних вузликів, оточених фіброзними тяжами, і є найпізнішою стадією фіброзу печінки, за якої значні рубці порушують нормальну архітектуру печінки, що призводить до порушення функції печінки. Є дослідження про підвищений ризик фіброзу та цирозу як ускладнення COVID-19. Близько 65% пацієнтів з гострою формою COVID-19 демонстрували аномальний індекс фіброзу-4 (FIB-4), який, можливо, є похідною системного запалення, гепатоцелюлярного пошкодження та тяжкості інфекції. Проте показники FIB-4 могли бути підвищені хибно в гострій фазі на тлі запалення, тому що після одужання спостерігалось зниження індексу. Близько 5% пацієнтів у постковідній фазі мали підвищений рівень FIB-4 без захворювань печінки в анамнезі, тобто причиною змін FIB-4 була COVID-19. За іншими дослідженнями, фіброз, найімовірніше, спричинений наявними супутніми хворобами або лікуванням, а не COVID-19. Пошкодження печінки може відбуватися опосередковано через інші чинники, як-от гіпоксія, зумовлена COVID-19, а не через прямі цитопатичні механізми [2].



## ГЕПАТИТ

Гепатит – це запалення печінки, котре може бути спричинене різними чинниками, як-от віруси, надмірне вживання алкоголю, певні ліки й автоімунні розлади. У літературі описано випадки, коли після перенесеної COVID-19 у пацієнтів реєстрували гепатит з гострим холециститом, автоімунний гепатит, ідентифікований за підвищеним титром антинуклеарних антитіл і антитіл до гладкої мускулатури, гепатит з холестазом. Усі пацієнти мали легку форму COVID-19, яку лікували симптоматично [2].

## ГОСТРА ПЕЧІНКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ

Гостра печінкова недостатність характеризується швидким погіршенням функцій печінки, в тому числі синтетичної, та розвитком печінкової енцефалопатії. Описано випадки коагулопатії та змін психічного стану в осіб з нетяжкою COVID-19 без попереднього захворювання печінки. У цих дослідженнях гостра печінкова недостатність призвела до потреби в трансплантації печінки. Описаний і випадок ГЛГ, ураження печінки та ниркової недостатності у хворого на COVID-19. Було припущено, що гіперактивна імунна відповідь призводить до біліарних склеротичних змін і дисфункції печінки, що, своєю чергою, спричиняє поліорганну недостатність [2].

## ОЗНАКИ ЗАПАЛЕННЯ ПЕЧІНКИ ЗА ДАНИМИ ВІЗУАЛІЗАЦІЙНИХ МЕТОДИК

Запалення печінки – це стан, що характеризується набряком і пошкодженням тканини печінки. У пацієнтів, які перенесли COVID-19 і мають нормальні результати печінкових проб, знаходять запалення печінки на зображеннях за допомогою позитронно-емісійної та магнітно-резонансної томографії. Обстеження, проведені в середньому через 16 днів після виписки, показують, що після COVID-19

пацієнти мали значно вищі стандартизовані значення поглинання порівняно з контрольною групою. Візуалізаційні ознаки запалення печінки виявляють і через 4 місяці після COVID-19 [2].

## ГЕПАТОМЕГАЛІЯ

Гепатомегалія – це фізична знахідка, яка може свідчити про дисфункцію печінки та є неспецифічною ознакою при багатьох захворюваннях. Повідомляється, що збільшення об'єму печінки виникає в 10,4% пацієнтів після інфікування COVID-19 і частіше трапляється в осіб з ожирінням і жінок [2].

## ІНШІ ПАРЕНХІМАТОЗНІ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

Застійна гепатопатія – це захворювання печінки, яке виникає внаслідок тривалого пасивного венозного застою в печінці, зазвичай за правобічної серцевої недостатності. Описано випадки застійної гепатопатії з порушенням функції печінки в пацієнта з дилатаційною кардіоміопатією через 2 тижні після діагностування COVID-19 [2].

Повідомлялося про крововиливи в печінку після інфікування COVID-19. Вважалося, що механізм пошкодження включає ураження ендотеліальних клітин, спричинене поширеним тромбозом судин, що супроводжується мікроангіопатією. Також описано випадки абсцесів печінки з крововиливами [2].

Описаний і випадок ГЛГ після інфікування COVID-19. ГЛГ – це рідкісний, але тяжкий системний запальний синдром, що характеризується надмірною імунною активацією та неконтрольованою проліферацією активованих лімфоцитів і макрофагів. Цей стан призводить до запалення та пошкодження тканин, що вражає декілька органів. Описано випадок холодової автоімунної гемолітичної анемії, що розвинувся через місяць після COVID-19 у пацієнта з гострим холестатичним гепатитом [2].

## ВИСНОВКИ

Між патологією печінки та COVID-19 існує двонаправлений зв'язок. Механізми прямого вірусного ушкодження печінки SARS-CoV-2 зосереджені навколо експресії рецептора АПФ-2 гепатоцитами. Непрямі механізми включають запальну ланку патогенезу COVID-19, побічні ефекти ліків і ускладнення попередніх супутніх захворювань. Поширеними хронічними ускладненнями, котрі виявляють протягом кількох тижнів після інфікування COVID-19, є стеатоз печінки, НАЖХП і фіброз, а ускладнення у вигляді гепатиту спостерігають незабаром після одужання [2].

### Література

1. Moeed A., Larik M.O., Fahim M.A.A., et al. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on coronavirus disease 2019: a systematic review. *World J. Hepatol.* 2024; 16 (8): 1185-1198. doi: 10.4254/wjh.v16.i8.1185.
2. Lebbe A., Aboulwafa A., Bayraktar N., et al. New onset of acute and chronic hepatic diseases post-COVID-19 infection: a systematic review. *Biomedicines.* 2024; 12 (9): 2065. doi: 10.3390/biomedicines12092065.
3. Kurniawan A., Hariyanto T.I. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and COVID-19 outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Narra J.* 2023; 3 (1): e102. doi: 10.52225/narra.v3i1.102.

# ШКОЛА ЦИРОЗУ: НОВЕ ЗАСІДАННЯ ПРО КХПХП – СУЧАСНУ КОНЦЕПЦІЮ КОМПЕНСОВАНОЇ ХРОНІЧНОЇ ПРОСУНУТОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

*Підготувала канд. мед. наук Тетяна Можина*

Чергове засідання Школи цирозу – подія, на яку гепатологи традиційно чекають з особливою увагою, – відбулося 17 квітня та знову зібрало велику кількість фахівців. Цього разу в межах заходу виступили провідні вітчизняні експерти:

**докторка медичних наук, професорка Галина Анатоліївна Соловйова та заслужена лікарка України Наталія Володимирівна Рєпіна.**

Їхня доповідь «Компенсований цироз печінки або концепція компенсованої хронічної просунутої хвороби печінки» допомогла переосмислити звичні клінічні підходи до ведення таких хворих.

Робота школи розпочалася з розгляду непростого **клінічного випадку**, який представила **професорка Г.А. Соловйова**. Головним героєм став пацієнт М., 62 роки, направлений для дообстеження з попереднім діагнозом «хронічна хвороба печінки». Анамнез життя виявився показовим і водночас типовим для сучасної гепатології: пацієнт – пенсіонер, не курить і не вживає алкогольні напої. Водночас понад 30 років має ожиріння, близько 25 років страждає на вторинно інсулінозалежний цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, артеріальну гіпертензію та дисліпідемію, з приводу яких отримує відповідну медикаментозну терапію (бісопролол, симвастатин). Пацієнт має ускладнення ЦД у вигляді хронічної хвороби нирок, що формує високий кардіометаболічний ризик і потенційно прискорює прогресування ураження печінки. Сімейний анамнез також насторожує: мати пацієнта померла від цирозу печінки (ЦП) невстановленого генезу.

Ще 3 роки тому під час періодичного обстеження відзначено незначні відхилення печінкових проб: рівень аспартатамінотрансферази (АСТ) становив 52 Од/л (норма  $\leq 40$  Од/л),  $\gamma$ -глутамілтрансферази – 85 Од/л (норма  $\leq 40$  Од/л), тоді як уміст аланінамінотрансферази (АЛТ), білірубину, альбуміну відповідав референтним значенням. Тоді ж виконано еластографію печінки, яка продемонструвала принципово значно вираженіші зміни: жорсткість печінкової тканини становила 20,1 кПа (показник, що відповідає вираженому фіброзу чи ЦП). Попри це пацієнтові рекомендовано лише динамічне спостереження.

Нині під час обстеження також не відзначали значних змін з боку печінкових проб: рівні трансаміназ залишалися помірно підвищеними без чіткої тенденції до прогресування, показники синтетичної функції печінки (альбумін, міжнародне нормалізоване відношення) відповідали нормі. Проведений розширений скринінг захворювань печінки дав

зможу виключити вірусні гепатити (HBV, HCV), аутоімунні ураження (антинуклеарні, антимітохондріальні, LKM-антитіла негативні) та генетично зумовлену патологію (дефіцит  $\alpha_1$ -антитрипсину). Підтверджено метаболічні зміни у вигляді зростання вмісту тригліцеридів до 110 мг/дл, загального холестерину до 149 мг/дл. Констатовано недостатній контроль ЦД: глікемія натще – 160 мг/дл, HbA1c – 7,3%. Особливу увагу привернуло підвищення вмісту феритину до 460 нг/л (норма  $\approx 30$ -400 нг/л), що, ймовірно, відображає метаболічно-асоційоване запалення.

Подальша інструментальна діагностика додала нових деталей, але не дала однозначної відповіді. За даними ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини відзначено підвищення ехогенності печінки (що могло свідчити про стеатоз), помірну нерівність її поверхні та гіпертрофію каудальної частки (ймовірні ознаки цирозу). Ознак портальної гіпертензії (ПГ) не виявлено: розміри портальної вени в межах норми, селезінкова вена не розширена, колатеральний кровообіг не визначався. Застосування неінвазивних шкал фіброзу також не дало переконливих даних: індекс NAFLD (-0,05) розцінено як невизначений, показник FIB-4 (2,24) також не відповідав критеріям вираженого фіброзу.

Натомість еластографія продемонструвала принципово іншу картину: жорсткість печінки (ЖП) становила 21,3 кПа, що відповідає ЦП, а показник контрольованого параметра затухання (CAP) 325 дБ/м, навпаки, підтверджував виражений стеатоз. Отже, клініцисти отримали суперечливу картину – від «невизначених» даних до ознак сформованого ЦП. Саме тому для уточнення діагнозу проведено транс'югулярну біопсію печінки. Під час гістологічного дослідження біоптатів виявлено, що 30% гепатоцитів мали ознаки макровезикулярного стеатозу (S1), балонної дистрофії та лобулярного

запалення (A2), що відповідає активному стеатогепатиту. Ключовою знахідкою стало підтвердження цирозу – стадія F4. Патоморфологічний діагноз сформовано як «неалкогольний стеатогепатит, S1A2F4».

На підставі комплексного оцінювання клінічних, лабораторних, інструментальних і морфологічних даних встановлено діагноз: компенсований ЦП внаслідок метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки з клінічно незначущою ПГ та низьким ризиком формування варикозно розширених вен.

Пацієнту рекомендовано модифікацію способу життя зі зниженням маси тіла на 7-10%, підвищення фізичної активності, оптимізацію контролю ЦД та консультацію уролога. Зважаючи на активність стеатогепатиту з внутрішньопечінковим холестазом (ВПХ), до плану лікування включили 14-денну парентеральну терапію адеметіоніном (Гептрал®) 500 мг 2 рази на добу внутрішньовенно крапельно з подальшим переходом на пероральне приймання таблетованої форми препарату (500 мг 2 рази на добу) протягом 8 тижнів. З огляду на низький ризик ПГ профілактику варикозних кровотеч не проводили.

Пояснюючи представлений клінічний випадок, **Г.А. Соловйова** підкреслила, що при метаболічно-асоційованому ураженні печінки ключову роль відіграють не лише стеатоз і запалення, а й глибокі порушення внутрішньоклітинного метаболізму гепатоцитів. Саме вони значною мірою визначають прогресування хвороби та є мішенню для патогенетично спрямованої терапії.

Одним з таких механізмів є зниження рівня адеметіоніну, універсального донатора метильних груп, який бере участь у більшості біохімічних процесів у гепатоцитах. Доведено, що при хронічних захворюваннях печінки (ХЗП) та ВПХ його синтез порушується вже на ранніх етапах і прогресивно знижується в міру наростання фіброзу. Дефіцит адеметіоніну призводить до каскаду змін: порушуються процеси

метилування, знижується синтез фосфоліпідів, погіршується плинність клітинних мембран, виснажується антиоксидантний захист через зниження рівня глутатіону (рис. 1). Усе це створює умови для персистенції запалення, ушкодження гепатоцитів і прогресування фіброзу.

У зв'язку із цим застосування S-адеметіоніну (S-AMe) як екзогенного джерела цієї молекули є патогенетично обґрунтованим. Клінічні ефекти S-AMe реалізуються через кілька ключових механізмів: відновлення метилувальних реакцій, стимуляцію синтезу глутатіону, покращення структури клітинних мембран і підтримання детоксикаційної функції печінки.

Водночас дія S-AMe не обмежується лише печінкою. Сприяючи синтезу нейромедіаторів, він впливає й на центральні механізми, зокрема на формування гепатогенної втоми.

Отже, S-AMe має подвійний фокус дії: з одного боку, він сприяє відновленню структури та функції печінки, з другого – покращує загальне самопочуття пацієнтів завдяки впливу на центральні механізми формування гепатогенної втоми. Зазначені особливості визначають місце S-AMe у складі комплексної терапії у хворих на метаболічно-асоційований стеатогепатит і циротичну трансформацію печінки.

Доцільність застосування S-AMe підтверджується даними рандомізованих клінічних досліджень. Наприклад, у рандомізованому, плацебо-контрольованому, подвійно сліпому багаточетровому випробуванні аналізували вплив S-AMe (Гептрал®) на прогноз у пацієнтів з алкогольним ЦП. Доведено, що приймання S-AMe сприяло зниженню частоти досягнення комбінованої кінцевої точки – загальна летальність / кількість трансплантацій печінки – порівняно з групою плацебо: 16% проти 30% відповідно. Хоча міжгрупова різниця не досягла статистичної значущості ( $p=0,077$ ), вона відображає клінічно

### Зниження біосинтезу адеметіоніну при ХЗП відбувається на всіх етапах патологічних змін у печінці

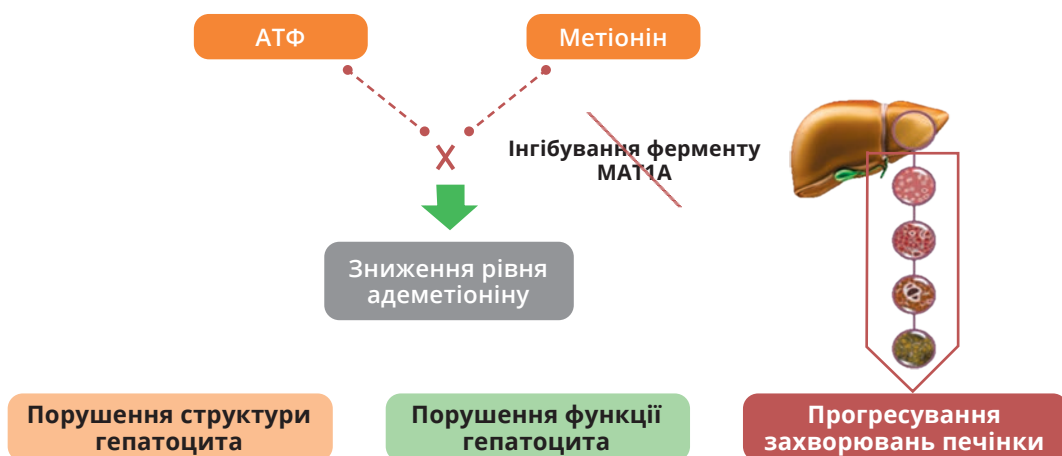


Рис. 1. Роль адеметіоніну в розвитку ХЗП

важливу тенденцію в покращенні прогнозу при застосуванні SAME (Гептрал®). Водночас при вилученні пацієнтів з тяжчим перебігом хвороби (клас С за Чайлдом – П'ю) різниця в досягненні кінцевої точки між пацієнтами, які отримували SAME (Гептрал®) і плацебо, ставала статистично достовірною: 12% проти 29% відповідно ( $p=0,025$ ; рис. 2). У цій підгрупі також зафіксовано достовірне підвищення 2-річної виживаності в пацієнтів, які отримували SAME (Гептрал®), порівняно з плацебо ( $p < 0,05$ ).

Наведені дані свідчать, що застосування SAME (Гептрал®) може позитивно впливати на довгостроковий прогноз у пацієнтів із ЦП, особливо на стадії компенсованого перебігу, та потенційно покращувати виживаність.

Після розбору клінічного випадку експертки перейшли до розгляду **алгоритму стратифікації** таких пацієнтів, який дає змогу своєчасно виявити просунуті стадії хвороби та вплинути на прогноз іще до розвитку декомпенсації.

**Г.А. Соловйова** наголосила, що останніми роками клінічні підходи до ведення пацієнтів із ЦП суттєво оновилися. Це знайшло відображення в провідних міжнародних настановах, зокрема рекомендаціях EASL (2018), консенсусі Baveno VII (2022), оновлених рекомендаціях AASLD (2023), а також у національних клінічних протоколах (2024).

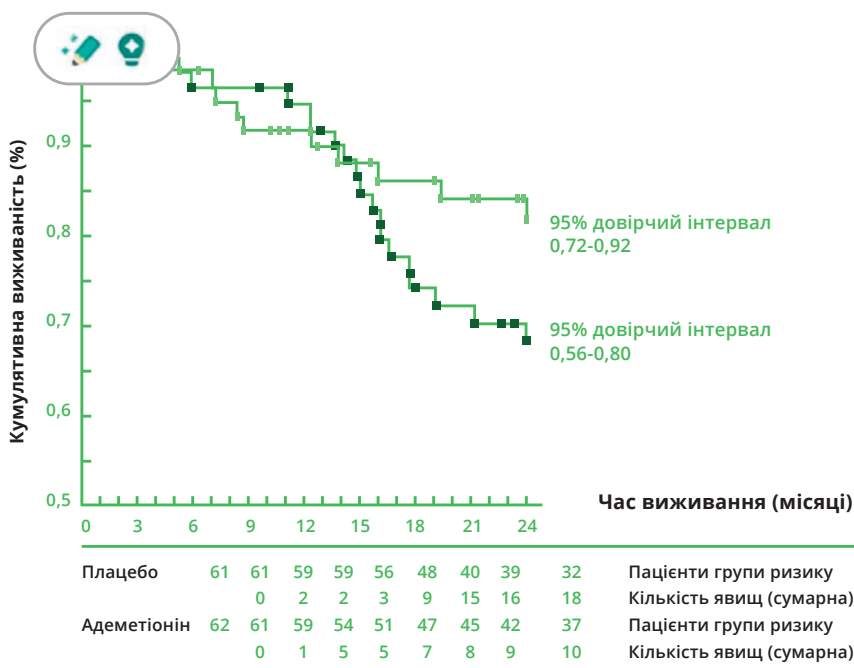
Важливою особливістю є формування нової концепції компенсованої хронічної просунутої хвороби печінки (кХПХП), яка дає змогу відійти від традиційного поділу «є/немає ЦП» та сфокусуватися на більш ранніх стадіях прогресування фіброзу. Також

переосмислено роль ПГ, зокрема запроваджено поняття «клінічно значуща ПГ» (КЗПГ), яка визначає ризик декомпенсації й ускладнень. Саме поєднання цих двох концепцій (кХПХП та КЗПГ) лежить в основі сучасної стратифікації пацієнтів, визначення прогнозу й вибору тактики ведення.

Раніше для оцінювання тяжкості ЦП використовували шкалу Чайлда – Тюркотта – П'ю, яка дає змогу класифікувати пацієнтів за ступенем функціональної недостатності печінки. Однак її можливості щодо точного прогнозування виживаності обмежені. Попри це навіть у межах цієї шкали різниця в прогнозі є принциповою: при сумі балів  $< 5$  середня тривалість життя становить близько 6,4 року, тоді як при  $\geq 12$  вона скорочується до  $\approx 2$  місяців.

Згодом у клінічну практику було впроваджено шкалу MELD, яка ґрунтується на визначенні об'єктивних лабораторних показників (білірубін, креатинін, міжнародне нормалізоване відношення) й дає змогу точніше оцінити ризик короткострокової летальності. За шкалою MELD прогноз 3-місячної виживаності визначають залежно від кількості отриманих балів: при значеннях  $< 10$  летальність становить близько 4%, при 20-29 балах вона зростає до 76%, а при  $\geq 40$  сягає 100%.

Окрім прогностичних шкал, у клінічній практиці використовують неінвазивні індекси для первинної стратифікації фіброзу, зокрема FIB-4, APRI, оцінка фіброзу NAFLD (NFS), розрахунок яких проводять, використовуючи стандартні лабораторні показники (АСТ, АЛТ, тромбоцити, вік пацієнта). У разі отримання невизначених результатів застосовують візуалізаційну діагностику, насамперед еластографію печінки. Найширше використовується транз'єнтна



**Рис. 2. Кумулятивна виживаність хворих на алкогольний ЦП на тлі приймання SAME (Гептрал®) або плацебо (Mato et al., 1999)**

еластографія, котра допомагає кількісно оцінити ЖП та ступінь стеатозу (CAP). Магнітно-резонансна еластографія (МРЕ) забезпечує вищу точність оцінювання фіброзу, однак її застосування обмежене високою вартістю й невеликою доступністю. Додатково застосовуються комбіновані індекси (FAST, MAST, MEFIB), які поєднують лабораторні показники з даними еластографії та дають змогу точніше ідентифікувати пацієнтів з метаболічно-асоційованим стеатогепатитом і значущим фіброзом.

Зазначена поетапна стратегія неінвазивної діагностики чітко відображена в сучасних рекомендаціях. Зокрема, AASLD рекомендує використовувати сироваткові маркери як первинний інструмент скринінгу з подальшим застосуванням еластографії для уточнення стадії хвороби (рис. 3). Такий підхід дає можливість ефективно виключати пацієнтів з низьким ризиком, зменшувати потребу в інвазивних методах і водночас своєчасно виявляти осіб із просунутими стадіями фіброзу.

**Н.В. Репіна** зауважила, що інструментальна діагностика ЦП ґрунтується на поєднаному застосуванні декількох візуалізаційних методів, серед яких ключову роль у щоденній клінічній практиці має УЗД. Саме УЗД є першим і найдоступнішим методом, який дає змогу виявити морфологічні зміни печінки, ознаки ПГ й ускладнення ЦП. Базовий протокол дослідження включає оцінювання за принципом SSOTM (Size, Shape, Outline, Texture, Measurements – розміри, форма, контури, структура та кількісні показники). На ранніх стадіях хвороби зміни можуть бути мінімальними або відсутніми, що обмежує чутливість методу. Водночас у міру прогресування ЦП з'являються характерні сонографічні ознаки: порушення розмірів і співвідношення часток печінки, гепатомегалія на ранніх етапах і подальша атрофія, переважно правої частки, з відносним збільшенням хвостатої частки. Змінюється й форма печінки: характерним

є збільшення кута нижнього краю правої (>75°) та лівої частки (>45°), а також формування тупішого або, навпаки, загостренішого контуру при атрофії. Однією з найспецифічніших ознак є нерівність контуру печінки, що відображає вузлову перебудову паренхіми. Структура паренхіми печінки стає неоднорідною: підвищується ехогенність, з'являється грубозернистість, що відображає фіброз і жирову інфільтрацію. Однак на ранніх стадіях у частини пацієнтів (близько 30%) паренхіма може залишатися візуально незміненою. Додатково оцінюються непрямі ознаки ПГ: сплено-мегалія, розширення портальної та селезінкової вен, наявність колатерального кровообігу, асцит.

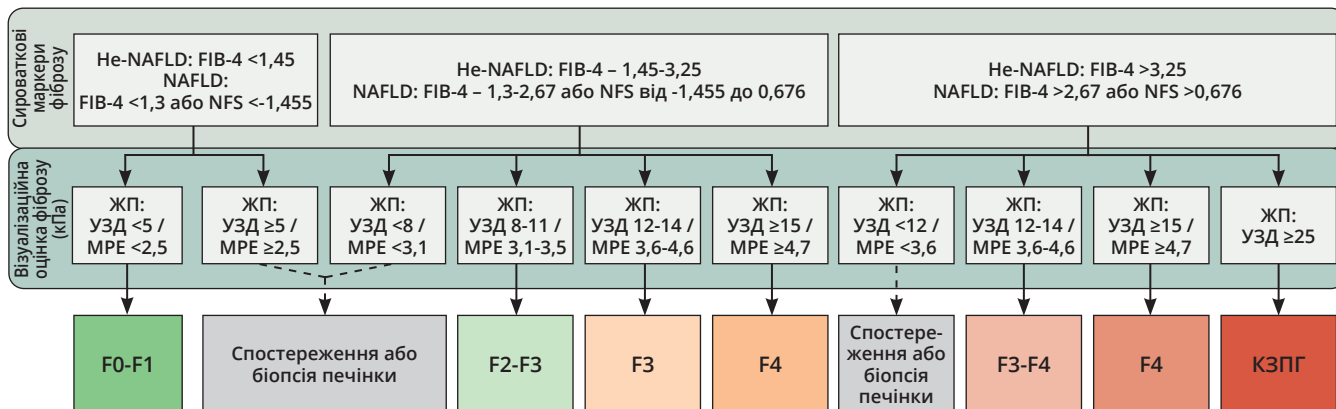
Важливо, що стандартний В-режим УЗД має обмежену точність у ранній діагностиці ЦП, тому його слід розглядати як частину комплексного підходу. Розширений протокол включає доплерографію для оцінювання судинної архітектури, контрастне УЗД (CEUS), а також ультразвукову еластографію, яка допомагає кількісно оцінити ЖП.

Еластографія є ключовим методом неінвазивного оцінювання фіброзу печінки, що дає змогу кількісно визначити жорсткість тканини та стратифікувати ризик прогресування хвороби. Найпоширенішою є транзйентна еластографія, котра забезпечує швидку й відтворювану оцінку (ЖП, кПа) та визначення стеатозу (CAP). Поряд з перевагами (доступність, стандартизованість) вона має деякі обмеження (відсутність візуалізації / зниження точності при ожирінні й асциті).

Еластографія зсувної хвилі дає змогу проводити вимірювання під візуальним контролем у реальному часі, що підвищує точність, але результати значною мірою залежать від оператора. МРЕ є найточнішою, оскільки оцінює великий об'єм тканини, однак обмежена високою вартістю та невеликою доступністю. Відносно новим напрямом є еластографія селезінки для оцінювання ПГ.

Додаткову роль у діагностиці ЦП відіграють томографічні дослідження. Магнітно-резонансна

### Оцінювання стадії фіброзу



**Рис. 3. Алгоритм AASLD неінвазивного оцінювання стадії фіброзу печінки**

Примітка. F0-F4 – стадії фіброзу печінки за шкалою METAVIR.

томографія (МРТ) вважається одним з найінформативніших неінвазивних методів, оскільки дає змогу детально оцінити структуру печінки, виявити регенераторні та диспластичні вузли, кількісно визначити вміст жиру й заліза. Водночас МРЕ забезпечує високоточне оцінювання фіброзу. Комп'ютерна томографія (КТ) є доступним методом для оцінювання ускладнень ЦП, зокрема ПГ, колатерального кровообігу та тромбозів, а також широко використовується в діагностиці гепатоцелюлярної карциноми. Водночас обидва методи мають обмеження: високу вартість (МРТ), променеве навантаження (КТ) та необхідність застосування контрастних речовин.

Важливим напрямом інструментальної діагностики є оцінювання стану судинного русла печінки та портальної системи, оскільки саме вони відображають розвиток ПГ, ключового чинника декомпенсації ЦП. Провідну роль тут відіграє ультразвукова доплерографія (CDUS), котра дає можливість оцінити напрямок, швидкість і характер кровотоку. Основними ознаками ПГ є розширення портальної (>13 мм) і селезінкової (>11 мм) вен, зниження швидкості кровотоку та зміна його фазності. Важливе значення має й аналіз печінкових вен: перехід від трифазного до монофазного кровотоку асоціюється з прогресуванням фіброзу та погіршенням прогнозу. Додатково УЗД допомагає виявити колатерали, асцит і тромбози судин, що впливають на тактику ведення.

