

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
Кафедра внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини

Кисельов С.М., Лашкул Д.А., Назаренко О.В.,  
Богослав Т.В., Бондаренко О.П., Сапронова Ж.Е.

**ВНУТРІШНЯ МЕДИЦИНА:  
МОДУЛЬ 1, ЗМІСТОВИЙ МОДУЛЬ 4  
«ОСНОВИ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ  
ОСНОВНИХ ХВОРОБ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ»**

**НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК**

*для студентів 4 курсу медичних факультетів  
в галузі знань 22 «Охорона здоров'я»  
спеціальностей 222 «Медицина», 228 «Педіатрія»*

Видавництво «Новий Світ-2000»

Львів

2021

УДК 616.3-07-08-084(075.8)

*Навчальний посібник рекомендований до видання  
Вченою радою Запорізького державного медичного університету  
(протокол № 12 від «23» червня 2021 р.)*

**Рецензенти:**

**О. О. Ханюков** – завідувач кафедри внутрішньої медицини З Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор

**М. М. Потяженко** - завідувач кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів Полтавського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор

**Колектив авторів:**

**С. М. Кисельов** – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини.

**Д. А. Лашкул** – доктор медичних наук, професор кафедри внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини.

**О. В. Назаренко** – кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини.

**Т. В. Богослав** – кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини.

**О. П. Бондаренко** – кандидат медичних наук, асистент кафедри внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини.

**Ж. Е. Сапронова** – кандидат медичних наук, асистент кафедри внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини.

**Внутрішня медицина: модуль 1, змістовий модуль 4** «Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб органів травлення»: навч. посіб. для студентів 4 курсу медичних факультетів в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», спеціальностей 222 «Медицина», 228 «Педіатрія» / С. М. Кисельов [та ін.]. – Львів: Видавництво «Новий Світ – 2000», 2021. - 242 с.

В посібнику викладено основи сучасних знань з діагностики, лікування та профілактики основних хвороб органів травлення. Для студентів медичних закладів вищої освіти III-IV рівнів акредитації.

ISBN 978-617-7519-58-3

**УДК 616.3-07-08-084(075.8)**

© Видавництво «Новий Світ-2000»,  
ФОП Піча С.В., 2021.

© Запорізький державний медичний університет, 2021.

© Колектив авторів, 2021.

## ЗМІСТ

Вступ.....	4
Диспепсія.....	5
Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба.....	17
Хронічний гастрит .....	39
Пептична виразка шлунку та дванадцятипалої кишки .....	56
Целиакія та інші ентеропатії .....	72
Запальні захворювання кишечника. Синдром подразненої кишки .	88
Захворювання біліарного тракту .....	117
Хронічний панкреатит .....	145
Хронічний гепатит .....	167
Цироз печінки .....	205
Література .....	233

## ВСТУП

Навчальний посібник «Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб органів травлення» містить матеріали для підготовки студентів 4 курсу медичного факультету до практичних занять в межах Змістового модуля 4 Модуля 1 навчальної дисципліни «Внутрішня медицина» в межах освітньо-професійної програми «Медицина» другого (магістерського) рівня вищої освіти України галузі знань 22 «Охорона здоров'я», спеціальностей 222 «Медицина», 228 «Педіатрія», професійної кваліфікації «Лікар».

Хвороби органів травлення відносяться до числа найбільш поширених захворювань в терапевтичній практиці. В даному навчальному посібнику висвітлено сучасні погляди на етіологію, патогенез, класифікації основних гастроентерологічних захворювань. Наведено дані з епідеміології, клінічної картини захворювань, критерії їх діагностики, диференціальної діагностики, лікування та профілактики.

В посібнику приділено увагу функціональним захворюванням травної системи (диспепсія, дисфункція біліарного тракту, синдром подразненого кишечника), які мають виражену тенденцію до зростання в останні десятиліття і тривалий час лишались поза межами відповідної уваги фахівців. На сьогодні, згідно з міжнародними стандартами, існують чіткі рекомендації щодо ведення цієї категорії пацієнтів.

Навчальний посібник містить актуальну інформацію щодо менеджменту кислотозалежних захворювань стравоходу, шлунку та дванадцятипалої кишки, патологічних станів асоційованих з персистенцією *Helicobacter pylori*, запальних захворювань жовчного міхура, кишечника, печінки та підшлункової залози.

Наприкінці кожного підрозділу надані тестові завдання та задачі, які можуть бути використані для самостійної оцінки якості засвоєння матеріалу.

## ДИСПЕПСІЯ

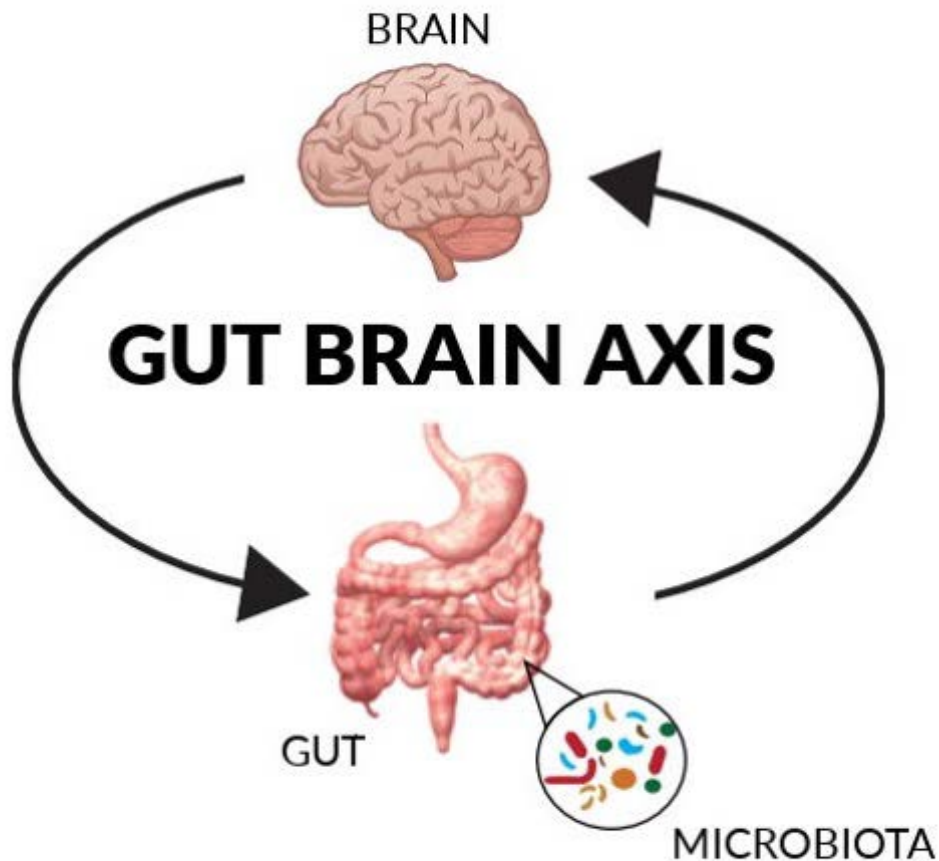
Діагноз «диспепсія» рекомендується застосовувати для визначення захворювання неорганічної природи, що перебігає з типовим синдромом диспептичних скарг (епігастральний біль, раннє насичення, відчуття переповнення після їжі, епігастральна печія), які турбують пацієнта не менше, ніж 12 тижнів (не обов'язково послідовних) протягом останніх 6 місяців, і яка не є проявом органічної патології, що могла б спричинити вказані диспептичні симптоми [77].

Диспептичні розлади належать до найбільш поширених гастроентерологічних скарг. У 3 % пацієнтів, які вперше звернулися за медичною допомогою, основна скарга - диспепсія. Функціональні гастроінтестинальні розлади як самостійна нозологічна форма частіше зустрічаються у чоловіків молодого віку, складаючи від 1,5 до 58,8 % випадків захворювання серед гастродуоденальної патології в осіб молодого віку. На сьогодні в Україні поширеність функціональної диспепсії досягає 30-40%, але реальна кількість хворих може бути значно більшою, оскільки значна частина населення з подібними скаргами до лікаря не звертається. Тому вивчення причини, патогенезу, лікування диспепсії являються актуальними [77].

Термін «диспепсія» суперечливо використовується працівниками охорони здоров'я для опису різних синдромів, характерних для захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Відповідно до Римських критеріїв IV функціональні гастроінтестинальні розлади мають в своїй основі порушення взаємодії між органами шлунково-кишкового тракту та головного мозку (рис. 1) [77].

Диспепсія визначається як відчуття болю чи дискомфорту, локалізованих у верхньому відділі черевної порожнини. Під «локалізацією» розуміється відчуття болю чи дискомфорту в ділянці середньої лінії живота або ближче до неї [77]. Біль в області правого

або лівого підребер'я не входить в синдром диспепсії. Поняття «дискомфорт» розглядається як суб'єктивне неприємне відчуття, яке пацієнт не може назвати болем і яке характеризується або супроводжується відчуттям переповнення верхнього відділу черевної порожнини, почуттям швидкого насичення, здуттям, відрижкою, нудотою, позивами на блювоту та/або блюванням [70]



*Рисунок 1. Взаємодія між органами шлунково-кишкового тракту та головного мозку*

Класифікація гастродуоденальних розладів згідно з Римськими критеріями IV [70]:

- ✓ B1. Функціональна диспепсія;
- ✓ B1a. Постпрандіальний дистрес-синдром (ППДС);
- ✓ B1b. Епігастральний больовий синдром (ЕБС);
- ✓ B2. Розлади, пов'язані з відрижкою;
- ✓ B2a. Надмірна над шлункова відрижка;

- ✓ В3. Нудота і блювання;
- ✓ В3а. Синдром хронічної нудоти та блювання;
- ✓ В3б. Синдром циклічного блювання;
- ✓ В3с. Канабіоїдний гіпереметичний синдром;
- ✓ В 4. Румінаційний синдром.

При обстеженні у деяких пацієнтів виявляється органічне захворювання (наприклад, виразка дванадцятипалої кишки або шлунку), що обумовлює симптоми диспепсії. У інших пацієнтів, при обстеженні (ендоскопії) яких не вдалося виявити зазначених захворювань, діагностується функціональна диспепсія (рис. 2) [70].

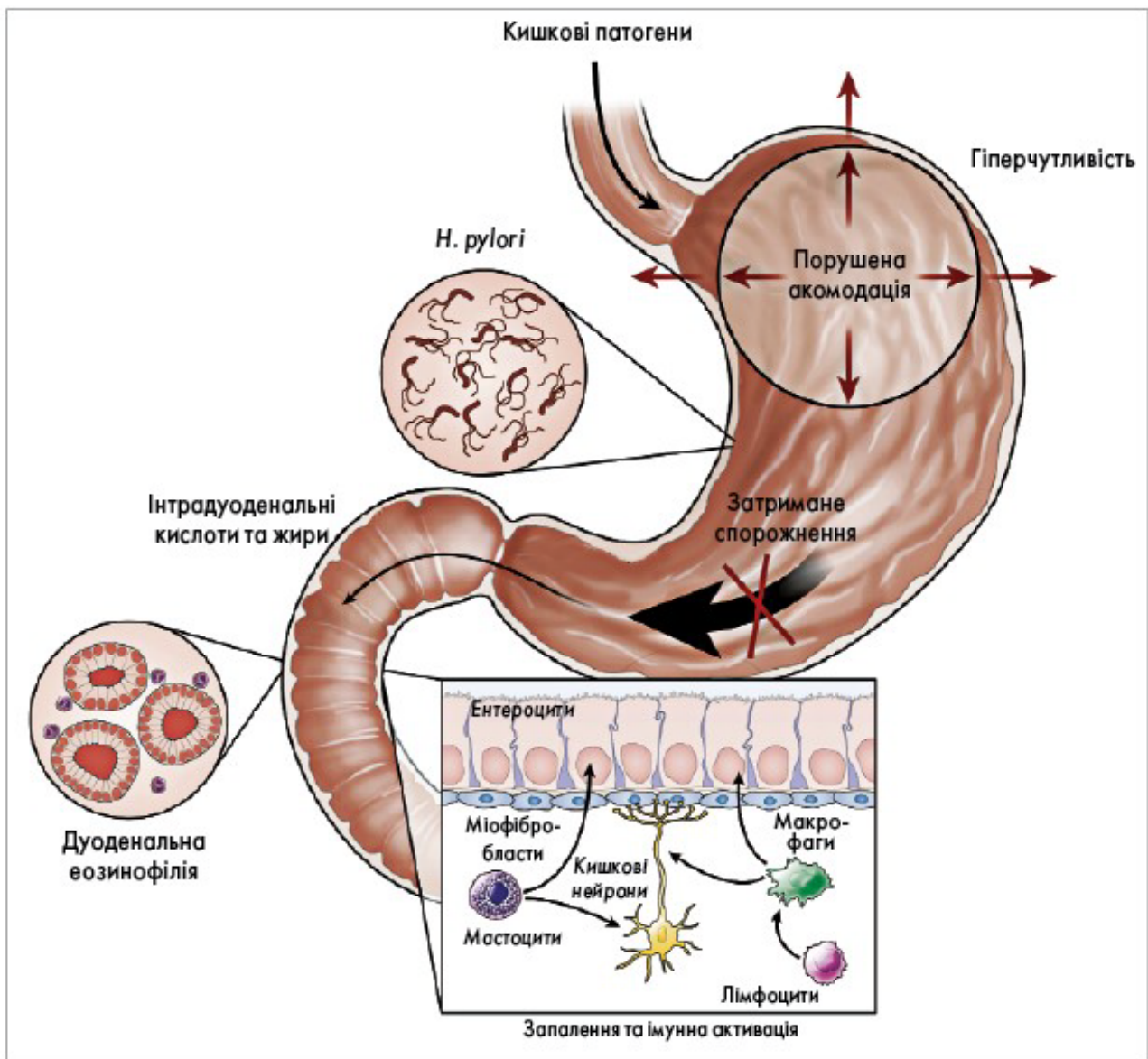


Рисунок 2. Фактори ризику функціональної диспепсії

Пацієнтам, які визначають біль як головний симптом, можна поставити діагноз синдром епігастрального болю, у той час як пацієнтам зі скаргами на відчуття дискомфорту, який є їх головним симптомом, можна встановити діагноз постпрандіальний дистрес синдром [70].

### **Діагностичні критерії функціональної диспепсії Римські критерії IV (2016)**

У хворого спостерігаються один чи кілька симптомів з нижченаведених, що виникають щонайменше 3 дні на тиждень протягом останніх 3 місяців або тривають впродовж 6 місяців:

1. неприємне постпрандіальне переповнення;
2. швидке перенасичення;
3. епігастральний біль;
4. епігастральна печія

У пацієнта відсутні дані щодо органічної патології (в т.ч. результатів верхньої ендоскопії), які могли б пояснити дані клінічні симптоми.

### ***Діагностичні критерії постпрандіального дистрес-синдрому (ПДС)***

- неприємне постпрандіальне переповнення після прийому звичайної кількості їжі;
- виникає принаймні 3 рази на тиждень або
- швидке перенасичення, що випереджає закінчення прийому звичайної кількості їжі виникає принаймні кілька разів на тиждень.

Також можуть спостерігатися постпрандіальний епігастральний біль або печія, здуття в епігастрії, значна відрижка і нудота.

### ***Діагностичні критерії для епігастрального больового синдрому***

- Біль або відчуття жару, які
  - мають періодичний характер;
  - прояви середньої сили з'являються в надчеревній ділянці хоча б 1 раз на тиждень;



- не локалізуються в інших ділянках живота або грудної клітки;
- не зменшуються після дефекації та відходження газів;
- відсутні ознаки функціональних захворювань жовчного міхура та сфінктера Одді.

Симптоми, характерні для ГЕРХ або синдрому подразненого кишечника, часто можуть супроводжувати ПДС [70].

### Діагностика

Стратегія ведення хворих з недослідженою диспепсією ґрунтується на ретельному зборі анамнезу, включає виявлення тривожних симптомів і ятрогенних причин, таких, наприклад, як прийом НПЗП, лікування супутньої ГЕРХ, лікування інфекції *H. pylori* (стратегія «test and treat»), проведення верхньої ендоскопії всім пацієнтам з тривожними симптомами [70].

### Симптоми «червоних прапорців» («тривожні ознаки»)

1	Ознаки шлунково-кишкової кровотечі (блювання з домішками крові, мелена)
2	Немотивована анемія
3	Немотивована прогресуюча втрата маси тіла
4	Прогресуюча дисфагія
5	Персистуюче блювання
6	Підвищення ШОЕ, лейкоцитоз
7	Збільшення надключичних лімфовузлів
8	Симптоми диспепсії, які вперше виникли в віці після 45 років

За наявності у пацієнта з диспептичним синдромом одного або декількох з наведених вище симптомів, йому обов'язково рекомендується проведення ендоскопічного обстеження з біопсією (при необхідності) та гістологічним дослідженням гастробіоптатів, оскільки функціональний характер диспепсії є сумнівним і свідчить про наявність органічної природи синдрому [70].

## Шкала обтяжуючих факторів

<i>Обтяжуючий фактор</i>	<i>Кількість балів</i>
Вік: чоловіки > 35 років, жінки > 45 років	2
Чоловіча стать	2
Надлишкова маса тіла (індекс маси тіла > 25)	1
Вживання алкоголю > 30 г/ день	1
Паління >10 сигарет/ день	1
Вживання НПЗЗ та ГК	2
Виразка в анамнезі	2
Рак шлунку/стравоходу у родичів пацієнта	3

Якщо сума балів за шкалою обтяжуючих факторів перебільшує 5, пацієнту з диспепсією рекомендується проведення ендоскопічного обстеження з гастробіопсією та гістологічним дослідженням гастробіоптатів.

Для діагностики наявності Н. рулогі, а в подальшому для визначення ефективності її ерадикації, у пацієнтів рекомендується провести С-сечовинний дихальний тест, дихальний Хелік-тест або каловий антигенний тест. Відповідно до рекомендацій Кіотського консенсусу та Римських критеріїв IV окремо від діагнозу ФД виділено поняття Н.рулогі-асоційованої диспепсії [53].

Це категорія Нр-позитивних пацієнтів з симптомами диспепсії, але без органічних змін слизової оболонки шлунку, в яких протягом 6-12 місяців після проведення ерадикаційної терапії відзначається стійке поліпшення стану. Якщо відповіді на лікування не має, або симптоми знову з'явилися протягом року, такі хворі розглядаються, як пацієнти з ФД [53].

Більшість пацієнтів з диспепсією віком молодше 35 років для чоловіків та 45 років для жінок, за відсутності тривожних ознак і обтяжуючих факторів, не мають необхідності у проведенні ендоскопії [53].