Професорка Г.А. Соловійова докладніше зупинялася на сучасній концепції кХПХП, яка принципово змінює підхід до розуміння та ведення пацієнтів з ХЗП. Її суть полягає у відході від традиційного підходу «є/немає ЦП» до іншої моделі, в якій ключовим є не сам факт ЦП, а ступінь фіброзу та його клінічні наслідки. У межах цієї концепції об'єднуються пацієнти з просунутим фіброзом (F3) і компенсованим ЦП (F4), оскільки саме на цьому етапі формується підвищений ризик розвитку ПГ та декомпенсації.

Ключовим елементом стратифікації є визначення КЗПГ, яка є основним предиктором розвитку ускладнень (асцит, кровотечі з варикозно розширених вен, печінкової енцефалопатії). Отже, сучасний підхід фокусується не лише на морфологічній стадії (фіброз), а й на функціональному стані: наявності або відсутності КЗПГ (табл.). Це дає змогу точніше прогнозувати перебіг хвороби й індивідуалізувати тактику ведення пацієнтів.

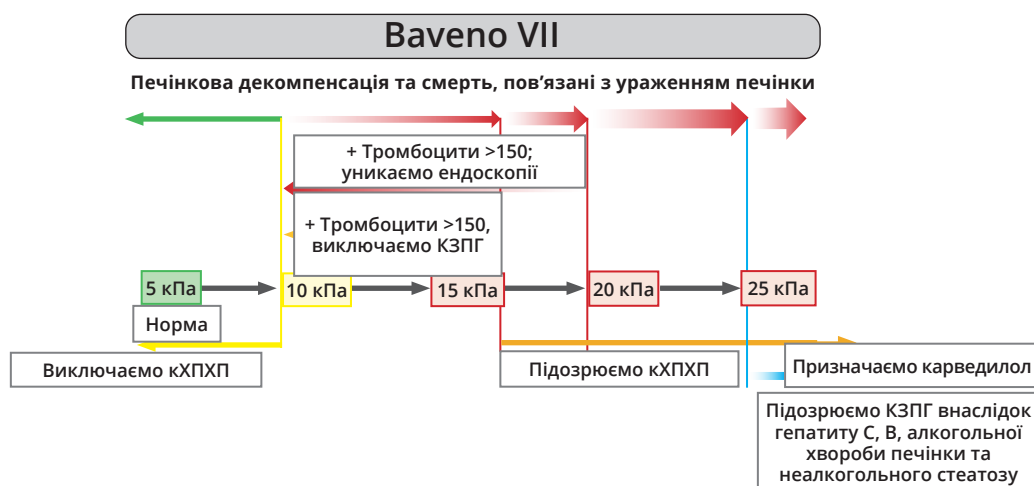
Практичним утіленням концепцій кХПХП та КЗПГ стали рекомендації консенсусу Baveno VII, які суттєво змінили підхід до стратифікації ризику й ведення пацієнтів з ХЗП. Ключовим положенням Baveno VII є можливість неінвазивного оцінювання КЗПГ. Хоча золотим стандартом залишається вимірювання градієнта тиску в печінкових венах, у рутинній практиці достатньо використання неінвазивних маркерів, зокрема показників еластографії печінки в поєднанні з рівнем тромбоцитів.

**ТАБЛИЦЯ. Неінвазивна система діагностики кХПХП та КЗПГ (адаптовано за AASLD, 2023)**

ЖП (кПа)	Тромбоцити	Інтерпретація
<10	-	Немає кХПХП
10-15	-	Можлива кХПХП
15-20	якщо <110×10 <sup>9</sup> /л → КЗПГ	Висока ймовірність кХПХП
20-25	якщо <150×10 <sup>9</sup> /л → КЗПГ	кХПХП
>25	незалежно	КЗПГ підтверджена

Baveno VII пропонує чіткі порогові значення: низькі значення ЖП дають змогу виключити кХПХП, тоді як високі допомагають підтвердити наявність КЗПГ і визначити групу високого ризику декомпенсації (рис. 4).

Це дає змогу перейти від діагностики до дії: в пацієнтів з КЗПГ рекомендовано раннє призначення неселективних β-блокаторів (карведилол) для профілактики декомпенсації (рис. 4).



**Рис. 4. Неінвазивний алгоритм оцінювання кХПХП та КЗПГ за Baveno VII**

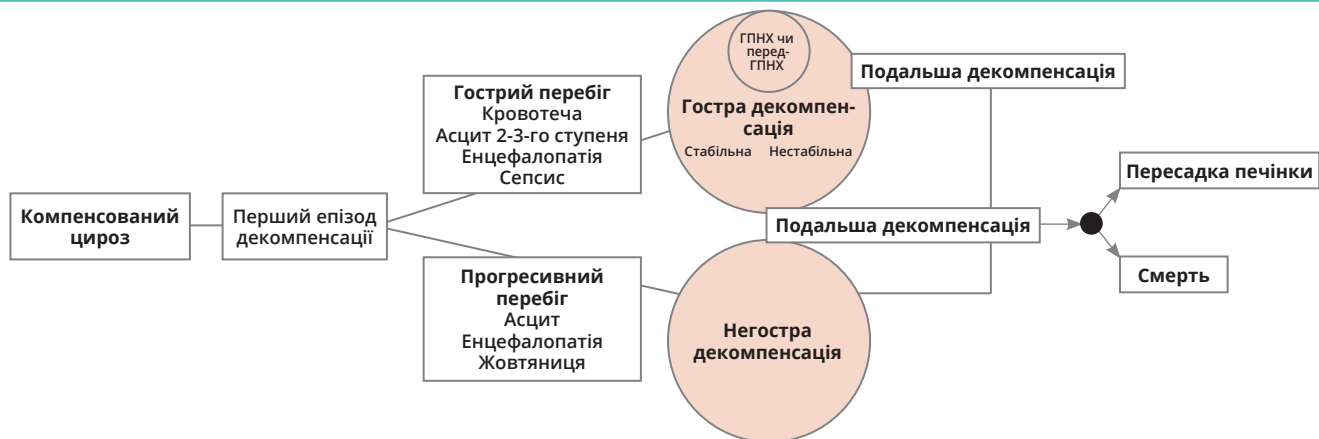


Рис. 5. Нова класифікація декомпенсованого ЦП

Отже, сучасні неінвазивні підходи допомагають не лише діагностувати КХПХП та визначити наявність КЗПГ, а й ідентифікувати пацієнтів з високим ризиком прогресування хвороби та розвитку ускладнень. Саме ці ризики реалізуються в клінічному перебігу ЦП, визначаючи його стадійність і прогноз.

Прогресування хронічного ураження печінки неминуче відображається в зміні клінічних стадій ЦП та розвитку декомпенсації. Традиційно виділяють компенсований і декомпенсований ЦП, однак сучасна класифікація деталізує цей розподіл на послідовні клінічні стадії, які відображають наростання ПГ та ризику ускладнень. Навіть за наявності варикозного розширення вен, за умови відсутності асцити/кровотеч, прогноз залишається відносно сприятливим: медіана виживаності перевищує 12 років. Переломним моментом є розвиток декомпенсації, яка маніфестує появою асцити, варикозної кровотечі або печінкової енцефалопатії. Саме цей етап супроводжується різким погіршенням прогнозу: медіана виживаності знижується до 2 років.

Водночас сучасна класифікація декомпенсованого ЦП розкриває його неоднорідність: виділяють стадію гострої декомпенсації, яка може супроводжуватися розвитком гострої печінкової недостатності на тлі хронічної (ГПНХ) з високою короткостроковою летальністю; розрізняють також повільніший варіант перебігу – негостру декомпенсацію (рис. 5). Перший епізод декомпенсації розглядають як критичну точку, після котрої значно зростає ризик повторних ускладнень і смертності. Подальше прогресування разом з повторними епізодами декомпенсації асоціюється з іще вищою летальністю, що підкреслює необхідність раннього виявлення пацієнтів групи ризику ще на стадії компенсації.

Подальша стратифікація пацієнтів з декомпенсованим цирозом дає змогу виділити групи з різним перебігом і прогнозом. Зокрема, виділяють три клінічні варіанти гострої декомпенсації: перед-ГПНХ (ризик розвитку ГПНХ протягом 90 днів), нестабільну декомпенсацію, що характеризується повторними

госпіталізаціями, та стабільну декомпенсацію, при якій протягом 90 днів не відбувається повторних подій. Найбільшу частку становлять пацієнти зі стабільною декомпенсацією (~58%), тоді як нестабільна декомпенсація та перед-ГПНХ спостерігаються рідше (22 і 20% відповідно).

Прогноз істотно відрізняється залежно від типу гострої декомпенсації: найнижча смертність характерна для стабільної декомпенсації (близько 10% протягом року), водночас у разі нестабільної вона зростає (~20-30%), а в пацієнтів з ГПНХ (особливо високих ступенів) досягає критичних значень, перевищуючи 50-80% упродовж перших місяців.

## КЛЮЧОВІ ПРАКТИЧНІ МЕСЕДЖИ ВІД ЕКСПЕРТОК

Рання діагностика компенсованого ЦП визначає прогноз пацієнта й дає змогу впливати на перебіг хвороби. Сучасна стратегія виявлення таких хворих ґрунтується на неінвазивній діагностиці: одночасному використанні клінічних шкал, сироваткових маркерів і візуалізаційних досліджень, що допомагає точно визначити ризики та мінімізувати потребу в інвазивних утручаннях. Упровадження концепцій КХПХП та КЗПГ змінило підхід до ведення пацієнтів: ключовим є не лише ступінь фіброзу, а й наявність ПГ як предиктора декомпенсації. Саме перехід до декомпенсації є критичною точкою, що супроводжується різким погіршенням виживаності, особливо при розвитку ГПНХ.

У хворих на КХПХП особливо важливим є вплив на патогенетичні механізми ураження печінки. Зниження рівня адеметіоніну при ХЗП та ВПХ асоціюється з прогресуванням ушкодження гепатоцитів і фіброзу. Застосування SAME (Гептрал®) сприяє відновленню метаболічних процесів у печінці, покращенню її функціонального стану та потенційно поліпшує виживаність пацієнтів.



Посилання на трансляцію Школи.

# ЕВОЛЮЦІЯ ПАТОГЕННОГО МІКРОБІОМУ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Королук

У людському організмі та на шкірі проживає близько 100 трильйонів мікробів, що перевищує кількість клітин людини у співвідношенні 1,3:1.

До складу кишкового мікробіому входить понад 1500 видів бактерій, вірусів, архей та еукаріотів, що сприяють різним фізіологічним функціям, зокрема розвитку імунітету, метаболізму поживних речовин і підтриманню загального здоров'я. Порушення мікробіому призводять до запалення й асоціюються з виникненням багатьох захворювань.

Першоджерелом кишкового мікробіому є материнський мікробіом, який передається вертикально впродовж перинатального періоду, визначаючи перших мікробних колонізаторів у немовляти. Передача від матері до дитини є важливим етапом у ранньому періоді життя, що визначає набуття мікробіому та відбувається по-різному в різних частинах тіла. На цей процес впливає безліч факторів, кожен з яких здатний змінювати мікробіом немовляти. Модуляція раннього кишкового мікробіому має суттєвий вплив на показники здоров'я. У цьому огляді розглядатимуться еволюція кишкового мікробіому та концепція патогенного мікробіому.

## ВЕРТИКАЛЬНА ПЕРЕДАЧА МАТЕРИНСЬКОГО МІКРОБІОМУ

### ➤ **Передача плацентарного мікробіому**

Плацента відіграє життєво важливу роль у розвитку плода, відповідає за обмін поживних речовин, кисню та продуктів життєдіяльності між матір'ю та плодом. Традиційно плацента вважалася стерильним середовищем, вільним від мікроорганізмів. Наприклад, у дослідженні з використанням секвенування 18S рРНК не виявлено еукаріотичних сигналів у зразках плаценти жінок з несприятливими наслідками вагітності та здорових контрольних груп.

Проте за останні роки отримано докази, які суперечать догмі про стерильність плаценти. Існує два основні шляхи вертикальної передачі мікроорганізмів через плаценту: 1) гематогенний, коли мікроби перетинають плацентарний бар'єр і колонізують кишківник плода; 2) висхідний, коли мікроби із шийки матки, піхви або інших ділянок тіла піднімаються до матки. Зокрема, в різних органах плода та в плаценті виявлено мікробні сигнали; найпоширенішими були *Lactobacillus* і *Staphylococcus* (Rackaityte et al., 2020). В експерименті *in vitro* підтверджено, що на відміну від зовнішніх забруднень бактерійні антигени *in utero* індукують активацію Т-клітин пам'яті в брижових лімфатичних вузлах

плода (Mishra et al., 2021). Ці висновки натякають на існування життєздатних мікробів *in utero* та їхню здатність сприяти пренатальному розвитку плода.

Для докладнішого вивчення механізмів вертикальної передачі через плаценту потрібні подальші дослідження з використанням суворих асептичних методів і нових технологій для підвищення чутливості аналізу зразків з низьким умістом біомаси.

### ➤ **Передача вагінального мікробіому**

Вважається, що спосіб пологів відіграє вирішальну роль у ранній колонізації кишкового мікробіому. Під час вагінальних пологів новонароджений уперше стикається з вагінальним і кишковим мікробіомом матері. Дослідження показали, що материнський вагінальний мікробіом становив 16,3% від загального кишкового мікробіому немовляти в першу добу, чого не спостерігалось в немовлят, народжених шляхом кесаревого розтину.

Дослідження, котрі вивчали передачу мікробіому під час пологів, дійшли єдиного висновку, що мікробна популяція вагінально народжених дітей демонструє різноманітний мікробіом, який складається з материнських вагінальних і кишкових бактерій з переважанням *Lactobacillus*, *Prevotella*, *Bifidobacterium*, *Parabacteroides* та *Escherichia*. Натомість у немовлят, народжених шляхом кесаревого розтину, виявлено вищу відносну кількість *Klebsiella*, *Clostridia*, *Enterobacter*, *Staphylococcus* та умовно патогенних мікробів, які потрапляють у кишківник зі шкіри матері й лікарняного середовища. Особливе значення в мікробіомі немовляти мають *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*, які сприяють дозріванню імунної системи та відіграють безпосередню роль у розвитку й захисті від патогенних бактерій. У немовлят, народжених шляхом кесаревого розтину, процес набування ключових бактерій затягується до 4 місяців.

Окрім того, у вагінально народжених дітей відрізняється персистенція бактерій. У них переважають *Lactobacillus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium*

*longum* і *Parabacteroides diastonis*, які є кращими колонізаторами кишківника, ніж тимчасові види *Streptococcus salivarius*, *Staphylococcus massiliensis*, *Staphylococcus hominis*, *Veillonella parvula*. Імовірно, вертикально перенесені бактерії краще адаптовані до кишкового середовища, а отже, мають конкурентну перевагу щодо персистенції в мікробіомі немовляти.

### ➤ **Передача мікробіому грудного молока**

Після родових шляхів грудне молоко є другим за поширеністю джерелом мікробів для вагінально народжених немовлят. З кишківника матері мікроби переміщуються до молочної залози; певний вплив під час грудного вигодовування також мають мікроби шкіри та ротової порожнини матері.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендує виключно грудне вигодовування впродовж принаймні перших 6 місяців життя. Немовлята віком 1-6 місяців, які в середньому споживають 670 мл грудного молока на добу, отримують щодня до 700 тисяч бактерій, які колонізують кишківник. Грудне молоко має складний і динамічний склад, який задовольняє харчові потреби немовляти та містить певні біоактивні компоненти, як-от олігосахариди грудного молока (ОГМ), антитіла, імунні клітини, протимікробні білки, цитокини, пептиди та лактоферин, які зміцнюють імунну систему й забезпечують захист. Попередні дослідження показали, що немовлята, які не перебувають на грудному вигодовуванні, мають значно вищий ризик шлунково-кишкових і респіраторних інфекцій, atopії та хронічних захворювань, що підтверджує протимікробні й імунорегуляторні властивості грудного молока та бактерій, які в ньому містяться.

Отже, грудне молоко становить значну частину кишкового мікробіому немовляти впродовж 1-го року життя. Використовуючи аналіз на рівні штамів і метагеномне секвенування, декілька досліджень виявили спільні бактерійні штами між зразками материнського молока чи калу та зразками калу немовлят, зокрема *Bifidobacterium breve* та *Bifidobacterium longum*. Попри невеликі розміри вибірок і відсутність негативних контролів у деяких дослідженнях, узгодженість результатів підтверджує зв'язок між грудним молоком і розвитком кишкового мікробіому немовлят.

У більшому рандомізованому контрольованому дослідженні за участю 107 пар матерів і немовлят виявлено, що бактерійні спільноти грудного молока значуще корелюють з мікробіомом кишківника немовлят упродовж перших 4 місяців життя. Порівняно з немовлятами на штучному вигодовуванні в зразках калу немовлят на грудному вигодовуванні виявляли вищі кількість і різноманітність

біфідобактерій, лактобактерій і стафілококів, які домінували в молоці їхніх матерів. Кількість спільних мікробів і бактерійне різноманіття дозалежно збільшувалися з часткою споживання грудного молока. Також встановлено, що резистом кишкового мікробіому кожної дитини більш схожий на материнський мікробіом, аніж на мікробіом інших жінок.

Це доводить, що грудне молоко підтримує ріст мікроорганізмів у кишківнику немовляти та виступає потенційним місцем передачі мікробів між матерями й немовлятами. Проте дані щодо частки спільних мікробів слід інтерпретувати з обережністю, оскільки поки що не з'ясовано, чи можуть бактерійні спільноти зі зразків калу немовлят походити з інших джерел, аніж грудне молоко. Основним обмеженням проведених досліджень була таксономічна роздільна здатність, яка ідентифікувала бактерії на рівні роду або виду, котрі можуть траплятися на різних ділянках тіла. Крім того, більшість досліджень охоплювали невелику кількість пар «мати – немовля» й обмежене культивування цільових мікробів. Подолати ці обмеження допоможуть подальші дослідження з більшими розмірами вибірки й аналізом на рівні штамів.

### ➤ **Інші потенційні джерела передачі**

Іншими потенційними джерелами вертикальної передачі є ротова порожнина та шкіра матері. Відносна кількість спільних видів у ротовій порожнині та на шкірі становила приблизно 7 і 5% мікробіому немовляти відповідно. Вказані джерела переважали впродовж перших 3 днів життя, але з часом зменшувалися. Отже, це тимчасові колонізатори кишківника; їхню роль у подальшому житті ще належить з'ясувати.

## РОЗВИТОК КИШКОВОГО МІКРОБІОМУ ВІД 0 ДО 6 МІСЯЦІВ

Протягом 24 годин після народження фекальному мікробіому немовляти притаманна значна різноманітність видів унаслідок швидкого припливу нових мікробів з різних джерел. Надалі різноманітність і багатство видів швидко зменшуються внаслідок втрати або заміни непридатних і погано адаптованих мікробів. У першу добу переважають *Clostridium innocuum*, *Streptococcus parasanguinis*, *Prevotella melanionica*, *Alistipes putredinis* і *Haemophilus parainfluenzae*. Така модель указує на стохастичний приплив видів з подальшим устанавленням основного складу видів, які стабільно зберігаються в кишківнику. Результати дослідження 117 зразків калу виявили, що найвищу специфічність до кишківника новонародженого

мають роди *Klebsiella* й *Escherichia*. Прикметно, що ці таксони є факультативними анаеробами, притаманними травному тракту новонароджених, кишківник яких після народження є переважно аеробним.

Упродовж кількох тижнів після народження середовище травного тракту стає анаеробним, що сприяє колонізації облигатних анаеробів: *Bifidobacterium*, *Clostridium* і *Bacteroides*. На цьому етапі основним джерелом харчування немовляти є грудне молоко, що сприяє розмноженню в кишківнику певних мікробів, як-от *Bifidobacterium*, які вибірково метаболізують ОГМ. Це забезпечує *Bifidobacterium* джерелом поживних речовин, недоступним для інших колонізаторів, включно з потенційними патогенами. *Bifidobacterium* та ОГМ діють синергічно, забезпечуючи оптимальний захист немовляти завдяки імуногенній дії, яка запобігає прикріпленню патогенів, пригнічує запалення та сприяє розвитку імунітету. Через 1-2 тижні після народження *Bifidobacterium* є домінувальною бактерією в здорових, вагінально народжених доношених дітей на грудному вигодовуванні.

Однак у віці 4-6 місяців з відлученням від грудей і після додавання твердої їжі до раціону немовляти кількість біфідобактерій знижується. Натомість збільшується кількість *Bacteroides* і *Clostridiales*, що асоціюється зі збільшенням функціональної здатності мікробіому, зокрема розщеплення складних цукрів, крохмалю та біосинтезу вітамінів. Такі зміни пояснюються модифікацією раціону, в якому переважають різні полісахариди, котрі погано перетравлюються незрілою травною системою. Після припинення грудного вигодовування  $\alpha$ -різноманітність і склад кишкового мікробіому немовлят дозрівають до 5 років, поступово набуваючи структури, притаманної дорослим.

Слід зазначити, що склад кишкової мікрофлори має певні географічні особливості. Наприклад, у Китаї домінувальним типом бактерій у немовлят до 3 місяців були протеобактерії, зокрема ентеробактерії. На Заході домінувальними родами кишкового мікробіому були актинобактерії, особливо біфідобактерії, з меншим бактерійним різноманіттям порівняно з немовлятами в країнах, що розвиваються. У Пакистані та Китаї ентеробактерії були присутні протягом перших тижнів життя, тоді як у Швеції їх виявляли аж до 6 місяців. Імовірно, різниця у швидкості засвоєння та профілях кишкового мікробіому зумовлена багатьма чинниками, включно з генетикою господаря, рівнем санітарії, відмінностями мікробного складу піхви та шкіри матерів і вищими показниками вигодовування сумішами в країнах з високим рівнем доходу. Отже, регіональні

особливості зумовлюють індивідуальні особливості складу мікробіому немовлят. У віці 5 років мікробіом дитини практично розвинений і виконує функції «дорослого» мікробіому.

## СКЛАД І ФУНКЦІЇ РОЗВИНЕНОГО МІКРОБІОМУ

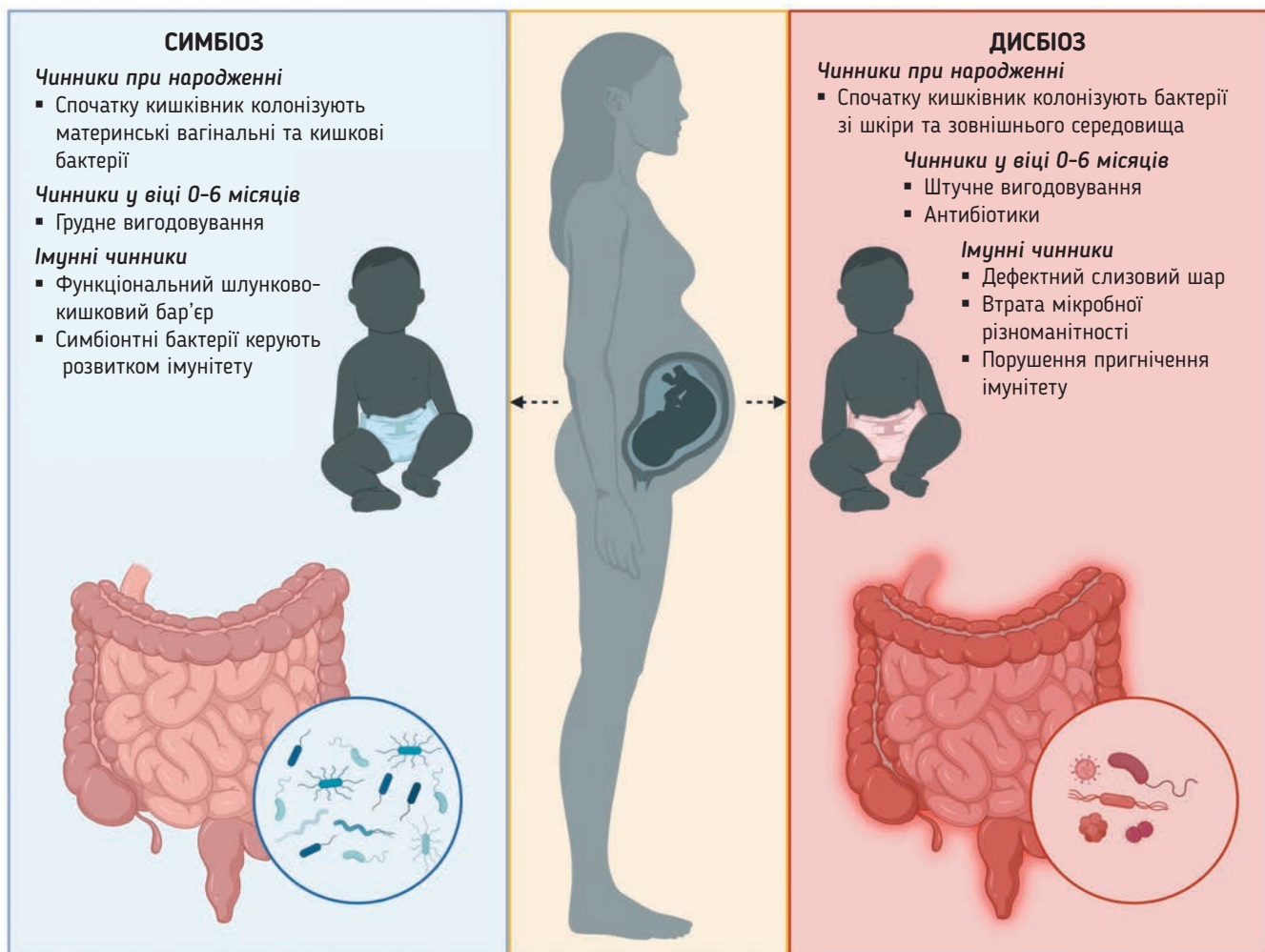
У здорової дорослої людини кишковий мікробіом представлений переважно типами *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* та *Verrucomicrobia*. Кишковий мікробіом дорослої людини містить у 150 разів більший набір генів, аніж геном людини. Завдяки симбіотичній взаємодії зі структурами господаря кишковий мікробіом бере участь у важливих метаболічних та імунологічних процесах: травлення поживних речовин і ліків, синтез вітамінів, імунomodуляція для підтримання гомеостазу (рис.).

Проте специфічний склад кишкового мікробіому в здорових людей доволі варіабельний. Із цього погляду важливо не тільки визначити кількість конкретних видів мікробів, а й розуміти функціональну здатність мікробіому. Загалом здоровий мікробіом демонструє різноманітність, стабільність і здатність до метаболічних функцій. Багатший і різноманітніший мікробіом є стійкішим до зовнішніх загроз і забезпечує підтримання рівноваги. Крім того, здоровий і функціональний мікробіом сприяє конкурентному виключенню, запобігаючи надмірному росту патогенних бактерій.

## МІКРОБІОМ ТА ІМУНІТЕТ ГОСПОДАРЯ

Мікробіом відіграє важливу роль в імунітеті господаря. Початковою лінією захисту є кишковий епітеліальний бар'єр, який через слизовий шар захищає господаря від мікробів у просвіті кишківника. Мікробіом допомагає підтримувати толерантність до корисних коменсальних бактерій, запобігаючи надмірному росту патогенних штамів, а також спонукає імунну систему господаря синтезувати протимікробні білки та стимулювати експресію місцевих імунoglobулінів (Ig), зокрема секреторного IgA.

Також мікробіом сприяє дозріванню вроджених і адаптивних імунних відповідей. Він керує розвитком лімфоїдних тканин та імунних клітин, впливаючи на рух нейтрофілів і поділ Т-клітин, особливо регуляторних Т-клітин (Treg), запобігаючи аномальним запальним реакціям. У здоровому кишківнику клітини вродженого імунітету (макрофаги, дендритні клітини) захоплюють антигени з просвіту кишки та підтримують толерантність, активуючи Treg, а не ініціюючи прозапальний стан. Окрім того,



**Рис. «Нормальний» і «патологічний» мікробіоти**

клітини вродженого імунітету мігрують до лімфоїдних тканин, щоб керувати адаптивними реакціями. У безмікробних мишей з відсутнім бактерійним впливом виявлено порушення розвитку Treg і асоційованої з кишківником лімфоїдної тканини, а також зниження кількості В-клітин, які продукують IgA.

Метаболічні впливи мікробіому також сприяють імунітету. Бактерії допомагають отримати енергію через ферментацію неперетравлених вуглеводів у коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК) – ацетат, пропіонат, бутират. КЛЖК запобігають накопиченню токсичних продуктів життєдіяльності та забезпечують хемозахисні властивості кишкового бар'єра, підтримують гіпоксію, виробляють протимікробні сполуки, сприяють утворенню протизапальних цитокінів, підтримують кишковий бар'єр, сприяючи розвитку Treg і посилюючи вироблення слизу келихоподібними клітинами.

Пошкодження кишкового бар'єра підвищує ризик проникнення бактерій і токсинів у системний кровотік. З іншого боку, вплив транслокації бактерій і токсинів залежить від складу та типів бактерій у кишковому мікробіомі.

## ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАТОГЕННОГО МІКРОБІОМУ

### ➤ **Дисбіоз**

Відхилення від здорового мікробіому зазвичай називають дисбіозом. За іншим визначенням, дисбіоз – це зміни складу та різноманітності кишкового мікробіому, що асоціюються з поганим здоров'ям і хворобою. Дисбіоз порушує імуносупресивну взаємодію між господарем і мікробами, спричиняючи запалення, патогенність і хворобу. За тривалого дисбіозу посилюється ріст патогенних бактерій з факторами вірулентності, знижується кількість регуляторних або корисних бактерій і втрачається бактерійне різноманіття, що порушує імунну відповідь і зумовлює прозапальне середовище (рис.).

За умови дисбіозу змінюються гомеостатичні метаболічні функції бактерій, що порушує слизовий бар'єр. Імовірно, збільшення кількості муколітичних бактерій (*Ruminococcus gnavus*) і зменшення кількості протимікробних пептидів (α-дефензини з клітин Панета) порушують цілісність слизового бар'єра, підвищують ризик запальних захворювань

кишківника (ЗЗК), надмірного росту мікробів і бактерійної транслокації, що додатково змінює імунну відповідь господаря шляхом модуляції прозапальних сигнальних шляхів.

Патобіоти – бактерії, які проявляють патогенні властивості опортуністично, здатні до експресії факторів вірулентності та вивільнення ендотоксинів, котрі діють як ліганди, що зв'язуються з рецепторами клітинної поверхні на вроджених імунних клітинах та ініціюють їх активацію. Активовані імунні клітини підвищують експресію рецепторів розпізнавання образів, які розпізнають мікроби, патогени й молекули, що вивільняються мікробами та запальними клітинами. У поєднанні з недостатньою імуносупресією з боку коменсалів патобіоти порушують регуляцію диференціації Т-клітин, що спричиняє вивільнення прозапальних цитокінів. Утворене запальне середовище призводить до пошкодження тканин господаря, зумовлюючи низку хвороб (табл.).

Для вимірювання й оцінювання дисбіозу запропоновано низку індексів: широкомасштабне профілювання бактерійних маркерів, методи на основі відповідних таксонів, класифікація сусідства, прогнозування випадкового дерева рішень і комбінована  $\alpha\beta$ -відмінність. Серед них найпоширенішими є вимірювання відмінності. А-відмінність описує кількість унікальних таксонів (багатство) та їх розподіл (рівномірність) у мікробній спільноті. В-відмінність оцінює різницю у складі мікробної

спільноти між людьми: наприклад, між здоровими та людьми з певною хворобою. Загалом один показник не враховує широкі концепції дисбіозу та не дає можливості з'ясувати причинно-наслідкові зв'язки між дисбіозом і хворобою.

➤ **Патогенний мікробіом у разі запальних захворювань**

Прикладом запальних захворювань є ЗЗК – хронічні запальні хвороби травного тракту з епізодами рецидивів і ремісії. ЗЗК класифікують на хворобу Крона, якій притаманні трансмуральні зміни й можливість ураження будь-якого відділу травного каналу, та виразковий коліт, обмежений товстою кишкою й поверхневим запаленням. Поширеність ЗЗК зростає в індустріалізованих західних країнах. Приблизно у чверті пацієнтів симптоми виникають у підлітковому та молодому віці. У дітей перебіг хвороби зазвичай агресивніший, що негативно впливає на ріст, розвиток і психосоціальний добробут. Патогенез ЗЗК є багатофакторним; певну роль відіграють взаємодія між генетикою господаря, порушення імунної відповіді, зовнішні впливи та зміни кишкового мікробіому.

Кишковий мікробіом можуть змінювати різні чинники. Значущим зовнішнім чинником є дієта, включно з годуванням від народження через вагомий вплив на склад мікробіому. Наприклад, мікробіом немовлят на штучному вигодовуванні характеризується зниженою різноманітністю

**ТАБЛИЦЯ. Патобіоти та їхні молекулярні медіатори, які асоціюються з хворобами**

Патобіоти	Молекулярні медіатори	Хвороби
Кишкова паличка ( <i>Escherichia coli</i> )	Виробляє ліпополісахариди, які активують сигналізацію toll-подібних рецепторів і запальні каскади з вивільненням інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) епітеліальними клітинами кишківника. Адгезивні інвазивні штами <i>E. coli</i> здатні до експресії молекул клітинної адгезії, які полегшують колонізацію слизової оболонки кишківника, а також факторів вірулентності (пілів 1-го типу, довгих полярних фімбрії). Спричиняють рак шляхом активації Т-хелперів-17 (Th-17), безпосередньо пошкоджують ДНК, індукують синтезу холестерину	ЗЗК, цукровий діабет 2-го типу, жирова хвороба печінки, колоректальний рак
<i>Clostridioides difficile</i>	Муколітичні ферменти: білок клітинної поверхні Cwp84 руйнує слизову оболонку товстої кишки; білок поверхневого шару А активує TLR4-залежні реакції та спричиняє колонізацію. Клостридіальні токсини А та В стимулюють продукцію запальних хемокінів і цитокінів, приплив нейтрофілів, пошкодження щільних контактів, секрецію рідини та загибель епітеліальних клітин	Псевдомембранозний коліт
Ентеротоксигенний <i>Bacteroides fragilis</i>	Індукує активацію перетворювача сигналу товстої кишки й активатора транскрипції-3; коліт характеризується реакцією Th-17. Індукує спермінооксидазу, що посилює утворення активних форм кисню та пошкодження ДНК	Колоректальний рак
<i>Helicobacter pylori</i>	Індукує спермінооксидазу, що посилює утворення активних форм кисню та пошкодження ДНК. Цитотоксини VacA та CagA, введені в клітину господаря, активують онкогенні шляхи передачі сигналів. Зміни мікробної флори від атрофічного гастриту до кишкової метаплазії та дисплазії підвищують канцерогенний потенціал бактерійних штамів та утворення канцерогенних N-нітрозосполук	Виразкова хвороба, гастрит, рак шлунка
<i>Enterococcus faecalis</i>	Інокуляція штаму <i>E. faecium</i> ATCC 19434 у мишей з дефіцитом ІЛ-10 посилювала експресію запальних цитокінів (фактор некрозу пухлин- $\alpha$ , ІЛ-1b, ІЛ-6, ІЛ-17a, ІЛ-12b)	Виразковий коліт
<i>Proteus mirabilis</i>	Штами <i>P. mirabilis</i> демонстрували бактерійну адгезію, інвазію та підвищене вироблення прозапальних цитокінів ІЛ-18 та ІЛ-1 $\alpha$ , а також некроз клітин. Індукують прозапальні шляхи, включно із сигналізацією рецепторів, подібних до нуклеотидозв'язувального олігомеризаційного домену, сигналізацією Jak-STAT і MAPK	Хвороба Крона

та багатством бактерій, що асоціюється із запаленням. Західний тип дієти, що містить мало харчових волокон і більшу кількість тваринних жирів, солі та цукру, індукує мікробіом, який посилює запалення. Натомість рослинні дієти асоціюються з продуцентами КЛЖК та меншою кількістю патогенних бактерій. Виявлено кореляцію між кількістю певних видів бактерій і прозапальною дієтою. Два дослідження виявили зв'язок між ЗЗК та споживанням продуктів з високим умістом цукру.

Додатковим зовнішнім чинником є вплив антибіотиків, які призводять до втрати корисних для здоров'я бактерій і зниження експресії факторів захисту, що підвищує сприйнятливість до інфекцій. Наслідком застосування антибіотиків є посилене утворення запальних цитокінів, зміна чутливості до інсуліну, модуляція метаболізму КЛЖК та жовчних кислот. Установлено зв'язок між впливом антибіотиків у дитинстві та виникненням ЗЗК. Використання антибіотиків матір'ю під час вагітності та їхній вплив після народження підвищують ризик дуже раннього початку ЗЗК. Застосування антибіотиків у немовлят з малою масою тіла для гестаційного віку показало збільшення кількості патогенних видів, пов'язаних з «дисбіотичним» мікробіомом. Окрім впливу антибіотиків на недоношених і дітей з малою масою тіла для гестаційного віку, інші фактори раннього життя, включно з кесаревим розтинном і вигодовуванням сумішами, збільшують ризик астми, атопії, ожиріння, цукрового діабету 2-го типу, некротичного ентероколіту та сепсису.

Для визначення патогенних характеристик мікробіому запальних захворювань проведено багато досліджень. Більшість з них виявили зниження  $\alpha$ -різноманітності в осіб із хворобою Крона порівняно з виразковим колітом і здоровими людьми групи контролю. За результатами систематичного огляду, проведеного R. Pittayanon і співавт. (2020), найхарактернішими ознаками ЗЗК були зменшення кількості виду *Faecalibacterium prausnitzii* та збільшення кількості *Enterobacteriaceae*. *F. prausnitzii* продукують КЛЖК; метаболомні дослідження продемонстрували зниження КЛЖК у травному тракті осіб із ЗЗК.

Окрім того, продуценти КЛЖК (*F. prausnitzii*, *Roseburia hominis*) знижують рівень прозапальних цитокінів (інтерлейкін-12 (ІЛ-12), інтерферон- $\gamma$ ), а також збільшують рівень протизапальних цитокінів, зокрема ІЛ-10. Отже, знижена кількість бактерій, що продукують КЛЖК, може бути маркером патогенного мікробіому. Ентеробактерії (*E. coli*, *Shigella*) є факультативними анаеробами, кількість яких зростає під час запалення через obligatні анаероби, що може бути пов'язано з оксидативним стресом. Ці бактерії виробляють ліпополісахариди, патоген-асоційований молекулярний патерн, який активує

сигналізацію toll-подібних рецепторів і подальший запальний каскад. Наприклад, у разі колонізації ендотоксичним кишковим мікробіомом з високою часткою ентеробактерій (включно з *E. coli*) та низькою часткою бактероїдів у мишей виникав коліт. Є повідомлення про асоціацію ЗЗК з патогенними штамами *E. coli*, зокрема адгезивно-інвазивними *E. coli*, що мають фактори вірулентності та здатні індукувати експресію молекул клітинної адгезії. Хоча *E. coli* вважається частиною нормального мікробіому травного тракту, патогенні форми та непропорційна кількість *E. coli* вказують на патогенний мікробіом.

Застереження полягає в тому, що більшість досліджень мікробіому при ЗЗК є поперечними або короткотривалими лонгітюдними (1 рік). Тому причинно-наслідкові зв'язки між мікробіомом і ЗЗК важко визначити. Крім того, мікробіом травного тракту не є однорідним, а ЗЗК є гетерогенною хворобою, і результати досліджень для осіб з легким перебігом можуть бути недійсними для пацієнтів з помірним або тяжким перебігом хвороби.

### ➤ Патогенний мікробіом у дітей

Вік є вагомим чинником, який слід урахувати, оцінюючи вплив мікробіому на виникнення хвороб. Як указувалося вище, з 5-річного віку кишковий мікробіом загалом подібний за складом і різноманітністю до мікробіому дорослих. Проте деякі дослідження повідомляють про відмінності в мікробному складі між дітьми молодшого віку та підлітками, що свідчить про постійний розвиток мікробіому. Крім того, дослідження мікробіому дітей із ЗЗК, які раніше не отримували лікування, виявили зниження кількості певних видів бактерій, а не збільшення кількості патогенів. Це підкреслює, що принаймні в дітей патогенний мікробіом може характеризуватися втратою фізіологічних функцій. Систематичний огляд профілів кишкового мікробіому дітей із ЗЗК повідомляв про зниження  $\alpha$ - та  $\beta$ -різноманітності, на відміну від здорових людей групи контролю. Наприклад, у дітей із ЗЗК виявлено вищу кількість ентерококів, але меншу кількість *Anaerostipes*, *Blautia*, *Coprococcus*, *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Ruminococcus* і *Lachnospira* (Zhuang X. et al., 2021). Схожі дані отримано в дорослих із ЗЗК; отже, ймовірно, умови для виникнення ЗЗК у дорослих можуть установлюватися в дитинстві.

Дослідження зв'язків між мікробіомом і тяжкістю хвороби або її наслідками встановило, що пацієнти з більшою кількістю протеобактерій мали більше ускладнень і частіше потребували агресивного лікування або хірургічного втручання. Кількість протеобактерій також корелювала з вищою кількістю ускладнень хвороби Крона та відсутністю загоєння слизової оболонки. Цікаво, що до типу

*Proteobacteria* відносять *E. coli*, але поки що неможливо визначити, що саме впливає на несприятливі результати: приналежність до типу *Proteobacteria* чи певні види протеобактерій (Olbjørn S. et al., 2019).

Стосовно досліджень щодо зв'язку між дисбіозом, активністю хвороби та відповіддю на лікування в дітей установлено позитивну кореляцію між дисбіозом і активністю хвороби. Цікаво, що кількість продуцентів сірководню (*Fusobacterium*, *Prevotella*, *Streptococcus*) збільшувалася при запаленні. Сірководень може пошкоджувати кишковий епітелій і впливати на взаємодію мікробіому, слизу та біоплівки. Отже, продуценти сірководню можуть вважатися ознакою патогенного мікробіому. Окремі дослідження не виявили зв'язку між профілем мікробіому й активністю хвороби. Інші дослідження повідомляли, що при лікуванні бактерійні профілі та дисбіоз залишаються, але підкреслювали важливість урахування типу терапії та/або успіх лікування. Зокрема, було виявлено, що мікробний склад і різноманітність збільшилися в пацієнтів, які відповіли на терапію 6-тижневим курсом моноклональних антитіл проти фактора некрозу пухлин- $\alpha$ . Інші дослідження виявили специфічні зміни *Eubacterium* і *Bifidobacterium*, що асоціювалися зі сприятливою відповіддю на лікування. Дослідження мікробіому ротової порожнини також виявило зв'язок між видами бактерій і відповіддю на лікування. Імовірно, аналіз мікробіому може потенційно допомогти в оцінюванні та лікуванні ЗЗК.

Іншим нюансом є те, що сам мікробіом може спричиняти дисбіоз. Суть цієї гіпотези полягає в тому, що симбіонтні бактерії здатні еволюювати в патобіонтні бактерії під певним селективним тиском, що можливо завдяки швидкому репродуктивному циклу прокаріотів. Наприклад, у людському мікробіомі за 5 днів відбувається приблизно така сама кількість репродуктивних подій, як у всій людській популяції за останні 66 мільйонів років.

Нещодавно з'явилася концепція інженерії мікробіому, яка охоплює стратегії первинної профілактики, як-от навчання щодо наслідків кесаревого розтину, використання антибіотиків під час вагітності або після перетискання пуповини для обмеження впливу на плід і впровадження ініціативи ВООЗ

«Лікарня, доброзичлива до дитини». Сучасні методи вторинної профілактики передбачають приймання пре- та пробіотиків матір'ю під час вагітності й новонародженим після народження, трансплантацію фекального мікробіому та фагову терапію. Наразі літературні дані щодо інженерії мікробіому новонароджених доволі обмежені, але концептуально створюється можливість для сприяння розвитку надійного мікробіому та запобігання довгостроковим патологіям, що асоціюються з його порушеннями.

## ВИСНОВКИ

Розуміння здорового та патологічного мікробіому тільки починається. Термін «дисбіоз» часто використовується для опису хвороботворного або «патогенного» мікробіому. Проте поняття дисбіозу залишається неточним через значну варіабельність між здоровими та хворими особами, а також мінливість асоційованих захворювань. Загалом дисбіоз можна розглядати як мікробіом зі зниженими або відсутніми нормальними фізіологічними функціями, що спричиняє запалення через пригнічення імунітету. У цьому сенсі дисбіоз може призводити до маніфестації хвороби, що робить його патогенним. Фактори впливу, що зумовлюють патогенний мікробіом, потенційно діють іще до народження.

Важливість для здоров'я немовляти вертикального перенесення бактерій від матері добре визначена та підкреслює значущість раннього розвитку мікробіому. Вплив антибіотиків і вибір їжі від народження та протягом усього життя мають чіткий і вимірюваний вплив на зміну мікробіому, спричиняючи дисбіоз.

Загалом мікробіом і його взаємодія з макроорганізмом є складною й дуже мінливою екосистемою. Проте дослідження мікробіому та його дисбіотичного потенціалу (тобто функціональної, запальної та протизапальної здатності) відкриває можливість для прогнозування, діагностики, лікування й потенційного запобігання запальним хворобам. Це вказує на критичний напрям для подальших досліджень і нових утручань у маніпуляції мікробіомом для покращення здоров'я людини.

### Література

Wong P.Y., Yip C., Lemberg D.A., Day A.S., Leach S.T. Evolution of a pathogenic microbiome. *J. Clin. Med.* 2023 Nov 20; 12 (22): 7184. doi: 10.3390/jcm12227184.



Ігор Миколайович СКРИПНИК, доктор медичних наук,  
професор, президент ГО «Українська гастроентерологічна асоціація»,  
проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти,  
професор кафедри внутрішньої медицини № 1 Полтавського державного медичного університету

## СМЕКТА ПРИ ДІАРЕЙНОМУ СИНДРОМІ: ДЕ ЗАКІНЧУЮТЬСЯ УЯВЛЕННЯ ТА ПОЧИНАЮТЬСЯ ФАКТИ

Знайома назва препарату рідко змушує замислюватися, зазвичай вона одразу викликає просту асоціацію: наприклад, Смекта – це засіб від діареї, сорбент, щось добре відоме та зрозуміле.

Саме тому навколо відомих засобів накопичуються не лише знання, а й сталі уявлення: про простоту механізму дії, «дитячий» профіль застосування чи виключно симптоматичний ефект. Частина з них має під собою підґрунтя, частина є спрощенням, а деякі вже не відповідають сучасним доказам.

Спробуємо розібратися, де закінчується звичне сприйняття й починається доказова реальність: що є міфом, а що – підтвердженим фактом.

### ТИПОВЕ СПРИЙНЯТТЯ

*Смекта – це звичайний синтетичний засіб від діареї*

**Факти.** На перший погляд може здатися, що активна речовина препарату Смекта – діосмектит – має синтетичне походження. Насправді це природний алюмосилікат, різновид ретельно очищеної глини, придатної до медичного застосування [1]. Сама назва відображає природне походження

препарату, адже його структура сформована з найпоширеніших елементів земної кори: кремнію й алюмінію.

Специфічною особливістю діосмектиту є його будова: він складається з мікроскопічних, чітко впорядкованих шарів, які нагадують тонкі пластинки, складені одна на одну (рис. 1). Ці шари організовані за принципом сандвіча: шар алюмінію (або октаедричний шар) розташований між двома шарами кремнію (тетраедричні шари) [17].

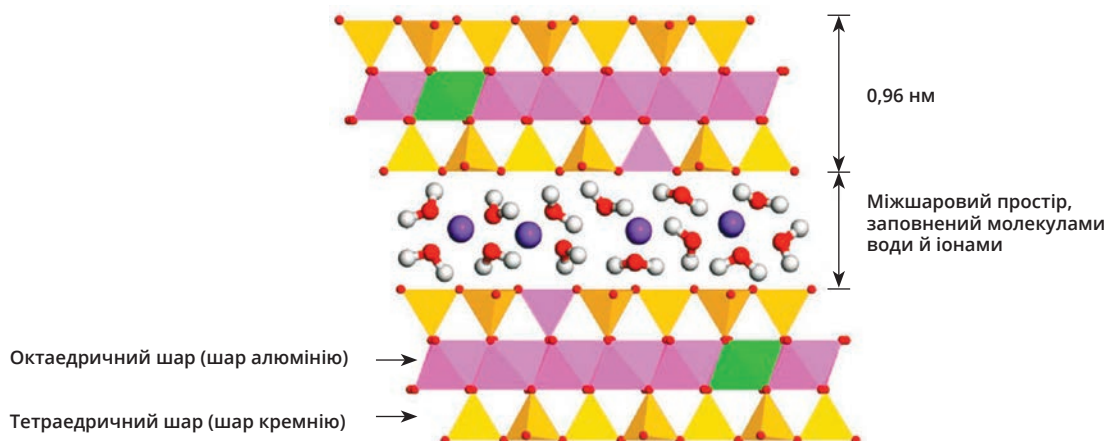


Рис. 1. Будова діосмектиту (Смекта) [17]

Проте клінічно значущою є не лише структура препарату Сметта, а і його поведінка в кишківнику. Потрапляючи в рідке середовище, діосмектит активно накопичує воду між своїми шарами, які буквально «розходяться», збільшуючись в об'ємі в кілька разів. Унаслідок цього діосмектит (Сметта) перетворюється на м'яку гелеподібну масу з великою площею поверхні, котра рівномірно покриває слизову оболонку. Завдяки таким особливостям діосмектит взаємодіє з вірусами, бактеріями, токсинами, адсорбує їх, а також створює захисний бар'єр, який обмежує контакт патогенів з ентероцитами та сприяє відновленню слизового шару.

**ЗВИЧНЕ УЯВЛЕННЯ**

*Сметта діє як звичайний сорбент, який просто зв'язує та виводить токсини*

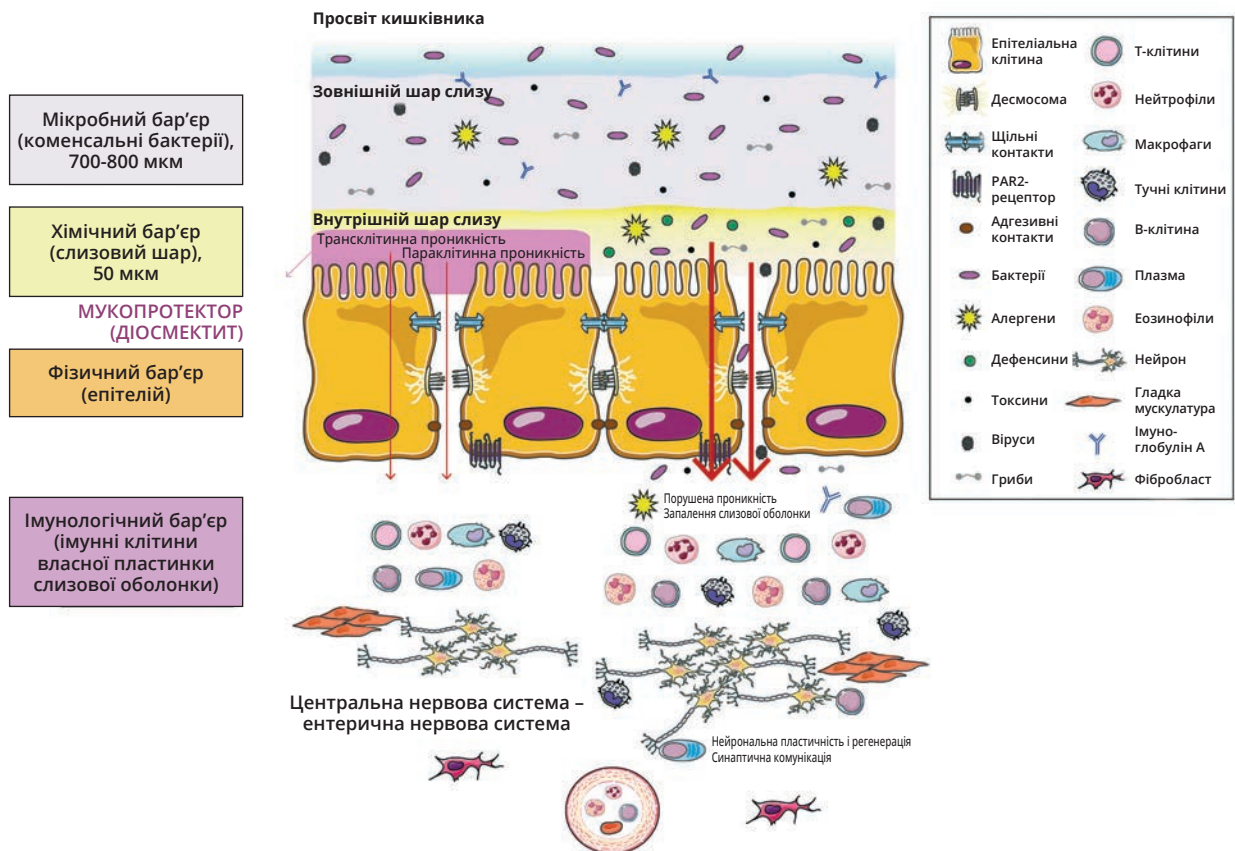
**Факти.** Одним з найвивченіших механізмів дії діосмектиту є ентеросорбція, тобто здатність зв'язувати в просвіті кишківника різноманітні речовини, зокрема вірусні частинки, бактерії, їхні токсини та різні прозапальні молекули [8, 17]. Завдяки своїй шаруватій структурі та великій активній площі поверхні діосмектит ефективно фіксує ці патогени й молекули, обмежуючи їхній контакт зі слизовою оболонкою та сприяючи виведенню з організму. Водночас Сметта здатна

адсорбувати воду й газу, що додатково впливає на консистенцію вмісту кишківника та сприяє зменшенню симптомів діареї.

Однак дія діосмектиту не обмежується лише типовою ентеросорбцією. Слизову оболонку кишківника можна порівняти з багаторівневою системою захисту, що включає слизовий, епітеліальний та імунний бар'єри (рис. 2).

Діосмектит впливає одразу на декілька із цих рівнів: він підвищує товщину та стабільність слизового шару, збільшує вміст муцину та зменшує його руйнування шляхом адсорбції ентеротоксинів, які ушкоджують келихоподібні клітини [8, 17]. Сметта сприяє зміцненню бар'єрної функції епітелію та відновленню його проникності, яка порушується під дією прозапальних цитокінів. Ці ефекти супроводжуються зниженням активності запальної відповіді завдяки зменшенню синтезу прозапальних цитокінів [6]. У результаті зменшується секреція рідини й електролітів, яка характерна для запалення, і відновлюється функціональний стан слизової оболонки.

Сметта поєднує ентеросорбційні, мукопротекторні та цитопротекторні властивості, реалізуючи ці ефекти на кількох рівнях: у просвіті кишківника, слизовому шарі та на рівні епітеліального бар'єра, що виходить за межі класичного уявлення про ентеросорбент.



**Рис. 2.** Багаторівнева система захисту слизової оболонки кишківника та потенційні точки впливу діосмектиту [2]

## ПОШИРЕНЕ УЯВЛЕННЯ

*Діосмектит має обмежені показання для застосування та використовується лише при гострій інфекційній діарейі*

**Факти.** Основним показанням до застосування діосмектиту дійсно є гостра інфекційна діарея [1]. Саме для цієї клінічної ситуації сформована найпереконливіша доказова база, що включає рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) та метааналізи, які підтверджують його ефективність як доповнення до пероральної регідраційної терапії (ПРТ). Зокрема, рекомендації ESPGHAN розглядають діосмектит як один з можливих ад'ювантних засобів за гострої інфекційної діареї в дітей [9].

Водночас діарея є клінічним синдромом, який може виникати при різних патологічних станах, включно з вірусними, бактеріальними та паразитарними інфекціями, харчовими інтоксикаціями, побічною дією деяких медикаментів, харчовою непереносимістю, целіакією, синдромом подразненого кишківника, запальними хворобами кишківника, іншими функціональними й органічними порушеннями травного тракту (рис. 3). У більшості цих випадків виникнення діареї зумовлено порушенням бар'єрної функції слизової оболонки, змінами секреції та запальною відповіддю [7]. Саме ці патогенетичні механізми є мішенню для дії діосмектиту. Завдяки універсальності механізму дії – впливу на слизовий бар'єр, адсорбції патогенів і токсинів, зменшенню запальної відповіді – ефекти препарату

Смекта не залежать від етіології діарейного синдрому. Тому в реальній клінічній практиці застосування діосмектиту не обмежується лише інфекційною діареєю. Смекта використовується як симптоматичний засіб за різних станів, що супроводжуються прискореним пасажом кишкового вмісту. Численні дослідження доводять ефективність діосмектиту при синдромі подразненого кишківника з переважанням діареї [2, 5], запальних захворюваннях кишківника [10] й інших патологіях [6].

Отже, хоча інструкція визначає гостру діарею як основне показання, патогенетичні механізми та накопичений клінічний досвід обґрунтовують застосування діосмектиту як симптоматичного засобу при широкому спектрі станів, що супроводжуються діарейним синдромом.