Після встановлення діагнозу захворювання визначається як «диспепсія» та згідно Римських критеріїв IV, розподіляється на

постпрандіальний дистрес-синдром» (який перебігає з переважанням симптомів гастростазу) та «синдром епігастрального болю» (який характеризується переважанням больової симптоматики), що може мати значення для диференційованого призначення патогенетичної терапії [77].

### **Лікування диспепсії**

Пацієнтам, які страждають на ФД, слід рекомендувати відмовитися від куріння, а також виключити з раціону або вживати лише помірну кількість алкоголю і кофеїну [77], вести здоровий спосіб життя. Якщо пацієнти вдалися до надзвичайних дієтичних заходів, їм слід дотримуватися збалансованої дієти, щоб звести до мінімуму ризик виникнення дефіциту поживних речовин.

Не для всіх пацієнтів, які мають ФД, є необхідність проведення медикаментозного курсу лікування [77].

При призначенні лікарських препаратів короткий курс лікування, при необхідності переривчастий, є більш доцільним на відміну від тривалого курсу лікування [77].

При постпрандіальному дистрес-синдромі рекомендовано застосовувати стимулятори перистальтики (домперідон, ітопрід) [77].

При синдромі епігастрального болю, рекомендовані ІПП в стандартних дозах. Можливе комбіноване призначення антисекреторних засобів та прокінетиків. Лікування призначають на 4 тижні. Якщо впродовж даного проміжку часу симптоми захворювання зникли, лікування припиняється. Якщо спостерігається частковий ефект, лікування продовжують ще на 4 тижні з подальшою оцінкою стану пацієнта. Посилити лікувальний ефект у частки пацієнтів допоможе призначення антидепресантів і селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну у субтерапевтичних дозах (тобто нижче тих, які призначають при лікуванні депресії) [77].

Лікування хворих на диспепсію за наявності *H. Pylori* треба починати з призначення класичної трьохкомпонентної або чотирикомпонентної схем ерадикаційної терапії. Контроль ерадикації повинен проводитися через 4-6 тижнів каловим антигенним або дихальним тестами [77].

## Лікарські засоби для лікування диспепсії та їх дозування [77]

Інгібітори протонної помпи (ІПП)			
Лікарський засіб за міжнародною непатентованою назвою	Половинна доза	Стандартна доза	Подвійна доза
Лансопразол [42]	15 мг/ добу	30 мг/ добу	60 мг/добу або 30 мг 2 рази на добу [15]
Омепразол	10 мг/ добу	20 мг/ добу [17]	40 мг/ добу або 20 мг 2 рази на добу
Пантопразол	20 мг/ добу	40 мг/ добу	80 мг/ добу 40 мг 2 рази на добу [45]
Прокінетики			
Домперідон	10 мг 3 – 4 рази на добу [15]	Через 2 тижні дозу можна збільшити в 2 рази.	
Метоклопрамід	10 мг 3 рази на добу [15]	Метоклопрамід обмежено показаний з таких причин: • потенційна можливість виникнення екстрапірамідних порушень. немає ґрунтовних досліджень, які б показували необхідність [17] його призначення.	

### Тестові завдання для самоконтролю:

1. Жінка 22 років протягом останніх 7 місяців відмічає скарги на важкість, відчуття дискомфорту, переповнення в епігастрії, раннього насичення після прийому їжі, здуття у верхній частині живота, нудоту, зниження апетиту. При обстеженні відхилень від норми не виявлено. Який з препаратів доцільно призначити хворій?

- A. Домперідон
- B. Омепразол
- C. Цитраргінін
- D. Фестал
- E. Кларитроміцин

2. Які клінічні прояви відносять до «тривожних симптомів» при діагностиці функціональної диспепсії?

- A. Блювання з домішками крові, мелена
- B. Біль за грудиною при фізичному навантаженні
- C. Печія після зміни положення тіла
- D. Диспепсія, що виникла в віці до 30 років
- E. Всі перераховані

3. Яка стратегія рекомендована Маастрихтським консенсусом-5 у молодих пацієнтів при недослідженій диспепсії?

- A. Емпірична терапія
- B. Ступінчата терапія
- C. Test and treat (Досліджувати та лікувати)
- D. Терапія ex-juvantibus
- E. Ескалація терапії

4. Яке дослідження є обов'язковим при виявленні симптомів тривоги у пацієнта з функціональною диспепсією?

- A. Дихальний уреазний тест
- B. Верхня ендоскопія
- C. Швидкий уреазний тест
- D. Серологічний тест
- E. Копрологічне дослідження

5. Відповідно до Римських критеріїв IV діагноз функціональної диспепсії встановлюють при загальній тривалості симптомів:

- A. 4 місяці
- B. 6 місяців
- C. 2 місяці
- D. 5 місяців
- E. 2 тижні

6. У жінки 24 років встановлено діагноз функціональна диспепсія: постпрандіальний дистрес-синдром. З якої групи препаратів необхідно розпочати лікування?

- A. Інгібітори протонної помпи
- B. H<sub>2</sub>-блокатори
- C. Антациди

D. Міотропні спазмолітики

E. Прокінетики

7. Хворий 25 років скаржиться на періодичний пекучий біль за грудиною після їжі протягом останніх 3 місяців. Самостійно приймав альмагель, без ефекту. При верхній ендоскопії та багатогодинному езофагогастро-рН-моніторингу патологія не виявлена. Вкажіть найбільш ймовірний діагноз.

A. Функціональна печія

B. Підвищена чутливість стравоходу до рефлюксу

C. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба

D. Стравохід Барретта

E. Пептична виразка шлунка

8. Жінка 39 років скаржиться на епігастральний біль, печію, відчуття переповнення, здуття живота після їжі, відрижку, нудоту. Ці симптоми турбують протягом 4 тижнів. Півроку тому при профілактичному обстеженні даних за порушення шлунково-кишкового тракту виявлено не було. Який попередній діагноз?

A. Недосліджена диспепсія

B. Функціональна диспепсія

C. Вторинна(органічна) диспепсія

D. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба

E. Всі твердження хибні

9. Згідно до Римських критеріїв IV перегляду функціональні розлади шлунково-кишкового тракту (ШКТ) це:

A. Розлади взаємодії між кишкою і головним мозком

B. Дисмоторні розлади ШКТ

C. Розлади секреторної функції

D. Розлади всмоктувальної функції

E. Порушення мікрофлори ШКТ

10. Хворий 24 роки, останнім часом турбує біль в епігастральній ділянці, печія, які посилюються після нервових перевантажень. Обстеження виявили підвищення базальної кислотності шлунку та кількості шлункового соку; слизова оболонка шлунку без патологічних змін. Який попередній діагноз?

- А. Синдром епігастрального болю
- В. Хронічний неатрофічний гастрит
- С. Хронічний пангастрит
- Д. Хронічний рефлюкс-гастрит
- Е. Постпрандіальний дистресс синдром

**Еталони відповідей:** 1 – А, 2 – А, 3 – С, 4 – В, 5 – В, 6 – Е, 7 – А, 8 – А, 9 – А, 10 – А

### **Рекомендована література:**

#### **Основна:**

1. Внутрішня медицина. У 2 частинах. Частина 1. / За редакцією професора Л.В. Глушко. – К: Медицина, 2020. - 680 с.
2. Методи діагностики в клініці внутрішньої медицини: навчальний посібник / А.С. Свінціцький. – К: ВСВ Медицина, 2019. – 1008 с.+80 кол.вкл
3. Передерій В. Г., Ткач С. М. Основи внутрішньої медицини: підруч. для студ. ВМНЗ ІV р. а. Т. 1. Захворювання органів дихання. Захворювання органів травлення. Захворювання системи крові і кровотворних органів. Захворювання ендокринної системи. Вінниця, 2018. 636 с.
4. Гастроентерологія. Підручник: У 2 Т. – Т.2 / за ред. проф Н.В Харченко., О.Я. Бабака. – Кіровоград: Поліум, 2017. – 432 с.

#### **Додаткова:**

1. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії : довід.-посіб. / Вінниц. нац. мед. ун-т ім. М. І. Пирогова ; за ред. Ю. М. Мостового. - 18-е вид., допов. і переробл. - К. : Центр ДЗК, 2015. - 680 с.
2. Пропедевтика внутрішньої медицини: підручник (ВНЗ ІІІ—ІV р. а.) / за ред. О.Г. Яворського. — 4-е вид., випр. і допов. К., 2016. — 552 с.
3. Kavitt R.T., Adam S. Cifu. Clinical Guidelines Synopsis. Management of Helicobacter Pylori infection. JAMA. 2017;317(15):1572-1573

4. Gupta S, Li D, El Serag HB, Davitkov P, Altayar O, Sultan S, Falck-Ytter Y, Mustafa RA. AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gastroenterology*. 2020 Feb;158(3):693-702. doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.003. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31816298; PMCID: PMC7340330.

5. Malfertheiner P. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2016;0:1–25. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288

6. Talley N. J. Functional dyspepsia: new insights into pathogenesis and therapy. *Korean J Intern Med*. 2016 May; 31(3): 444–456

7. Moayyedi, Paul M MB, ChB, PhD, MPH, FACP; Lacy, Brian E MD, PhD, FACP; Andrews, Christopher N MD; Enns, Robert A MD4; Howden, Colin W MD, FACP5; Vakil, Nimish MD, FACP ACP and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia, *American Journal of Gastroenterology*: July 2017 - Volume 112 - Issue 7 - p 988-1013 doi: 10.1038/ajg.2017.154



## ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНА РЕФЛЮКСНА ХВОРОБА

Згідно сучасних епідеміологічних досліджень у чверті населення планети визначають симптоми гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), що є однією з найбільш розповсюджених хронічних кислотозалежних захворювань ШКТ [45]. Початок третього тисячоліття характеризується зростанням захворюваності на ГЕРХ в 4-5 разів. В Україні статистична реєстрація ГЕРХ почалася з 2009 року і на сьогодні поширеність складає 190 випадків на 100 тис. населення [68]. Значне зниження якості життя пацієнтів, високий ризик розвитку ускладнень цього захворювання (стриктура і кровотеча зі стравоходу, стравохід Баррета, аденокарцинома стравоходу) і тривале медикаментозне лікування з розвитком різних побічних реакцій визначають актуальність цієї проблеми [68].

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба – це гетерогенне багатосимптомне захворювання з хронічним прогресивним перебігом. Характеризується виникненням характерних симптомів і/або запального ураження дистального відділу стравоходу внаслідок періодичної регургітації у стравохід шлункового та/або дуоденального вмісту. ГЕРХ як самостійна нозологічна одиниця отримала офіційне визнання в 1997 році на конгресі в м. Генваль (Бельгія) [72].

Основний симптом ГЕРХ – печію – щодня відчують від 7 % до 11% дорослого населення, не менше 1 разу на тиждень -12%, не менше 1 разу на місяць – 40-50%. При вагітності цей симптом спостерігають у 48%. У фізіологічних умовах ГЕ - рефлюкс виникає, в середньому, – 1 регургітація на годину. При цьому одразу відбувається очищення (кліренс) стравоходу. Важливу роль у кліренсі стравоходу відіграє слина, яка безперервно стікає по його стінках і містить бікарбонати. У фізіологічних умовах тривалість ГЕ-рефлюксу, який супроводжується закисленням середовища в дистальному відділі стравоходу, становить не більше ніж 4,2% часу добового моніторування рН. У разі постійного збільшення цього

показника ГЕ-рефлюкс вважають патологічним. Приблизно у 6% здорових осіб і 74% хворих із печією ГЕ-рефлюкс виникає вночі під час сну на тлі зниження скоротливої діяльності стравоходу та тонусу кардіального відділу стравоходу. У 50% випадків нічна печія стає причиною безсоння та зниження працездатності [45]. Надзвичайна варіабельність клінічних ознак дозволяє розглядати це захворювання як своєрідний «айсберг». У більшості (70-80% ) осіб симптоми ГЕРХ слабо виражені й виникають лише епізодично, тому хворі займаються самолікуванням безрецептурними засобами (найчастіше – антацидами ) і широко використовують поради знайомих («телефонні рефлюкси» за образним визначенням D.O.Castell). Це підводна частина «айсбергу». Середню, надводну його частину становлять особи з рефлюкс-езофагітом, яким необхідно проводити регулярне лікування – «амбулаторні рефлюкси» (20-25%). Верхівка «айсбергу» - (2-5%) це невелика група хворих, у яких розвилися ускладнення (пептичні виразки, кровотеча стравоходу та ін. ) – «госпітальні рефлюкси» [68].

Оптимально підібрана кислотосупресивна терапія хворих на ГЕРХ поліпшує комплаєнс пацієнта та забезпечує високу якість життя. Вищенаведені дані обумовлюють важливість та актуальність вивчення етіології, ключових ланок патогенезу, клінічних проявів, діагностики з метою оптимізації лікарської тактики налаштованої на раннє виявлення та адекватне лікування.

Відповідно до класифікації ВООЗ **гастроезофагеальна рефлексна хвороба** — це хронічне рецидивуюче захворювання, зумовлене порушенням моторно-евакуаторної функції гастроезофагеальної зони, що характеризується спонтанними або регулярно повторюваними закидами у стравохід шлункового або дуоденального вмісту, що призводить до ушкодження дистального відділу стравоходу з розвитком у ньому ерозивно-виразкових, катаральних і/або функціональних порушень [72].

ГЕРХ – це хвороба, що має клінічну та ендоскопічну складові. Найчастіше спостерігаються як клінічні ознаки, так і запально-ерозивні зміни слизової оболонки (СО) [45]. Інтерес фахівців до

ГЕРХ зумовлений низкою причин: значне поширення, недостатня поінформованість лікарів і пацієнтів про ГЕРХ, значна варіабельність захворювання, рецидивуючий перебіг, можливість прогресування хвороби, виникнення ускладнень, погіршення якості життя хворих [41].

### Етіологія та патогенез

Основні патологічні фактори розвитку ГЕРХ [72]:

- Порушення функції нижнього стравохідного сфінктера (рис. 3).
- Зниження активності та подовження стравохідного кліренсу.
- Зниження резистентності СО до ацидопептичного ураження.
- Збільшення агресивності шлункового вмісту.
- Дуоденогастральний рефлюкс.
- «Нижній стравохід».



Рисунок 3. Дисфункція нижнього стравохідного сфінктера

Безпосередні причини розвитку захворювання та фактори, що сприяють появі симптомів ГЕРХ [38]:

- аксіальна кила стравохідного отвору діафрагми;
- інтенсивні фізичні навантаження;
- психоемоційне перенапруження;
- патологія гастродуоденальної зони (пептична виразка шлунку та дванадцятипалої кишки, дуоденостаз, дуоденогастральний рефлюкс);
- нераціональне харчування;
- прийом медикаментів, що знижують тонус нижнього стравохідного сфінктера (блокатори кальцієвих каналів);
- зловживання алкоголем та куріння;
- стани, пов'язані з підвищенням внутрішньочеревного тиску (вагітність, використання корсетів і бандажів, метеоризм, ожиріння);
- інші причини (склеродермія, цукровий діабет).

### **Класифікація ГЕРХ**

Відповідно до МКХ-10 розглядають ГЕРХ із езофагітом (К 21.0) та без езофагіту (К 21.9) [38; 72].

Згідно з «Уніфікованою клініко-статистичною класифікацією хвороб органів травлення (відомчої інструкції)» запропоновано таке формулювання діагнозу ГЕРХ [68]:

Приклад клінічного діагнозу: Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (\*I<sub>x</sub>) (ускладнена \*O<sub>x</sub>)

Ендоскопічна наявність езофагіту: I<sub>1</sub> – без езофагіту; I<sub>2</sub> – з хронічним езофагітом [68].

**Тяжкість езофагіту** найкраще відображає **Лос-Анжелеська класифікація**, що визначає ступінь тяжкості пошкодження слизової оболонки від А до D (ерозії або виразки), з яких ступінь D є найбільш загрозливим [80]:

А – один або декілька дефектів слизової оболонки стравоходу завдовжки не більш 5 мм, жоден з яких не розповсюджується більш ніж на 2 складки слизової оболонки ;

В – один або декілька дефектів слизової оболонки стравоходу завдовжки більш ніж 5 мм, жоден з яких не розповсюджується більш ніж на 2 складки слизової оболонки;

С – дефекти слизової оболонки стравоходу, які розповсюджуються на 2 складки слизової оболонки або більше, та в сукупності займають менше 75% периметра стравоходу;

Д – дефекти слизової оболонки стравоходу займають як мінімум 75% периметра стравоходу.

### Ускладнення ГЕРХ:

О<sub>1</sub> – гостра кровотеча; О<sub>2</sub> – перфорація стравоходу; О<sub>3</sub> – метаплазія слизової оболонки (стравохід Баррета, рис. 4); О<sub>4</sub> – медіастиніт; О<sub>5</sub> – непрохідність стравоходу; О<sub>6</sub> – виразка стравоходу [80].

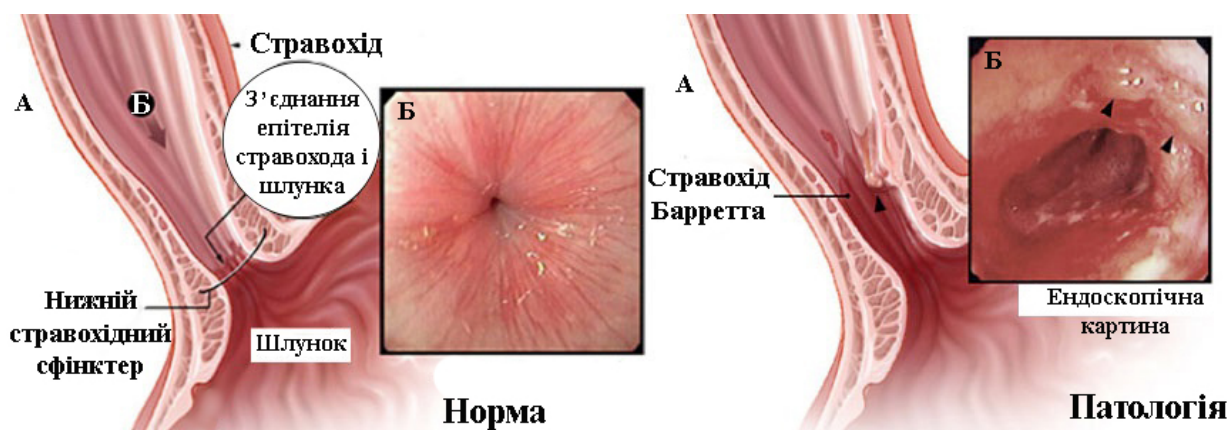


Рисунок 4. Стравохід Баррета

Отже, згідно із зазначеними рекомендаціями можливі такі приклади формулювання діагнозу [80]:

- гастроезофагеальна рефлюксна хвороба без езофагіту;
- гастроезофагеальна рефлюксна хвороба з езофагітом ступеня А;
- гастроезофагеальна рефлюксна хвороба з езофагітом ступеня С, ускладнена стравоходом Баррета.

Останнім часом запропоновано нову класифікацію ГЕРХ, яка виділяє три її форми, яким відповідає окремий напрям лікування [38; 72]:

- неерозивна ГЕРХ (наявні симптоми ГЕРХ, однак відсутні ерозивні зміни СО стравоходу; спостерігається приблизно у

- 60% хворих на ГЕРХ);
- ерозивна ГЕРХ (наявні ерозивні зміни стравохідного епітелію різного ступеня вираженості; виявляється у 37% хворих);
  - ускладнення ГЕРХ (стравохід Баррета) (визначається у 3% хворих).

### **Клініка**

Печія (відчуття печіння, що виникає поблизу мечоподібного відростка та поширюється вверх) виникає внаслідок подразнюючої дії рефлюктату на СО стравоходу; вважається одним із найголовніших симптомів ГЕРХ і, як правило, з'являється у разі зниження рН до 4,0 і нижче [41]. Проте печія є симптомом ГЕРХ, якщо регулярно і часто повторюється – не рідше 2 разів на тиждень (хоча рідша частота печії не виключає наявності ГЕРХ). Особливо характерною для ГЕРХ є печія, що виникає після вживання їжі, вночі та після фізичного навантаження [41].

Регургітація (відрижка повітрям, їжею, кислим, гірким, зригування) з'являється внаслідок ретроградного надходження шлункового вмісту в стравохід та ротову порожнину. Для ГЕРХ більш характерною є кисла відрижка, яку не слід плутати з аерофагією [72]

Класичні симптоми печії в за грудинній ділянці з кислим або гірким присмаком та відрижка кислим дають можливість правильно встановити діагноз ГЕРХ з чутливістю 89 % та специфічністю 94 % [72].

Значно рідше спостерігається біль за грудиною, який виникає через спазм стравоходу у відповідь на кислотно-пептичну агресію. За локалізацією та іррадіацією подібний симптом може імітувати стенокардичний біль [45].

У незначної частини хворих із ГЕРХ може бути дисфагія, що виникає внаслідок набряку СО, дискінезії, а також рубцевої структури стравоходу. Дисфагія – це найперший симптом пухлини стравоходу, тому хворі з такою скаргою потребують негайних інструментальних досліджень з метою виключення новоутворення в стравоході ще до призначення медикаментів, які можуть замаскувати небезпечну патологію [72].

Виникнення атипових симптомів ГЕРХ пов'язане з мікроаспірацією малих порцій шлункового вмісту в гортань та бронхіальне дерево, що спричиняє локальне подразнення і кашель. Стимуляція кислотою аферентних нервових закінчень блукаючого нерва в дистальній частині стравоходу спричиняє виникнення некардіального за грудинного болю та вагус-опосередкованого бронхоспазму [45].

*Легеневі симптоми.* Бронхіальна астма (БА) і ГЕРХ є поширеними захворюваннями, які часто присутні в одного й того ж пацієнта. У 50 - 80% хворих з БА зустрічається ГЕРХ і майже у 75 % хворих виявляються зміни (порушення) при проведенні рН-метрії [72]. Разом з тим, тільки у 30% хворих, у яких виявлено обидва діагнози, ГЕРХ є причиною виникнення БА. Причинно-наслідковий зв'язок між БА і ГЕРХ складний, оскільки кожен з цих станів може спричинити виникнення іншого (ГЕРХ може викликати БА, але також і БА може провокувати виникнення ГЕРХ через виникнення негативного інтраторакального тиску і подолання бар'єрної функції НСС). До того ж препарати, які застосовуються для лікування БА, зокрема бронхолітики, провокують наростання рефлюксної симптоматики. Основні прояви ГЕРХ-асоційованої БА включають погіршення перебігу БА після вживання великих порцій їжі, алкоголю, перебування в горизонтальному положенні тіла, а також рефрактерність до лікування БА [72].

*Отоларингологічні симптоми.* Осиплість голосу, хронічний ларингіт, відчуття грудки в горлі. Рефлюксний ларингіт діагностується, як правило, на основі виявлення еритеми і набряку гортані, поверхневих виразок, гранульом, міжретиноїдних порушень (змін) при проведенні ларингоскопії. Ларингіт задньої стінки гортані, серединна еритема голосових зв'язок, контактні порушення (виразки, гранульоми) у пацієнтів з ГЕРХ виявляються частіше і дають кращу позитивну відповідь на антисекреторну терапію [41].

*Стоматологічні симптоми.* Втрата зубної емалі, карієс, пародонтоз, стоматит.

## Діагностика ГЕРХ [59]

**Верхня ендоскопія (ВЕ)** є інформативним методом діагностики ГЕРХ, оскільки дає змогу визначити наявність або відсутність симптомів езофагіту (гіперемія, набряклість СО, зникнення контрастності Z-лінії, зниження характерного блиску СО стравоходу, поява ерозій стравоходу). Ураження стравохідного епітелію здебільшого мають продовгувату форму і спочатку локалізуються переважно на верхівках складок. Ендоскопічні докази наявності езофагіту виявляють не менш ніж у 50 % хворих, які мають симптом печії більше, ніж два рази на тиждень протягом шести місяців [38].

Найбільш розповсюдженою серед фахівців є Лос-Анджелеська ендоскопічна класифікація рефлюкс-езофагіту (рис. 5), оскільки вона добре корелює з тривалістю та вираженістю ГЕРХ. Переважно спостерігається ступінь А, рідше – В, ще менше – С і зовсім рідко – D [59].

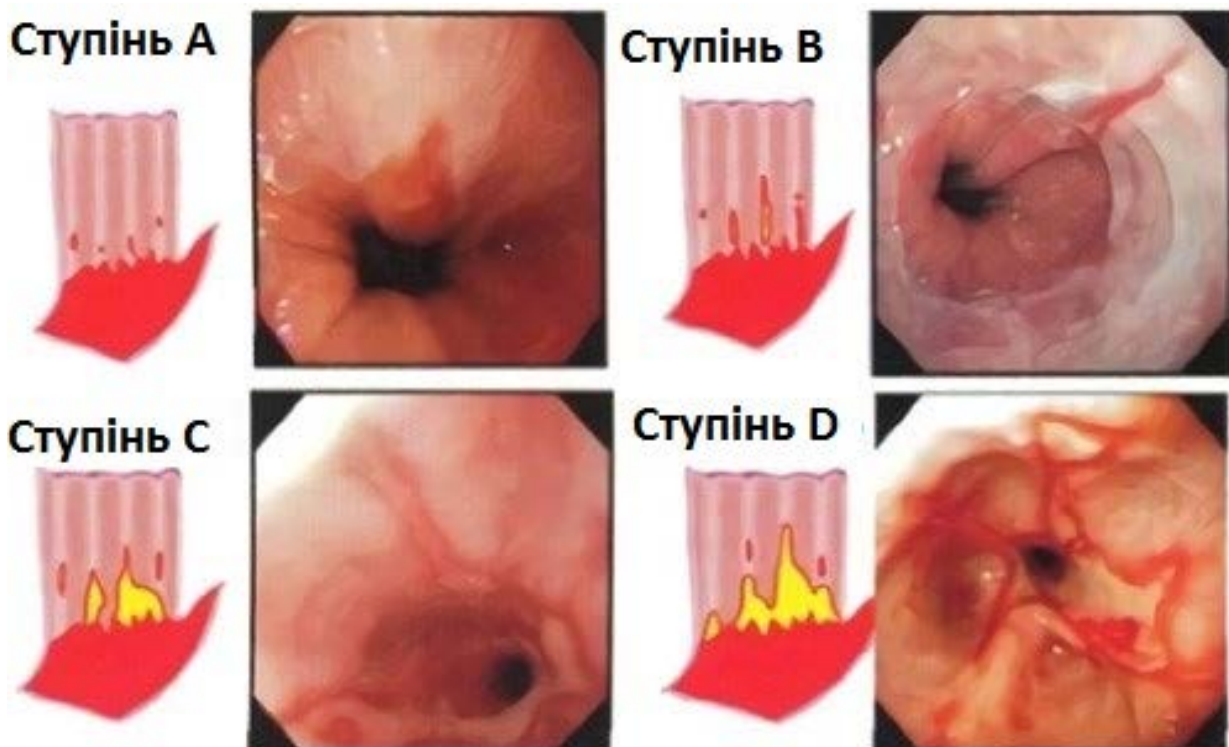


Рисунок 5. Ендоскопічна картина змін стравоходу при ГЕРХ згідно Лос-Анджелеської класифікації

Сучасна відеоендоскопія зі збільшенням і цифровими технологіями (NBI, FICE) дає змогу виявляти рефлюкс-езофагіт з мінімальними ендоскопічними проявами - відсутністю візуалізації палісадних судин за рахунок потовщення епітелію слизової



стравоходу, потовщенням епітелію безпосередньо біля Z-лінії [38].

Ендоскопію слід проводити у тих пацієнтів, які мають тривожні симптоми і у яких є підозра на ускладнення ГЕРХ. Подальші діагностичні дослідження повинні бути виконані й у пацієнтів, які не відповідають на терапію, мають довготривалий перебіг хвороби і фактори ризику розвитку стравоходу Барретта [38]. Повторювати ендоскопію при позитивних результатах лікування, швидше за все, не варто. Спостереження протягом 10 років за пацієнтами з початково нормальною ендоскопією не виявило прогресування до тяжких форм езофагіту.

Для виявлення стравоходу Барретта доцільно виконувати хромоендоскопію [41].

**Хромоендоскопія** передбачає використання хімічних барвників для ідентифікації специфічних субтипів епітелію або виділення поверхневих характеристик епітелію. Також при стравоході Барретта хромоендоскопію виконують для визначення ділянок, з яких слід взяти біопсію. Це підвищує точність виявлення кишкової метаплазії і дисплазії. Чутливість і специфічність біопсії з попереднім забарвленням розчином Люголя, оцтовою кислотою чи індігокарміном перевищує 95 % і 97 % відповідно. Така прицільна біопсія може поліпшувати діагностику короткого сегмента кишкової метаплазії в дистальному відділі стравоходу [41].

Пацієнтам з ендоскопічно негативною ГЕРХ, а також тим, які не відповідають на кислотосупресивну терапію, краще проводити амбулаторний рН-моніторинг [38]. Дослідження має проводитись без застосування ліків, якщо діагноз знаходиться під питанням. **Внутрішньостравохідний рН-моніторинг** – надзвичайно інформативний метод діагностики ГЕРХ [59], який полягає у введенні в дистальні відділи стравоходу рН-зонда та фіксації його там на тривалий час (найефективніше – не менше ніж на 24 години); рН-моніторинг дає змогу визначити величину і тривалість закислення (рН<4), кількість патологічних рефлюксів, коефіцієнт закислення (відношення часу, при якому рН стравоходу 4,0 і нижче, до тривалості дослідження, виражене в процентах; у нормі цей коефіцієнт

становить 4,2%) [1]. Вважається, що у разі наявності понад 50 епізодів рефлюксів на добу або при підвищенні коефіцієнта закислення більше норми у хворого діагностується ГЕРХ. Основним показанням до виконання 24-добового рН-моніторингу є перевірка невдач лікування, або проведення антирефлюксної хірургії, або призначення за медичними показаннями [59].

Останні досягнення в області "бездротового" рН-моніторингу – це радіотелеметрична капсульна технологія (в Україні не застосовується), яка усуває необхідність у використанні незручних назоезофагеальних трубок, підвищує діагностичний результат і дозволяє довше проводити моніторинг (наприклад, в даний час – 48-годинний, а незабаром – 96-годинний) [59]. Крім того, внутрішньостравохідний імпеданс-моніторинг може виявити "безкислотний" (тобто рідина/газ) рефлюкс, що може бути важливим у медикаментознорезистентних хворих з регургітацією, які знаходяться на етапі розгляду для хірургічного лікування, або у пацієнтів з нетиповими симптомами. Основним показанням до виконання 24-добового рН-моніторингу є перевірка невдач лікування, або проведення антирефлюксної хірургії, або призначення за медичними показаннями [59].

Рентгеноскопія з барієм не може використовуватися в оцінці ГЕРХ, а лише дає змогу зафіксувати епізоди рефлюксу. Наявність таких епізодів не підтверджує, а їх відсутність не виключає ГЕРХ [38]. Рентгенологічне дослідження корисне в оцінці причини дисфагії, є інформативним для діагностики кили стравохідного отвору діафрагми, інших хвороб стравоходу (ахалазія кардії, дивертикули, стриктури тощо), особливо у виключенні інфільтративних форм раку стравоходу, який можна не виявити під час ендоскопічного та морфологічного досліджень [59].

Інші діагностичні дослідження включають манометрію, тест Бернштейна та гастроезофагеальну сцинтиграфію. Внаслідок численних обмежень ці тести не повинні регулярно використовуватись.

*Діагностичний тест з ІПП* [72]. Позитивна відповідь на короткий курс лікування інгібіторами протонної помпи (ІПП) зазвичай вважається підтвердженням діагнозу ГЕРХ. ІПП були достатньо вивчені та застосовуються частіше, з урахуванням їх більш високої ефективності, ніж антагоністи H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну. Нещодавно проведений мета-аналіз показав, що дослідження успішної короткострокової терапії ІПП з використанням 24-годинного рН-моніторингу як еталонного стандарту не дають впевненості у встановленні діагнозу ГЕРХ (чутливість 78%, специфічність 54 %). Це може бути пов'язано з попереднім використанням ІПП при лікуванні інших кислотозалежних станів (диспепсія), у частини пацієнтів з підвищеною чутливістю стравоходу до кислоти (без істинної ГЕРХ), або навіть у зв'язку з плацебо-ефектом. В дослідженнях у хворих з некардіальним болем у грудях застосовувались більші дози омепразолу (40 мг вранці, 20 мг ввечері) та спостерігалась чутливість 78 % і специфічність 85 %. Стандартні дози можуть мати низьку чутливість і специфічність [72].

Дані діагностичних досліджень не можуть надійно виключити ГЕРХ, навіть якщо вони негативні. Тому емпірична терапія може бути швидким способом діагностики ГЕРХ у пацієнтів з класичними симптомами, а також з симптомами, які вказують на ускладнення (наприклад, рак, стриктури). Емпірична терапія повинна бути здійснена протягом двох тижнів у пацієнтів з типовими симптомами ГЕРХ. Лікування може бути розпочате в стандартному дозуванні або антагоністами H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну (за вимогою) або ІПП (за 30 - 60 хвилин до першого прийому їжі один раз на добу), вибір препарату залежить від клінічної картини і відповідної економічної ефективності та повного зникнення симптомів. Якщо симптоми не зникають на фоні початкового використання антагоністів H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну, то повинні бути використані ІПП. Якщо на початку лікування використовувалися ІПП, а симптоми не зменшуються, необхідно збільшити ІПП до максимальної дози щодня (за 30 - 60 хвилин перед першим і останнім прийомом їжі) [59].

Для тих пацієнтів, у яких з самого початку були більш важкі й

більш часті прояви симптомів ГЕРХ, лікування може бути розпочато з найбільш високих та більш частих доз антагоністів H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну або ІІІ. Якщо полегшення симптомів не відбувається з початкової дози, то необхідно підвищити дозу/частоту до отримання повного зникнення симптомів: з високих доз антагоністів H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну до ІІІ щоденно, з ІІІ щоденно до ІІІ у максимальних дозах [59] або ІІІ двічі на добу. Якщо немає відповіді на лікування при використанні більш високих доз, то повинні бути виконані діагностичні дослідження. Якщо пацієнт з езофагітом без інструментальної діагностики добре відповідає на терапію, то її призначають на 4-8 тижнів. Якщо у пацієнта спостерігається повне зникнення симптомів, то зниження дози препарату проводять протягом 1 місяця до мінімальної ефективної дози. Якщо симптоми повторюються, то в залежності від клінічної картини пацієнта повертають на початкову ефективну лікувальну дозу та проводять подальшу діагностику [38].

Очікування позитивної відповіді на емпіричну терапію у пацієнтів, які мають атипові або позастравохідні прояви ГЕРХ займає більше часу. Якщо у таких пацієнтів немає покращень симптомів після одного місяця лікування, необхідно продовжити діагностичні обстеження.

При тривожних симптомах (дисфагія, за грудинний біль, схуднення, шлунково-кишкова кровотеча, анемія, ядуха, підвищення температури, тощо), неефективності лікування [26], атиповій симптоматиці, ускладненнях у осіб старше 40 років, великих діафрагмальних килах, передопераційній підготовці – обов'язковим є ендоскопічне обстеження стравоходу (хромоендоскопія) з гістологічним дослідженням гастробіоптатів, для виключення онкологічних захворювань стравоходу та шлунку.

Пацієнтам зі шлунково-кишковими симптомами, що супроводжуються нез'ясованим болем у грудях [38], перед проведенням дослідження шлунково-кишкового тракту необхідне проведення ЕКГ. Додаткові методи діагностики захворювань серця проводяться, в першу чергу, у пацієнтів, у яких немає болю в грудях, а

тільки симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, що супроводжуються наявністю задишки, пітливості, слабкості або в пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку захворювань серця [45].

Після виключення захворювання серця як причини наявних симптомів, для постановки діагнозу призначаються такі методи дослідження [45]:

- верхня ендоскопія – за наявності тривожних симптомів, в разі неефективного пробного лікування (ППП-тесту), у осіб старше 50 років, при тривалості захворювання більше 10 років;
- хромоендоскопія (при підозрі щодо стравоходу Барретта);
- рН-метрія стравоходу (при невстановленому діагнозі за допомогою ВЕ, відсутності відповіді на кислотосупресивне лікування) [45].

Диференціювати езофагіт при ГЕРХ від інфекційного або лікарського езофагіту допомагає ендоскопічне дослідження [1]. Крім того, інфекційний або лікарський езофагіт звичайно супроводжується монофагією, що рідко спостерігається при рефлюкс-езофагіті.

Одним із методів диференційної діагностики, що підтверджують наявність ГЕРХ [72] є позитивні результати проведення одного з тестів:

- з альгінатами/антацидами (одноразовий прийом лікарського засобу що містить альгінат або антацид в стандартній дозі; якщо печія зникає або значно зменшується – тест позитивний, етіологія печії – рефлюкс; якщо печія зберігається – тест негативний, етіологія печії інша) [41]
- ППП-тест (пробне призначення ППП в стандартній дозі протягом 7 днів) [41].