## ПОШИРЕНЕ УЯВЛЕННЯ

*Діосмектит децю покращує стан пацієнтів з діареєю, але суттєво не змінює її перебіг*

**Факти.** Хоча Смекта не замінює базову терапію гострої діареї (ПРТ), її результативність має клінічно значущий вплив на перебіг хвороби. Найпереконливіші дані наведено в систематичному огляді, заснованому на ретельному аналізі даних 18 досліджень (n=2616). Доведено, що додавання смектиту до ПРТ забезпечує скорочення тривалості діареї в дітей у середньому на 24,38 години (95% довірчий інтервал (ДІ) від -30,91 до -17,85), підвищує ймовірність клінічного одужання до 3-ї доби більш

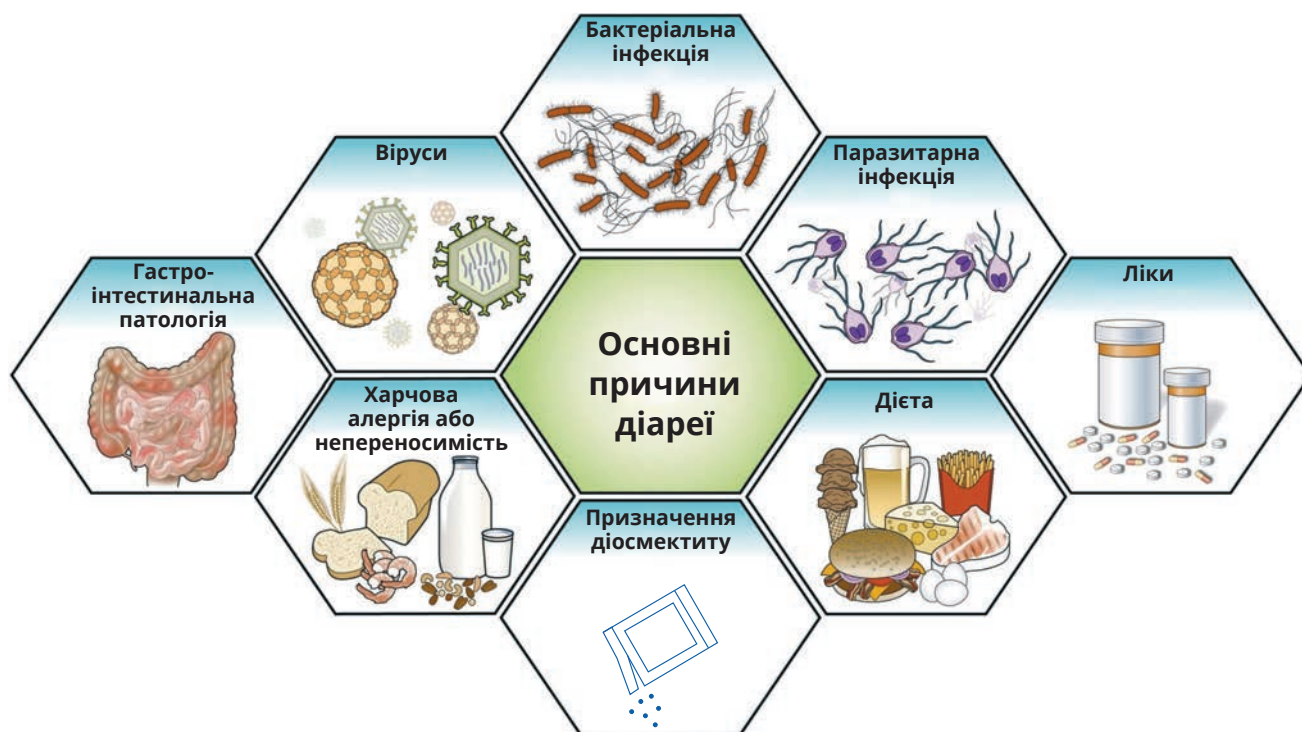
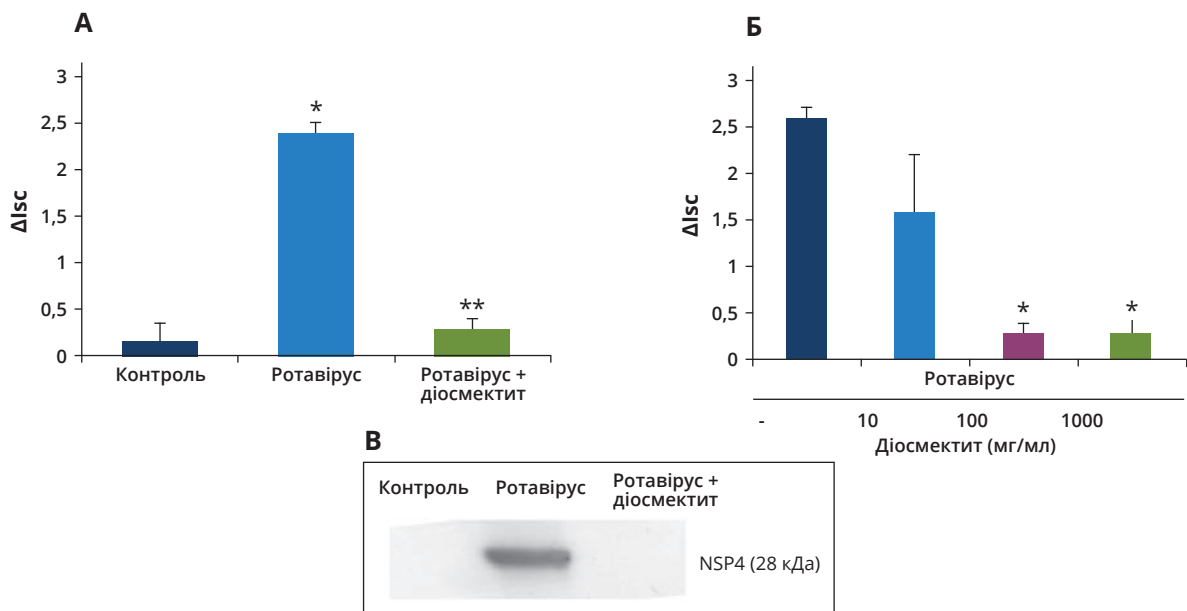


Рис. 3. Основні причини виникнення діарейного синдрому та сфери можливого застосування діосмектиту [7]



**Рис. 4. Діосмектит пригнічує ентеротоксичний ефект, індукований ротавірусом [3]:**  
**А – максимальний вплив ротавірусу на Isc (\* p <0,05 порівняно з контролем, \*\* p <0,05 порівняно з ротавірусом);**  
**Б – діосмектит пригнічує ентеротоксичний вплив ротавірусу на Isc у дозозалежний спосіб (\* p <0,05 порівняно з ротавірусом);**  
**В – попередня обробка діосмектитом істотно знижує експресію NSP4**

*Примітка. Isc – струм короткого замикання (показник секреції іонів, що відображає інтенсивність діареї).*

ніж удвічі (відносний ризик 2,10; 95% ДІ 1,30-3,39), зменшує об'єм випорожнень (середня різниця (СР) -11,37 г/кг за 72 години; 95% ДІ від -21,94 до -0,79) і, ймовірно, сприяє зменшенню частоти випорожнень (СР -1,33; 95% ДІ від -2,28 до -0,38) [14].

Подібні дані отримано в інших РКД. Незважаючи на те що вони проведені в різних популяціях, мали різні дизайни та різну етіологію діарейного синдрому, в них отримано однакові результати щодо ефективності діосмектиту. Автори цих РКД одностайно стверджують, що приймання діосмектиту забезпечує достовірне скорочення тривалості діареї порівняно з плацебо: 54 проти 73 годин відповідно (p=0,001) [12], 43,3 проти 84,7 години (p <0,005) [18], а також порівняно з відсутністю його приймання: 42,3 проти 61,8 години (p <0,05) [13]. Крім того, застосування діосмектиту разом з ПРТ асоціюється з достовірно нижчою частотою розвитку затяжної діареї (>7 днів) порівняно із застосуванням лише ПРТ: 10,8 проти 18,1% [8].

### ПОШИРЕНЕ УЯВЛЕННЯ

*Діосмектит є ефективним за бактеріальної діареї, проте вірусні частинки занадто малі, тому препарат не здатен їх зв'язувати, а отже, буде неефективним за діареї вірусного генезу*

**Факти.** З теоретичного погляду таке уявлення видається логічним: віруси значно менші за бактерії,

тому може здаватися, що ентеросорбент не здатен ефективно з ними взаємодіяти. Однак механізм дії діосмектиту не обмежується лише механічним зв'язуванням частинок за принципом їхнього розміру. Завдяки шаруватій структурі з великою активною поверхнею він взаємодіє не лише з мікроорганізмами, а й з їхніми токсинами, білками й іншими молекулами, що визначають патогенез діареї [1].

Наприклад, за ротавірусної інфекції ключову роль у розвитку водянистої діареї відіграє вірусний білок NSP4, який запускає хлоридну секрецію та втрату води в просвіт кишківника. Експериментальні дані на моделі людських ентероцитів показали: діосмектит знижує експресію білка NSP4, зменшує оксидативний стрес і пригнічує хлоридну секрецію, що супроводжується зниженням показника Isc (струм короткого замикання, що характеризує іонний транспорт, який корелює з вираженістю діареї) [3]. Отже, Смекта впливає безпосередньо на механізми формування секреторної діареї. Водночас доведено, що діосмектит здатен взаємодіяти з вірусними частинками в просвіті кишківника, зменшуючи їхній контакт із клітинами та знижуючи вірусне навантаження, особливо на ранніх етапах інфекції [3].

Відповідно, при ротавірусній діареї діосмектит не лише демонструє симптоматичний ефект, а й має патогенетичний вплив – від обмеження взаємодії вірусу з ентероцитами до пригнічення NSP4-опосередкованої секреції та клітинного ушкодження.

## ПОШИРЕНЕ УЯВЛЕННЯ

Незважаючи на доведену ефективність діосмектиту при інфекційній діарейі, він навряд чи здатний впливати на SARS-CoV-2-індуковану діарею

**Факти.** Виникнення діарейі при коронавірусній хворобі (COVID-19) зумовлене чітко визначеними патогенетичними механізмами та є неспецифічним симптомом. Доведено, що вірус SARS-CoV-2 проникає в ентероцити через рецептори ACE2, провокуючи розвиток секреторної діарейі в 39,6-50% хворих [15, 16]. Вірус і його spike-білок індукують кальцієзалежну секрецію хлоридів, що призводить до втрати води в просвіт кишківника. Водночас вірус швидко підвищує рівень оксидативного стресу: вміст реактивних форм кисню зростає у 2,5-3 рази вже через 15 хвилин після контакту з патогеном. За своїм механізмом дії вплив SARS-CoV-2 на кишківник подібний до дії ентеротоксинів.

Діосмектит здатний впливати саме на ці ключові ланки патогенезу. В експериментальних дослідженнях у культурі тканин продемонстровано, що він взаємодіє з вірусом або його spike-білком, знижуючи SARS-CoV-2-індуковану гіперсекрецію хлоридів і рівень оксидативного стресу (рис. 5) [15, 16].

Цей ефект доповнюється ще одним важливим механізмом: діосмектит здатен зв'язувати spike-білок SARS-CoV-2 і самі вірусні частинки, перешкоджаючи їхній взаємодії з ACE2-рецепторами ентероцитів, а також пригнічує активацію NF- $\kappa$ B та зменшує синтез прозапальних медіаторів [15, 16].

Отже, при COVID-19-асоційованій діарейі діосмектит діє не лише як класичний ентеросорбент. Він впливає на ключові патогенетичні механізми SARS-CoV-2-індукованої діарейі: зменшує контакт вірусу з ентероцитами, пригнічує секреторну відповідь і оксидативний стрес.

## ПОШИРЕНЕ УЯВЛЕННЯ

Смекта застосовується переважно в педіатрії, в дорослих ефективність препарату не досліджувалася та не доведена

**Факти.** Це уявлення має історичне підґрунтя, оскільки дійсно значна частина ранніх досліджень діосмектиту була проведена в педіатричній популяції. Водночас сучасна доказова база також містить дані як РКД, так і реальної клінічної практики, що підтверджують ефективність препарату в дорослих пацієнтів [2, 4, 6, 11].

Наприклад, у багатоцентровому РКД, в якому взяли участь дорослі пацієнти з гострою водянистою діареєю, доведено, що застосування діосмектиту достовірно скорочує час до одужання: медіана часу до одужання в групі діосмектиту становила 53,8 години, в групі плацебо – 69,0 години ( $p=0,029$ ). Крім того, більша частка дорослих пацієнтів досягла одужання вже в перші 48-72 години лікування, що підтверджує клінічну значущість препарату Смекта в цієї популяції [11].

Дані реальної клінічної практики узгоджуються з результатами РКД. У великому огляді, заснованому на аналізі даних 1558 дітей і 743 дорослих, продемонстровано високу ефективність діосмектиту як у педіатричній, так і в дорослій популяції [4]. Зокрема, діосмектит забезпечував швидке покращення стану дорослих, яке відбувалося протягом перших кількох днів терапії: в 75% пацієнтів – уже на 3-4-й день лікування (рис. 6). У дорослих пацієнтів із хронічно рецидивною діареєю застосування діосмектиту супроводжувалося клінічно значущими змінами: середня частота випорожнень зменшувалася з 5,9 до 2,1 на добу, а консистенція калу нормалізувалася з типу 6-7 до типу 3-4 за Бристольською шкалою [4]. Висока ефективність препарату підтверджується й суб'єктивною оцінкою лікарів: 100% «дорослих» гастроентерологів оцінили

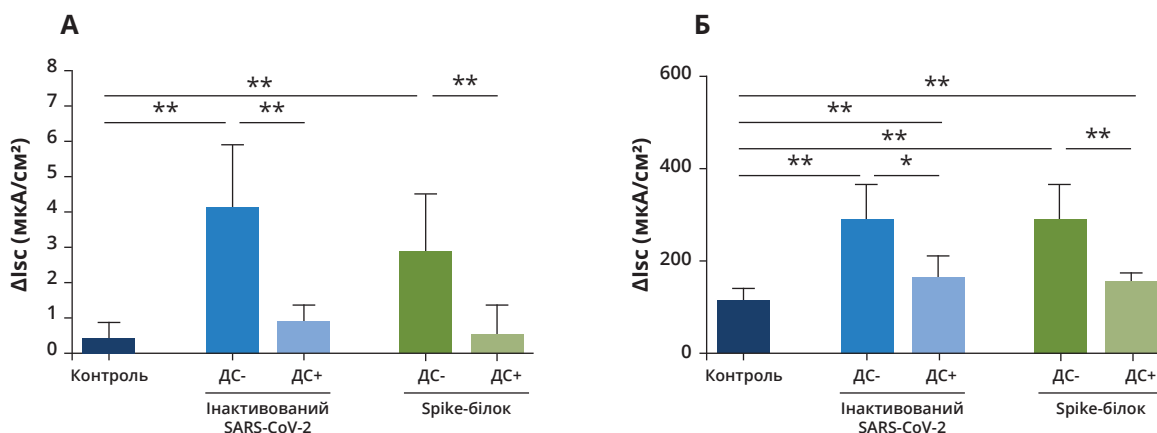


Рис. 5. Діосмектит (ДС) знижує SARS-CoV-2-індуковану секрецію хлоридів (А) та оксидативний стрес (Б) [16]

# ЛІКУВАННЯ ДІАРЕЇ, ЩО ПРАЦЮЄ НА ПОВНУ

**1** ЗУПИНЯЄ  
ДІАРЕЮ<sup>1</sup>

**2** ЕФЕКТИВНИЙ  
СОРБЕНТ<sup>1</sup>

**3** ОБВОЛІКАЄ  
СЛИЗОВУ ШКТ<sup>1</sup>



Завітайте на сайт!

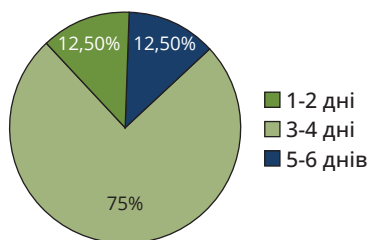
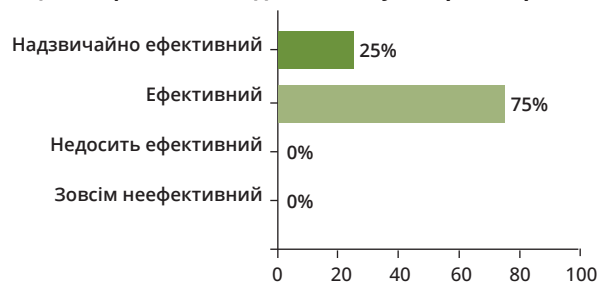
[www.smecta.ua](http://www.smecta.ua)

ОРИГІНАЛЬНИЙ  
ЛІКАРСЬКИЙ  
ЗАСІБ

## ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я.

Смекта® Ваніль. Склад: 1 пакетик містить діосмектиту (смектиту діоктаедричного) 3 г; Фармакотерапевтична група. Протидіарейні препарати, що застосовуються при інфекційно-запальних захворюваннях кишечника. Ентеросорбенти. Упаковка По 3,76 г порошку у пакетуку; по 10, 12 або 30 пакетиків у картонній коробці. Категорія відпуску. Без рецепта. Реєстраційне посвідчення: РП № UA/10103/01/01. Повну інформацію дивіться в інструкції для медичного застосування препарату. Якщо Вам стало відомо про підозрювану побічну реакцію у зв'язку із застосуванням лікарських засобів, будь-ласка зверніться до компанії: ТОВ «Майолі Україна»: вул. Б. Хмельницького, 52, оф. 109, м. Київ, тел.: 044 237 70 75 або електронною адресою: info@mayoly.com Затверджено до друку: квітень 2026 р. SMECTA VAN -04/2026

1. Інструкція з медичного застосування лікарського засобу СМЕКТА® Ваніль.

**А****Швидкість настання терапевтичного ефекту****Б****Оцінка ефективності діосмектиту гастроентерологами****Рис. 6. Клінічна ефективність діосмектиту в дорослих пацієнтів:****швидкість настання терапевтичного ефекту (А) й оцінка його ефективності гастроентерологами (Б) [4]**

діосмектит як ефективний або дуже ефективний засіб у клінічній практиці (рис. 6).

Смекта має переконливу доказову базу ефективності та безпеки застосування як у педіатрії, так і в дорослих. Це дає змогу розглядати діосмектит як універсальний засіб, ефективність якого не обмежується віком пацієнта.

**ПОШИРЕНЕ УЯВЛЕННЯ**

*Смекта – це добре знайомий препарат, який давно зайняв своє місце в терапії діареї*

**Факти.** Смекта є оригінальним препаратом французького походження на основі діосмектиту – природного алюмосилікату з унікальною шаруватою структурою. Препарат застосовується в клінічній практиці понад 50 років і протягом цього часу переконливо довів стійкий профіль ефективності та безпеки. Однак його тривала історія не означає завершеності знань. Сучасні дослідження продовжують

поглиблювати розуміння механізмів дії діосмектиту та розширювати уявлення про його застосування при різних формах діарейного синдрому.

**ВИСНОВКИ**

Уявлення про діосмектит як про «простий сорбент» не відображає повноти його клінічного потенціалу. Сучасні дослідження доводять, що властивості препарату Смекта виходять за межі ентеросорбції й охоплюють ключові патогенетичні механізми діареї: від взаємодії з патогенами до відновлення бар'єрної функції слизової оболонки та зниження запальної відповіді.

Накопичена доказова база підтверджує, що застосування діосмектиту (Смекта) має клінічно значущий вплив на перебіг діарейного синдрому, скорочуючи його тривалість і зменшуючи вираженість симптомів. Ці ефекти відтворюються в різних клінічних ситуаціях, не залежать від віку пацієнта й етіології хвороби.

**Література**

1. Інструкція до препарату Смекта [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://tabletki.ua/uk/Смекта-ваніль/35923>.
2. Alonso-Cotoner C., Abril-Gil M., Albert-Bayo M., et al. The role of purported mucoprotectants in dealing with irritable bowel syndrome, functional diarrhea, and other chronic diarrheal disorders in adults. *Advances in Therapy*. 2021; 38 (5): 2054-2076. doi: 10.1007/s12325-021-01676-z.
3. Buccigrossi V., Russo C., Guarino A., et al. Mechanisms of antidiarrheal effects by diosmectite in human intestinal cells. *Gut Pathogens*. 2017; 9: 23. doi: 10.1186/s13099-017-0172-2.
4. Carnevali I. Real-world evidence on a diosmectite-based medical device: safety and efficacy outcome from pediatricians and gastroenterologists. *The Journal of Clinical Medicine*. 2025; 12 (1). doi: 10.52338/tjocm.2025.5013.
5. Chang F.Y., Lu C.L., Chen C.Y., et al. Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007; 22 (12): 2266-2272. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.04895.x.
6. Da Silva K., Guilly S., Thirion F., et al. Long-term diosmectite use does not alter the gut microbiota in adults with chronic diarrhea. *BMC Microbiology*. 2022; 22 (1): 54. doi: 10.1186/s12866-022-02464-7.
7. Diarrhea. AGA GI Patient Center. 2026. Available at: <https://patient.gastro.org/diarrhea>.
8. Dupont C., Vernisse B. Anti-diarrheal effects of diosmectite in the treatment of acute diarrhea in children: a review. *Paediatric Drugs*. 2009; 11 (2): 89-99. doi: 10.2165/00148581-200911020-00001.
9. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2014; 59 (1): 132-152. doi: 10.1097/MPG.0000000000000375.
10. Jiang X.L., Wang H.H., Cui H.F. Combined diosmectite and mesalazine treatment for mild-to-moderate ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Medical Science Monitor*. 2015; 21: 163-170. doi: 10.12659/MSM.891400.
11. Khediri F., Mrad A.I., Azzouz M., et al. Efficacy of diosmectite (smecta) in the treatment of acute watery diarrhoea in adults: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *Gastroenterology Research and Practice*. 2011; 2011: 783196. doi: 10.1155/2011/783196.
12. Madkour A.A., Madina E.M., El-Azzouni O.E., et al. Smectite in acute diarrhea in children: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1993; 17 (2): 176-181. doi: 10.1097/00005176-199308000-00008.
13. Narkeviciute I., Rudzvieciene O., Leviniene G., et al. Management of Lithuanian children's acute diarrhea with Gastrolit solution and dioctahedral smectite. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2002; 14 (4): 419-424. doi: 10.1097/00042737-200204000-00015.
14. Pérez-Gaxiola G., Cuello-García C.A., Florez I.D., et al. Smectite for acute infectious diarrhoea in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018; 4 (4): CD011526. doi: 10.1002/14651858.
15. Poeta M., Cioffi V., Buccigrossi V., et al. Diosmectite inhibits the interaction between SARS-CoV-2 and human enterocytes by trapping viral particles, thereby preventing NF-kappaB activation and CXCL10 secretion. *Scientific Reports*. 2021; 11 (1): 21725. doi: 10.1038/s41598-021-01217-2.
16. Poeta M., Cioffi V., Buccigrossi V., et al. SARS-CoV-2 causes secretory diarrhea with an enterotoxin-like mechanism, which is reduced by diosmectite. *Heliyon*. 2022; 8 (8): e10246. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e10246.
17. Tishin A.N., Krut U.A., Tishina O.M., et al. Physico-chemical properties of montmorillonite clays and their application in clinical practice (review). *Research result: pharmacology and clinical pharmacology*. 2017; 3 (2): 119-128. doi: 10.18413/2313-8971-2017-3-2-119-128.
18. Vivatvakin B., Jongpipatvanich S., Harikul S., et al. Control study of oral rehydration solution (ORS)/ORS+dioctahedral smectite in hospitalized Thai infants with acute secretory diarrhea. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 1992; 23 (3): 414-419.

# ДОЗУВАННЯ, ТРИВАЛІСТЬ І ТЕРМІНИ ПОЧАТКУ ЗАСТОСУВАННЯ УДХК ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ХОЛЕЛІТІАЗУ ПІСЛЯ МЕТАБОЛІЧНО-БАРІАТРИЧНОГО ВТРУЧАННЯ: ОГЛЯД ДАНИХ ЛІТЕРАТУРИ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Ожиріння є глобальною проблемою громадського здоров'я, поширеність якої продовжує зростати; воно асоціюється із численними коморбідними станами, що суттєво впливають на якість і тривалість життя пацієнтів [1, 2].

У зв'язку із цим метаболічно-баріатричні втручання (МБВ) стали найбільш ефективними та довготривалими методами значного зниження маси тіла, котрі водночас дають змогу покращити перебіг захворювань, асоційованих з ожирінням (цукрового діабету 2-го типу, артеріальної гіпертензії). Водночас досягнення оптимального клінічного результату після МБВ не позбавлене труднощів і ризику розвитку післяопераційних ускладнень [2-8].

Одним з найчастіших і клінічно значущих ускладнень є холелітіаз (утворення жовчних конкрементів – ЖКМ). Швидка та виражена втрата маси тіла після МБВ суттєво змінює метаболізм жовчі, що призводить до перенасичення її холестерином і порушення моторики жовчного міхура, які є ключовими механізмами утворення ЖКМ [4]. Холелітіаз після МБВ може спричиняти розвиток гострого холециститу, холангіту та біліарного панкреатиту, що потребує додаткових медичних утручань і навіть проведення холецистектомії. Ці ускладнення не лише погіршують відновлення пацієнтів після операції, а й створюють значне економічне навантаження на систему охорони здоров'я [8, 9].

Урсодезоксихолева кислота (УДХК), гідрофільна вторинна жовчна кислота, використовується як профілактична стратегія зниження ризику холелітіазу після МБВ [4]. Механізм її профілактичної дії щодо післяопераційного холелітіазу пов'язаний зі здатністю зменшувати насичення жовчі холестерином, покращувати сольобілізацію холестерину шляхом формування рідкокристалічних структур, поліпшувати скорочення жовчного міхура [1, 8, 10, 11]. Впливаючи на ці патофізіологічні механізми, УДХК запобігає утворенню нових ЖКМ, мінімізує ускладнення та потребу в додаткових хірургічних утручаннях, що робить її важливим компонентом терапії [8, 9, 12].

Метою цього огляду стали систематизація, опис і порівняння режимів дозування, тривалості й термінів початку терапії УДХК, описаних у літературі для профілактики холелітіазу після різних типів МБВ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

### □ Дизайн дослідження

Цей структурований огляд проведено відповідно до методологічних рекомендацій Joanna Briggs Institute щодо виконання подібних оглядових робіт і вимог PRISMA Extension for Scoping Reviews щодо представлення результатів.

В основу дослідження покладено таке запитання: які режими дозування, тривалість застосування та терміни початку терапії УДХК використовуються для профілактики холелітіазу після різних типів МБВ? За допомогою стратегії PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome – популяція, втручання, порівняння, результат) визначили критерії залучення: пацієнти віком  $\geq 18$  років, які перенесли МБВ (шунтування шлунка, рукавна гастректомія (РГ), шунтування шлунка за Roux-en-Y (RYGB), бандажування) та приймали УДХК у післяопераційному періоді. В огляд включали рандомізовані клінічні дослідження (РКД) та нерандомізовані клінічні дослідження (НКД), проспективні/ретроспективні когортні дослідження, дослідження типу «випадок –

контроль», систематичні огляди з метааналізом або без нього, в яких повідомляли щонайменше один з таких показників: дозування, тривалість лікування / термін початку терапії УДХК.

Відбір досліджень проводили у два етапи за участю трьох незалежних рецензентів. На першому етапі виконували скринінг назв і анотацій, на другому проводили повнотекстовий аналіз потенційно релевантних статей. Отримані дані узагальнювали та представляли у вигляді описових таблиць. З огляду на дизайн роботи (структурований огляд) проведення кількісного метааналізу не передбачалося.

## РЕЗУЛЬТАТИ

### □ *Описова характеристика включених досліджень*

Після ретельного відбору публікацій із 638 знайдених статей відібрано 10 публікацій, які відповідали критеріям включення. Ці статті були опубліковані протягом 2014-2023 рр., причому більшість (60%) з них – протягом останніх п'яти років (2019-2023 рр.), що свідчить про щораз більший інтерес до профілактики холелітазу МБВ за допомогою УДХК. Проаналізовані випробування мали різний дизайн: 2 з них були РКД [10, 14], 1 – НКД [15], 3 – когортними випробуваннями (2 ретроспективні [3, 16], 1 проспективне [17]). До огляду ввійшли 3 систематичні огляди / метааналізи [11, 18, 19], 1 фармакоекономічне дослідження, засноване на даних РКД [20].

Розмір вибірки в первинних дослідженнях варіювався від 108 [3] до 2629 пацієнтів [17]. Метааналізи, згідно з особливостями свого дизайну, узагальнювали дані ще більших популяцій: кількість пацієнтів сягала 2767 осіб [19]. У більшості досліджень переважали жінки: їхня частка коливалася в межах 60-80%. Середній вік учасників становив 30-40 років, а середній доопераційний індекс маси тіла (ІМТ) стабільно перевищував 40 кг/м<sup>2</sup>, що відповідає типовій популяції пацієнтів, яким виконують МБВ.