### **Загальнолікувальні заходи [38 ]:**

- уникнення горизонтального положення під час сну (підняття головного кінця ліжка на 15 см);
- відмова від паління і зловживання алкоголем;
- зниження маси тіла;
- відмова від носіння корсетів, бандажів, тугих поясів, що

збільшують внутрішньочеревний тиск;

- активна боротьба з кашлем;
- виключення підняття більше 8-10 кг;
- обмеження робіт, пов'язаних із нахилом тулуба, з перенатуженням черевних м'язів.

### **Дієтичні рекомендації [38]:**

- рекомендується 4-5-разове регулярне харчування невеликими порціями;
- виключення переїдання;
- прийом їжі не менш ніж за 3 години до сну, після їди бажано не лежати протягом щонайменше 1,5 години;
- відмова від «під'їдання» вночі, горизонтального положення одразу після їди;
- уникнення поспішного вживання їжі;
- обмеження продуктів, що знижують тонус стравохідного сфінктера (кава, міцний чай, шоколад, м'ята, молоко, жирне м'ясо та риба);
- уникання продуктів, що подразнюють СО стравоходу (цитрусові, цибуля, часник, томати, смажені страви);
- обмеження продуктів, що підвищують внутрішньошлунковий тиск, стимулюють кислотоутворюючу функцію шлунку (пиво, шампанське, газовані мінеральні води, бобові);
- бажано підвищене вживання білка, який, на відміну від жиру, підвищує тонус сфінктера [68].

### **Консервативне лікування [72]**

Часто спостерігається полегшення симптомів на фоні емпіричного лікування, наслідки довгострокового застосування антирефлюксних препаратів досі невідомі [45]. Ускладнення ГЕРХ (наприклад, стравохід Барретта, аденокарцинома) рідкісні, але існують; у 10 - 15 % хворих з ГЕРХ буде розвиватися стравохід Барретта, і у 5 - 10 % з цих хворих за 10 – 20 років буде розвиватися аденокарцинома [45]. Ще невідомо, чи може хронічний рефлюкс імовірно відігравати важливу роль у розвитку стравоходу Барретта (спеціалізований

циліндричний епітелій/кишкова метаплазія), якщо стан може бути поліпшений шляхом спостереження та лікування.

При лікуванні ГЕРХ використовуються антисекреторні засоби, антациди, прокінетики, комбіновані препарати антациди/альгінати [44].

Антагоністи  $H_2$ -рецепторів гістаміну (ранітидин, фамотидин) знижують продукцію соляної кислоти, особливо в постпрандіальний період, не впливаючи на дисфункцію стравохідно-шлункового бар'єру. Ці препарати ефективні в стандартних дозах щодо швидкості настання кислотосупресії й тривалості їх впливу на шлункову секрецію [41].

Серед усіх антисекреторних препаратів найбільш потужний та тривалий кислотоінгібуючий ефект мають ІПП, які посідають провідне місце у лікуванні ГЕРХ [45]. ІПП спричиняють значне зниження секреції соляної кислоти в шлунку, що призводить до підвищення продукції гастрину G-клітинами слизової антрального відділу шлунку. У лікуванні ГЕРХ застосовують так зване правило Белла: для ефективного усунення симптомів ГЕРХ та лікування запально-ерозивних змін стравохідного епітелію необхідно підтримувати рівень рН у стравоході вище 4,0 протягом не менше 16 годин на добу [80]. Використання ІПП дає змогу створювати необхідні умови для ефективного лікування запальних та ерозивно-виразкових уражень стравоходу [45].

Антациди не мають самостійного значення для загоєння дефектів та зменшення запалення в стравоході. Проте вони з успіхом використовуються як симптоматичні засоби, оскільки швидко усувають клінічну симптоматику (печію, кислу відрижку тощо) [45], що покращує якість життя пацієнта з ГЕРХ. Антациди сприяють нейтралізації та адсорбції хлористоводневої кислоти в просвіті шлунку, не впливаючи на її продукцію [72]. На сьогодні застосовуються практично лише антациди, що не всмоктуються, частина з яких містить лише алюмінієві сполуки, а інші – сполуки магнію та алюмінію. Антациди призначають 3-4 рази на добу протягом 1-2 тижня через 1-1,5 години після їди на висоті

гастроезофагеального рефлюксу або у вигляді лікування «за потребою». Краще застосовувати їх форми у вигляді суспензії. Загалом антацидні препарати не слід вживати протягом тривалого часу, оскільки сполуки алюмінію можуть спричинити гіпофосфатемію та остеопороз. Антациди погіршують всмоктування інших медикаментів, тому між прийомом цих препаратів та інших засобів має бути певний інтервал [72].

Також в лікуванні ГЕРХ можуть використовуватися прокінетики [45], серед яких на сьогодні найбільшого поширення набули селективні блокатори дофамінових рецепторів (домперідон). Він застосовується у дозі 10 мг 3-4 рази на добу перед вживанням їжі та у разі потреби перед сном. В минулому прокінетики вважалися ефективними, як і антагоністи  $H_2$ -рецепторів гістаміну, але в даний час менше використовуються. Призначення стимуляторів перистальтики показано за наявності діагностованих порушень моторики гастродуоденальної зони протягом 1-2 місяців [45].

Дози та тривалість лікування залежать від варіанту перебігу ГЕРХ та ступеню ураження стравоходу. Доведеною особливістю лікування хворих на ГЕРХ (неерозивна форма, ерозивна форма рефлюкс-езофагіт ступеню А) є тривалість основного курсу (омепразол 20 мг/добу, лансопразол 30мг/добу, пантопразол 40 мг/добу, рабепразол 20 мг/добу, езомепразол 40 мг/добу) від 4 до 8 тижнів. Потім призначаються підтримуючі дози лікарських засобів. Підтримуюча терапія повинна проводитись мінімальною ефективною дозою ІПП або антагоністами  $H_2$ -рецепторів гістаміну, з застосуванням антацидів чи альгінатів [60].

При ерозивній формі ГЕРХ (рефлюкс-езофагіт ступеню В, С, D) тривалість основного курсу лікування збільшується до 8 - 12 тижнів (ІПП 2 р/добу) [16]. Підтримуюча терапія: при помірному ступені (рефлюкс-езофагіт В) – терапія «на вимогу» або переривчаста терапія; при важкій формі (рефлюкс-езофагіт С, D) - безперервний тривалий прийом ІПП у стандартній або у половинній дозі, або мінімально ефективній дозі [45].

Варіанти довготривалої підтримуючої терапії ІПП включають



наступні режими: *step-up терапія* (починати лікування з менш сильного препарату і, при необхідності, рухатись далі до досягнення відповіді на лікування), *step-down терапія* (починати ініціальну терапію з сильного кислотосупресанта з подальшим зниженням дози або переходом на слабший препарат, здатний контролювати симптоми), терапія за вимогою (on-demand) та хірургічне лікування [38]. Кінцевою метою кожного варіанту лікування є повний контроль над симптомами захворювання.

***Step-up терапія.*** Починають терапію з прийому антагоністів H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну протягом 2 тижнів. Якщо немає відповіді на лікування слід призначати ІПП, рекомендуючи режим прийому за 30 хвилин до їжі, для того, щоб ІПП мали час для взаємодії з активованими протонними помпами парієтальних клітин. Якщо хворий не відповідає на такий режим лікування, ефективним може бути прийом подвійних доз ІПП [45] за 30хв. перед сніданком і за 30 хв. перед вечерею. Якщо і такий курс виявиться неефективним, симптоми захворювання вірогідно не пов'язані з кислотним рефлюксом. В такому випадку показано виконання додаткових діагностичних тестів. Не менше 40 % пацієнтів, яким призначається терапія ІПП, потребують підвищення дози препарату протягом проведення курсу лікування. При тривалому застосуванні спостерігається звикання до дії [45] антагоністів H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну. Основною метою лікування є застосування найменшої дози найменш сильного антисекреторного препарату, здатного досягнути повної стабільної відповіді на терапію. Особливо вночі може спостерігатись прорив симптомів, і в таких випадках пацієнт може застосовувати антациди і/або антагоністи H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну. Антагоністи H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну не слід призначати одночасно з ІПП [38].

***Step-down терапія.*** Після того, як симптоми рефлюксу припинились на фоні step-up терапії і пацієнт пройшов курс 8-тижневої терапії ІПП з адекватним контролем симптомів, рекомендується перехід на антагоністи H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну, а в подальшому, якщо симптомів немає, переходити на лікування

антацидами в режимі на вимогу (on demand) [38]. Переважна більшість пацієнтів, які приймали ІПП частіше однократної дози і досягли зникнення симптомів, можуть в подальшому успішно переходити на зниження дози до однократного прийому без загрози повернення симптомів рефлюксу. Невелика частина пацієнтів з рефрактерною ГЕРХ потребує довготривалої терапії високими дозами ІПП для контролю симптомів [72].

Терапія on demand (терапія на вимогу). Лікування може розпочинатись із стандартної дози ІПП [72] одноразово або антагоністів  $H_2$ -рецепторів гістаміну двічі на день за потребою (самостійно призначене лікування при виникненні симптомів).

Інфікування бактерією *Helicobacter pylori* у пацієнтів з переважаючими (домінуючими) симптомами рефлюксу зустрічається з такою ж частотою або рідше, ніж в загальній популяції [72]. Успішна ерадикаційна терапія не призводить до зменшення симптомів рефлюксу. В деяких дослідженнях виявлено зменшення ефективності ІПП після успішної антихелікобактерної терапії, однак такі висновки залишаються неоднозначними. Обов'язкова ерадикація *H. pylori* не показана хворим на ГЕРХ [72].

Для пацієнтів з типовими симптомами ГЕРХ очікуваний час відповіді на лікування становить 2 - 4 тижні. Пацієнти з атиповими рефлюксними проявами відповідають на лікування протягом місяця та можуть потребувати вищих доз ІПП для досягнення відповіді на терапію [41]. Найкращим підходом для пацієнтів з атиповими симптомами є проведення внутрішньостравохідного рН-моніторингу в період без призначення антирефлюксних препаратів, оскільки тільки близько 30 % пацієнтів мають атипові ГЕРХ-асоційовані рефлюксні симптоми. Пацієнти, які не відповідають на терапію протягом 1 - 3 місяців, вірогідно не страждають на ГЕРХ [41]. Таким пацієнтам показано подальше обстеження для виявлення істинної причини виникнення симптомів.

**Хірургічне лікування.** Антирефлюксне хірургічне втручання є загальноприйнятим альтернативним методом лікування хворих на ГЕРХ з симптоматичним кислим чи біліарним рефлюксом [38].

Основні завдання хірургічного лікування спрямовані на зменшення кили стравохідного отвору діафрагми, відновлення діафрагмального отвору, зміцнення антирефлюксного бар'єру методами фундоплікацій. Операції виконуються як відкритим, так і лапароскопічним методом. Контрольовані дослідження з порівнянням відкритого і лапароскопічного методів лікування продемонстрували схожість обох методів щодо ефективності та виникнення післяопераційних ускладнень, а також більш низький рівень смертності та коротший період перебування в стаціонарі при застосуванні лапароскопії [38].

При наявності дуоденогастрозофагеального рефлюксу багато авторів рекомендують використовувати урсодезоксіхолову кислоту [72] у невеликих дозах (зазвичай 1 капсула на добу) протягом 1-2 місяців. Якщо ГЕРХ виникла на фоні психоемоційних розладів [41], рекомендують використання сульпіриду у добовій дозі 100-200 мг/доб, який також характеризується незначною прокінетичною активністю, але здебільшого усуває або зменшує невротичні та депресивні розлади.

### **Тестові завдання для самоконтролю:**

1. Жінка 21 року, вагітність 30 тижнів, скаржиться на постійну печію, відрижку. Раніше симптомів не відмічала. Чим скоріш за все можуть бути зумовлені дані прояви у пацієнтки?

A. Зниженням функції антирефлюксного бар'єру

B. Зниженням кліренсу стравоходу

C. Підвищенням внутрішньочеревного тиску

D. Порушенням спорожнювання шлунку

E. Нездатністю слизової оболонки стравоходу протистояти дії вмісту шлунку, яке закидається до стравоходу

2. Чоловік 43 років скаржиться на пекучі болі в епігастрії з іррадіацією в ділянку серця, що виникають у горизонтальному положенні і при нахилах тулуба, супроводжуються регургітацією з'їденою їжею. Болі частково полегшуються після прийому антацидів. Чим може бути зумовлена така клінічна картина?

- A. Ішемічною хворобою серця
- B. Ахалазією кардії
- C. Килою стравохідного отвору діафрагми з рефлюкс-езофагітом
- D. Пептичною виразкою шлунка
- E. Раком стравоходу

3. Розвиток стравоходу Баррета у пацієнтів з ГЕРХ характеризується:

- A. Кишковою метаплазією слизової оболонки стравоходу
- B. Формуванням стриктури стравоходу
- C. Формуванням розширення дистального відділу стравоходу
- D. Дифузною атрофією слизової оболонки стравоходу
- E. Формуванням множинних ерозій стравоходу

4. Для лікування загострення неерозивної гастроезофагеальної рефлюксної хвороби найбільш ефективним є призначення інгібіторів протонної помпи (ІПП):

- A. В режимі Step-up (Крок вгору) і Step-down (крок вниз)
- B. Довготривала терапія високими дозами ІПП протягом 6 місяців
- C. В режимі - терапія «вихідного дня»
- D. Постійний прийом ІПП в підтримуючій дозі щоденно протягом року

E. Постійний прийом ІПП в максимальній дозі через день протягом року

5. Які симптоми свідчать про розвиток стриктури стравоходу у пацієнта з рефлюкс-езофагітом?

- A. Дисфагія
- B. Хронічний кашель
- C. Біль у горлі
- D. Біль за грудиною
- E. блювота з домішками крові

6. Які симптоми є найбільш характерними клінічними проявами ГЕРХ?

- A. Дисфагія та одиофагія
- B. Печія та регургітація
- C. Нудота і блювота

D. Епігастральний біль

E. Біль за грудиною

7. Яке ускладнення ГЕРХ є найпоширенішим?

A. Рефлюкс-езофагіт

B. Стравохід Барретта

C. Стравохідна кровотеча

D. Стріктура стравоходу

E. Виразка стравоходу

8. З наведених нижче клінічних проявів оберіть «тривожний симптом», при наявності якого пацієнта з ГЕРХ треба обов'язково направити на ендоскопічне обстеження стравоходу.

A. Ураження зубної емалі

B. Неприємний запах з рота

C. Хронічний кашель

D. Відчуття підвищеної кількості рідини в роті

E. Дисфагія

9. Яке дослідження необхідно провести хворому на ГЕРХ перед проведенням верхньої ендоскопії?

A. С13 уреазний дихальний тест

B. Електрокардіограма

C. Фекальний тест

D. Добова рН-метрія стравоходу

E. Ехокардіоскопія

10. Який метод дослідження допомагає диференціювати езофагіт при ГЕРХ від інфекційного або медикаментозного езофагіту?

A. С13 уреазний дихальний тест

B. Електрокардіограма

C. Верхня ендоскопія

D. Добова рН-метрія стравоходу

E. Спірометрія

**Еталони відповідей:** 1 – С, 2 – С, 3 – А, 4 – А, 5 – А, 6 – В, 7 – А, 8 – Е, 9 – В, 10 – С

## Рекомендована література:

### Основна:

1. Внутрішні хвороби: підручник :у 2 частинах. Частина 1. Розділи 1—8: / Л.В. Глушко, С.В. Федоров, І.М. Скрипник та ін.; за ред проф. Глушка Л.В.- К.:ВСВ«Медицина»,2019.- 680 с.

2. Герасун О.Б., Грицко Р.Ю., Задорожний А.М., Вольбин С.В., Лищенко С.А. Клініко-патогенетична характеристика основних дерматологічних проявів захворювань печінки. Гепатологія. 2014, №1. С. 20-34

3. Передерій В. Г. Основи внутрішньої медицини : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. Т. 1. Захворювання органів дихання. Захворювання органів травлення. Захворювання системи крові і кровотворних органів. Захворювання ендокринної системи / В. Г. Передерій, С. М. Ткач. - Вінниця : Нова книга, 2018. - 640 с.

4. Степанов Ю.М., Скирда І.Ю., Петішко О.П. Хвороби органів травлення - актуальна проблема клінічної медицини//Гастроентерологія.- 2019.- Том 53,№1.- С.10-15.

### Додаткова:

1. Методи діагностики в клініці внутрішньої медицини: навчальний посібник / А.С. Свінцицький. – К: ВСВ Медицина, 2019. – 1008 с.+80 кол.вкл.

2. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії: довідник-посібник /Ю. М. Мостового. – 20-те вид., доп. і перероб. – Київ: Центр ДЗК, 2016. - 688 с.

3. WGO. WGO Practice Guideline - Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) 2015. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/gastroesophageal-reflux-disease>.

## ХРОНІЧНИЙ ГАСТРИТ

Хронічний гастрит (ХГ) – комплексний запально-дистрофічний патологічний процес, в основі якого є запалення слизової оболонки шлунку, в більшості випадків інфекційного походження (до 90%), з порушенням клітинної регенерації і прогресуючою атрофією епітелію залоз слизової оболонки шлунку [43]. ХГ - актуальна проблема практичної охорони здоров'я України. Результати багатьох епідеміологічних досліджень останнього часу показали наявність істотних змін у структурі поширеності і захворюваності на хронічні захворювання органів травлення (ХЗТ). Незважаючи на певні успіхи в лікуванні ХГ, у більшості індустріальних країн ця патологія залишається серед найважливіших причин захворюваності у працездатному віці, охоплюючи від 20 до 30% дорослого населення. Тому профілактичні та терапевтичні заходи повинні застосовуватися, в першу чергу, у пацієнтів з високим ризиком виникнення ХГ. Вищенаведені дані обумовлюють важливість та актуальність вивчення етіології, ключових ланок патогенезу, клінічних проявів, протоколів діагностики ХГ з метою оптимізації лікарської тактики налаштованої на раннє виявлення та адекватне лікування хворих на ХГ.

Хронічний гастрит - поліетіологічне захворювання, яке характеризується запально- дистрофічними процесами в слизовій оболонці шлунка, прогресуванням її атрофії, функціональною і структурною перебудовою [43, 72, 45 ].