Стосовно протоколів застосування УДХК: найчастіше використовували дози 300-600 мг на добу, хоча в окремих дослідженнях оцінювали вищі дози – 900-1200 мг на добу. Зазвичай частота приймання препарату становила 1-2 рази на добу. Типова тривалість терапії становила 6 місяців, хоча деякі дослідження продовжували лікування до 12 місяців. Початок профілактичного застосування УДХК у всіх роботах припадав на післяопераційний період: препарат призначали відразу після операції або через 30 днів після хірургічного втручання. Моніторинг утворення ЖKM здійснювали переважно за допомогою ультразвукового дослідження органів черевної порожнини що 3 місяці – щорічно протягом періоду спостереження.

Первинні дослідження та метааналізи довели, що профілактичне застосування УДХК істотно знижує частоту розвитку холелітазу після МБВ. Частота виникнення холелітазу на тлі приймання УДХК коливалася в межах 1,4-10,8%, тоді як у групах контролю / плацебо / без лікування вона становила 25,5-40%.

Окрім зниження частоти утворення ЖKM, метааналізи й фармакоекономічне РКД відзначили зменшення частоти симптоматичного холелітазу та потреби в холецистектомії. Профіль безпеки УДХК був сприятливим: зареєстровані побічні ефекти виникали рідко, переважно мали легкий гастроінтестинальний характер і лише зрідка призводили до припинення терапії.

## ОБГОВОРЕННЯ

### □ *Дозування УДХК: ефективність або прихильність до лікування*

Добові дози УДХК істотно варіювалися, однак найчастіше становили 500-600 мг на добу [3, 10, 14, 17]; в 1 дослідженні препарат призначали в дозі 300 мг на добу [15].

Цікавий аспект відзначений у дослідженні Soupraye та співавт. (2017), у якому порівнювали ефективність режиму приймання УДХК 500 мг 1 раз на добу з 250 мг 2 рази на добу після RYGB [16]. Установлено, що дворазове приймання УДХК по 250 мг

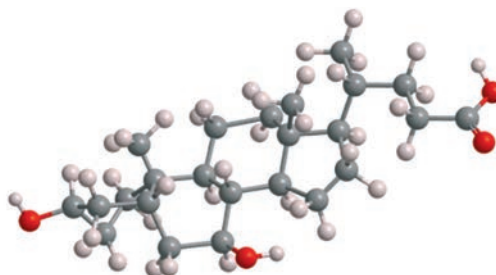
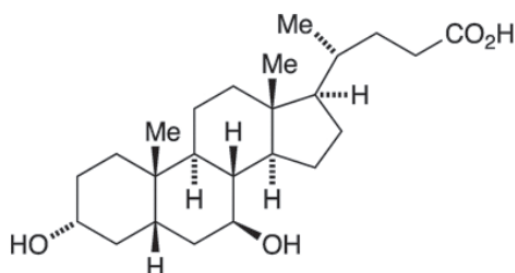


Рис. 1. Молекулярна структура УДХК  
[<https://www.acs.org/molecule-of-the-week/archive/u/ursodeoxycholic-acid.html>]

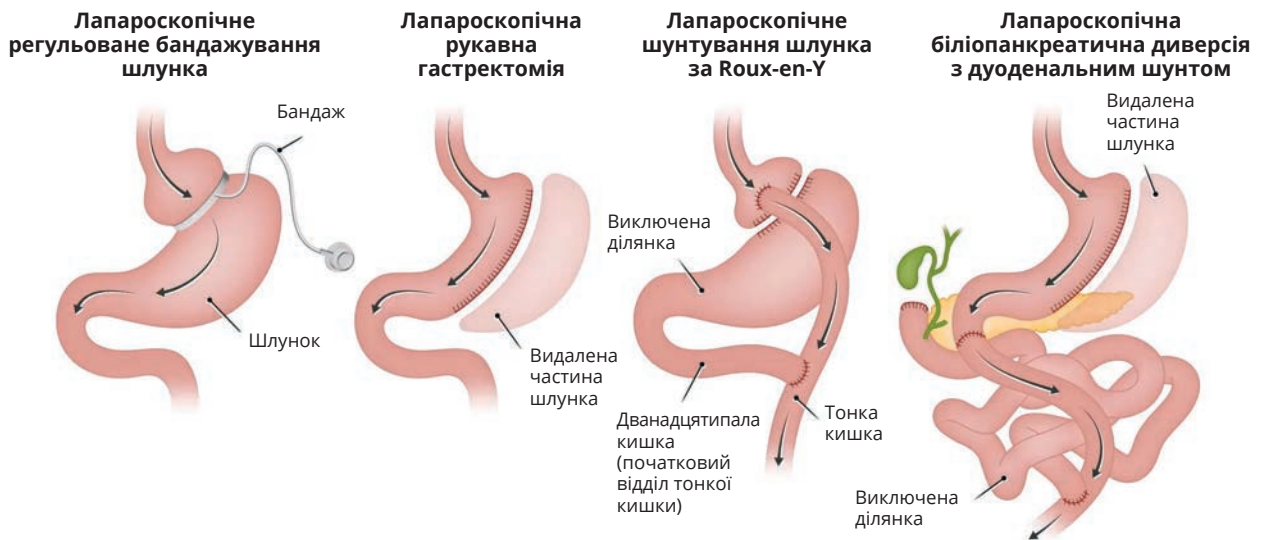


Рис. 2. Найпоширеніші типи МБВ [https://www.gleneagles.com.sg/tests-treatments/bariatric-surgery]

асоціювалося з меншою частотою холелітазу порівняно з одноразовим прийманням 500 мг (5,7 проти 18,6% відповідно;  $p < 0,001$ ). В осіб, яким було проведено РГ, приймання 500 мг 1 раз на добу продемонструвало вищу ефективність: частота холелітазу становила лише 2,4% ( $p=0,005$ ). Дизайн цього дослідження мав деякі обмеження (ретроспективний, нерандомізований характер), що може обмежувати порівняльність груп. Отримані дані свідчать: на ефективність УДХК після проведення RYGB може впливати не лише загальна добова доза, а й кратність приймання препарату, ймовірно, через оптимізацію абсорбції / підтримання стабільнішої концентрації препарату в плазмі.

Метааналіз [18] свідчить, що дози  $\leq 600$  мг на добу асоціюються з кращою прихильністю до лікування та клінічними результатами. Вищі дози (1000-1200 мг), які застосовували в деяких первинних дослідженнях, частіше супроводжуються появою побічних явищ і нижчою прихильністю до терапії. Це підкреслює, що залежність «доза – ефект» може не бути лінійною, а оптимальна доза має забезпечувати баланс між ефективністю та переносимістю.

#### □ Тривалість лікування: покриття вікна ризику

Більшість первинних досліджень передбачала 6-місячне профілактичне приймання УДХК [14, 16, 17, 20]; у деяких застосовували 5-місячну терапію [15] або продовжували її до 12 місяців [10].

Таке рішення ґрунтується на розумінні того, що пік частоти симптоматичного холелітазу може виникати протягом 16 місяців після МБВ. У метааналізі [11] підкреслюється: перші 6 місяців після операції є періодом найінтенсивнішої втрати маси

тіла та, відповідно, найвищого метаболічного ризику й ініціації біліарного літогенезу.

#### □ Ініціація терапії: невідкладність раннього втручання

Найчастіше приймання УДХК ініціювали саме в післяопераційному періоді; дані щодо передопераційного застосування відсутні. Метааналіз [11] підкреслює важливість початку терапії відразу після операції, оскільки утворення ЖКМ може розпочатися вже протягом перших 4 тижнів швидкої втрати маси тіла.

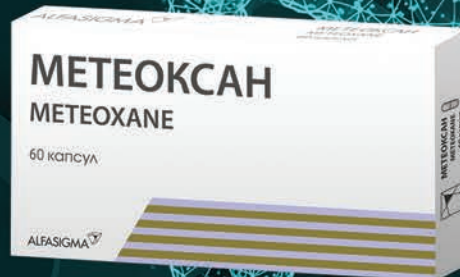
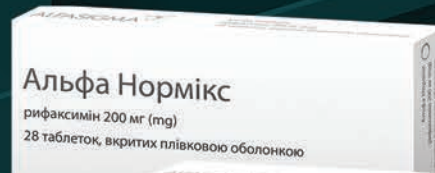
#### □ Ефективність залежно від типу МБВ

Ефективність УДХК продемонстровано при різних типах МБВ:

- РГ / лапароскопічна РГ (ЛРГ). Nabil і співавт. [14] відзначили значне зниження частоти холелітазу після ЛРГ при застосуванні УДХК порівняно з контролем (6 проти 40% відповідно;  $p < 0,001$ ). Salman і співавт. [10] повідомили про зниження частоти з 32 до 8,5% ( $p < 0,001$ ).
- RYGB. Machado та співавт. [15] продемонстрували виражене зниження частоти холелітазу на тлі приймання УДХК порівняно з контролем (1,4 проти 26,4% відповідно; відношення шансів (ВШ) 24,4;  $p < 0,001$ ). При інтерпретації цих результатів варто враховувати нерандомізований дизайн дослідження, відсутність засліплення. Метааналіз [18] надав порівняльну оцінку ефективності залежно від типу МБВ: частота холелітазу після виконання РГ при застосуванні УДХК становила 11,8%, у групі контролю – 37% (відносний ризик (ВР) 0,32), після виконання RYGB ці показники становили, відповідно, 8,6 та 25,7% (ВР 0,37). Це свідчить про ефективність УДХК при обох типах втручань з подібними значеннями ВР.

**ОДИН ІНСТРУМЕНТ —  
БЕЗЛІЧ МОЖЛИВОСТЕЙ  
для відновлення балансу  
кишкової мікробіоти<sup>1</sup>**

**ПОДВІЙНА СИЛА  
для ШВИДКОГО<sup>2</sup>  
УСУНЕННЯ СПАЗМУ,  
БОЛЮ ТА ЗДУТТЯ**



**ОБГРУНТОВАНИЙ ВИБІР У ЛІКУВАННІ  
ЗАХВОРЮВАНЬ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ<sup>3-6</sup>**

1. Ponziani FR, Gasbarrini A, et al. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol* 2017; 23(25): 4491-4499. 2. Sang Heon Lee, Sam Ryong Jee. Effect of antispasmodic agents for the treatment of irritable bowel syndrome. *J Korean Med Assoc* 2018 July; 61(7):428-434. 3. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017 Jul; 67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. 4. Simental-Mendia M, A, Simental-Mendia LE. Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2020 Aug; 86(8):1476-1488 doi: 10.1111/bcp.14311. 5. Lu L, Chinese Society of Hepatology and Chinese Medical Association. Guidelines for the Management of Cholestatic Liver Diseases (2021). *J Clin Transl Hepatol*. 2022 Aug 26;10(4):757-769. doi: 10.14218/CTH.2022.00147. Epub 2022 Apr 29. PMID: 36062287; PMCID: PMC9396310. 6. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Урсолізин. Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Категорія відпуску: за рецептом АЛЬФА НОРМІКС (Alfa Normix) Р.П. UA/9360/01/01; КСИФАКСАН (Xifaxan) Р.П. UA/19008/01/01. Категорія відпуску: без рецепту МЕТЕОКСАН (METEOXANE) Р.П. UA/11345/01/01. Виробник: Альфасігма С.п.А./Alfasigma S.p.A. Каталент Італія С.п.А./Catalent Italy S.p.A. Місцезнаходження: Віа Енріко Фермі 1, Аллано (Пескара), Італія / Via Enrico Fermi 1, 65020 Allano (Pescaia), Italy. Категорія відпуску: за рецептом УРСОЛІЗИН (URSOLISIN) Р.П. UA/8078/01/02. Виробник: АБЦ Фармасьютіка С.п.А. / ABC Farmaceutici S.p.A. Місцезнаходження: Віа Кантоне Моретті, 29, Івреа 10015, Італія.

Інформаційний матеріал призначений для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Інформація з безпеки лікарського засобу або виробу медичного призначення (виникнення побічної реакції, відсутності ефективності та ін.), просимо повідомити у Відділ фармаконагляду ТОВ «СОНА-ФАРМЕКСІМ» за тел.: +38 098 959 28 68, або за електронною адресою: safety@sona-pharmexim.com. Скарги на якість лікарського засобу, або виробу медичного призначення просимо повідомити ТОВ «СОНА-ФАРМЕКСІМ» за тел.: +38 (044) 359 01 09. Офіційний дистрибутор AESCULAPIUS, ALFASIGMA в Україні ТОВ «СОНА-ФАРМЕКСІМ», 03038, м. Київ, вул. Миколи Грінченка, 2/1, тел.: +38 (044) 359-01-09



### □ **Загальна ефективність та економічна доцільність**

Метааналізи підтвердили високу ефективність УДХК:

- Fearon і співавт. [18]: загальний ВР формування холелітазу становив 0,36 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,24-0,51;  $p < 0,00001$ ), а кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати (Number Needed to Treat – NNT), – 9. ВР для симптоматичного холелітазу становив 0,24 ( $p < 0,00001$ ).
- Al-huniti та співавт. [19]: загальний ВР розвитку холелітазу становив 0,13 ( $p < 0,0001$ ). Відзначено зниження частоти симптоматичного холелітазу (ВР для групи контролю 5,70;  $p < 0,00001$ ) та потреби в холецистектомії (ВР для групи контролю 3,05;  $p = 0,002$ ).
- Stokes і співавт. [11]: загальний ВР розвитку холелітазу становив 0,33 (95% ДІ 0,18-0,60), NNT – 9. Відзначено зниження частоти холецистектомії (ВР 0,20; NNT 15).

Фармакоекономічне дослідження [20] додатково посилює аргументи на користь профілактичного застосування УДХК, демонструючи економічну доцільність призначення УДХК у дозі 900 мг на добу протягом 6 місяців особам, які перенесли RYGB та не мали вихідного холелітазу. Протягом 24 місяців ознаки біліарної патології не виявляли в 96,6% пацієнтів із групи УДХК порівняно з 90,8% у групі плацебо (ВР 1,06;  $p = 0,002$  для показника «залишатися без симптомів»). Це забезпечило середній приріст показника QALY (кількість років життя з поправкою на якість) на 0,047 ( $p = 0,022$ ), а також тенденцію до зниження витрат на €1392 на 1 пацієнта; вірогідність економічної доцільності втручання становила 87,2%.

### □ **Безпека, прихильність до лікування та предиктори ризику**

УДХК продемонструвала сприятливий профіль безпеки. Побічні явища переважно були легкими, гастроінтестинального характеру, а частота припинення лікування залишалася низькою.

Визначення предикторів розвитку холелітазу є важливим для оптимізації відбору пацієнтів. Установлено, що динаміка зниження ІМТ через 6 місяців була єдиним незалежним і статистично значущим предиктором розвитку холелітазу через 24 місяці (ВШ 1,10; 95% ДІ 1,04-1,16;  $p = 0,001$ ) [17]. Через 12 місяців після МБВ предикторами холелітазу були доопераційний ІМТ (ВШ 1,03; 95% ДІ 1,00-1,05;  $p = 0,04$ ) та динаміка зниження ІМТ через 6 місяців (ВШ 1,08; 95% ДІ 1,02-1,14;  $p = 0,02$ ).

## ВИСНОВКИ

Цей огляд систематизував наявні доказові дані щодо профілактичного застосування УДХК після МБВ, продемонструвавши значну варіабельність режимів дозування, тривалості лікування та термінів початку терапії.

### Ключові положення

- Застосування УДХК значно знижує ризик розвитку холелітазу після МБВ.
- Найчастіше застосовують УДХК у дозі 500-600 мг на добу протягом 6 місяців після операції.
- Ранній початок профілактичного приймання УДХК є критично важливим для досягнення оптимальних результатів.
- Застосування УДХК є безпечним, ефективним та економічно доцільним.

### Література

da Silva M.Q., Faria M.A.G., de Souza Menezes J. UDCA dosage, duration, and initiation timing for post-metabolic bariatric surgery cholelithiasis prevention: a scoring review. *Obes. Surg.* 2026 Apr; 36 (4): 1890-1898. doi: 10.1007/s11695-026-08544-1. Epub 2026 Feb 27.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

# РЕЗОЛЮЦІЯ ЕКСПЕРТНОЇ РАДИ ЩОДО ВЕДЕННЯ ЕКЗОКРИННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Підготувала канд. мед. наук Тетяна Можина

28 листопада 2025 р. відбулася міжнародна панельна дискусія на тему «Екзокринна недостатність підшлункової залози на тлі цукрового діабету». В цієї актуальної теми в онлайн-просторі обмінювалися думками провідні фахівці в галузях гастроентерології й ендокринології.

Модератором зустрічі виступив президент Української гастроентерологічної асоціації, професор **Ігор Миколайович Скрипник**. Експертна рада була представлена міжнародною та міждисциплінарною командою фахівців. У її складі активно працювали провідна ізраїльська гастроентерологиня, професорка **Юлія Рон**, керівниця відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України, професорка **Любов Костянтинівна Соколова**, професорка **Ольга Олександрівна Бондаренко** (Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького), професорка **Анна Сергіївна Маслова** (Полтавський державний медичний університет), професорка **Олександра Юріївна Філіппова** (Дніпровський державний медичний університет). Під час експертної зустрічі розглянули клінічні аспекти ведення пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) за наявності/підозри на екзокринну недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) з фокусом на практичні питання діагностики та лікування.

## АКТУАЛЬНІСТЬ



ЦД залишається однією з провідних медико-соціальних проблем сучасності. За даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), у 2024 р. у світі на ЦД страждали 589 млн дорослих [1]; тобто 1 з 9 осіб мала цю патологію. За прогнозами, у 2050 р. цей показник становитиме 853 млн, при цьому понад 40% осіб із ЦД можуть не знати про свій діагноз [1, 2]. У нашій країні тягар хвороби є зіставно значущим: за даними Національної служби здоров'я України, станом на листопад 2025 р. в електронній системі охорони здоров'я зареєстровано понад 1,3 млн хворих на ЦД, тоді як епідеміологічні оцінки IDF свідчать про істотно вищу поширеність

серед дорослого населення [3, 4]. Переважну частку (майже 90%) становить ЦД 2-го типу, який часто поєднується з ожирінням, артеріальною гіпертензією, дисліпідемією, метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки, формуючи високий сумарний ризик ускладнень й утруднюючи досягнення стабільного глікемічного контролю. На цьому тлі ЕНПЗ дедалі частіше розглядають як недосить розпізнану, але клінічно значущу ланку, що може впливати на нутритивний статус, симптоматику з боку травної системи та якість життя, асоціюватися з варіабельністю глікемії та складністю підбору терапії в частини пацієнтів із ЦД, а також потенційно погіршувати серцево-судинний прогноз [5].

Поява європейських рекомендацій з діагностики й лікування ЕНПЗ, підготовлених під егідою Європейського панкреатичного клубу (ЕРС, 2024), у яких окремо розглядається ведення ЕНПЗ у хворих на ЦД 1-го та 2-го типів, підкреслює значущість проблеми [5]. Це обґрунтовує потребу в упровадженні систематизованих підходів до своєчасного виявлення та лікування ЕНПЗ у пацієнтів із ЦД, адаптованих до українського клінічного контексту.

## ПАТОГЕНЕЗ



Розглядаючи ключові патогенетичні ланки ЕНПЗ на тлі ЦД, експерти, спираючись на положення настанови ЕРС (2025), підкреслили багатофакторність цього стану (рис. 1) [5]. ЕНПЗ формується внаслідок гормональних, метаболічних, нейрогуморальних і структурних змін у підшлунковій залозі (ПЗ), які можуть нашаровуватися одна на одну та взаємно посилюватися [6]. Важливою основою цих процесів є ендокринно-екзокринна взаємодія в ПЗ: порушення острівцевої функції призводить до зміни трофіки й регуляції життєдіяльності ацинарних клітин

та їхньої секреції, а екзокринна дисфункція може, своєю чергою, ускладнювати метаболічний контроль.

Ключові патогенетичні ланки, котрі спричиняють виникнення ЕНПЗ у хворих на ЦД:

- втрата трофічного/стимулювального впливу інсуліну на ацинарні клітини й екзокринну секрецію ПЗ;
- атрофія й фіброз ПЗ (зокрема як наслідок мікроангіопатії та хронічного пошкодження тканин);
- гіперглікемія як фактор, що підтримує фіброгенез і поглиблює дисфункцію залози;
- діабетична автономна нейропатія та порушення ентеропанкреатичних рефлексів, які змінюють регуляцію секреції;
- стеатоз як компонент метаболічного ушкодження ПЗ;
- дисрегуляція інших острівцевих гормонів (зокрема глюкагону та соматостатину), що впливають на екзокринну функцію ПЗ;
- одночасне ураження ендокринної й екзокринної тканини при аутоімунних, інфекційних або генетичних захворюваннях [5, 6].

Варто враховувати, що порушення гідролізу та всмоктування ліпідів при ЕНПЗ, зокрема незамінних жирних кислот, може спричиняти дисліпідемію й тим самим асоціюватися з прискореним прогресуванням атеросклерозу та підвищенням серцево-судинного ризику [7, 8].

реалізується через феномен «взаємного обтяження»: ЦД спричиняє розвиток і прогресування екзокринної дисфункції ПЗ, тоді як ЕНПЗ, своєю чергою, погіршує перебіг ЦД [9, 10]. Ключовим механізмом цього взаємовпливу є непередбачуване перетравлення та всмоктування поживних речовин зі зміною доступності вуглеводів, що клінічно проявляється зростанням глікемічної варіабельності, епізодами гіпер- і гіпоглікемії, що ускладнює досягнення цільових показників HbA1c і стабільного метаболічного контролю [5, 9, 11].

Другий ключовий аспект ЕНПЗ на тлі ЦД – це прогресивна нутритивна недостатність. Мальдигестія та мальабсорбція призводять до втрати маси тіла, формування або поглиблення саркопенії, дефіциту білка й мікронутрієнтів. Найхарактернішими є дефіцити жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К) і мікроелементів, що мають безпосередні клінічні наслідки [5, 12]. Дефіцит вітаміну D і порушення кальцій-фосфорного обміну асоціюються зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини, розвитком остеопорозу та підвищенням ризику переломів [13, 14]. Дефіцит вітаміну А й інших мікронутрієнтів може проявлятися порушеннями зору та погіршенням функціонального стану слизових оболонок, що в умовах ЦД має додаткову клінічну значущість [5, 15]. Дефіцит вітаміну Е асоціюється переважно з неврологічними та м'язовими проявами (периферична нейропатія, порушення чутливості, слабкість, швидка втомлюваність), що додатково погіршує функціональний стан пацієнтів із ЦД. Дефіцит вітаміну К здатний призводити до коагулопатії зі схильністю до кровоточивості (подовження часу зсідання, легке утворення гематом), що набуває

## КЛІНІЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ЕНПЗ ПРИ ЦД



ЕНПЗ у пацієнтів із ЦД має не лише гастроентерологічний, а й системний клінічний вимір, який

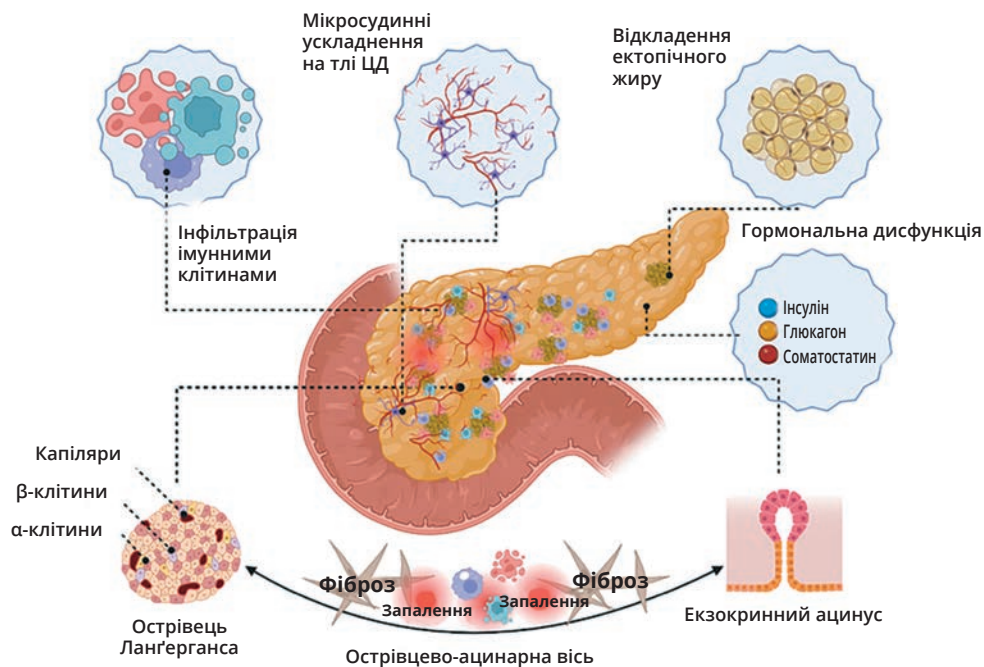


Рис. 1. Патогенез ЕНПЗ на тлі ЦД: багатофакторний процес [6]

**ТАБЛИЦЯ 1. Фактори ризику ЕНПЗ при ЦД**

Обтяжувальний фактор	Клінічна значущість
<b>ЦД 1-го типу</b>	Імовірність ЕНПЗ вища порівняно із ЦД 2-го типу; доцільним є раннє оцінювання екзокринної функції ПЗ
<b>Інсулінозалежність, низький С-пептид</b>	Маркери інсулінодефіциту, що асоціюються з вираженішим зниженням екзокринної функції ПЗ, є підставою для проактивного оцінювання
<b>ЦД типу 3с (панкреатогенний)</b>	Часто поєднується з ЕНПЗ; оцінювання екзокринної функції ПЗ має бути частиною обстеження
<b>Поганий глікемічний контроль (високий HbA1c)</b>	Асоціюється з більшою частотою ЕНПЗ; ЕНПЗ слід розглядати як потенційний чинник нестабільного глікемічного контролю
<b>Тривалий перебіг ЦД</b>	Ризик ЕНПЗ зростає із часом; підвищення настороженості в пацієнтів із тривалим «стажем» ЦД
<b>Незрозуміла втрата маси тіла</b>	Маркер можливої мальдігестії/мальабсорбції; підстава для проактивного оцінювання ЕНПЗ

особливої клінічної ваги в пацієнтів, які отримують антитромбоцитарні/антикоагулянтні препарати [5, 15, 16]. Особливої уваги потребує дефіцит вітаміну В<sub>12</sub>, який може проявлятися макроцитарною анемією, втому та неврологічними симптомами (парестезії, порушення ходи, когнітивні скарги), а також депресивними проявами [5, 16]. Порушення всмоктування незамінних жирних кислот може супроводжуватися сухістю шкіри, висипом/дерматитом, ламкістю волосся й уповільненням репаративних процесів, що у хворих на ЦД корелює з вищими ризиками інфекцій і проблемами загоєння [5, 16]. Водночас наявні нутритивні дефіцити та недостатнє всмоктування вітамінів і мікроелементів здатні знижувати імунну відповідь, підвищувати схильність до інфекцій, погіршувати перебіг діабетичних ускладнень, зокрема через погіршення репаративних процесів і загального метаболічного стану.

Клінічно нутритивна недостатність проявляється діареєю, стеатореєю, здуттям, абдомінальним болем, метеоризмом, дискомфортом після їди [5, 17]. Ці прояви суттєво знижують якість життя, впливають на харчову поведінку та прихильність до терапії й можуть супроводжуватися психологічним дистресом. Водночас у пацієнтів із ЦД ці гастроінтестинальні симптоми нерідко помилково трактують як побічні ефекти гіпоглікемічних препаратів, зокрема метформіну, агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 та/або інгібіторів дипептидилпептидази-4, що створює ризик недооцінювання ЕНПЗ та затримання діагностики [5, 16]. У результаті фокус зміщується на «непереносимість лікування», пацієнти самовільно переривають приймання ліків, знижують дозування або наполягають на необґрунтованій заміні препаратів, що може погіршувати глікемічний контроль, але так і не усуває першопричину виникнення симптомів. Така діагностична пастка є клінічно значущою, оскільки зволікання з розпізнанням ЕНПЗ підтримує мальдігестію/мальабсорбцію, прогресування нутритивних дефіцитів і подальше зниження якості життя.

За даними когортних досліджень, ЕНПЗ асоціюється з вищим серцево-судинним ризиком і гіршими прогностичними показниками та розглядається

як маркер несприятливішого перебігу при хронічних захворюваннях ПЗ, що потрібно враховувати під час стратифікації ризику, профілактики та контролю ускладнень [7, 8].

З огляду на високу ймовірність недостатньої діагностики ЕНПЗ у пацієнтів із ЦД та неспецифічність симптомів (біль, важкість у животі, метеоризм, здуття, діарея, стеаторея), експерти виділили клінічні ситуації, за яких ризик ЕНПЗ зростає (табл. 1). Це обґрунтовує проактивний підхід: цілеспрямоване оцінювання ЕНПЗ у групах ризику ще до появи виражених гастроінтестинальних симптомів або нутритивних дефіцитів.

Додатковими маркерами можуть бути виражена глікемічна варіабельність або часті епізоди гіпоглікемії, які не можна пояснити лише режимом цукрознижувальної терапії [11].

Важливими модифікаторами ризику та/або наслідків ЕНПЗ є стани з так званого метаболічного континууму: стеатоз ПЗ, саркопенія та саркопенічне ожиріння, а також вікові структурно-функціональні зміни ПЗ, хронічна серцева недостатність (рис. 2) [16, 17].

Також слід зважати на такі супутні стани та впливи, що можуть маскувати чи модифікувати симптоматику: порушення кишкового мікробіому, хронічна серцева та/або ниркова недостатність, запальні хвороби кишківника, обструкція протоки ПЗ, перенесені операції на органах шлунково-кишкового тракту, ятрогенні наслідки [5, 18].

## ДІАГНОСТИКА



Проактивний підхід у веденні пацієнтів із ЦД передбачає перехід від тактики «оцінювати ЕНПЗ лише при вираженій стеатореї та значущому схудненні» до системної стратегії раннього виявлення. Практична мета цього підходу – зменшити частку нерозпізнаних випадків ЕНПЗ і запобігти наслідкам мальабсорбції, які впливають на глікемічний контроль, кістковий обмін, імунний статус, серцево-судинний і загальний прогноз [5]. Реалізація проактивної стратегії ґрунтується на ідентифікації пацієнтів з підвищеним ризиком (табл. 1), активному

## ФЕРМЕНТ №1 У СВІТІ

ДЛЯ ЗАМІСНОЇ ФЕРМЕНТНОЇ ТЕРАПІЇ<sup>3</sup>



Лінійка препаратів бренду Креон® має лікарську форму, яка **рекомендована Європейською настановою з лікування ЕНПЗ<sup>1,2</sup>**



Має **позитивний вплив на глікемічний профіль** на відміну від таблетованих ферментів<sup>5</sup>



Креон мінімікросфери® допомагає **перетравлювати максимальний об'єм їжі<sup>2,\*</sup>**



**ЗФТ підтримує власне травлення, не пригнічуючи роботу підшлункової залози<sup>4</sup>**



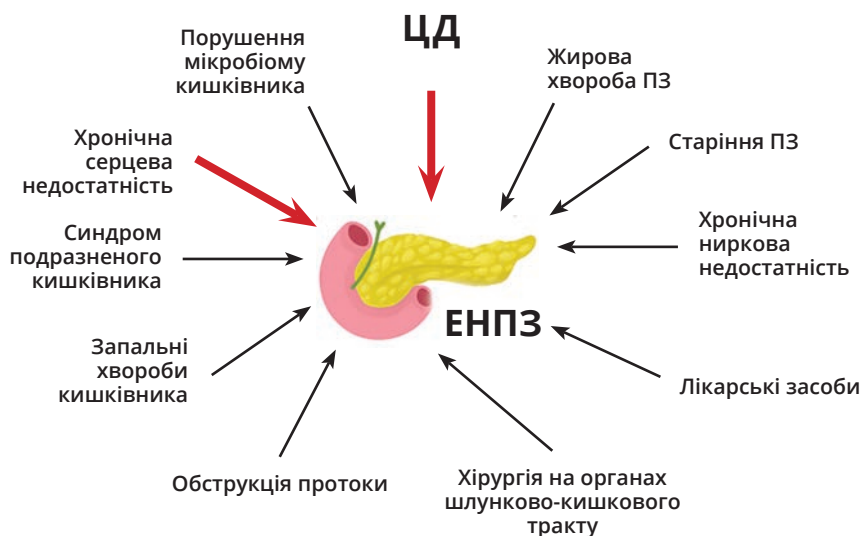
ДПК – дванадцятипала кишка; ЗФТ – замісна ферментна терапія  
Зовнішній вигляд лікарського засобу може відрізнятися від наведеного художнього зображення.

\*Мається на увазі максимальна площа контакту ферментів з хімікусом.

- Dominguez-Muñoz JE, et al. European PEI Multidisciplinary Group. European guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: UEG, EPC, EDS, ESPEN, ESPGHAN, ESDO, and ESPCG evidence-based recommendations. United European Gastroenterol J. 2024 Dec 5. doi: 10.1002/ueg2.12674.
- Löhr J.-M. et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009; 21 (9): 1024–1031.
- Based on internal analysis by Abbott Products Operations AG using data from IQVIA Analytics Link sales data in fixed rate USD values and Standard Unit (doses sold) volumes in the countries listed below, for the period MAT Q2 2025, reflecting estimates of real-world activity. Copyright IQVIA. All rights reserved.
- Friess H., Kleeff J., Malfertheiner P., Müller M. W., Homuth K., Büchler M. W. (1998). Influence of High-Dose Pancreatic Enzyme Treatment on Pancreatic Function in Healthy Volunteers. International Journal of Gastrointestinal Cancer, 23(2), 115–124.
- Адаптовано з Махтієв С.Н. та співавт., 2009. Де сказано що оптимальним, для хворих на хронічний панкреатит та розвинуеною на тлі захворювання порушеною толерантністю до глюкози, є Креон мінімікросфери®, які максимально повно моделюють фізіологічний ритм і процеси травлення, що виключає можливість їх негативного впливу на секрецію інсуліну та вуглеводний обмін у порівнянні з таблетованим панкреатином (при прийомі таблетованого панкреатиту збільшується рівень глікозильованого гемоглобіну, інсуліну в порівнянні з вихідними даними).

#### КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ БРЕНДУ КРЕОН®

Реєстраційні посвідчення МОЗ України № UA/9842/01/01, № UA/9842/01/02, № UA/9842/01/03 від 22.02.2019 р. дійсні безстроково. **Склад:** 1 капсула містить панкреатин в гастрорезистентних гранулах (Креон мінімікросфери®). Креон® 10000 — 150 мг панкреатину (ліпази 10000 од. ЄФ, амілази 8000 од. ЄФ, протеази 600 од. ЄФ); Креон® 25000 — 300 мг панкреатину (ліпази 25000 од. ЄФ, амілази 18000 од. ЄФ, протеази 1000 од. ЄФ); Креон® 40000 — 400 мг панкреатину (ліпази 40000 од. ЄФ, амілази 25000 од. ЄФ, протеази 1600 од. ЄФ). **Лікарська форма.** Капсули тверді з гастрорезистентними гранулами. Код АТХ А 09А А02. Препарати, що поліпшують травлення, включаючи ферменти. Поліферментні препарати. **Показання.** Лікування екзокринної недостатності підшлункової залози у дорослих і дітей, спричиненої різними захворюваннями і станами, в тому числі значущими нижче, але не обмеженими цим переліком: муковісцидоз; хронічний панкреатит; панкреатектомія; гастректомія; операції з накладенням шлунково-кишкового анастомозу (наприклад гастроентеростомія за Білльотом II); синдром Швахмана-Даймонда; стан після атаки гострого панкреатиту та відновлення ентерального або перорального харчування. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. **Особливості застосування.** У хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози препаратів панкреатину, спостерігалися звуження ілеоцекального відділу кишечника і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія). Як запобіжний захід рекомендовано у разі появи незвичних абдомінальних симптомів або зміни характеру абдомінальних симптомів звернутися за медичною консультацією, щоб виключити можливість фіброзуючої колонопатії, особливо якщо пацієнт приймає більше 10000 од. ЄФ ліпази/кг/добу. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** При необхідності вагітні або жінки, які годують груддю, можуть приймати Креон® у дозах, достатніх для забезпечення адекватного статусу харчування. **Діти.** Креон® можна застосовувати дітям. **Спосіб застосування та дози.** Дозування препарату базується на індивідуальних потребах хворого і залежить від ступеня тяжкості захворювання та складу їжі. Капсули і гранули слід ковтати цілими, не розжовуючи, і запивати достатньою кількістю рідини під час або після прийому їжі, у т. ч. легкої закуски. Якщо пацієнт не може проковтнути капсулу цілою (наприклад, діти і пацієнти літнього віку), її можна розкрити і додати гранули до м'якої їжі з кислим середовищем (рН<5,5), що не вимагає розжовування, або до рідини з кислим середовищем (рН<5,5). Це може бути яблучне пюре або йогурт, або фруктовий сік з рН<5,5, наприклад, яблучний, апельсиновий або ананасовий сік. Таку суміш не слід зберігати. Під час лікування препаратами Креон® дуже важливим є вживання достатньої кількості рідини, особливо в період її підвищеної втрати. Дефіцит рідини може посилити запори. **Дозування при муковісцидозі:** початкова доза для дітей віком до 4-х років становить 1000 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі і для дітей віком від 4-х років – 500 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі. Підтримуюча доза для більшості пацієнтів не повинна перевищувати 10000 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла на добу або 4000 од. ЄФ ліпази на грам сплуженого 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 закускі. **Побічні реакції.** Дуже часто відмічалась біль у животі; часто – нудота, блювання, запор, здуття живота, діарея. Розлади шлунково-кишкового тракту головним чином були пов'язані з існуючим захворюванням. Про діарею та біль у животі повідомлялося з частотою, подібною або меншою, ніж при застосуванні плацебо. Нечастими були висипання; з невідомою частотою – свербіж, кропив'янка, гіперчутливість (анафілактичні реакції). Повідомлялося про звуження ілеоцекального відділу кишечника і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія) у хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози препаратів панкреатину. Специфічних побічних реакцій у дітей встановлено не було. Частота, тип та тяжкість побічних реакцій у дітей, хворих на муковісцидоз, були подібними до таких у дорослих. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Дослідження взаємодій не проводилися. Категорія відпуску. Без рецепта. Виробник. Abbott Laboratorij GmbH, Німеччина. Повна інформація про препарати знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Креон® 10000, Креон® 25000, Креон® 40000 від 06.06.2024 р. Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. За додатковою інформацією Ви можете звернутися: ТОВ «Абботт Україна» 01010, м. Київ, вул. Князів Острозьких 32/2, 7 поверх. Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.



**Рис. 2. «Метаболічний континуум»: хвороби, які збільшують ризик розвитку ЕНПЗ при ЦД**

виявленні «малих» гастроінтестинальних симптомів (включно з відчуттям важкості після їди), ранньому застосуванні доступних методів оцінювання екзокринної функції ПЗ, а також паралельному оцінюванню нутритивного статусу із залученням дієтолога за показаннями [5]. Необхідність такого підходу підсилює наявність діагностичного «вікна втрат»: затримка встановлення діагнозу на 2-5 років асоціюється з прогресуванням нутритивних дефіцитів і погіршенням глікемічного контролю, а близько 70% пацієнтів з ЕНПЗ на тлі ЦД можуть залишатися недіагностованими [5]. Саме тому систематичний скринінг у групах ризику розглядають як інструмент, здатний покращити раннє виявлення ЕНПЗ й оптимізувати результати лікування.

Експерти зазначили, що діагностику ЕНПЗ у хворих на ЦД доцільно вибудовувати за загальними принципами, поєднуючи клінічну оцінку симптомів, аналіз нутритивного статусу та доступні тести для оцінювання екзокринної функції ПЗ. Водночас спеціалісти підкреслили високий ризик діагностичних помилок через неспецифічність гастроінтестинальних проявів: здуття, абдомінальний дискомфорт, діарея, стеаторея можуть помилково трактуватися як функціональні розлади кишківника / гастропарез, побічні ефекти гіпоглікемічних препаратів (зокрема метформіну, агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1) чи прояви діабетичної автономної нейропатії [5, 19-21]. Такі хибні трактування здатні відтермінувати своєчасну діагностику ЕНПЗ, що супроводжується прогресуванням нутритивних дефіцитів і погіршенням глікемічного контролю.

Згідно з положеннями настанови ЕРС (2025) як засіб первинного оцінювання ЕНПЗ слід використовувати визначення фекальної еластази-1 (ФЕ-1) [5]. Водночас ФЕ-1 не є золотим стандартом і має низку обмежень, але залишається найдоступнішим тестом у рутинній клінічній практиці [5, 17].

З метою покращення діагностики доцільно використовувати стандартизований опитувальник PEI-Q, який дає змогу структурувати скарги, кількісно оцінити їхню вираженість і надалі використовувати його для моніторингу відповіді на замісну ферментну терапію (ЗФТ) [22]. Опитувальник містить усього 18 запитань, доступний українською мовою та може бути заповнений онлайн. Із практичного погляду оптимальною є тактика попереднього заповнення PEI-Q до консультації, що підвищує структурованість прийому та полегшує ідентифікацію пацієнтів з підвищеною ймовірністю ЕНПЗ. Використання опитувальника PEI-Q рекомендовано в Національній клінічній настанові, заснованій на доказах, «Хронічний панкреатит» (2023) [23, 24].

Якщо після комплексного оцінювання симптомів, анамнезу, нутритивного статусу й екзокринної функції ПЗ діагноз ЕНПЗ не вдається встановити однозначно, доцільно призначити ЗФТ *ex juvantibus* [5]. Експерти підкреслили діагностичну значущість емпіричного призначення ЗФТ з подальшим оцінюванням клінічної відповіді. Отримання навіть часткового клінічного ефекту на тлі ЗФТ слід розцінювати як позитивний результат і підставу для продовження лікування.

## ЛІКУВАННЯ



Розглядаючи сучасні підходи до лікування ЕНПЗ, експертна рада спиралася на положення настанови ЕРС (2024), у якій серед засобів для ЗФТ перевага віддається ферментним препаратам (ФП) у формі випуску мінімікросфери/мікрогранули з кислото-стійким (ентеросолюбільним) покриттям [5]. Експерти перелічили ключові вимоги до ФП вибору, що визначають ефективність ЗФТ: препарат має добре змішуватися з хімусом, бути захищеним від інактивації шлунковим соком, евакуюватися

зі шлунка синхронно з харчовою масою та швидко вивільняти ферменти в проксимальному відділі дванадцятипалої кишки. Окремо наголошено, що сучасні ФП мають містити дрібні частинки (менш ніж 2 мм), які зазвичай краще змішуються з їжею та легше переходять зі шлунка до дванадцятипалої кишки разом з хімусом [5]. Представники експертної ради підкреслили, що для корекції ЕНПЗ доцільно використовувати саме лікарські засоби панкреатичних ферментів з доведеною ефективністю, а не дієтичні добавки.

Стартові (мінімально ефективні) дози ФП залежать від віку, тяжкості ЕНПЗ і вмісту жиру в раціоні. Для дорослих як базову стартову схему доцільно розглядати: 40 000-50 000 ОД ліпази на основний прийом їжі та 20 000-25 000 ОД ліпази на перекус [5]. Такі дози спрямовані на зменшення гастроінтестинальних симптомів, покращення та підтримання нутритивного статусу; при використанні нижчих доз навіть на тлі симптоматичного покращення в 70% хворих зберігаються патологічно знижені нутритивні показники [5, 25].

ФП треба приймати так, щоб вони потрапляли в кишківник одночасно з їжею, тому оптимальний час приймання – під час їди, а не до чи після. Приймання ФП з перекусами є обов'язковим, якщо перекус містить жир або білок.

Надалі стартові дози доцільно титрувати під контролем клінічної відповіді, динаміки маси тіла та показників нутритивного статусу. Орієнтовну контрольну оцінку проводять через 4-6 тижнів, зважаючи на симптоми, масу тіла, значення PEI-Q в динаміці. За недостатнього ефекту слід перевірити прихильність до лікування та правильність приймання ФП (з кожним прийомом їжі, без пропусків перекусів і вживання після їди). Далі доцільною є ескалація дози на 25-50% [5]. Як верхня межа передбачається збільшення дозування до 80 000 ОД ліпази на один основний прийом їжі. Індивідуально вирішується доцільність додавання інгібітора протонної помпи до схеми лікування [5].

Недостатню відповідь на ЗФТ визначають за персистенням діареї та/або стеатореї, здуття, метеоризму, абдомінального дискомфорту, відсутності приросту чи хоча би стабілізації маси тіла, збереження нутритивних дефіцитів. За відсутності очікуваного ефекту після корекції техніки приймання та дози потрібно паралельно виключати інші причини мальабсорбції або діареї [5].

Моніторинг ефективності ЗФТ доцільно проводити за практичною схемою: через 4-6 тижнів оцінюють гастроінтестинальні симптоми (бажано стандартизовано за допомогою PEI-Q) і динаміку маси тіла з рішенням щодо титрування. Через 3 місяці додатково контролюють HbA1c, рівні

жиророзчинних вітамінів, загальний білок і альбумін. Надалі що 6-12 місяців комплексно оцінюють нутритивний статус, за показаннями проводять кісткову денситометрію, переглядають дозу та прихильність до лікування. Узагальнені параметри, рекомендовані для довгострокового спостереження за пацієнтами з ЕНПЗ, наведено в таблиці 2.

Ефективність ЗФТ оцінюють комплексно – за полегшенням гастроінтестинальних проявів у поєднанні з корекцією дефіцитів поживних речовин, покращенням або підтриманням адекватного нутритивного статусу та якості життя. Довгострокові спостереження свідчать, що протягом 6-12 місяців після початку лікування можливе клінічно значуще покращення параметрів трофологічного статусу, зокрема стабілізація чи приріст маси тіла, разом зі зменшенням симптомів. При цьому частковий ефект слід розцінювати як підставу для продовження терапії: навіть неповне, але клінічно помітне зменшення частини симптомів або дефіцитів означає, що обрана стратегія працює й потребує подальшої оптимізації (передусім дозування та прихильності), а не скасування [5].

З огляду на патогенез ЕНПЗ та її прогностичні наслідки, лікування має бути тривалим і спрямованим насамперед на відновлення нутритивного статусу й ліквідацію дефіцитів, а не лише на нівелювання гастроінтестинальних симптомів [5]. Згідно з даними доказової медицини слід передбачати щонайменше 6-12 місяців активного ведення від початку ЗФТ з регулярним оцінюванням симптомів і нутритивних показників і подальшим моніторингом у динаміці.

Для досягнення максимальної результативності ЗФТ лікування потрібно поєднувати з нутритивною підтримкою та корекцією мікронутрієнтних дефіцитів; за показаннями доцільне залучення клінічного дієтолога [5]. Експерти рекомендували включити консультацію дієтолога до стандарту надання медичної допомоги пацієнтам з підозрою або підтвердженою ЕНПЗ на тлі ЦД. Раціон доцільно формувати без жорстких обмежень жиру, з достатнім білковим компонентом і режимом дрібного харчування 5-6 разів на добу з індивідуалізацією під конкретного пацієнта та з урахуванням глікемічних цілей. Корекцію дефіцитів жиророзчинних вітамінів треба проводити з подальшим лабораторним контролем; частоту моніторингу доцільно визначати індивідуально, орієнтовно що 6-12 місяців. Паралельно потрібна корекція дефіцитів жиророзчинних вітамінів з подальшим лабораторним контролем: вітамін D – 2000-4000 МО/добу, вітамін А – 10 000-25 000 МО/добу, вітамін Е – 400-800 МО/добу, а вітамін К – 5-10 мг/добу за потреби; рівні вітамінів доцільно

**ТАБЛИЦЯ 2. Рекомендовані параметри для довгострокового спостереження за пацієнтами з ЕНПЗ на тлі ЦД [5]****Нутритивні/функціональні**

Маса тіла, індекс маси тіла, зниження маси тіла, сила захоплення	Антропометрія: окружність м'язів середньої третини плеча; кількісне оцінювання м'язової маси (біоміпедансометрія та/або комп'ютерна томографія)	Оцінювання складу тіла та кісткової тканини за допомогою двофотонної рентгенівської абсорбціометрії (щो 2 роки)	Тест 6-хвилинної ходьби
--	---	---	-------------------------

**Біохімічні**

Загальний аналіз крові та показники запасів заліза	Білки плазми крові: альбумін, ретинолозв'язувальний білок, трансферин	Мікронутрієнтний статус: магній, жиророзчинні вітаміни, цинк, селен, вітамін В <sub>12</sub> , фолати	С-реактивний білок, глюкоза та HbA1c, паратгормон
--	---	---	---

**Клінічні**

Оцінювання симптомів з боку кишківника: частота та колір випорожнень; наявність здуття/метеоризму; біль у животі після їди	Фактори, що впливають на якість життя: зміна лікарських засобів (особливо опіоїдів і протидіарейних препаратів)	Виконання рекомендацій щодо способу життя (відмова від куріння й алкоголю, фізична активність, адекватне перебування на сонці)	
--	---	--	--

**Харчові**

Оцінювати відмову від їди через абдоминальні симптоми	Аналіз добового раціону (харчовий анамнез/щоденник) у зіставленні з відповідною дозою препарату ЗФТ для оцінювання прихильності до терапії й узгодженості ЗФТ з харчуванням	Оцінювати уникнення вживання жиророзчинних продуктів	Оцінювати адекватність раціону харчування
---	---	--	---

оцінювати індивідуально, приблизно що 6-12 місяців [5].

**ВИСНОВКИ**

Визнати ЕНПЗ на тлі ЦД клінічно значущим і недооціненим станом, що погіршує глікемічний контроль, нутритивний статус і прогноз пацієнтів. Констатувати, що неспецифічність гастроінтестинальних симптомів і їх часта помилкова інтерпретація призводять до затримки встановлення діагнозу та прогресування нутритивних дефіцитів. Рекомендувати впровадження проактивного підходу із систематичним оцінюванням ЕНПЗ у групах підвищеного ризику з використанням доступних ФЕ-1, опитувальника PEI-Q та комплексним оцінюванням нутритивного статусу. Вважати доцільним призначення ЗФТ

у рекомендованих стартових дозах з подальшим їх титруванням, орієнтуючись не лише на симптоми, а й на нутритивні маркери. Частковий клінічний ефект ЗФТ розцінювати як підставу для продовження й оптимізації лікування. Рекомендувати включення консультації клінічного дієтолога до стандарту надання медичної допомоги пацієнтам з підозрою або підтвердженою ЕНПЗ на тлі ЦД; здійснювати системну корекцію мікронутрієнтних дефіцитів і динамічний моніторинг результатів терапії. З метою підвищення якості діагностики та ведення пацієнтів ініціювати цикл науково-освітніх заходів для ендокринологів, гастроентерологів і лікарів первинної ланки й забезпечити широке інформування професійної спільноти шляхом публікації резолюції та підготовки консенсусу (алгоритму ведення).

**Література**

1. IDF Diabetes Atlas 2025 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/#>.
2. Green A, Hede S.M., Patterson C.C., et al. Type 1 diabetes in 2017: global estimates of incident and prevalent cases in children and adults. *Diabetologia*. 2021; 64 (12): 2741-2750. doi: 10.1007/s00125-021-05571-8.
3. Держстат. Чисельність та склад населення (2023) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://stat.gov.ua/uk/datasets/chyselnist-ta-sklad-naselennya>.
4. НСЗУ. Статистика ведення електронних медичних записів в ЕОЗ [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://edata.e-health.gov.ua/e-data/dashboard/emz-stats>.
5. Dominguez-Munoz J.E., Vujosinovic M., de la Iglesia D., et al. European guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: UEG, EPC, EDS, ESPEN, ESPGHAN, ESDO, and ESPCG evidence-based recommendations. *United European Gastroenterology Journal*. 2025; 13 (1): 125-172. doi: 10.1002/ueg2.12674.
6. Zsóri G., Illés D., Terzin V., et al. Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes mellitus: do we need to treat it? A systematic review. *Pancreatology*. 2018; 18 (5): 559-565. doi: 10.1016/j.pan.2018.05.006.
7. de la Iglesia D., Vallejo-Sendra N., López-López A., et al. Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: a prospective, longitudinal cohort study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2019; 34 (1): 277-283. doi: 10.1111/jgh.14460.
8. Marti-Aguado D., Ten-Esteve A., Baracaldo-Silva C.M., et al. Pancreatic steatosis and iron overload increases cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2023; 14: 1213441. doi: 10.3389/fendo.2023.1213441.
9. Lewis D.M. A systematic review of exocrine pancreatic insufficiency prevalence and treatment in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2023; 25 (9): 659-672. doi: 10.1089/dia.2023.0157.
10. Picucchi M., Capurso G., Archibugi L., et al. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetic patients: prevalence, mechanisms, and treatment. *International Journal of Endocrinology*. 2015; 2015: 595649.
11. Davidsen L., Jensen M.H., Kronborg T., et al. Increased glycemic variability in patients with chronic pancreatitis and diabetes compared to type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2025; 19322968251356239. doi: 10.1177/19322968251356239.
12. Barkin J.A., Delk T.B., Powell V.J. Symptoms, burden, and unmet needs of patients living with exocrine pancreatic insufficiency: a narrative review of the patient experience. *BMC Gastroenterology*. 2024; 24 (1): 101. doi: 10.1186/s12876-024-03188-w.
13. Parhiala M., Ukkonen M., Sand J., et al. Osteoporosis and sarcopenia are common and insufficiently diagnosed among chronic pancreatitis patients. *BMC Gastroenterology*. 2023; 23 (1): 124. doi: 10.1186/s12876-023-02756-w.
14. Koh A., Oyende O., Humes D.J., et al. Risk of osteopaenia, osteoporosis and osteoporotic fractures in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*. 2023; 42 (7): 1086-1094. doi: 10.1016/j.clnu.2023.05.019.
15. Alexandre-Heymann L., et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in subjects with exocrine pancreatic insufficiency and diabetes mellitus: a real-life, case-control study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2024; 16: 39.
16. Kunovsky L., Ditě P., Jabandžiev P., et al. Causes of exocrine pancreatic insufficiency other than chronic pancreatitis. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10 (24): 5779. doi: 10.3390/jcm10245779.
17. Whitcomb D.C., Buchner A.M., Forsmark C.E. AGA clinical practice update on the epidemiology, evaluation, and management of exocrine pancreatic insufficiency: expert review. *Gastroenterology*. 2023; 165 (5): 1292-1301. doi: 10.1053/j.gastro.2023.07.007.
18. Dams O.C., Vijver M.A.T., van Veldhuisen C.L., et al. Heart failure and pancreas exocrine insufficiency: pathophysiological mechanisms and clinical point of view. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11 (14): 4128. doi: 10.3390/jcm11144128.
19. Guo H., Guo Q., Li Z., et al. Association between different GLP-1 receptor agonists and acute pancreatitis: case series and real-world pharmacovigilance analysis. *Frontiers in Pharmacology*. 2024; 15: 1461398. doi: 10.3389/fphar.2024.1461398.
20. Yang F., Dong Y., Li B., et al. Pancreatic safety of DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: a protocol for systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101 (17): e29154. doi: 10.1097/MD.00000000000029154.
21. Nabrdalik K., Skonieczna-Zydecka K., Irlík K., et al. Gastrointestinal adverse events of metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2022; 13: 975912. doi: 10.3389/fendo.2022.975912.
22. Johnson C.D., Williamson N., Janssen-van Solingen G., et al. Psychometric evaluation of a patient-reported outcome measure in pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Pancreatology*. 2019; 19 (1): 182-190. doi: 10.1016/j.pan.2018.11.013.
23. Клінічна настанова, заснована на доказах, «Хронічний панкреатит» (2023) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/07/2023\\_kn\\_hronichnyj-pankreatyt.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/07/2023_kn_hronichnyj-pankreatyt.pdf).
24. Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний панкреатит» (2023) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/07/1204\\_05072023\\_ukrmd.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/07/1204_05072023_ukrmd.pdf).
25. Kadaj-Lipka R., Monica M., Stożek-Tutro A., et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in pancreatic exocrine insufficiency-real-world's dosing and effectiveness: a systematic review. *Digestive Diseases and Sciences*. 2025; 70 (7): 2270-2284. doi: 10.1007/s10620-025-09011-0.

# КОЛИ «КУРЯЧА ВЕЧЕРЯ ДЛЯ ПЕРЕМОЖЦЯ»\* ОБЕРНУЛАСЯ КАТАСТРОФОЮ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ПЕРФОРАЦІЇ КИШКІВНИКА (ГОСТРОГО ЖИВОТА)

*Переклала й адаптувала канд. мед. наук Тетяна Можина*

Випадки гострого живота надзвичайно часто спостерігають у відділеннях невідкладної допомоги; існує безліч причин, які їх провокують.

Однією з таких причин, яку найчастіше фіксують за гострого живота, є випадкове проковтування стороннього тіла, найімовірніше, риб'ячої кістки [1].