У розвитку хронічного гастриту мають значення такі фактори:

- хелікобактерна інфекція;
- генетична схильність та утворення антитіл до парієтальних (обкладкових) клітин і внутрішнього фактора Кастла;
- рефлюкс жовчі в шлунок;
- порушення режиму харчування, зловживання надто гострою їжею, яка здатна підвищувати секрецію хлористоводневої кислоти;

- дуодено-гастральний рефлюкс, тривалий прийом медикаментів (НПЗП, глюкокортикостероїдів), які пошкоджують слизову оболонку шлунку, знижуючи захисний слизовий бар'єр;
- алергічні фактори (харчова алергія на рибу, шоколад, яйця, молочні продукти), які призводять до розвитку еозинофільного хронічного гастриту);
- радіаційні впливи, професійні фактори (попадання в шлунок парів кислот, лугів, вугільного та металічного пилу) [72, 45].

### Основні патогенетичні ланки захворювання:

- Хелікобактерії попадають у слизову оболонку шлунку (рис. 6). Під впливом фермента уреази із сечовини утворюють аміак, який нейтралізує соляну кислоту шлункового соку, руйнує білок муцин, що сприяє розвитку захворювання [26].

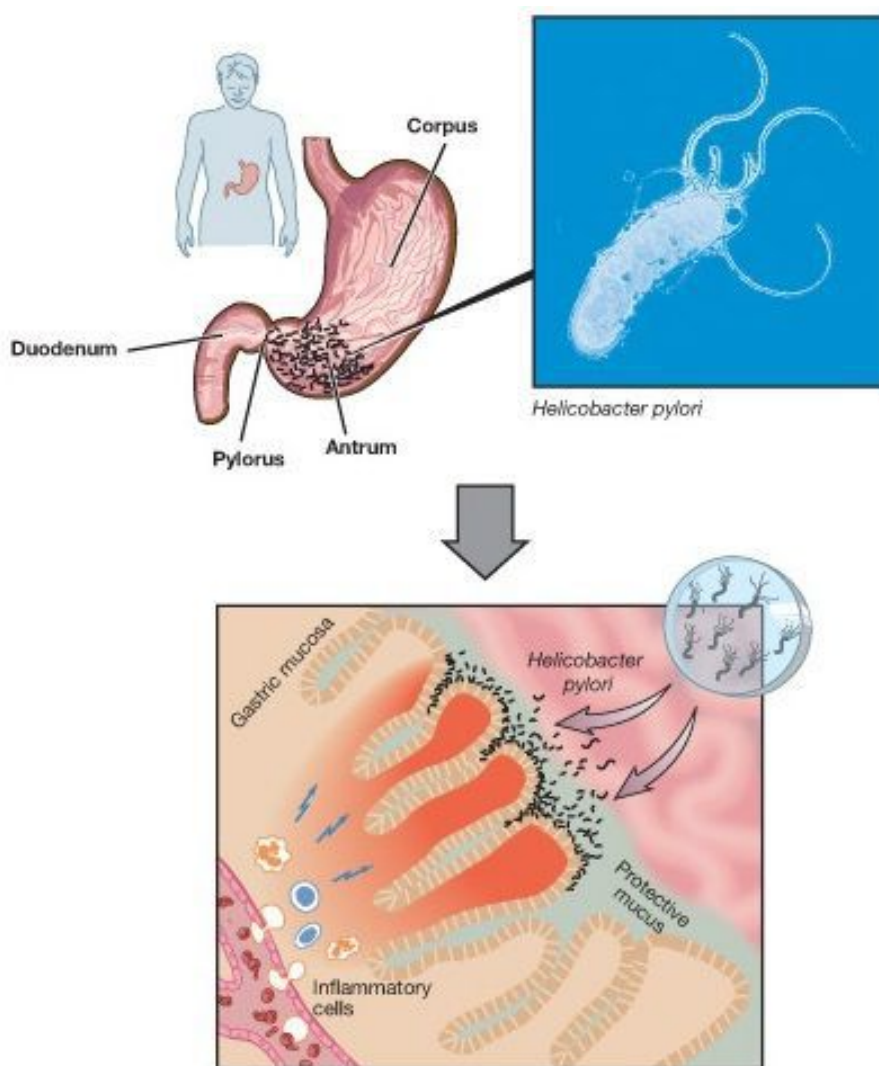


Рисунок 6. Патогенез розвитку *H.pylori*-асоційованого гастриту



- Роль аутоімунного фактору дуже велика при поєднанні гастриту з В<sub>12</sub>-фолієводефіцитною анемією або хворобою Аддісона, коли відбувається ураження основних залоз шлунку з розвитком дифузної атрофії слизової оболонки. Утворюються антитіла до внутрішнього фактору (гастромукопротеїну), які пошкоджують парієтальні клітини шлунку [72].

- Здатність НПЗП блокувати активність циклооксигенази-2, яка бере участь в продукції з арахідонової кислоти простагландинів. Відбувається порушення синтезу медіаторів захисту слизової оболонки [43] (простагландинів та факторів росту).

- Порушення функції гастроінтестинальної ендокринної системи (синтезу гастрину, соматостатину, секретину, глюкагону).

### **Класифікація хронічних гастритів [Сіднейська система, 1990, з модифікаціями Хьюстон, 1994 та уточненнями МКХ-10]:**

За етіологією [72]

- аутоімунний (тип А);
- асоційований з *Helicobacter pylori* (тип В);
- алкогольний;
- змішаний (багатофакторний)

За топографією:

- гастрит тіла шлунку;
- гастрит антрального відділу шлунку;
- пангастрит;
- гастродуоденіт

За морфологічними особливостями:

- неатрофічний (поверхневий);
- атрофічний;
- ступінь атрофії (мінімальна, помірна, виражена).

За ступенем кишкової метаплазії [43.]:

- I тип — повна або тонкокишкова;
- II тип — неповна (хелікоподібні клітини серед поверхневого епітелію);

- III тип — неповна (товстокишкового типу з секрецією сульфамуцинів)

За ступенем активності запального процесу:

- I ступінь — помірна лейкоцитарна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки шлунку;

- II ступінь - лейкоцитарна інфільтрація більш виражена, охоплює, крім власної пластинки, епітелій, як поверхневий, так і ямковий;

- III ступінь - окрім лейкоцитарної інфільтрації виявляють внутрішньо- ямкові абсцеси

Особливі форми гастриту [72]

- хімічний;
- радіаційний
- лімфоцитарний;
- неінфекційний гранульоматозний;
- еозинофільний;
- інші інфекційні (віруси, гриби, паразити)

За функціональними особливостями:

- зі збереженою секреторною функцією;
- з вираженою секреторною недостатністю;
- з різко вираженою секреторною недостатністю

Фази перебігу:

- загострення;
- ремісії.

***Етіологічна класифікація гастритів (Кіотський консенсус 2015)***

- Аутоімунний гастрит
- Інфекційний гастрит [35]:
- Н. руйогі-індукований гастрит
- Бактеріальний гастрит, окрім Н руйогі-індукованого
- Гастрит, викликаний *Helicobacter heilmannii*
- Гастрит, обумовлений *Enterococcus*
- Гастрит, обумовлений мікобактеріями

- Вторинний сифілітичний гастрит
- Флегмона шлунку [35]
- Вірусний гастрит
- Ентеровірусний гастрит
- Цитомегаловірусний гастрит
- Грибковий гастрит
- Гастрит, обумовлений мукормікозом
- Кандидоз шлунку
- Гістоплазмоз шлунку [35]:
- Паразитарний гастрит
- Гастрит, викликаний криптоспоридіями
- Гастрит, викликаний *Strongyloides stercorale*
- Анізакіаз шлунку [35]
- Гастрит, обумовлений екзогенними факторами
- Медикаментозний гастрит
- Алкогольний гастрит
- Радіаційний гастрит
- Хімічний гастрит
- Гастрит, обумовлений дуоденальним рефлексом [56]
- Гастрит, обумовлений іншими специфічними зовнішніми факторами
- Гастрит, викликаний специфічними чинниками
- Лімфоцитарний гастрит
- Хвороба Менетріє
- Алергічний гастрит [35]
- Еозинофільний гастрит
- Гастрит, пов'язаний із захворюваннями, що класифіковані в інших рубриках
- Гастрит, асоційований з саркоїдозом
- Гастрит, асоційований з васкулітом
- Гастрит, асоційований з хворобою Крона [35].

*H. pylori* - патогенний мікроорганізм, що передається від людини до людини, у всіх популяціях викликає розвиток хронічного активного гастриту [63] наслідком прогресування якого може бути

пептична виразка, атрофічний гастрит, аденокарцинома шлунку і розвиток MALT-лімфоми [43]. Ерадикація *H. pylori* сприяє виліковуванню хронічного гастриту і зменшує ризики прогресування і розвитку ускладнень [35] або рецидивів захворювання. У зв'язку з цим *H. pylori* прийнято вважати інфекційним захворюванням [27], незалежно від індивідуальних симптомів і стадії захворювання.

Ступінь колонізації бактеріями і локалізація гастриту, асоційованого з *H. pylori*, залежать від ступеня секреції [26] соляної кислоти. При нормальній секреції соляної кислоти або незначному її збільшенні бактеріальна колонізація і запалення [26] слизової оболонки переважно обмежуються зоною антрума. При зниженні секреції соляної кислоти бактеріальна колонізація збільшується і запальний процес поширюється на тіло шлунку, що призводить до розвитку [72] пангастриту.

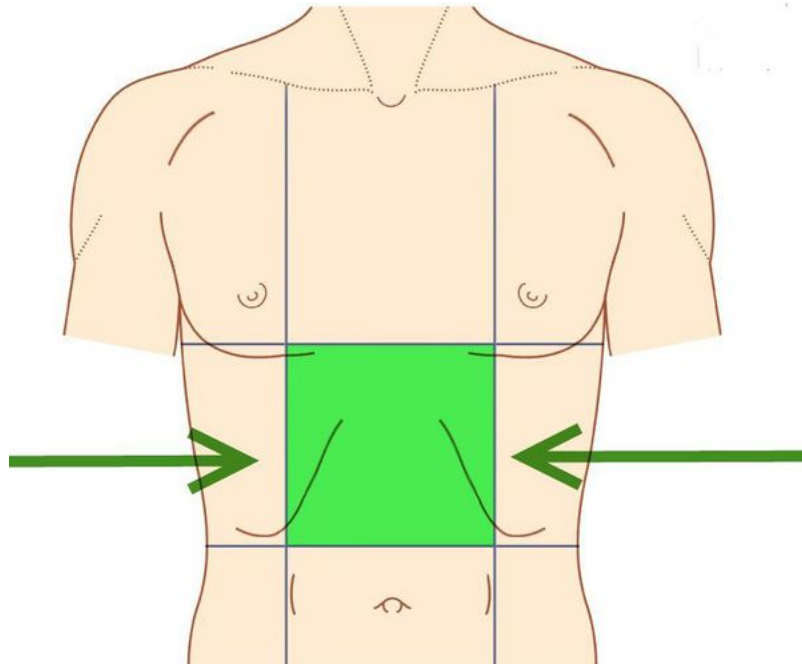
**Клінічну картину хронічного гастриту визначають [72] такі синдроми:**

- диспепсія - відчуття важкості, розпирання в епігастрії, печія, відрижка, нудота, блювання, неприємний присмак у роті [43], поганий апетит, метеоризм, бурчання, розлади випорожнень;
- астеноневротичний - емоційна лабільність, втомлюваність, поганий сон [43];
- больовий - інтенсивний біль в епігастрії (рис. 7).

Залежно від стану секреторної функції шлунку, клінічні прояви хронічного гастриту мають свої особливості [43].

У хворих на неатрофічний антральний гастрит секреція соляної кислоти підвищена, що пояснюється зниженням продукції соматостатину [26] в антральному відділі і збільшенням рівня гастрину.

При атрофічному фундальному гастриті кислотоутворююча функція шлунку знижується, що асоціюється з високим ризиком розвитку раку [26] шлунку.



*Рисунок 7. Локалізація болювого синдрому при гастриті*

**Для поверхневого гастриту характерні такі синдроми:**

- Болювий (біль інтенсивний, частіше локалізується в правій половині епігастрію, виникає натще або через 1-1,5 год після їжі, зменшується після прийому їжі або антацидів) [43];
- Синдром ацидизму (кислої диспепсії) характеризується печією, відрижкою кислим, кислим присмаком у роті, схильністю до закрепів, обкладанням язика білим нашаруванням

**Для атрофічного гастриту характерні такі синдроми [43]:**

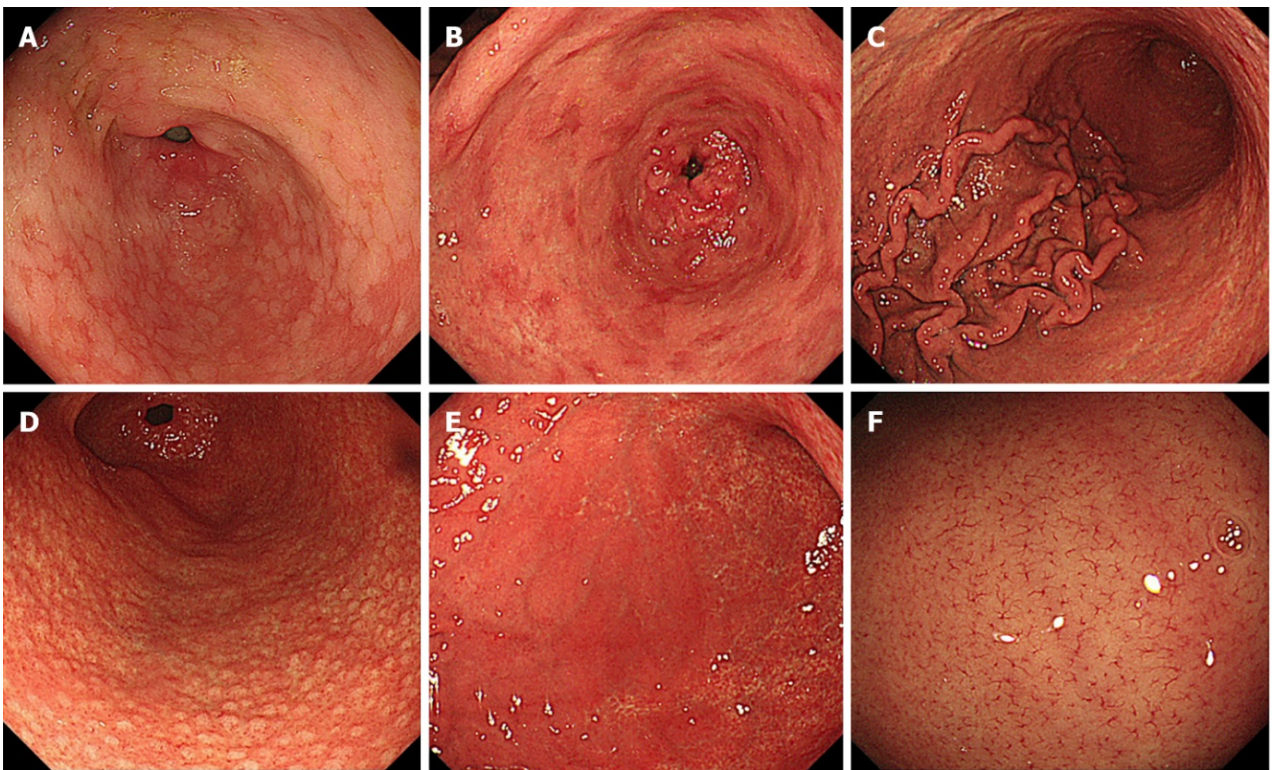
- Синдром диспепсії супроводжується появою важкості та розпирання в епігастральній ділянці після прийому їжі, нудотою, відрижкою повітрям, їжею, тухлими яйцями, неприємним присмаком у роті, зниженням апетиту [45].
- Синдром мальабсорбції характеризується виникненням здуття живота, надмірним гурчанням та переливаннями в животі [72], проносами, схудненням, гіпоальбумінемією, гіпопротеїнемією. Полігіповітаміноз (частіше групи В) проявляється сухістю шкіри, заїдами в кутах рота, кровоточивістю та запаленням ясен, ломкістю нігтів, дерматитами та порушенням зору.

• Анемічний синдром (В<sub>12</sub>-дефіцитна анемія) супроводжується загальною слабкістю, запамороченням, появою у хворого яскраво-червоного язика із згладженими сосочками, парестезій [72]; в аналізі крові – гіперхромна, мегалобластна анемія, зменшення кількості лейкоцитів, тромбоцитів.

Наведені синдроми відображають тривалий перебіг атрофічного гастриту [43] та пангастриту.

### **Інструментально-лабораторні критерії діагностики хронічного гастриту**

Ендоскопічні критерії (рис. 8):



*Рисунок 8. Ендоскопічні знахідки за Кіотською класифікацією*

А: Кишкова метаплазія; В: Строката плямиста ерітема; С: Збільшені складки;  
D: Нодулярність; Е: Дифузна гіперемія; F: Регулярне розташування  
колекційних венул на слабо збільшеному зображенні.

Для антрального гастриту характерні: гіперемія, набряк слизової оболонки цього відділу, добре виражені підслизові крововиливи та ерозії, гіперплазія складок, ексудація, антральний спазм [72].

Для фундального гастриту характерні: блідість слизової тіла шлунку, її витонченість і згладженість складок у тілі та антральному відділі, плямиста гіперемія, підвищена ранимість слизової оболонки [45].

Визначення *Helicobacter pylori* [59]: уреазний дихальний тест (має високу чутливість і специфічність), визначення антигенів в калі (доба чутливість і специфічність при використанні моноклональних антитіл). Також неінвазивним є серологічний метод. Інвазивні методики (при взятті біоптату з тіла і антрального відділу шлунку) - швидкий уреазний тест, мікроскопічний, гістохімічний, імуногістохімічний, культуральний (дозволяє перевірити резистентність до антибіотиків) методи, полімеразна ланцюгова реакція [63]

Морфологічні критерії хронічного гастриту за даними біоптатів: вираженість запалення, активність процесу, атрофія (яка супроводжується зменшенням кількості залоз), кишкова метаплазія [59].

У 2008 р. для оцінки ступеню атрофії слизової оболонки шлунку було запропоновано систему OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) [26]. Система базується на оцінці гістологічних ознак запальних процесів і атрофії в антральному відділі (3 біоптати) і тілі шлунку [26]. 2 біоптати з подальшим визначенням ступеня (сумарна запальна інфільтрація (нейтрофільними лейкоцитами і мононуклеарними клітинами) і стадії (вираженість атрофії) ХГ. Пацієнти з III і IV стадіями атрофії відносяться до групи високого ризику розвитку некардіального раку шлунку [27].

На сьогоднішній день для скринінгу осіб з високим ступенем ризику розвитку атрофічного гастриту використовують серологічну діагностику, що включає визначення гастрину-17, пепсиногену I і II, антитіл до *H. pylori* [27].

При лімфоцитарному гастриті спостерігається атрофія ворсинок тонкої кишки, інфільтрація її стінки та слизової оболонки шлунку лімфоцитами [72] (кількість яких не менша ніж 30 на 100 епітеліоцитів); при еозинофільному гастриті — інфільтрація власної

пластинки слизової оболонки еозинофілами (кількість яких більша 10 на 100 епітеліоцитів); при гранульоматозному гастриті визначаються епітеліально-клітинні гранульоми з гігантськими багатоядерними клітинами у власній пластинці слизової оболонки шлунку. Морфологічними неспецифічними ознаками хронічного гастриту є дистрофія поверхневого епітелію, набряк і фіброз.

Інтрагастральна рН-метрія: концентрація вільних водневих іонів у пілоричному відділі шлунку може коливатись: рН в межах 0,9-1,5 свідчить про гіперацидність; 1,6-2,0 — про нормаацидність; 2,3 і більше — гіпоацидність; рН 7,0 і більше — про анацидність [43].

При аутоімунному атрофічному гастриті зниження в крові гемоглобіну та кількості еритроцитів свідчить про розвиток В<sub>12</sub>-дефіцитної анемії з мегалобластичним типом кровотворення [72].

Критеріями аутоімунного гастриту є підвищення рівня гастрину в сироватці крові, наявність антитіл до паріетальних клітин та гастромукопротеїну [43]. Антитіла до паріетальних клітин знаходять у 95% пацієнтів з перніціозною анемією [35], хоча специфічність тесту низька (антитіла до паріетальних клітин [72] спостерігаються у 25-30% пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом).

**Диференційну діагностику** хронічного гастриту проводять із диспепсією, пептичною виразкою шлунку та 12-ти-палої кишки, раком шлунку, захворюваннями жовчних шляхів, хронічним панкреатитом, поліпозом шлунку.

### **Лікування хронічного гастриту**

Основною метою лікування пацієнта з ХГ є запобігання розвитку передракових змін слизової оболонки [26] - кишкової метаплазії та дисплазії.

За наявності у пацієнта Н. pylori-інфекції необхідно призначити ерадикаційну терапію [35] за однією зі схем. Оптимальним терміном проведення ерадикації є період до розвитку атрофії та кишкової метаплазії [26] (на стадії неатрофічного гастриту).



**Показання до ерадикації *H.pylori* згідно з Консенсусом  
Маастрихт V, 2015 [27]**

Виразка дванадцятипалої кишки чи шлунку в стадії загострення (активна) чи неактивна, у тому числі ускладнення пептичною виразки шлунку та дванадцятипалої кишки [27]
MALT-лімфома
Атрофічний гастрит
Після резекції з приводу раку шлунку
Наявність родичів першого ступеня, хворих на рак шлунку
Бажання пацієнта (після детальної консультації з лікарем)
Функціональна диспепсія: <ul style="list-style-type: none"><li>• у пацієнтів з диспепсією та наявністю <i>H.pylori</i>;</li><li>• у всіх хворих із диспепсією [36] в популяції з високою частотою інфікування (більше 20%), у популяції з низькою інфікованістю можлива як ерадикація, так і кислотопригнічувальна терапія</li></ul>
ГЕРХ, асоційована з <i>H.pylori</i> у випадку необхідності тривалого застосування ІПП [25]
<i>H.pylori</i> -інфікованість у пацієнтів, які постійно приймають НПЗЗ: <ul style="list-style-type: none"><li>• пацієнтів, які починають лікування НПЗЗ, [29] обстежити на <i>H.pylori</i> та за умов позитивного результату провести ерадикацію для запобігання пептичним виразкам чи кровотечам;</li><li>• пацієнтів зі шлунково-кишковими кровотечами, які приймають аспірин, обстежити на <i>H.pylori</i> [35] та за умов позитивного результату провести ерадикацію;</li><li>• щодо пацієнтів із виразками чи кровотечами, які приймають НПЗЗ, перевагу слід надати не ерадикації [26], а підтримуючій терапії ІПП</li></ul>
Залізодефіцитна анемія, яку не можна пояснити (анемія неясного генезу)
Ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура
Дефіцит вітаміну B <sub>12</sub> нез'ясованого генезу

**Рекомендовані схеми ерадикаційної терапії *H. pylori* згідно з Консенсусом Маастрихт V, 2015 [27]**

<b>Трьохкомпонентна терапія 1-ї лінії</b>			
Тривалість лікування: 10-14 днів			
ППП 1 доза 2 рази на добу	Кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу	Амоксицилін 1000 мг 2 рази на добу	
<b>При алергії на пеніцилін [26, 49]</b> Тривалість лікування: 10-14 днів.			
ППП 1 доза 2 рази на добу	Кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу	Метронідазол 500 мг 3 рази на добу	
<b>Чотирьохкомпонентна терапія без вісмуту (супутня терапія)</b>			
Тривалість: 14 днів [26, 27]			
ППП 1 доза 2 рази/добу	Амоксицилін 1000 мг 2 рази на добу	Метронідазол 500 мг 2 рази на добу	Кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу
<b>Стандартна чотирьохкомпонентна терапія (терапія 2-ї лінії, схема квадротерапії) [26, 27]</b>			
<b>Проводиться у разі незадовільного результату терапії 1-ї лінії</b>			
Тривалість: 10-14 днів			
ППП 1 доза 2 рази на добу	Вісмуту субцитрат 120 мг 4 рази на	Метронідазол 500 мг 3 рази на добу	Тетрациклін 500 мг 4 рази на добу
Схема з фторхінолонами [26, 27]			
Застосовується як терапія другої лінії після неефективності схеми з кларитроміцином, або квадротерапії з/без вісмуту. Тривалість: 14 днів			
ППП 1 доза 2 рази на добу		Амоксицилін 1000 мг 2 рази на добу	Левофлоксацин 500 мг 1 раз на добу[15, 49]
Вісмуту субцитрат 120 мг 4 рази на	ППП 1 доза 2 рази на добу	Амоксицилін 1000 мг 2 рази на добу	Левофлоксацин 500 мг 1 раз на добу[15, 49]

Лікування слід розпочинати із застосування класичної трьохкомпонентної схеми ерадикаційної терапії, якщо рівень резистентності до кларитроміцину [35] в регіоні не перевищує 15%. У випадку високого рівню резистентності показана квадротерапія з вісмутом [27]. За умови високого рівню резистентності до метронідазолу квадротерапія повинна тривати 2 тижні [27]. Схема супутньої терапії є найефективнішою щодо подолання антибіотикорезистентності. При резистентності до хінолонів може бути використана квадротерапія з вісмутом та рифабутинном [27].

Контроль ерадикації повинен проводитися через 4-6 тижнів [63, 27] за допомогою фекального або дихального тесту.

### ***Лікування хронічного атрофічного гастриту***

За наявності *H. Pylori* обов'язковою є антихелікобактерна терапія [27]. При В12-дефіцитній анемії у пацієнтів з аутоімунним гастритом проводять відповідну корекцію цього стану [43]. Позитивний ефект при явищах диспепсії відмічається при призначенні прокінетиків [81] (домперідон, ітопрід). Замісна терапія при ахлоргідрії - шлунковий сік, пепсиділ, ацидін-пепсин, абомін (по 1 табл. під час їжі) [81].

**Профілактика** хронічного гастриту полягає в дотриманні режиму харчування, зменшення вживання гострих страв, маринадів, відмові від тютюнопаління [43.], алкоголю.

### **Тестові завдання для самоконтролю:**

1. Чоловік 69 років скаржиться на втрату апетиту, відчуття важкості і розпирання в епігастральній ділянці після прийому їжі, відрижку повітрям, нудоту. При дослідженні шлункової секреції виявлено ахілію. При проведенні верхньої ендоскопії слизова шлунку витончена, під нею чітко вирізняється судинна сітка. Який найбільш ймовірний діагноз?

- A. Атрофічний гастрит
- B. Рак шлунку
- C. Лімфоцитарний гастрит
- D. Хвороба Менетріє
- E. Постпрандіальний дистрес синдром

2. Які структурні зміни слизової оболонки шлунка є найбільш характерними для хронічного гастриту зі зниженою секреторною функцією?

- A. Множинні ерозії
- B. Множинні виразкові дефекти
- C. Виражені явища запалення
- D. Гіпертрофія слизової оболонки
- E. Розвиток атрофічних змін

3. Основним принципом лікування хронічного гастриту з вираженою атрофією та зниженою секреторною функцією є:

- A. Замісна терапія
- B. Нормалізація режиму харчування
- C. Корекція моторно-евакуаторних функцій шлунка
- D. Усунення професійних та побутових шкідливостей
- E. Нормалізація функціонального стану ЦНС

4. Який препарат серед перерахованих має антихелікобактерну активність?

- A. Колоїдний субцитрат вісмуту
- B. Ранітідін
- C. Пірензепін
- D. Домперідон
- E. Дротаверин

5. Хвора 56 років поступила в клініку зі скаргами на зниження апетиту, біль і тяжкість в епігастральній ділянці після прийому їжі, нудоту і блювоту, яка приносить полегшення. При пальпації живота відзначається розлита нерізка болючість в надчеревній області. Печінка і селезінка не пальпуються. Аналіз крові: гемоглобін 108 г/л, еритроцити  $3,1 \times 10^{12}/л$ , гастрин 200 нг/л (норма до 100 нг/л). При верхній ендоскопії виявлені атрофічні зміни слизової оболонки фундального відділу шлунка. Ваш попередній діагноз?

- A. Хронічний аутоімунний гастрит
- B. Хронічний поверхневий гастрит
- C. Хвороба Менетріє
- D. *Helicobacter*-індукований гастрит
- E. Гіпертрофічний гастрит

6. Який термін повинен пройти після застосування інгібіторів протонної помпи до проведення уреазного дихального тесту для запобігання хибнонегативних результатів?

- A. 5 днів
- B. 4 тижні
- C. 14 днів
- D. 40 тижнів

Е. 21 день

7. Який з наведених тестів згідно з Маастрихтським консенсусом V можна використовувати для визначення ефективності ерадикації *Helicobacter pylori*?

- A. Швидкий уреазний тест
- B. Визначення антигену *Helicobacter pylori* в калі
- C. Визначення антитіл до *Helicobacter pylori* в сироватці крові
- D. Бактеріологічне дослідження
- E. Бактеріоскопічне дослідження

8. Рівень яких сполук в сироватці крові дозволяє провести неінвазивну оцінку стану слизової оболонки шлунку за допомогою тесту GastroPanel?

- A. Песиноген I, II та гастрин-17
- B. Секретин та холецистокінін
- C. Шлунковий інгібуючий пептид
- D. Трипсин, амілаза та лактаза
- E. Мотилін, серотонін та гістамін

9. Резистентність до якого препарату обумовлює зниження ефективності антихелікобактерної терапії першої лінії в багатьох регіонах світу?

- A. Амоксицилін
- B. Кларитроміцин
- C. Рабепразол
- D. Тетрациклін
- E. Субцитрат вісмуту

10. Якому з наведених препаратів віддається перевага для ефективної кислотосупресії згідно з Маастрихтським консенсусом V, враховуючи поліморфізм цитохрому 2C19?

- A. Омепразол
- B. Лансопразол
- C. Рабепразол
- D. Пантопразол
- E. Ітраконазол

**Еталони відповідей:** 1 – А, 2 – Е, 3 – А, 4 – А, 5 – А, 6 – С, 7 – В, 8 – А, 9 – В, 10 – С

**Рекомендована література:**

**Основна:**

1. Внутрішня медицина. У 2 частинах. Частина 1. / За редакцією професора Л.В. Глушко. – К: Медицина, 2020. - 681 с.

2. Методи діагностики в клініці внутрішньої медицини: навчальний посібник / А.С. Свінцицький. – К: ВСВ Медицина, 2019. – 1008 с.

3. Передерій В. Г., Ткач С. М. Основи внутрішньої медицини: підруч. для студ. ВМНЗ IV р. а. Т. 1. Захворювання органів дихання. Захворювання органів травлення. Захворювання системи крові і кровотворних органів. Захворювання ендокринної системи. Вінниця, 2018. 636 с.

4. Гастроентерологія. Підручник: У 2 Т. – Т.2 / за ред. проф Н.В Харченко., О.Я. Бабака. – Кіровоград: Поліум, 2017. – 432 с.

**Додаткова:**

1. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії : довід.-посіб. / Вінниц. нац. мед. ун-т ім. М. І. Пирогова ; за ред. Ю. М. Мостового. - 18-е вид., допов. і переробл. - К. : Центр ДЗК, 2015. - 680 с.

2. Сиволап В.Д., Сапронова Ж.Е. Ультразвукова діагностика патології гепатобіліарної системи: навч. посіб. Запоріжжя: ЗДМУ, 2018. 81 с.

3. Пропедевтика внутрішньої медицини: підручник (ВНЗ III—IV р. а.) / за ред. О.Г. Яворського. — 4-е вид., випр. і допов. К., 2016. — 552 с.

4. Kavitt R.T., Adam S. Cifu. Clinical Guidelines Synopsis. Management of Helicobacter Pylori infection. JAMA. 2017;317(15):1572-1573

5. Gupta S, Li D, El Serag HB, Davitkov P, Altayar O, Sultan S, Falck-Ytter Y, Mustafa RA. AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia. Gastroenterology. 2020 Feb;158(3):693-

702. doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.003. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31816298; PMCID: PMC7340330.

6. Sugano K., Jan Tack, E J Kuipers, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis/ Gut 2015;64:1353–1367

7. Malfertheiner P. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2016;0:1–25. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288

8. Talley N. J. Functional dyspepsia: new insights into pathogenesis and therapy. Korean J Intern Med. 2016 May; 31(3): 444–456

9. Moayyedi, Paul M MB, ChB, PhD, MPH, FACP; Lacy, Brian E MD, PhD, FACP; Andrews, Christopher N MD; Enns, Robert A MD4; Howden, Colin W MD, FACP5; Vakil, Nimish MD, FACP ACP and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia, American Journal of Gastroenterology: July 2017 - Volume 112 - Issue 7 - p 988-1013 doi: 10.1038/ajg.2017.154

# ПЕПТИЧНА ВИРАЗКА ШЛУНКУ ТА 12-ПАЛОЇ КИШКИ

**Пептична виразка (ПВ)** – комплексний патологічний процес, в основі якого є запалення слизової оболонки гастродуоденальної зони, в більшості випадків інфекційного походження, з розвитком локального ушкодження слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), як відповідь на порушення внутрішнього балансу місцевих факторів «агресії» та «захисту» [72]. ПВ - актуальна проблема практичної охорони здоров'я України. У структурі поширеності хвороб захворювань органів травлення (ХЗТ) на пептичну виразку шлунку та дванадцятипалої кишки припадає 12,83%. В Україні зареєстровано біля 5 мільйонів хворих на пептичну виразку [72]. Незважаючи на певні успіхи в лікуванні ПВ, у більшості індустріальних країн ця патологія залишається серед найважливіших причин захворюваності у працездатному віці, охоплюючи від 8 до 10% дорослого населення. Тому профілактичні та терапевтичні заходи повинні застосовуватися, в першу чергу, у пацієнтів з високим ризиком виникнення ПВ [43]. Найбільш виражений позитивний вплив на результати лікування ПВ в останні роки має вдосконалення алгоритмів антихелікобактерної терапії [72]. Вищенаведені дані обумовлюють важливість та актуальність вивчення етіології, ключових ланок патогенезу, клінічних проявів, протоколів діагностики ПВ з метою вдосконалення діагностики та лікування хворих на ПВ.

**Пептична виразка** – це захворювання, яке характеризується виникненням виразкового дефекту в слизовій оболонці шлунку і/або дванадцятипалої кишки, в основі якого лежить інфікування *H. pylori*, зниженням захисних властивостей слизової оболонки та кислотно-пептичний фактор [43].

З морфологічної точки зору виразка, яка виникає в гастродуоденальній зоні, є глибоким дефектом слизової оболонки з обов'язковим руйнуванням власної м'язової пластинки [72], загоєння якого відбувається з утворенням сполучнотканинного рубця.



Провідною ланкою в патогенезі ПВ вважається дисбаланс між факторами агресії та захисту [45] слизової оболонки (рис. 9). До факторів агресії відносять соляну кислоту, пепсин, *Helicobacter pylori* (Hр), порушення моторно-евакуаторної функції гастродуоденальної зони [72]. До групи екзогенних агресорів відносять нікотин, алкоголь, лікарські препарати (НПЗП), вірусні інфекції [45] (цитомегаловірус у пацієнтів з імунодефіцитом). Захисні механізми включають слизово-бікарбонатний бар'єр шлунку та ДПК, активну фізіологічну регенерацію поверхневого епітелію, достатній кровоток, простагландини [43] та місцеві імунні механізми. Забезпечення рівноваги між факторами захисту та агресії здійснюється шляхом нейрогуморальної регуляції, яку забезпечують біологічно активні речовини [72] та пептидні гормони.

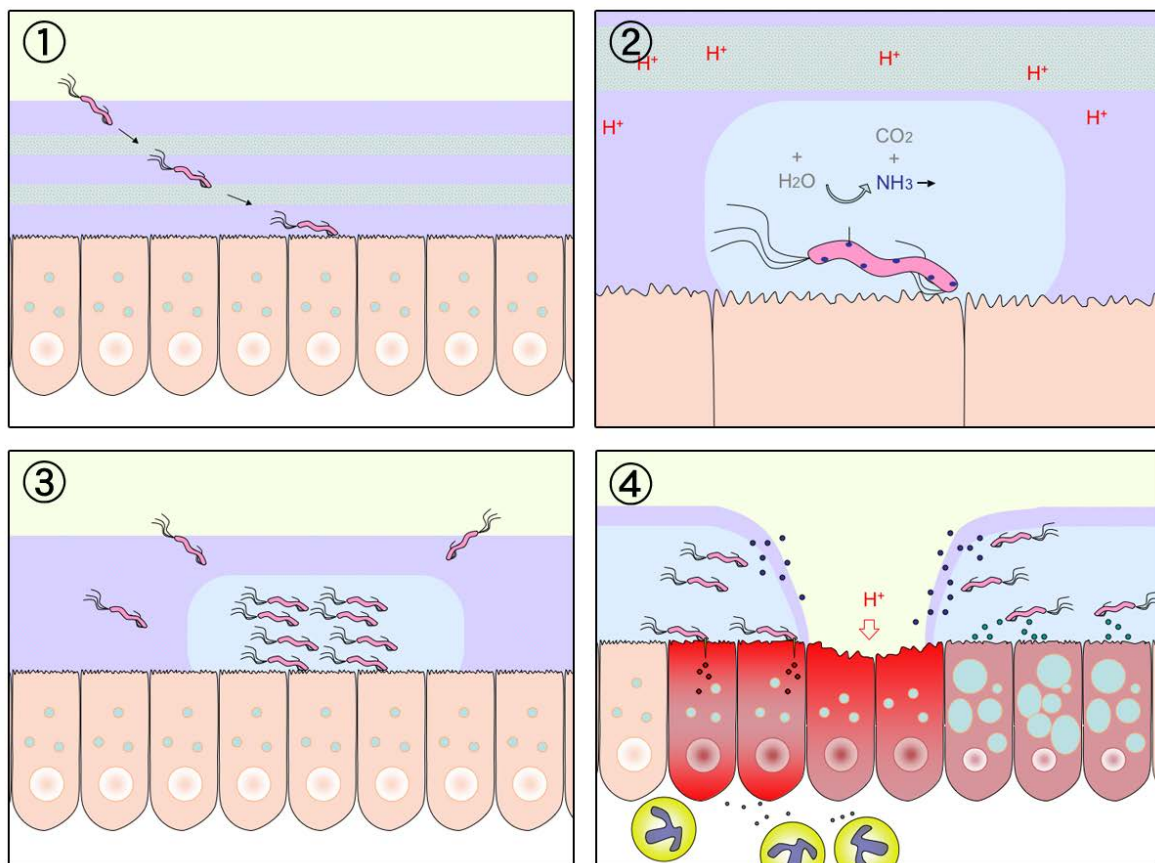


Рисунок 9. Розвиток виразки шлунку під дією бактерії *Helicobacter pylori*:  
 (1) Бактерія проникає до слизової оболонки шлунку. (2) Аміак, що виділяють бактерії, нейтралізує середовище — зменшує кислотність вмісту шлунку.  
 (3) Більш нейтральна зона привертає нових бактерій. (4) Коли заражена зона перетинає шар слизової оболонки, слиз розчиняє шлунковий сік, а після зникнення слизового шару руйнуються вже клітини епітелію.