Більшість таких проковтнутих сторонніх тіл проходять крізь шлунково-кишковий тракт без жодних наслідків, хоча в 1% випадків у певний момент відбувається перфорація, причому близько 83% випадків порушення цілісності кишківника виникає в клубовій кишці [2, 3].

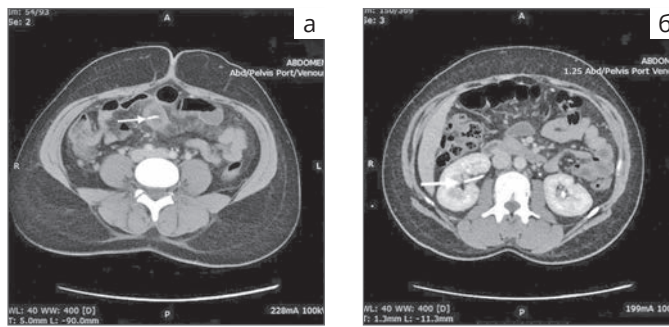
Проведення тільки клінічного обстеження не дає змоги чітко діагностувати цей стан, імовірність точної діагностики значно зменшується, якщо пацієнт не надає відповідних анамнестичних даних. Клінічна картина часто буває різноманітною, що утруднює встановлення остаточного діагнозу. Часто такі випадки помилково діагностують як гострий апендицит або розрив геморагічної кісти. У таких випадках ключову роль у встановленні точного діагнозу відіграють візуалізаційні методи дослідження, в тому числі комп'ютерна томографія (КТ).

Це повідомлення являє собою клінічний випадок, який стався з 35-річною пацієнткою: хвора звернулася в клініку із симптомами гострого живота, котрий був помилково трактований як розрив геморагічної кісти; проте через погіршення симптоматики було виконано КТ, за допомогою якої діагностовано перфорацію тонкої кишки, що була спричинена проковтнутою курячою кісткою.

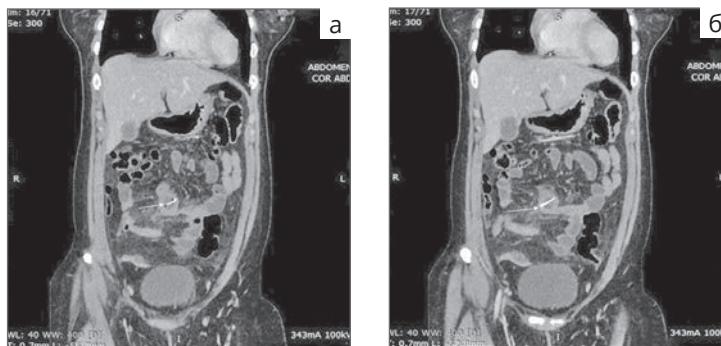
## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнтка 35 років звернулася до відділення невідкладної допомоги зі скаргами на біль унизу живота протягом 2 днів. Під час з'ясування анамнезу хвороби встановлено, що біль має переймоподібний характер і не іррадіює в сусідні ділянки. В анамнезі не було згадок щодо нудоти чи блювання, підвищення температури тіла на тлі больового синдрому. Пацієнтка також заперечувала наявність аменореї, вагінальної кровотечі або неприємних виділень з піхви, дизурії чи діареї. Згідно

з результатами загального об'єктивного обстеження та показниками життєво важливих функцій стан пацієнтки визнано стабільним. Під час обстеження живота відзначили болючість над правою клубовою ямкою, в надлобковій ділянці симптом Щоткіна – Блюмберга (подразнення очеревини) негативний, ознаки м'язового дефансу та ригідності не виявлені. Клінічні ознаки асцити відсутні. Результати лабораторного дослідження зафіксували підвищення рівня С-реактивного білка (63,10 мг/л) і анемію легкого ступеня (гемоглобін – 9,49 г/дл). Під час ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини виявлено кістозне утворення в правому яєчнику розміром  $\approx 3 \times 3$  см у найбільшому вимірі з мінімальною кількістю вільної рідини в ректоуретральній кишені, також відомій як Дугласів простір. Пацієнтка нещодавно (3 місяці тому) перенесла лапаротомію з приводу розриву геморагічної кісти правого яєчника. На підставі анамнезу хвороби, анамнезу життя та результатів об'єктивного огляду встановлено ймовірний діагноз розриву геморагічної кісти, пацієнтка була госпіталізована в гінекологічне відділення для спостереження та подальшого лікування. Оскільки протягом наступних 12-24 годин стан пацієнтки погіршився, виконано КТ органів черевної порожнини й малого таза для виключення гострого апендициту та/або будь-якої іншої значущої патології черевної порожнини. На КТ черевної порожнини в аксіальній (рис. 1) і коронарній (рис. 2) проєкціях виявлено лінійне, довжиною 3 см, внутрішньопросвітне стороннє тіло всередині тонкої кишки, що проникало в обидві бічні стінки, з помірним вогнищевим розширенням петлі та потовщеними набряклими стінками кишки.



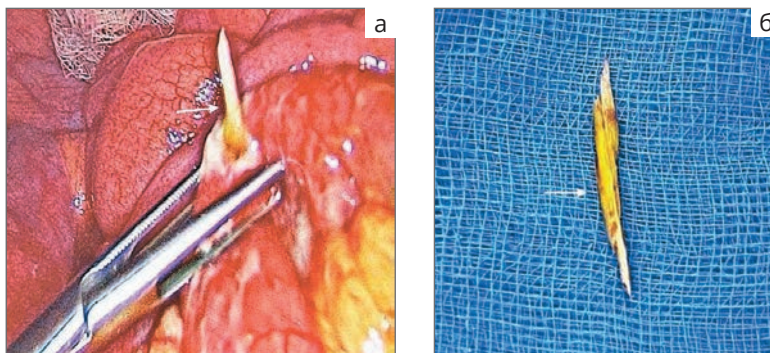
**Рис. 1.** КТ органів черевної порожнини: а – аксіальна проєкція, виявлено лінійне внутрішньопросвітне стороннє тіло всередині тонкої кишки; б – аналогічні дані на іншій висоті й інше розташування чужорідного об'єкта в тілі пацієнтки



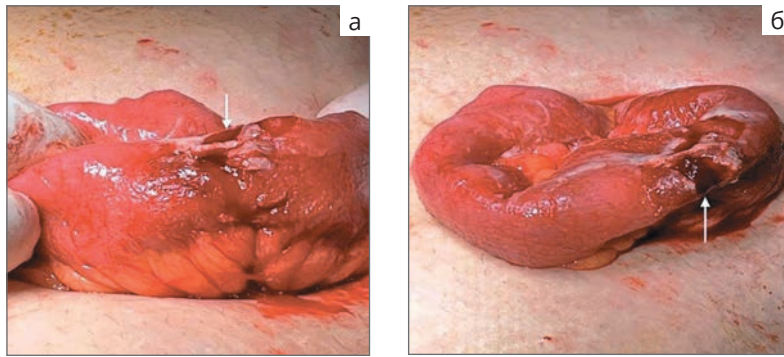
**Рис. 2.** КТ органів черевної порожнини: а – корональна проєкція, виявлено чужорідне тіло всередині тонкої кишки, що проникає в обидві бічні стінки, з легким вогнищевим розширенням петлі та потовщеними набряклими стінками кишківника; б – аналогічна проєкція, вигляд з іншої анатомічної ділянки, вздовж осі тіла

Апендикс, матка та яєчники мали незмінений вигляд. Пацієнтці пояснили результати КТ, отримали письмову інформовану згоду на проведення екстреної лапароскопії. При введенні абдомінальних портів (медичний пристрій, призначений для забезпечення швидкого та легкого доступу до черевної порожнини з метою введення лікарських препаратів і відсмоктування внутрішньочеревної рідини) в порожнині очеревини виявлено 300 мл каламутної рідини, спайки між протилежними

петлями середньої клубової кишки з пластівцями гною та жировими прошарками між петлями. Гострий кістковий фрагмент (найімовірніше, куряча кістка) пронизував брижовий бік середньої клубової кишки. У ході лапароскопії виконано видалення стороннього тіла (рис. 3) із сегментарною резекцією худой кишки (рис. 4) та накладанням анастомозу «кінець у кінець». Післяопераційний період перебігав без ускладнень, пацієнтка була виписана на 2-гу добу після операції в стабільному стані.



**Рис. 3.** Причина гострого живота: а – ендоскопічна візуалізація чужорідного тіла (гострий кістковий фрагмент, куряча кістка), що пронизує брижовий бік середньої клубової кишки; б – видалене стороннє тіло (куряча кістка)



**Рис. 4.** Післяопераційні знімки: а – післяопераційна рана, що утворилася після видалення стороннього тіла (курячої кістки) з тонкої кишки; б – видалена частина тонкої кишки після виконаної сегментарної резекції

## ОБГОВОРЕННЯ

У більшості випадків пацієнти з гострим животом, який виникає внаслідок перфорації кишківника стороннім тілом, мають неспецифічні симптоми у вигляді гострого болю в животі, нудоти, блювання та лихоманки [4]. Через зазначені особливості на ранніх стадіях захворювання цей стан часто діагностується неправильно, що може призвести до подальшого погіршення симптоматики. У серії випадків, які описані Nicolodi та співавт. [5], на момент звернення жоден з пацієнтів не згадав про ймовірність проковтування чужорідного тіла. Однак нині доступні різні сучасні візуалізаційні методи дослідження, котрі здатні полегшити ранню діагностику та забезпечити проведення відповідного оперативного втручання, позбавляючи пацієнтів від надмірних страждань. Новітні методи досліджень не позбавлені деяких обмежень чи недоліків. У подібному контексті рутинна рентгенографія черевної порожнини зазвичай не допомагає виявити проковтнуті сторонні тіла через їхні незначні розміри та низьку рентгеноконтрастність, а також через їх маскування кишковими газами [6]. В одному проспективному дослідженні, в якому взяли участь 358 пацієнтів, які раніше випадково проковтнули риб'ячу кістку, за допомогою рутинної рентгенографії органів черевної порожнини стороннє тіло виявлено лише в 32% хворих [7]. У таких ситуаціях УЗД черевної порожнини допомагає чітко визначити наявність внутрішньочеревної рідини, а також виключити інші ймовірні хвороби; однак результати в цьому разі є більш-менш неспецифічними, до того ж слід урахувувати, що цей метод дослідження є операторозалежним. У сучасній практиці КТ є загальноприйнятим дослідженням вибору,

яке виконується з метою виявлення сторонніх тіл і перфорацій кишківника. Точність КТ у визначенні місця перфорації кишківника становить  $\approx 86\%$ , що робить її надійним методом дослідження, котрий дає хірургам змогу планувати проведення операції [8]. КТ також має високу чутливість у виявленні кальцинованих сторонніх тіл, як-от риб'ячі та курячі кістки. У місцях перфорації кишківника на КТ часто виявляють потовщені стінки, підвищену щільність мезентеріального жиру та газ у черевній порожнині, який часто обмежується місцем перфорації [9]. Спосіб лікування здебільшого залежить від локалізації стороннього тіла в травному тракті та наявності чи відсутності ускладнень у вигляді непрохідності, перфорації та/або кровотечі. Якщо стороннє тіло виявлено в стравоході або шлунку, їх переважно видаляють ендоскопічно, тоді як ті сторонні предмети, що перебувають у тонкій кишці, видаляють хірургічним шляхом сегментарної резекції ураженої кишкової петлі або петель [9]. У будь-якому разі завжди потрібно зберігати високий рівень підозри на наявність проковтнутого стороннього тіла у випадках, що супроводжуються гострим животом. Це передбачає детальний збір анамнезу та використання візуалізаційних методів досліджень, як-от КТ, особливо в разі, коли клінічні дані й симптоми вводять в оману та суперечать результатам УЗД.

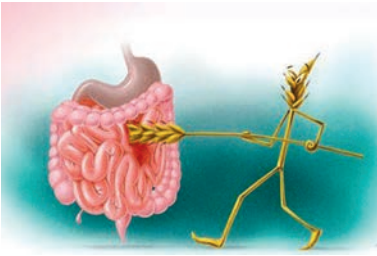
## ВИСНОВКИ

Цей клінічний випадок підкреслює важливість детального збору анамнезу, а також необхідність раннього проведення КТ за наявності оманливих клінічних даних у разі гострого живота, якщо діагноз не є однозначним.

### Література

Dsouza Q., Dhar H., Raja A., et al. When 'winner winner chicken dinner' turned into a catastrophe: intestinal perforation, a case of acute abdomen, a clinical case study. *J. Minim. Access Surg.* 2025. doi: 10.4103/jmas.jmas\_203\_24.

\* В оригінальному тексті статті використано вислів «Winner winner, chicken dinner», що дослівно можна перекласти як «Переможець, переможець – куряча вечеря». Він виник у колах гравців в азартні ігри, коли люди вітали переможця цією фразою. Вислів означає, що виграш настільки великий, що переможець зможе купити на вечерю курку та пригостити всіх.



# СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЦЕЛІАКІЇ

*Підготувала канд. біол. наук Олександра Демецька*

Целиакія є автоімунним захворюванням, що спричинене глютенем у генетично схильних осіб з поширеністю в загальній популяції від 0,75 до 1,6%. Основним методом лікування є елімінаційна дієта, що передбачає виключення з раціону продуктів, які можуть містити глютен. Целиакія, стійка до дієти, може зумовлювати серйозні ускладнення. Розширення знань про патогенез хвороби може сприяти розробленню нових терапевтичних стратегій як для пацієнтів з легким перебігом, так і для тих, хто стійкий до дієти.

## ЕТИОПАТОГЕНЕЗ

Целиакія розвивається внаслідок аномальної імунної відповіді на білки проламіни, котрі мають загальну назву «глютен» і містяться в насінні зернових рослин, як-от жито, пшениця, ячмінь і овес (гліадин, секалін, гордеїн, авенін відповідно). Зазвичай хворі відчувають різноманітні глютенозалежні симптоми та страждають на ентеропатію, а також мають специфічні антитіла й антигени гістосумісності [1, 2].

Ризик розвитку целиакії становить 4,5-7,5% серед родичів першого ступеня та 2,3-2,6% – другого ступеня споріднення. Хворобу частіше діагностують у жінок, аніж у чоловіків, які були родичами першого ступеня хворих на целиакію (8,4 проти 5,2%) [68-70].

Глютен частково розщеплюється в шлунку пепсином. Отримані таким чином довголанцюгові білкові фрагменти після контакту зі слизовою оболонкою шлунково-кишкового тракту (ШКТ) виявляють значну імуногенність, спричиняючи підвищення концентрації запальних інтерлейкінів (IL) у крові [97].

Патогенез целиакії надзвичайно складний і ще до кінця не вивчений. Загалом під час складної імунної реакції більшість клітин, які беруть участь у запальних процесах, активуються з погляду як клітинної, так і гуморальної відповіді (рис.).

## КЛАСИФІКАЦІЯ

Хронічне запалення при целиакії призводить до поступових змін слизової оболонки дванадцятипалої кишки. Залежно від клінічної картини й додаткових тестів визначено кілька форм целиакії: типову, атипову, безсимптомну, потенційну та рефрактерну [16, 17].

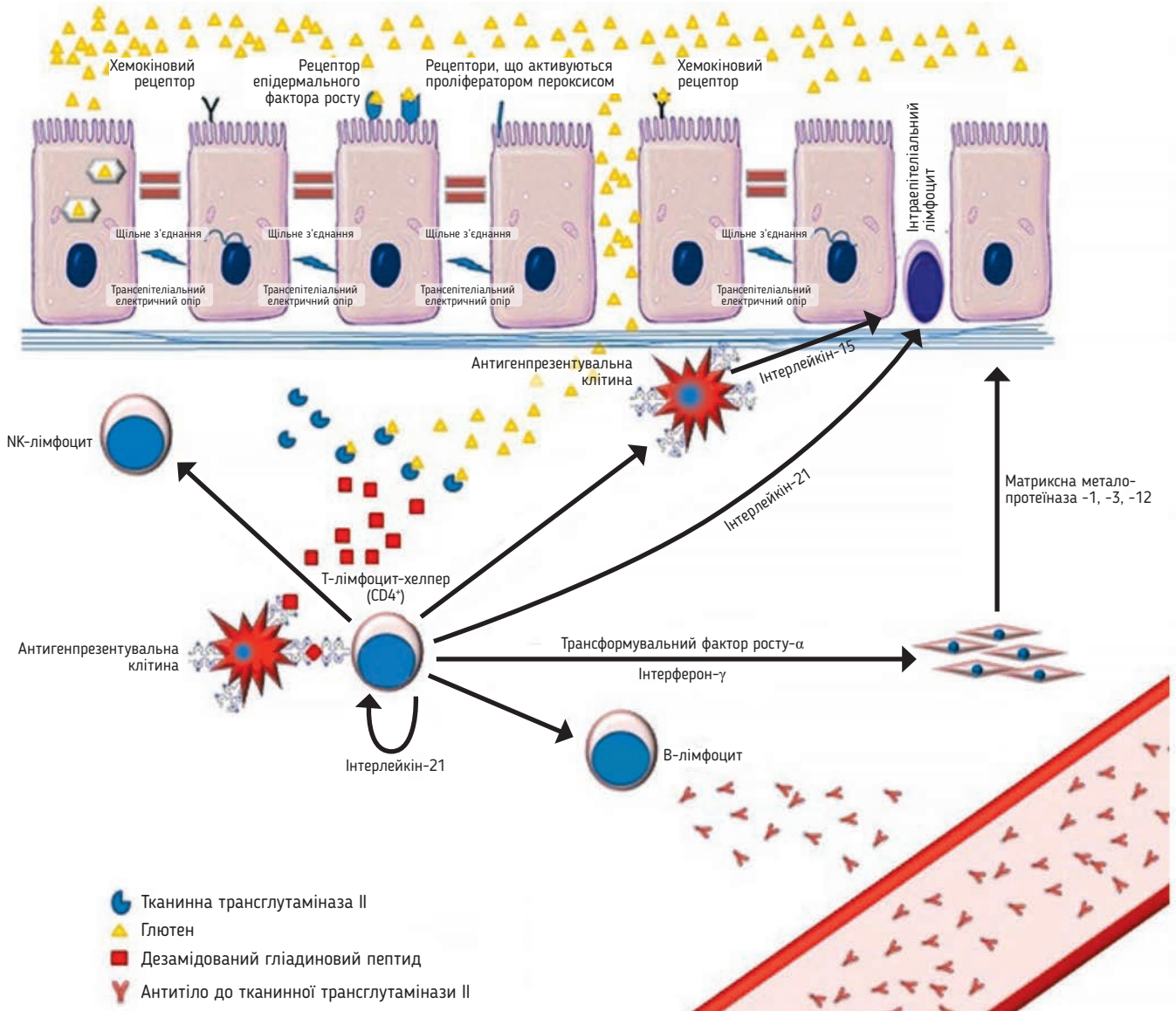
Типову целиакію діагностують на підставі кишкових симптомів (втрата ваги, хронічна діарея, біль у животі, блювання, метеоризм, стеаторея), атрофії ворсинок (тип 3 за Маршем), наявності характерних антитіл, а також антигенів гістосумісності HLA-DQ2 або -DQ8.

Атипова целиакія відрізняється від типової наявністю позакишкових симптомів і відсутністю класичних симптомів. Найчастішими позакишковими симптомами є анемія (3-30%), залізодефіцитна анемія (40%), дефіцит фолієвої кислоти (20%), дефіцит вітаміну B<sub>12</sub> (17%). Серед хворих на целиакію дефіцит жиророзчинних вітамінів А, D, К, Е та підвищений рівень амінотрансфераз спостерігаються частіше, ніж у загальній популяції [18]. Остеопенія (54%) й остеопороз (12%), переважно внаслідок дефіциту вітаміну D (34%) і гіпокальціємії, призводять до тетанії та є одними з найпоширеніших ускладнень, які можуть бути першими симптомами хвороби [19-24].

При безсимптомній целиакії спостерігаються лише наявність сироваткових антитіл (імуноглобулінів А – IgA) проти тканинної трансклутамінази (tTG), ендомізіуму (EMA) та дезамінованих пептидів гліадину (DGP), а також атрофія ворсинок, виявлена в дуоденальних біоптатах.

Потенційна целиакія характеризується наявністю характерного антигена гістосумісності й підвищеним рівнем антитіл до tTG, EMA та DGP, але не ентеропатією. Це стосується осіб, які в минулому мали симптоми глютеночутливої ентеропатії. Пацієнти з потенційною целиакією мають ризик атрофії ворсинок [2, 48].

Якщо пацієнт, незважаючи на дотримання суворої безглютенової дієти протягом 12 місяців, не досягає регенерації ворсинок, то йдеться про рефрактерну целиакію [49-51].



**Рис. Схематична діаграма основних імунних реакцій, що призводять до розвитку целиакії**

У дітей спостерігається чимало різних симптомів з боку ШКТ, як-от діарея, здуття живота та біль у животі, а також закреп, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, блювання й диспепсія. Можуть бути наявні такі позакишкові симптоми, як синдром мальабсорбції, затримка розвитку, низький зріст, дефекти зубної емалі, біль у суглобах, анемія, зміни настрою, погіршення пам'яті й уваги тощо [44-47].

Пацієнти з целиацією також можуть страждати на супутні хвороби: цукровий діабет 1-го типу (7%), хворобу Дюрінга (3%), захворювання щитоподібної залози (5-21%), нервово-психічні розлади (3,9-35,9%). Без належного лікування можливий розвиток злоякісних пухлин (раку стравоходу, Т-клітинної лімфоми тонкої кишки тощо).

## ДІАГНОСТИКА

Відповідно до критеріїв Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології

та харчування (ESPGHAN) 2012 року діагноз ґрунтується на клінічній картині й атрофії кишкових ворсинок 2-го або 3-го типу за шкалою Марша (біопсія рекомендована у верхніх відділах ШКТ). Крім того, діагностичними критеріями є специфічні антитіла (анти-tTG або анти-DGP) у концентраціях, які перевищують норму щонайменше втричі, а також підвищений рівень антитіл до EMA (анти-EMA) та наявність специфічних антигенів гістосумісності HLA-DQ2 або -DQ8.

Можна уникнути біопсії в педіатричних пацієнтів, якщо вони мають рівень антитіл IgA проти tTG у 10 разів вищий за верхню межу норми, а також високий рівень анти-EMA та відповідають генетичним критеріям [163].

У змінах ESPGHAN 2020 року акцентується на визначенні антитіл до tTG та загального рівня IgA через його частий дефіцит у хворих на целиацію. Водночас низький уміст антитіл IgA проти tTG може бути наслідком загального дефіциту IgA та призвести до хибнонегативного результату.

У дітей і підлітків одночасне виявлення 10-разового підвищення верхньої межі антитіл IgA до tTG з нормальним рівнем загального IgA та типовою клінічною картиною дає змогу діагностувати целиакію без необхідності гістології дванадцятипалої кишки.

У дорослих для діагностики целиакиї необхідна наявність типових гістологічних змін. Генетичні тести, що оцінюють наявність антигенів HLA-DQ2 та -DQ8, використовують для виключення целиакиї в осіб, які дотримуються безглютенової дієти.

Зазначені діагностичні критерії підтримує Американська колегія гастроентерологів (ACG). Тести на кишкову проникність не рекомендуються для діагностики целиакиї через низькі чутливість і специфічність [1, 61].

Тим часом тривають пошуки нових генетичних детермінант целиакиї.

Серологічний контроль рекомендується проводити щодня 3-6 місяців протягом першого року після встановлення діагнозу, а потім щодня 1-2 роки. Відсутність нормалізації рівня антитіл протягом 12 місяців указує на забруднення споживаної їжі глютену або на рефрактерну целиакію [2, 49, 51, 57-63].

## БЕЗГЛУТЕНОВА ДІЄТА ЯК ОСНОВНИЙ МЕТОД ТЕРАПІЇ

Основним методом лікування целиакиї є елімінаційна дієта, яка передбачає виключення з раціону харчових продуктів, виготовлених із пшениці, жита та ячменю [61]. Існує багато суперечок щодо вживання вівса при целиакиї, оскільки авенін не має епітопів, які вважаються джерелом імунологічної реакції [192].

Сучасні дослідження демонструють, що споживання 10 мг глютену щодня в пацієнтів із целиакією не має спричинити загострення хвороби, хоча в деяких випадках добова доза може бути в кілька разів вищою [193-196]. Стандарти сертифікації дозволяють уміст клейковини 20 ppm (20 мг на кілограм продукту) в так званих безглютенових продуктах і 100 ppm у продуктах з низьким умістом глютену [197].

Безглютенові продукти мають нижчий уміст білка та клітковини, а також меншу харчову цінність порівняно з їхніми аналогами, що містять глютен. Погано збалансована безглютенова дієта може призвести до дефіциту амінокислот, вітамінів (A, B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>, E та D) й електrolітів (головним чином заліза, цинку, кальцію та магнію) [207-210].

Кишкова мікробіота відіграє активну роль у процесі перетравлення глютену. У хворих на целиакію, особливо тих, хто не дотримується безглютенової дієти, було продемонстровано наявність більшої кількості бродильних бактерій у кишківнику [102].

Слід також зазначити, що запровадження безглютенової дієти призводить до збільшення кількості ентеробактерій, зокрема кишкової палички (*Escherichia coli*), з одночасним зниженням кількості біфідобактерій (*Bifidobacter spp.*) як у хворих на целиакію, так і в здорових осіб. Отже, виключення глютену з дієти може спричинити несприятливі зміни в кишковій флорі [108-113].

Водночас у більшості випадків постійне дотримання безглютенової дієти, особливо в пацієнтів молодого віку, забезпечує повне відновлення ворсинок і розсмоктування запального інфільтрату, навіть незважаючи на слідові кількості глютену в їжі [214]. В осіб віком понад 60 років гістологічні зміни можуть не зазнати повної ремісії навіть попри суворе дотримання безглютенової дієти [215, 216].

## НОВІ ПОТЕНЦІЙНІ СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ

### ◆ Використання бактерійних ендопептидаз

Одним з нових запропонованих методів лікування є використання ендопептидаз, які природно виробляються штамми бактерій і грибами та які здатні перетравлювати збагачені проламіном білкові фрагменти [113].

Подальші дослідження сприяли відкриттю ендопептидаз, які ефективно розщеплюють глютен у верхніх відділах ШКТ. Нині тривають клінічні випробування перорального введення ендопептидази *Aspergillus niger*, а також суміші ендопептидаз, отриманих з бактерії *Sphingomonas capsulata* та насіння ячменю.

Було розпочато дослідження модифікованої ендопептидази *Alicyclobacillus sendaiensis*, яка ефективно руйнує зв'язок між проліном і глутаміном і продемонструвала високу ефективність у перетравленні значної кількості глютену [244, 245].

### ◆ Модифікація імунної відповіді

Тривають дослідження пробіотичних штамів (переважно *Bifidobacterium spp.*), які зменшують запальний процес. Показано, що вони знижують рівень фактора некрозу пухлин-α (TNF-α), кількість інтраепітеліальних лімфоцитів (IEL) і рівень антитіл у пацієнтів із целиакією порівняно з групою пацієнтів, які не отримували пробіотики [246-249].

Існує декілька повідомлень про випадки успішного використання антитіл проти TNF-α при рефрактерній целиакиї.

Перспективною також вважають системну стероїдну терапію, особливо за резистентності до дієти [250]. Численні дослідження показали ефективність будесоніду в пацієнтів з рефрактерною целиакією [253-255].

Застосування тофацитинібу (інгібітор Янускінази, здатний регулювати активність аномальних популяцій ІЕЛ) сприяло редукції симптомів хвороби, однак первинна імунологічна кінцева точка абсолютного зниження загальної кількості ІЕЛ не була досягнута, тоді як покращення слизової оболонки (вторинна кінцева точка) спостерігали в 4 із 6 пацієнтів. У всіх пацієнтів після припинення лікування спостерігався швидкий рецидив симптомів, включно зі втратою ваги, тоді як повторне запровадження терапії забезпечило швидке та повне покращення [267].

Тривають дослідження ефективності моноклонального антитіла проти ІL-15 у дорослих пацієнтів з рефрактерною целиакією, а також полімерів і наночастинок глютену щодо розвитку імунної толерантності до глютену.

### ◆ **Інгібітори зонуліну**

В осіб із целиакією контакт глютену зі слизовою оболонкою кишківника призводить до збільшення виділення зонуліну (білка, який регулює проникність кишкового бар'єра). Це зумовлює дисфункцію щільного з'єднання ентероцитів і підвищення проникності слизової оболонки [127, 281-283]. Для запобігання цим несприятливим подіям науковці розробили білкову речовину (ларазотиду ацетат) із властивостями, які регулюють

щільні з'єднання між ентероцитами, модулюють міжклітинний натяг і пригнічують ефект зонуліну. Ларазотиду ацетат сприяє зменшенню проникності частково перетравлених фрагментів гліадину (спирторозчинної фракції глютену), що в підсумку забезпечує зниження імунної відповіді.