Крім блукаючого нерва і гормонів залоз внутрішньої секреції (АКТГ, кортизол, тироксин, інсулін та інші) у підвищенні активності кислотно-пептичного фактора беруть участь гастроінтестинальні гормони [45] (гістамін, гастрин, бомбезин, субстанція Р – фізіологічний активатор гастрину).

Стимулююча дія гормонів на мембрани головних і парієтальних клітин здійснюється через рецептори шляхом підвищення продукції циклічних нуклеотидів та збільшення кількості внутрішньоклітинного кальцію [43] та калію. Патогенна (агресивна) дія цих гормонів частіше проявляється в умовах зниження активності гормонів [45], інгібуючих шлункову секрецію. До них відносяться: соматостатин, глюкагон, кальцитонін, статеві гормони, секретин, холецистокінін, панкреозимін, урогастрон, серотонін, простагландини, а також опіоїди – енкефаліни [72] та ендорфіни.

Посилення агресивних факторів в основному пов'язано з гіперсекрецією соляної кислоти, а послаблення факторів захисту гастродуоденальної СО [43] – з її запаленням. Основою обох факторів є тривале інфікування СО шлунку та ДПК *Helicobacter pylori*, який бере участь у патогенезі виразки, впливаючи як на фактори «захисту» [45], так і «агресії». Крім вакуолізуючого цитотоксину *Helicobacter pylori* виробляє уреазу, оксидазу, каталазу, лужну фосфатазу, глюкофосфатазу, протеазу, фосфоліпазу, білок-інгібітор секреції HCl [59], супероксиддисмутази та чимало інших речовин, деструктивно діючих на тканини шлунку та дванадцятипалої кишки. Нр сприяє виділенню великої кількості прозапальних цитокінів (інтерлейкіни, TNF- $\alpha$ ), які ініціюють та підтримують процеси ушкодження слизової оболонки [43] шлунку. Бактерія порушує систему міжклітинних взаємовідносин, що регулюють секрецію гастрину. За рахунок потужної уреазної активності бактерії утворюють навколо себе «лужну хмарку» з іонів амонію [72] (уреаза *H. pylori* розчиняє сечовину до аміаку та вуглекислого газу). Таким чином знімається існуюче у нормі гальмування в кислому середовищі секреції гастрину [72] G-клітинами. Велике значення надають зменшенню кількості D-клітин та гальмуванню продукції ними соматостатину [72] –

антагоністу гастрину. Гіпергастринемія викликає зростання маси парієтальних клітин і підвищення кислотної [43] продукції.

На сьогодні основним фактором розвитку пептичних виразок є інфікування *H. pylori* (приблизно 80% випадків виразки шлунку та приблизно 95% випадків виразки дванадцятипалої кишки) [43, 63].

### **Класифікація**

#### **За нозологічною самостійністю [81]:**

- пептична виразка;
- симптоматичні гастродуоденальні виразки.

#### **За локалізацією [81]:**

- виразка шлунку (кардіального та субкардіального відділів, тіла шлунку, антрального відділу, пілоричного каналу);
- виразка дванадцятипалої кишки (цибулини, постбульбарного відділу);
- поєднані виразки шлунку та дванадцятипалої кишки;

Виразки можуть розташовуватись [81] на малій або великій кривині, передній та задній стінках шлунку та дванадцятипалої кишки.

#### **За розмірами виразкового дефекту [81]:**

- мала виразка (до 0,5 см);
- середніх розмірів (0,6-1,9 см);
- велика (понад 2,0-3,0 см);
- гігантська [81] (більше 3,0 см).

#### **Фаза:**

- загострення;
- рубцювання (стадія «червоного» та «білого» рубця) [81];
- ремісії.
- рубцево-виразкова деформація шлунку та дванадцятипалої кишки.

#### **Ускладнення [81]:**

- стеноз вихідного відділу шлунку;
- пенетрація;
- перфорація;

- кровотеча;
- перигастрит [81] та перидуоденіт.

При формулюванні діагнозу ПВ вказуються, крім ускладнень, перенесені з приводу ПВ [72] операції.

Діагноз ПВ формулюється таким чином: пептична виразка дванадцятипалої кишки – виразка цибулини розміром 0,3 см в діаметрі [72] по передній стінці, активна фаза.

Згідно з наведеною класифікацією розрізняють пептичні та симптоматичні гастродуоденальні [81] виразки.

Пептична виразка – це захворювання, основним патогенетичним чинником [72] якого є *Helicobacter pylori*.

Симптоматичні виразки – це неоднорідна за патогенезом група, об'єднана однією ознакою: утворенням дефекту слизової оболонки шлунку та/або ДПК у відповідь на дію [72] різноманітних ульцерогенних факторів. До симптоматичних виразок належать:

- стресові виразки [81];
- виразки, які виникають при захворюваннях внутрішніх органів;
- лікарські виразки;
- ендокринні виразки [45].

При симптоматичних гастродуоденальних виразках один або група факторів стають основними [72] в ульцерогенезі.

Переважає значення в ульцерогенезі стресових виразок надають ішемії СО шлунку і 12-палої кишки в умовах розладу мікроциркуляції, гіповолемії, плазмовтрати та гіпотонії [72], збільшенню при стресі продукції адренокортикотропних гормонів, кортикостероїдів, катехоламінів, гістамінів, порушенню гастродуоденальної [72] моторики.

Гастродуоденальні виразки можуть виникати на фоні інших захворювань і бути патогенетично з ними пов'язаними, наприклад [72], великі виразки шлунку утворюються при атеросклеротичному ураженні черевного відділу аорти внаслідок недостатності регіонального кровопостачання.

Нестероїдні протизапальні препарати впливають на захисний бар'єр слизової оболонки [43], пошкоджуючи його, змінюючи

кількісний і якісний склад слизу, пригнічуючи синтез ендогенних простагландинів.

Підвищення рівня гастрину в крові при гастриномі [45] та внаслідок цього постійна висока гіперсекреція соляної кислоти лежать в основі синдрому Золінгера-Елісона.

Виразкоутворення при гіперпаратиреозі пояснюється збільшенням продукції паратгормону, що призводить до гіперкальціємії [72], активації секреторної та моторної функцій шлунку. Негативну дію на слизову оболонку має і сам паратгормон [43].

### **Клініка та клінічні варіанти перебігу пептичної виразки**

Правильно зібраний анамнез має не менше значення, ніж лабораторне та інструментальне [42] обстеження. Основними клінічними проявами ПВ є больовий і диспепсичний [43] синдроми. При виразці дуоденальної локалізації біль виникає натще (часто вночі) і зменшується чи повністю усувається [42] після прийому їжі та антисекреторних чи антацидних засобів.

Ранній біль властивий виразкам, розташованим у верхньому відділі шлунку [45], для виразкових уражень антрального відділу шлунку і для виразок дванадцятипалої кишки характерні пізні (через 1,5-2 год) і нічні болі, які можуть бути і «голодними» [72], тому що зменшуються або припиняються після прийому їжі.

Локалізація болю при ПВ різна і не завжди визначається місцезнаходженням [42] виразки. Але все ж при розташуванні виразки на малій кривині біль частіше виникає у ділянці надчерев'я, при локалізації виразки в дванадцятипалій кишці – в епігастральній ділянці праворуч від середньої лінії [72], а при виразках кардіального відділу шлунку – за мечоподібним виростком. Іррадіація болю різноманітна: при виразках верхнього відділу шлунку вони іррадіюють у ліву половину грудної клітки [72], ліву лопатку, що вимагає диференційної діагностики зі стенокардією; в разі дуоденальної локалізації виразки чітка іррадіація не спостерігається [72]. Інколи спостерігається іррадіація в поперекову зону [72], симулюючи попереково-крижовий радикуліт.

Нудота, відсутність апетиту і блювання більш властиві шлунковій локалізації [45] виразки. Регулярне щоденне, особливо ранкове блювання залишками напередодні з'їденої їжі властиве для порушень евакуації через набряк та спазм воротаря і особливо стеноз [42] вихідного відділу шлунку. Блювання «кавою гущею» та мелена властиві такому ускладненню пептичної виразки, як кровотеча [71]; больовий синдром на висоті кровотечі зникає. Ранніми клінічними проявами кровотечі є порушення гемодинаміки [43] (тахікардія, артеріальна гіпотонія, зомління, шок). Прикриті кровотечі, як правило, супроводжують періоди загострення захворювання [72], відрізняються періодичністю та у періоди ремісії не спостерігаються.

Незалежно від локалізації виразки закрепи частіше виникають [45] у період загострення ПВ.

При поверхневій пальпації при загостренні ПВ часто визначається локальна помірна болючість в епігастральній ділянці зліва [42] (при медіогастральних) або справа (при пілоричних або дуоденальних виразках) від середньої лінії, а іноді (в разі локалізації виразкового дефекту в кардіальному [72] і субкардіальному відділах шлунку) – безпосередньо біля мечоподібного відростка.

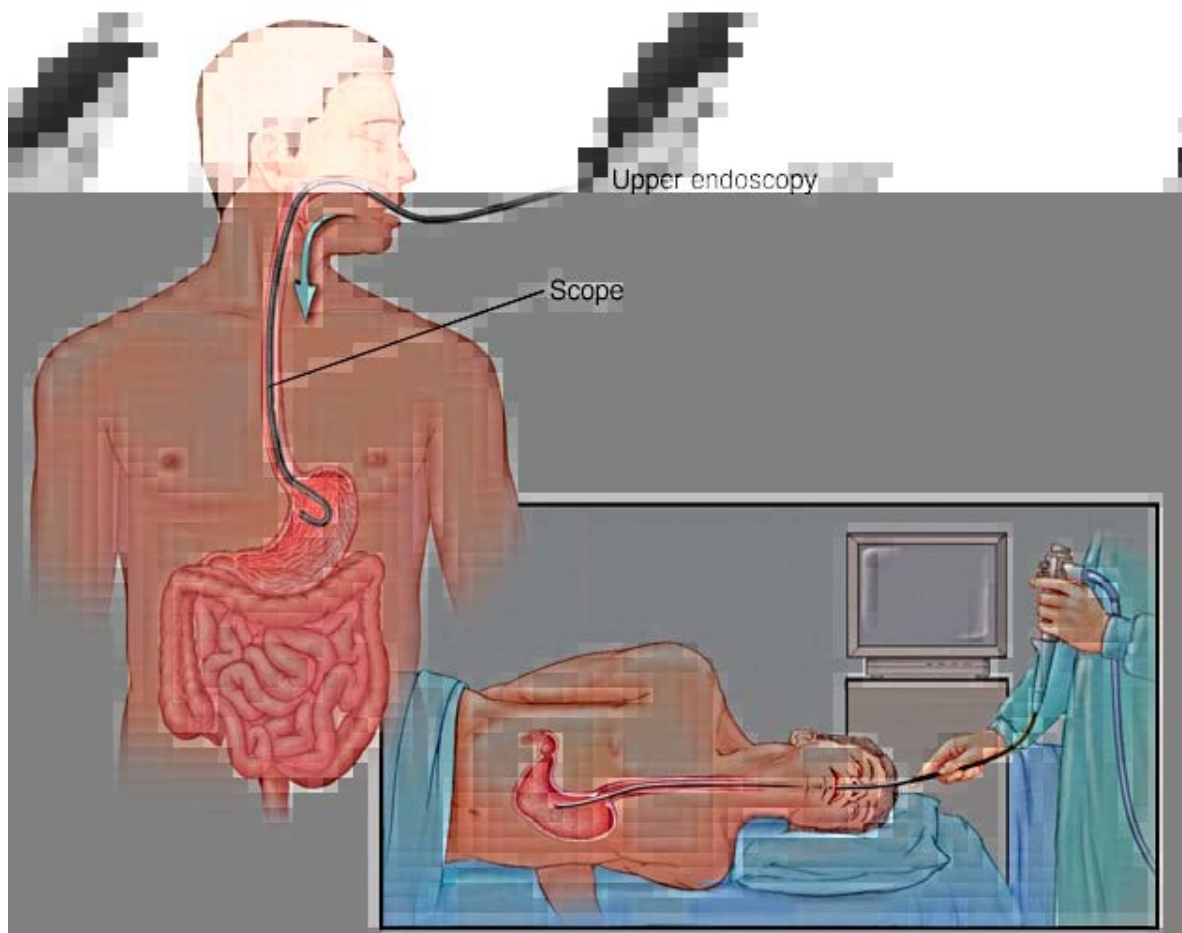
Болючість при поверхневій пальпації живота у хворих на ПВ часто поєднується з помірною резистентністю м'язів передньої черевної стінки [45] в ділянці верхньої третини правого (при дуоденальній локалізації виразки) або лівого (при медіогастральних виразках) прямого м'яза живота, що пов'язане з реакцією парієтального листка очеревини [72].

Певне значення в діагностиці загострення ПВ має позитивний симптом Менделя: поява чіткої локальної болючості під час ривкової пальпації [42] в епігастральній ділянці. Позитивний симптом Менделя зникає після затихання загострення [71] захворювання.

У хворого на ПВ можуть виявлятися різноманітні функціональні порушення: астенічні, неврастенічні, істероформні, афективні [71] та інші.

## Діагностика

Основним діагностичним методом ПВ [59] є верхня ендоскопія (рис. 10). При цьому визначаються локалізація виразки, розмір виразкового дефекту, його форма (рис. 11) [43]. Для діагностики хелікобактерної інфекції застосовуються інвазивні та неінвазивні методи [72].

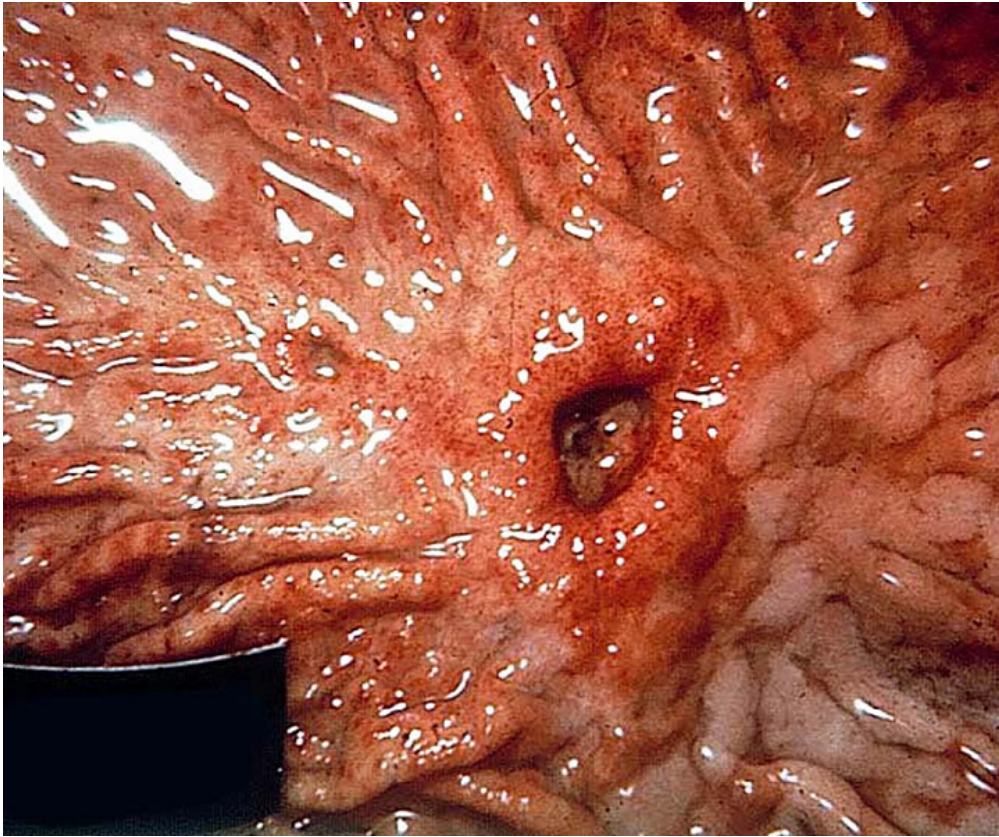


*Рисунок 10. Методика верхньої ендоскопії*

**До інвазивних методів (на основі біопсій, взятих при проведенні верхньої ендоскопії) належать [45]:**

- морфологічний – визначення мікроорганізмів у препараті слизової оболонки при спеціальному забарвленні [59] (за Гімзою, толуїдиновим синім, Генте, Вартину-Старрі);
- мікробіологічний (бактеріологічний) – визначення штаму мікроорганізму, виявлення його чутливості до препаратів [59], які застосовуються;

- біохімічний (швидкий уреазний тест);
- виявлення Нр у слизовій оболонці шлунку та ДПК [59] методом полімеразної ланцюгової реакції (виявлення збудника та його резистентних мутацій).