### ◆ **Інгібітори тканинної трансглутамінази-2**

В експериментальних дослідженнях було показано, що повний уроджений дефіцит tTG2 призводить до численних ускладнень, як-от гломерулонефрит, спленомегалія та порушення фагоцитозу [294, 295]. Застосування селективного перорального інгібітора активованої tTG2 продемонструвало добрі результати, включно зі зменшенням пошкодження слизової оболонки порівняно з групою, яка отримувала плацебо [298, 299].

## ВИСНОВКИ

Целиакія є системним автоімунним захворюванням і наслідком складних патогенетичних відповідей на глютен. Наразі єдиним визнаним методом лікування целиакії залишається дієта без глютену. Основними клінічними проблемами є рефрактерність до дієти та підвищений ризик розвитку неоплазії тонкої кишки. Триває пошук нових діагностичних маркерів і перспективних методів лікування.

### Література

Kowalski M.K., et al. Celiac disease – narrative review on progress in celiac disease. *Foods*. 2025; 14 (6): 959. doi: 10.3390/foods14060959.



Людмила Володимирівна КАНЬОВСЬКА, кандидатка медичних наук, доцентка кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці)

## ПЕЧІНКА ЯК СУДИННИЙ ОРГАН: СИНУСОЇДАЛЬНА ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ В ПАТОГЕНЕЗІ МЕТАБОЛІЧНИХ І СИСТЕМНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) – ранній і незалежний предиктор серцево-судинної смертності при атеросклерозі, цукровому діабеті (ЦД), артеріальній гіпертензії та хронічній серцевій недостатності [3, 22, 26]. В основі ЕД лежить нездатність ендотелію підтримувати достатній синтез і біодоступність оксиду азоту (NO), що спричиняє порушення вазодилатації, проагрегантний зсув й активацію запалення [14].

Причетність печінки до цього процесу стала очевидно відносно нещодавно: донедавна гепатологічна та кардіологічна патології аналізувалися переважно окремо. Упродовж багатьох років у лікуванні хвороб печінки ключовим напрямом було призначення гепатопротекторів, незважаючи на те що цей орган виконує багато інших функцій. Накопичення даних про роль осі «аргінін – NO» в регуляції судинного тонуусу змусило переглянути цю позицію [4, 10]. Сьогодні хронічні захворювання печінки розглядають не як ізольовану органну патологію, а як компонент системного метаболічно-судинного синдрому.

L-аргінін є аліфатичною основною α-амінокислотою, що містить два основні центри: в α-положенні – аміногрупу, в δ-положенні – гуанідинову групу. Існує у вигляді L- і D-ізомерів, але в білках ссавців присутній лише L-аргінін. Найбільше (близько 85%) його міститься в основних білках – протамінах і гістонах. Синтез аргініну *de novo* в дорослих становить лише 5-15% ендогенного пулу, головна складова якого – деградація білків тіла. Для дорослої людини щоденне вживання L-аргініну з їжею в середньому становить 5,4 г [4]. Через високу активність аргінази близько 40% аргініну, що надходить з їжею, руйнується в процесі абсорбції, а більша його частина надходить у ворітну вену. Печінка визначає системний рівень L-аргініну через цикл сечовини та забезпечує кліренс асиметричного диметиларгініну (АДМА) – конкурентного інгібітора NO-синтази – за допомогою ферменту диметиларгініндиметиламіногідролаза (ДАДАГ) [2, 9]. Саме печінка єдина в організмі містить повний набір ферментів циклу сечовини та є основним місцем ендогенного синтезу L-аргініну

із цитруліну [12]. При запаленні, метаболічній дисфункції чи стресі ендогенне вироблення аргініну не встигає за щоразу більшим попитом, і він стає функціонально незамінним, що потребує його введення [9, 23].

Гепатоцити містять найвищу в організмі концентрацію ДАДАГ. При оксидативному пошкодженні печінки, а воно виникає вже на стадії стеатогепатиту, активність ферменту знижується, АДМА накопичується в плазмі та блокує ендотеліальну NO-синтазу (eNOS) ще до появи клінічно очевидних ознак ураження органа [2, 14].

Дослідження Dragičević і співавт. (2020), яке охопило 160 пацієнтів з термінальною печінковою недостатністю перед трансплантацією печінки, показало: рівні АДМА й NO достовірно корелюють з тяжкістю гепатоцелюлярного ураження та є незалежними предикторами серцево-судинного ризику [6]. Привертає увагу те, що вплив АДМА на ризик серцево-судинних захворювань зберігався після корекції за традиційними факторами: рівнями глюкози, холестерину й артеріальним тиском. Це означає, що порушений шлях «аргінін – NO» є самостійним механізмом серцево-судинної смертності при хворобах печінки, а не просто маркером їхньої тяжкості, тому стає зрозумілою потреба введення препаратів L-аргініну.

Понад 70% печінкового кровотоку надходить через ворітну вену, і всі ентєрально засвоєні амінокислоти, включно з L-аргініном, проходять через печінку ще до виходу в системний кровообіг [17]. Синусоїдальні ендотеліальні клітини печінки (СЕКП) посідають у цьому зв'язку особливе місце: вони є найбільш проникними ендотеліоцитами

в організмі ссавців завдяки фенестрованому фенотипу – наявності пор діаметром 50-200 нм без базальної мембрани [8, 11]. Роль синусоїдальних клітин принципово змінюється залежно від стадії хвороби. На ранніх стадіях вони підтримують протизапальний мікродомен синусоїда та стримують активацію зірчастих клітин. У разі прогресування хвороби під впливом ліпідного навантаження, бактеріального й оксидативного стресу СЕКП змінюються: втрачають фенестри та набувають базальної мембрани – відбувається капіляризація синусоїдів [8, 11]. Цей процес реєструється електронною мікроскопією вже при стеатозі 1-го ступеня, задовго до появи запалення й фіброзу, та прямо корелює зі зниженням активності eNOS [11, 20].

Felli та співавт. (2025) узагальнили дані, котрі дають змогу розглядати СЕКП як пріоритетну терапевтичну мішень: відновлення фенестрованого фенотипу на ранніх стадіях значно ефективніше, ніж спроби реверсії капіляризації при розвиненому метаболічно-асоційованому стеатогепатиті [8]. В основі цього твердження є той факт, що фіксуються збереженість фенестраційного апарату на ранніх стадіях і його структурна незворотність – на пізніх. Фіброз печінки є наслідком хронічного запалення й активації зірчастих клітин, які трансдиференціюються в міофібробласти, що виробляють надлишок колагену I та III типів.

Зниження NO-сигналізації є одним із ключових механізмів прогресування фіброзу. Тому варто звернути увагу на те, що введення L-аргініну має протифіброзний вплив через NO-залежне інгібування трансформувального фактора росту – головного профіброгенного цитокіну, пригнічення проліферації й активації зірчастих клітин (через підвищення циклічного гуанозинмонофосфату), зниження синтезу колагену (через інгібування пролілгидроксилази), стимуляцію апоптозу активованих клітин.

За даними досліджень, метаболічно-асоційовану стеатотичну хворобу печінки (МАСХП) слід розглядати як глобальну світову епідемію з прогнозованим зростанням її поширеності у 2-3 рази до 2030 р. [19, 28]. За оцінками, поширеність МАСХП у дорослих становить 25-30% [15], що призводить до значних фінансових витрат у галузі охорони здоров'я. Частота зростає в усьому світі паралельно зі збільшенням поширеності таких метаболічних коморбідних розладів, як інсулінорезистентність, дисліпідемія, центральне ожиріння й гіпертензія. Основною причиною підвищення смертності пацієнтів з МАСХП є розвиток серцево-судинних захворювань. У розвитку та прогресуванні МАСХП суттєву роль відіграють інсулінорезистентність, ліпотоксичність, мітохондріальна дисфункція та хронічне запалення [7, 17]. Через ці механізми знижується синтез NO в синусоїдах; це призводить до того, що безпосередньо в печінці

зростає судинний опір і активуються зірчасті клітини, системно – підвищується серцево-судинний ризик [20, 22]. C.R. Assumpção (2010) наводить дані про те, що ожиріння асоціюється з порушенням клітинного транспорту L-аргініну навіть у пацієнтів без сформованого метаболічного синдрому. Зниження доступності цієї амінокислоти розглядається як один з ранніх метаболічних механізмів розвитку ЕД при надлишкової масі тіла. Експериментальні дослідження показали: ожиріння супроводжується зниженням біодоступності NO, що значною мірою зумовлено дефектами транспорту L-аргініну. Підсилення ендотеліального захоплення аргініну, навпаки, запобігало розвитку гіпертензії, індукованої ожирінням. Отже, отримані дані підтверджують ключову роль ЕД у формуванні артеріальної гіпертензії, асоційованої з ожирінням.

Клінічні дослідження демонструють, що застосування L-аргініну сприяє покращенню судинної ендотеліальної функції та супроводжується зниженням як систолічного, так і діастолічного артеріального тиску в пацієнтів з гіпертонічною хворобою. За результатами великих популяційних спостережень, які охоплювали понад 600 тис. учасників, навіть помірно зменшення систолічного артеріального тиску на 5 мм рт. ст. асоціюється зі зниженням ризику інсульту приблизно на 14% та ішемічної хвороби серця – на 9%, що підтверджує клінічну значущість таких змін [25, 29].

У нормальному синусоїді постійне базальне вироблення NO через eNOS підтримує низький судинний опір і гальмує активацію зірчастих клітин [11]. Активована при запаленні аргіназа перехоплює L-аргінін, позбавляючи eNOS субстрату та спричиняючи її «роз'єднання» з виробленням супероксид-аніону замість NO [14, 22]. При МАСХП цей механізм порушений через накопичення АДМА [6, 26]. У метааналізі 22 проспективних когорт (Willeit і співавт.) підвищений АДМА асоціювався з 3-5-разовим зростанням ризику великих серцево-судинних подій незалежно від класичних факторів [6]. Отже, АДМА – це не просто маркер, а мішень для терапевтичного втручання через підвищення субстратної доступності L-аргініну для eNOS [2, 9].

Когортні дослідження 2024-2025 рр. зафіксували зниження ендотелієзалежної вазодилатації плечової артерії вже при простому стеатозі без фіброзу, причому ефект зберігався після корекції за індексом маси тіла, ліпідами та глікемією [21, 27]. Консенсус Американської діабетичної асоціації (2025) і рекомендації Європейської асоціації з вивчення печінки, Європейської асоціації з вивчення діабету та Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASL-EASD-EASO, 2024) підкреслюють серцево-судинний ризик у разі МАСХП, хоча специфічних рекомендацій щодо корекції дефіциту АДМА наразі не містять [13, 15].

Цироз ілюструє один з феноменів у гепатології: надлишок NO в одному судинному руслі й дефіцит – в іншому. У спланхнічному кровообігу масивна активація iNOS бактеріальними ендотоксинами спричиняє патологічну вазодилатацію, гіперкінетичний синдром і прогресування портальної гіпертензії [7, 20]. У самих синусоїдах картина протилежна: eNOS пригнічена через накопичення АДМА, блокування фізичним кавеоліном-1 і структурну втрату фенестр [2, 6]. Синусоїдальний вазоспазм на тлі системної вазодилатації – прямий наслідок цієї дихотомії. Відновлення eNOS-залежного NO саме в синусоїдах, а не в загальному кровообігу, є першочерговим терапевтичним завданням [8, 11].

В умовах патології печінки дефіцит NO також прискорює фіброгенез: активовані зірчасті клітини синтезують надлишок колагену та скорочуються, підвищуючи внутрішньопечінковий опір [11, 20].

Підсумовуючи вищенаведені дані, слід зазначити, що зниження функціональної активності гепатоцитів за будь-якої форми гепатопатії закономірно призводить до дефіциту L-аргініну в плазмі та порушення NO-залежних механізмів регуляції судинного тону. Екзогенне введення L-аргініну розглядають як патогенетично обґрунтований підхід до корекції ЕД. У клінічних і експериментальних дослідженнях показано, що L-аргінін здатний підвищувати біодоступність NO, покращувати ендотелієзалежну вазодилатацію та зменшувати судинний опір [1, 24].

Пероральне приймання L-аргініну суттєво обмежене кількома чинниками: значна частина дози катаболізується аргіназою ентероцитів і гепатоцитів при першому проходженні; конкуренція за транспортери CAT-1/CAT-2 зменшує всмоктування; при дозах понад 9-10 г/добу неминучі шлунково-кишкові побічні ефекти [9, 23]. Внутрішньовенний шлях усуває ефект першого проходження та забезпечує 100% біодоступність і контрольований фармакокінетичний профіль [16, 23].

У разі стеатогепатиту внутрішньовенно введений L-аргінін спрямований на відновлення eNOS-залежного NO в синусоїдах і зниження внутрішньопечінкового судинного опору [8, 11]. У низці клінічних досліджень зафіксовано зниження портального тиску на 15-25% у разі введення L-аргініну (4-8 г внутрішньовенно), що супроводжувалося покращенням синтетичної функції печінки [16, 23].

Дозозалежність ефектів підтверджується доклінічними даними Nasiri-Ansari та співавт. (2022): послідовне збільшення доз L-аргініну з 50 до 500 мг/кг у щурів зі стеатозом забезпечувало прогресивне покращення мікроциркуляції й оксигенації тканин, причому максимальні ефекти спостерігалися лише при найвищих дозах [20]. Переведення цих доз у людський еквівалент за формулою Управління

США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) відповідає клінічному діапазону 6-9 г/добу для людини масою 70 кг, тобто дозам, які потребують парентерального введення для надійного досягнення при метаболічному синдромі [5, 25].

Єдина в Україні зареєстрована форма (препарат Тівортін Форте) з дозуванням 84 мг/мл є клінічно значущою: вона дає змогу вводити терапевтично ефективні кількості активної речовини без надмірного збільшення об'єму інфузії. Високе дозування (8,4 г на 100 мл) розчину забезпечує можливість досягнення клінічних ефектів.

Саме цей рівень дає змогу подолати ефект «виснаженого субстрату» – феномен, за якого наявна кількість L-аргініну є недостатньою для насичення eNOS навіть за умови нормального рівня ферменту, але перебуває нижче порогу активації аргінази, що лімітує нераціональне витрачання субстрату.

Клінічні дані щодо терапевтичного потенціалу L-аргініну при МАСХП накопичуються в різних нозологічних контекстах і демонструють виражений системний ефект корекції осі «аргінін – NO». Серед ключових даних результати Gambardella та співавт. (2020): пероральний L-аргінін (9 г/добу) підвищував гепатальну інсулінову чутливість на 34% і регіональний кровотік на 36% у хворих на ЦД 2-го типу, а 18-місячний курс (6,4 г/добу) в когорті Monti та співавт. знизив кумулятивний ризик ЦД 2-го типу з 57 до 40,6% (відношення ризиків 0,42; 95% довірчий інтервал 0,24-0,75) при збереженні ефекту через 9 років [9]. Метааналіз Shiraseb і співавт. (2022) підтвердив зниження артеріального тиску при дозах  $\geq 4$  г/добу [25]. Систематичний огляд Макама та співавт. (2025) зафіксував 2-разове зниження ризику прееклампсії при профілактичному застосуванні L-аргініну (відносний ризик 0,52; 95% довірчий інтервал 0,35-0,78), що є ще одним підтвердженням терапевтичного потенціалу корекції дефіциту NO [18].

## ВИСНОВКИ

Зв'язок між функціональним станом печінки й ендотеліальною функцією виявляється значно глибшим, аніж передбачали традиційні уявлення про органну патологію. Печінка є не лише органом метаболізму, а й центральним регулятором судинного гомеостазу – через синтез L-аргініну, кліренс АДМА та підтримання субстратного забезпечення eNOS. Порушення цих функцій за будь-якої форми гепатопатії закономірно призводить до системної ЕД, що реєструється задовго до появи клінічно верифікованих ознак ураження органа. Дефіцит L-аргініну в плазмі формується закономірно при будь-якій формі гепатопатії: знижується ендогенний синтез амінокислоти із цитруліну, сповільнюється кліренс АДМА через пригнічення ДАДАГ, активована

аргіназа перехоплює субстрат eNOS у зоні запалення. При розвитку гепатопатії синусоїдальна дисфункція передає структурним змінам паренхіми.

Синусоїдальна ЕД при цьому є не лише наслідком, а й раннім і ключовим патогенетичним механізмом прогресування МАСХП. Саме дисфункція синусоїдальних ендотеліальних клітин визначає перехід від стеатозу до стеатогепатиту та подальшого фіброзу, формуючи підвищений внутрішньопечінковий судинний опір і системний серцево-судинний ризик.

Важливо, що ЕД зберігається навіть після часткової метаболічної корекції та нормалізації ліпідного профілю; це підкреслює її автономну роль як терапевтичної мішені.

Метааналіз, який охопив понад 2000 пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом, продемонстрував, що ендотелієзалежна вазодилатація залишається зниженою протягом місяців після досягнення гістологічної ремісії; це підкреслює необхідність цілеспрямованої корекції ЕД як самостійного терапевтичного завдання, а не лише як очікуваного наслідку лікування основного захворювання.

Парентеральне введення L-аргініну патогенетично обґрунтоване як інструмент відновлення цих механізмів: воно усуває ефект першого проходження, забезпечує 100% біодоступність і дає змогу досягти плазмових концентрацій, достатніх для подолання конкуренції з надлишковим АДМА. Оптимальна доза для відновлення функції eNOS в умовах метаболічної дисфункції та гепатоцелюлярного ураження

становить 8,4 г/добу внутрішньовенно: саме цей рівень відповідає терапевтичному діапазону 6-9 г/добу за перерахунком FDA для пацієнта масою 70 кг і підтверджений у клінічних дослідженнях, які зафіксували значуще покращення ендотелієзалежної вазодилатації [5, 9, 25]. В Україні зареєстровано єдиний препарат, який містить у своєму складі 8,4 г L-аргініну, що відповідає ефективному терапевтичному діапазону, – це Тівортін Форте.

Парентеральне введення препарату Тівортін Форте внутрішньовенно є клінічно обґрунтованим режимом для пацієнтів з підтвердженою синусоїдальною ЕД на тлі гепатопатії. Ця доза відповідає терапевтичному вікну, визначеному в дослідженнях, що продемонстрували покращення ендотелієзалежної вазодилатації та нормалізацію співвідношення L-аргінін/АДМА, і є достатньою для подолання конкурентного блоку з боку надлишкового АДМА без ризику перевантаження субстратом.

Відновлення біодоступності L-аргініну для eNOS при цьому виконує потрійну функцію: усуває системну ЕД, нормалізує синусоїдальну мікроциркуляцію й обмежує прогресування фіброгенезу через пригнічення аргіназно-орнітинового шляху в зоні метаболічного запалення. Це визначає перспективність подальших досліджень у напрямі включення парентерального L-аргініну до комплексних протоколів лікування МАСХП та інших форм хронічної гепатопатії з верифікованою ендотеліальною недостатністю [5, 9, 16, 23, 25].

#### Література

1. Abu-Serie M.M., El-Gamal B.A., El-Kersh M.A., et al. Investigation into the antioxidant role of arginine in the treatment and the protection for intralipid-induced non-alcoholic steatohepatitis. *Lipids Health Dis.* 2015; 14: 128.
2. Böger R.H., Bode-Böger S.M. Asymmetrical dimethylarginine, derangements of the endothelial nitric oxide synthase pathway, and cardiovascular diseases. *Semin. Thromb. Hemost.* 2000; 26 (5): 539-545.
3. Boughaleb H., Lobysheva I., Dei Zotti F., et al. Biological assessment of the NO-dependent endothelial function. *Molecules.* 2022; 27 (22): 7921.
4. Cazac G.D., Lacatusu C.M., Mihai C., et al. New insights into non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease: the liver-heart axis. *Life.* 2022; 12: 1189.
5. Clarkson P., Adams M.R., Powe A.J., et al. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilation in hypercholesterolemic young adults. *J. Clin. Invest.* 1996; 97 (8): 1989-1994.
6. Dragičević M., Košuta I., Kruezi E., et al. Association of asymmetric dimethylarginine and nitric oxide with cardiovascular risk in patients with end-stage liver disease. *Medicina (Kaunas).* 2020; 56 (11): 622.
7. Engin A. Nonalcoholic fatty liver disease and staging of hepatic fibrosis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2024; 1460: 539-574.
8. Felli E., Nulan Y., Ortega-Ribera M., et al. The role of liver sinusoidal endothelial cells in liver diseases: key players in health and pathology. *J. Hepatol.* 2025; 84: 655-672.
9. Gambardella J., Khondkar W., Morelli M.B., et al. Arginine and endothelial function. *Biomedicines.* 2020; 8 (8): 277.
10. Garbuzenko D.V. Pathophysiological mechanisms of cardiovascular disorders in non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol. Hepatol. Bed Bench.* 2022; 15: 194-203.
11. He Q., He W., Dong H., et al. Role of liver sinusoidal endothelial cell in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Cell Commun. Signal.* 2024; 22: 346.
12. Hecker M., Sessa W.C., Harris H.J., et al. The metabolism of L-arginine and its significance for the biosynthesis of endothelium-derived relaxing factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1990; 87 (21): 8612-8616.
13. Hsu C.L., Loomba R. From NAFLD to MASLD: implications of the new nomenclature for preclinical and clinical research. *Nat. Metab.* 2024; 6: 600-602.
14. Janaszak-Jasiecka A., Płoska A., Wierońska J.M., et al. Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling: molecular mechanisms as potential therapeutic targets. *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2023; 28 (1): 21.
15. Kanwal F., Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Rinella M.E. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: update and impact of new nomenclature on AASLD practice guidance. *Hepatology.* 2024; 79 (5): 1212-1219.
16. Luiking Y.C., Poeze M., Ramsay G., Deutz N.E. A randomized-controlled trial of arginine infusion in severe sepsis on microcirculation and metabolism. *Clin. Nutr.* 2019; 38 (5): 2143-2150.
17. Ma Q., Liu K., Chang C., et al. Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease: pathogenesis, model and treatment. *Int. J. Mol. Med.* 2025; 56 (6): 227.
18. Makama M., McDougall A.R.A., Cao J., et al. L-arginine and L-citrulline for prevention and treatment of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2025; 132: 698-708.
19. Nagral A., Bangar M., Menezes S., et al. Gender differences in nonalcoholic fatty liver disease. *Euroasian J. Hepatogastroenterol.* 2022; 12: S19-S25.
20. Nasiri-Ansari N., Androutsakos T., Flessa C.M., et al. Endothelial cell dysfunction and NAFLD: a concise review. *Cells.* 2022; 11 (16): 2511.
21. Park J., Chung G.E., Yu S.J., et al. All-cause and disease-specific mortality in young adults with MASLD: a nationwide cohort study. *JHEP Rep.* 2025; 7 (9): 101477.
22. Rochette L., Lorin J., Zeller M., et al. Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Pharmacol. Ther.* 2013; 140 (3): 239-257.
23. Rosenthal M.D., Carratt P.W., Patel J., et al. Parenteral or enteral arginine supplementation safety and efficacy. *J. Nutr.* 2016; 146 (12): 2594S-2600S.
24. Sellmann C., Degen C., Jin C.J., et al. Oral arginine supplementation protects female mice from the onset of non-alcoholic steatohepatitis. *Amino Acids.* 2017; 49 (7): 1215-1225.
25. Shiraseb F., Asboghi O., Bagheri R., et al. Effect of L-arginine supplementation on blood pressure in adults: systematic review and dose-response meta-analysis. *Adv. Nutr.* 2022; 13 (4): 1226-1242.
26. Theofilis P., Vordoni A., Nakas N., Kalaitzidis R.G. Endothelial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Life.* 2022; 12: 718.
27. Yin S.C., Chen Y.T., Chang W.T., et al. Attributable burden of steatotic liver disease on cardiovascular outcomes in Asia. *JHEP Rep.* 2025; 7 (9): 101479.
28. Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH: a systematic review. *Hepatology.* 2023; 77 (4): 1335-1347.
29. Alvares T.S., Conte-Junior C.A., Silva J.T., Paschoalin V.M. L-arginine increases endothelial nitric oxide production and reduces blood pressure at rest without changing the exercise pressor response. *Matricidade.* 2014; 10 (3): 40-48.

# ТІВОРТІН® ФОРТЕ

## ФУНКЦІЯ ПЕЧІНКИ ПОЧИНАЄТЬСЯ З СИНУСОЇДУ

### ТІВОРТІН ФОРТЕ КОРИГУЄ СИНУСОЇДАЛЬНУ ЕНДОТЕЛІАЛЬНУ ДИСФУНКЦІЮ

- » ВІДНОВЛЕННЯ ПЕЧІНКОВОЇ  
МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ<sup>1</sup>
- » МОДУЛЯЦІЯ ФІБРОГЕНЕЗУ<sup>2</sup>
- » ЗМЕНШЕННЯ  
ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ<sup>2</sup>
- » ПІДВИЩЕННЯ ЧУТЛИВІСТІ  
ТКАНИН ДО ІНСУЛІНУ<sup>3</sup>

**8,4 г в 100 мл**



### СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ: 100 мл 1 р/д до 10 днів

В/в краплинно зі швидкістю **5 кр./хв** протягом  
перших **10–15 хвилин**, потім швидкість  
введення можна збільшити до **15 кр./хв**.



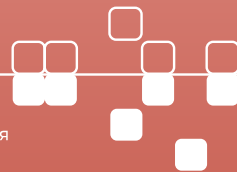
#### СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ.

**ТІВОРТІН ФОРТЕ.** Склад: діюча речовина: аргініну гідрохлорид; 1 мл містить 84 мг аргініну гідрохлориду; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій. Лікарська форма. Розчин для інфузій. Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний або злегка жовтуватого-коричневого розчин. Теоретична осмолярність – 797 мосмоль/л. Фармакотерапевтична група. Крово-замінники та перфузійні розчини. Додаткові розчини для внутрішньовенного введення. Амінокислоти. Аргініну гідрохлорид. Код АТХ В05Х В01. Показання. Метаболічний алкалоз, гіперамоніємія, атеросклероз судин серця і головного мозку, атеросклероз периферичних судин, у тому числі із проявами переміжної кульгавості, діабетична ангіопатія, артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, гіперхолестеринемія, хронічні обструктивні захворювання легень, легенева гіпертензія. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ТОВ «Юрія-Фарм». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 18030, Черкаська обл., м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108. Тел.: (0444) 281-01-01. РП МОЗ України №УА(2059)01/01 від 09.09.2024. Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату.

1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9627214/>

2. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2525781/?com>

3. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4565209/?com>



# Дуспаталін®

мебеверину гідрохлорид

## Дуспаталін® Ретард 200 – контроль над спазмом і болем протягом 24 годин<sup>\*,1,2</sup>



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

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

\*\* Усуває спазм без пригнічення нормальної моторики кишечника.

\*\*\* Міотропний спазмолітик з вибірковою дією на гладкі м'язи травного тракту.

1. Інструкція до медичного застосування Дуспаталін® Ретард 200

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

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

**Реєстраційне посвідчення МОЗ України:** №UA / 8813/02/01, від 05.06.2018, внесені зміни від 12.07.2024, дійсне безстроково.

**Лікарська форма.** Капсули пролонгованої дії, тверді.

**Склад.** 1 капсула містить мебеверину гідрохлориду 200 мг.

**Фармакотерапевтична група:** засоби, що застосовуються при функціональних шлунково-кишкових розладах. Синтетичні антихолінергічні засоби, естерифіковані третинні аміни. Мебеверин. Код АТХ А03А А04.

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

**Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

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

**Побічні реакції.** Повідомлялося про нижчезазначені побічні реакції, які виникали спонтанно протягом постмаркетингового застосування. Частоту за наявними даними точно визначити не можна. Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини: кропив'янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, висипання. Порушення з боку імунної системи: гіперчутливість (анафілактичні реакції).

**Передозування.** Теоретично у разі передозування можливе збудження центральної нервової системи. У випадках передозування симптоми були відсутніми або легкими і, як правило, швидко минали. Симптоми передозування, що спостерігалися, були неврологічного або кардіоваскулярного походження. Специфічний антидот не відомий. Рекомендовано симптоматичне лікування.

**Застосування в період вагітності або годування груддю.** Дуспаталін® Ретард 200 не рекомендується застосовувати під час вагітності та в період годування груддю.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Дослідження взаємодії не проводились, за винятком взаємодії з алкоголем. Дослідження in vitro та in vivo на тваринах продемонстрували відсутність будь-якої взаємодії препарату Дуспаталін® Ретард 200 та етанолу.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

Повна інформація про препарат представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дуспаталін® Ретард 200 від 12.07.2024.

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

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

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