*Рисунок 11. Пептична виразка шлунку*

### **Неінвазивні методи:**

- дихальний тест на сечовину [59] ( $^{13}\text{C}$  або  $^{14}\text{C}$ ) з реєстрацією продуктів життєдіяльності *Helicobacter pylori* (вуглекислий газ, аміак) у видихуваному повітрі;
- визначення антигену Нр у калі [59] (на основі моноклональних антитіл);
- серологічний – виявлення антитіл до Нр [45].

Рентгенологічна діагностика ПВ базується на морфологічних (прямих) і функціональних [59] (опосередкованих) ознаках. До прямих ознак відносяться: симптом «ніші», виразковий вал, рубцево-виразкова деформація стінок шлунку і дванадцятипалої кишки [72] (конвергенція складок слизової оболонки, зірчастий рубець, двопорожнинний шлунок у вигляді пісочного годинника).



Опосередкованими ознаками ПВ є: гіперсекреція, симптом де Кервена, симптом вказівного пальця (втягування слизової оболонки з протилежного від виразки боку) [43], відсутність фази формування бульби, наявність у шлунку середнього шару (газ, рідина, барій), гіперперистальтика, пілороспазм, перигастрит [72], періодуоденіт.

Додатковими методами дослідження є рН-метрія шлунку [59]

### **Лікування**

Сучасний підхід до дієтотерапії ПВ характеризується відходом від суворих (1а, 1б) раціонів, які застосовуються лише у хворих із важким перебігом ПВ. Суттєве значення має дотримання ритму харчування, оскільки часті прийоми їжі забезпечують тривале «осереднення» шлункового вмісту [81].

Перші Європейські рекомендації з діагностики та лікування хелікобактерної інфекції, так званий Маастрихтський консенсус, були прийняті в Маастрихті (Нідерланди) в 1996 році. Зараз діючими є рекомендації 2015 року, які прийняті у Флоренції, але мають назву Маастрихт-V. Згідно з консенсусом Маастрихт- V в якості схем ерадикації першої лінії застосовуються такі [27] :

- ІПП в стандартній дозі (омепразол чи рабепразол 20 мг двічі на день, ланзопразол 30 мг двічі на день, езомепразол чи пантопразол 40 мг на добу), + амоксицилін 1000 мг 2рази на добу + кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу [27] впродовж 10-14 днів.

При алергії на пеніцилін:

- ІПП в стандартній дозі 2 рази на добу + кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу+метронідазол 500 мг 2 рази [5] на добу впродовж 10-14 днів.

Схема є доцільною за умови низького рівню резистентності до кларитроміцину в регіоні.

Якщо в регіоні зареєстрований високий рівень резистентності до кларитроміцину (понад 15%), лікарю не рекомендується використовувати трикомпонентну схему з ІПП та кларитроміцином без попереднього визначення чутливості до антибіотиків [27]. В якості терапії першої лінії може бути використана класична

квадротерапія з вісмутом, яка також призначається при неефективності трикомпонентної схеми як терапія другої лінії [63]:

- ІПП в стандартній дозі 2 рази на добу + вісмуту субцитрат 120 мг 4 рази на добу + метронідазол 500 мг 3 рази на добу + тетрациклін 500 мг 4 рази на добу [27] впродовж 14 днів.

Квадротерапія без вісмуту рекомендується як терапія першої лінії за умови високої подвійної резистентності в регіоні до кларитроміцину і метронідазолу:

- ІПП в стандартній дозі 2 рази на добу + амоксицилін 1000 мг 2 рази на добу + кларитроміцин 500 мг 2 рази на добу + метронідазол 500 мг 3 рази на добу [27] впродовж 14 днів.

При відсутності ерадикації інфекції *H. pylori* після другого курсу лікування можна призначити схеми з хінолонами [63]: ІПП в стандартній дозі 2 рази на день + амоксицилін 1000 мг 2 рази на день + левофлораксацин 500 мг 1 раз на добу, або ІПП в стандартній дозі 2 рази на день + амоксицилін 1000 мг 2 рази на день + левофлораксацин 500 мг 1 раз на добу + вісмуту субцитрат 120 мг 4 рази на добу. При резистентності до фторхінолонів рекомендується застосування квадротерапії з вісмутом та рифабутиним (300 мг 1 раз на добу) або іншими антибіотиками [27] протягом 14 днів.

При ускладнених виразках (наприклад, з кровотечею) при позитивному статусі *Helicobacter pylori* ерадикаційну терапію слід починати [59] після відновлення харчування через рот.

Проведене ерадикаційне лікування вимагає контролю. Контроль ефективності лікування проводиться не раніше ніж через 4 тижні після завершення лікування антибіотиками [59] і через 2 тижні після закінчення ІПП-терапії. У пацієнтів з ускладненою ПВ обов'язковим є проведення контрольної [59] ендоскопії. В таких випадках терапевтичний контроль поєднує уреазний тест і гістологічне дослідження біопсії з антрума [59] і тіла шлунку. При неускладненій ПВ контроль ерадикації проводиться за допомогою дихального уреазного або фекального тесту [59].

Як свідчать дані багатьох клінічних досліджень, а також досвід власних спостережень, завдяки своєчасному і раціонально

проведеному лікуванню можна досягти не лише тривалої ремісії, а й виліковування ПВ.

**Тестові завдання для самоконтролю:**

1. До факторів «агресії» при формуванні виразки шлунку відноситься:

- A. Стан кровообігу в слизовій оболонці
- B. Продукція слизу
- C. Дуодено-гастральний рефлюкс
- D. Фізіологічна регенерація слизової оболонки
- E. Вироблення простагландинів слизової оболонки шлунка

2. Хворий 68 років скаржиться на зниження апетиту, болі в надчеревній ділянці через 30 хвилин після їди, що супроводжуються нудотою. Вищеописані скарги відмічає впродовж 2 років. Курить біля 20 років. Об'єктивно: живіт болючий у епігастрії, печінка не виступає з-під реберного краю. Аналіз калу на приховану кров позитивний. Який попередній діагноз?

- A. Пептична виразка шлунка
- B. Пептична виразка 12-палої кишки
- C. Хронічний панкреатит
- D. Функціональна диспепсія
- E. Хронічний холецистит

3. Пацієнт 27 років скаржиться на болі в верхній половині живота через 2 години після прийому їжі, печію. Об'єктивно: при пальпації живота – болючість у пілородуоденальній зоні. Рентгенологічно: симптом «ніші» на передній стінці цибулини 12-палої кишки. Позитивний уреазний тест. Який найбільш вірогідний провідний механізм розвитку захворювання?

- A. Хелікобактерна інфекція
- B. Продукція аутоантитіл
- C. Зниження синтезу простагландинів
- D. Порушення моторики шлунку
- E. Порушення моторики 12-палої кишки

4. Чоловік 43 років скаржиться на мерехтіння “мушок” перед очима, серцебиття, нудоту, значну загальну слабкість. Вранці було блювання кавовою гущею. Об-но: шкіра бліда, пульс – 94/хв., ритмічний. АТ – 90/65 мм рт.ст. Язик вологий, вкритий в ділянці кореня білим нашаруванням. При пальпації живота - болючість в надчерев'ї, позитивний с-м Менделя. Печінка та селезінка не збільшені. Який діагноз є найбільш ймовірним?

- A. Пептична виразка
- B. С-м Мелорі-Вейса
- C. Ерозивний езофагіт
- D. Цироз печінки
- E. Рак шлунка

5. У чоловіка 30 років вперше діагностовано хелікобактер-позитивну пептичну виразку 12-палої кишки. Лікар планує призначити трикомпонентну схему ерадикації. При уточненні анамнезу пацієнт зазначає, що має алергію на пеніциліни. Який варіант терапії є найбільш прийнятним у даному випадку?

- A. Рабепразол + кларитроміцин + метронідазол
- B. Рабепразол + вісмуту субцитрат + метронідазол + тетрациклін
- C. Кларитроміцин + вісмуту субцитрат + метронідазол
- D. Рабепразол + кларитроміцин + левофлоксацин
- E. Рабепразол + вісмуту субцитрат + метронідазол

6. Чоловік 37 років, що хворіє на пептичну виразку дванадцятипалої кишки, доставлений ургентно у приймальне відділення. На догоспітальному етапі відмічає запаморочення, блювоту «кавовою гущею». Який метод дослідження необхідно провести в першу чергу для діагностики даного ускладнення?

- A. Рентгенконтрастне дослідження шлунку з барієм
- B. Верхня ендоскопія
- C. С-13 уреазний тест на *Helicobacter Pylori*
- D. Оглядова рентгеноскопія органів черевної порожнини
- E. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини

7. У хворого з пептичною виразкою шлунка в анамнезі раптово виник кинджальний біль в епігастральній ділянці. Об'єктивно:

позитивний симптом подразнення очеревини, перкуторно зникнення печінкової тупості. Який метод дослідження є найбільш інформативним для діагностики ускладнення?

А. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини

В. Оглядова рентгеноскопія органів грудної порожнини

С. Ультразвукове дослідження органів малого таза

Д. Оглядова рентгеноскопія органів черевної порожнини у горизонтальному положенні

Е. Оглядова рентгеноскопія органів черевної порожнини у вертикальному положенні

8. Для якої локалізації виразки характерні пізні і нічні болі?

А. Виразки пілоричного відділу шлунку і цибулини 12-палої кишки

В. Виразкового езофагіту

С. Виразки великої кривини шлунку

Д. Виразки каріального відділу шлунку

Е. Виразки малої кривини шлунку

9. Які фактори призводять до розвитку виразки в антральному відділі шлунка?

А. Антитіла до парієтальних клітин шлунка

В. Хвороба Менетріє

С. Еозинофільний езофагіт

Д. Висока кислотоутворююча функція

Е. Все наведене

10. Чоловік 56 років доставлений у приймальне відділення зі скаргами на загальну слабкість, запаморочення, дзвін у вухах, випорожнення темного кольору. Загальний стан середньої тяжкості. Пульс – 100/хв. АТ – 85/55 мм рт.ст. Шкіра бліда, живіт м'який, помірно болючий в епігастрії. Ваш попередній діагноз?

А. Пептична виразка

В. Неспецифічний виразковий коліт.

С. Хвороба Уіппла.

Д. Хвороба Крона.

Е. Хронічний атрофічний гастрит

**Еталони відповідей:** 1 – С, 2 – А, 3 – А, 4 – А, 5 – А, 6 – В, 7 – Е, 8 – А, 9 – D, 10 – А

### **Рекомендована література**

#### **Основна:**

1. Внутрішня медицина. У 2 частинах. Частина 1. / За редакцією професора Л.В. Глушко. – К: Медицина, 2020. - 680 с.

2. Передерій В. Г., Ткач С. М. Основи внутрішньої медицини: підруч. для студ. ВМНЗ IV р. а. Т. 1. Захворювання органів дихання. Захворювання органів травлення. Захворювання системи крові і кровотворних органів. Захворювання ендокринної системи. Вінниця, 2018. 636 с.

3. Гастроентерологія. Підручник: У 2 Т. – Т.2 / за ред. проф Н.В Харченко., О.Я. Бабака. – Кіровоград: Поліум, 2017. – 432 с.

#### **Допоміжна:**

1. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії : довід.-посіб. / Вінниц. нац. мед. ун-т ім. М. І. Пирогова ; за ред. Ю. М. Мостового. - 18-е вид., допов. і переробл. - К. : Центр ДЗК, 2015. - 680 с.

2. Сиволап В.Д., Сапронова Ж.Е. Ультразвукова діагностика патології гепатобіліарної системи: навч. посіб. Запоріжжя: ЗДМУ, 2018. 81 с.

3. Сиволап. В.Д., Каленський В.Х. Фізіотерапія. – Підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів. – Запоріжжя. – 2016. – 172 с.

4. Пропедевтика внутрішньої медицини: підручник (ВНЗ III—IV р. а.) / за ред. О.Г. Яворського. — 4-е вид., випр. і допов. К., 2016. — 552 с.

5. Kavitt R.T., Adam S. Cifu. Clinical Guidelines Synopsis. Management of Helicobacter Pylori infection. JAMA. 2017;317(15):1572-1573

6. Gupta S, Li D, El Serag HB, Davitkov P, Altayar O, Sultan S, Falck-Ytter Y, Mustafa RA. AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia. Gastroenterology. 2020 Feb;158(3):693-

702. doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.003. Epub 2019 Dec 6. PMID: 31816298; PMCID: PMC7340330.

7. Sugano K., Jan Tack, E J Kuipers, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis/ *Gut* 2015;64:1353–1367

8. Malfertheiner P. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2016;0:1–25. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288

## ЦЕЛІАКІЯ ТА ІНШІ ЕНТЕРОПАТІЇ

Розповсюдженість ентеропатій складає близько 20% серед дорослого населення України. Поширеність целиакії (глютенкової ентеропатії) в Європі становить близько 0,5% популяції, 2-3% серед груп ризику [84]. У більшості хворих перебіг захворювання має латентний або субклінічний характер. Та незважаючи на тривалі дослідження, справжня поширеність ентеропатій залишається недостатньо вивченою, що пов'язано із складністю проведення достовірних методів діагностики цієї патології.

**Ентеропатії** – це загальна назва захворювань тонкої кишки різної етіології, що характеризуються розвитком запальних змін слизової оболонки тонкої кишки, які нерідко закінчуються атрофією ворсинок і ерозивно-виразковими ураженнями [75].

Інтестинальна ензимопатія – це патологічний стан, зумовлений відсутністю або зниженням активності одного чи кількох кишкових ферментів [75], що забезпечують процеси гідролізу харчових субстратів. Розрізняють ферментопатії первинні (спадково-зумовлені) та вторинні [45]. Первинні ензимопатії частіше селективні, тобто порушується активність якого-небудь одного ферменту [41]. Вторинні ензимопатії - наслідок хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту [72] і супроводжуються морфологічними змінами слизової оболонки тонкої кишки (дистрофічні, атрофічні або запальні процеси), через що знижується активність кількох ферментів [72] у тонкій кишці.

Основними клінічними проявами патології тонкої кишки є синдроми мальабсорбції та мальдигестії [22].

Мальабсорбція - це синдром, клінічними проявами якого є порушення перетравлювання, всмоктування і транспорту слизовою оболонкою кишки адекватно перетравлених харчових продуктів, [75] в тому числі вітамінів та мікроелементів, що призводить до різноманітних метаболічних розладів. Мальабсорбція може бути ізольованою (частковою), коли наявна недостатність всмоктування якоїсь харчової речовини [45] або тотальною (генералізованою).



Прикладом часткової мальабсорбції може служити порушення всмоктування вітаміну В12 [45] при перніціозній анемії. При генералізованій формі порушене засвоєння багатьох речовин [75], насамперед білків, жирів, вуглеводів, вітамінів та мікроелементів.

**Мальдигестія** – синдром недостатності травлення, або порушення перетравлення [73] їжі. Харчові речовини в таких випадках не перетравлюються до необхідних для всмоктування складових частин, тому не потрапляють в кров. Частіше це спостерігається при недостатності зовнішньо-секреторної функції підшлункової залози [73] (панкреатит, рак, муковісцидоз), а також при холестазі та після гастректомії.

### Етіологія синдрому мальабсорбції [72]

▪ Лактазна недостатність - поширена в Європі (10-20% популяції), в деяких країнах Азії і Африки (до 90% популяції), що проілюстровано на рис. 12.

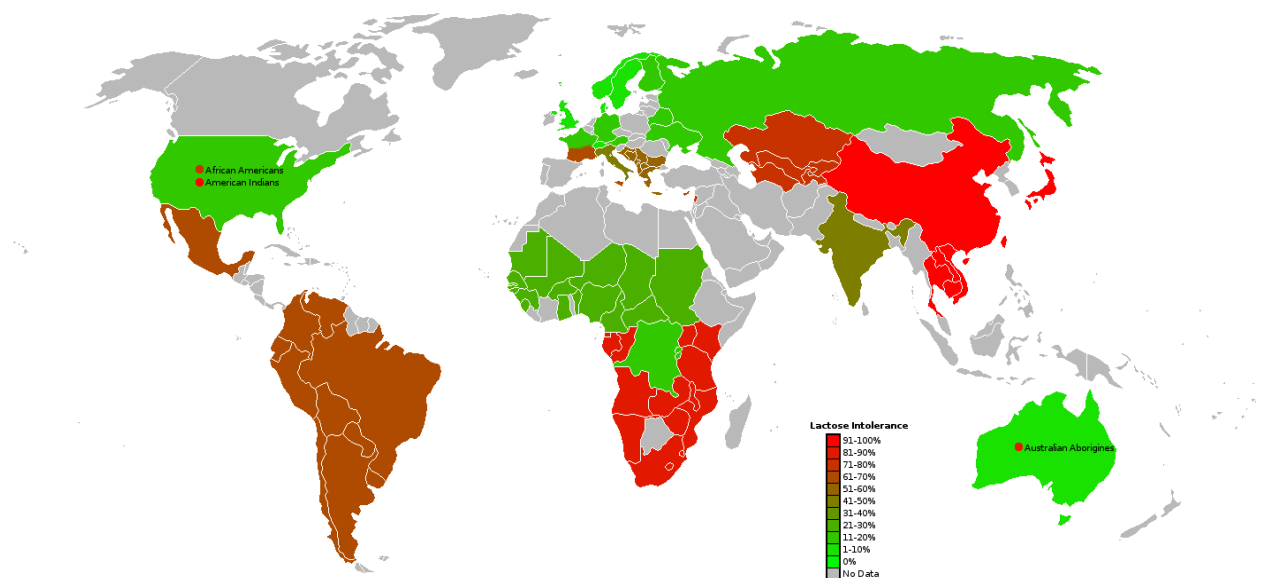


Рисунок 12. Частота проявів непереносимості лактози в залежності від регіону (Itan, Yuval at all., 2010)

▪ Непереносимість фруктози – коли засвоєння фруктози порушено через недостатність білка-переносника фруктози в ентероцитах тонкої кишки. [75].

▪ Хронічний панкреатит із екзокринною недостатністю [45].

- Целиакія - зустрічається в Європі у 0,5% популяції, а серед груп ризику – у 2-3%.
- Синдром надлишкового бактеріального росту у кишечнику.
- Неінфекційні гастроентерити (алергічні, аліментарні, токсичні та інші).
- Глистні інвазії.
- Ентеропатії при ендокринних і метаболічних хворобах.
- Приховані інтестинальні кровотечі (ангіодисплазії, поліпоз, пухлини.
- Дивертикульоз кишечника [41].
- Хвороба Крона.
- Пухлини тонкої кишки.
- Хвороба Уіппла [75].

Клінічна картина синдрому залежить від характеру основного захворювання, ступеня і локалізації [41] патологічного процесу. Діарея пов'язана з недостатністю всмоктування води і електролітів [73] через присутність в просвіті кишечника не адсорбованих жовчних і жирних кислот. Стеаторея виникає із-за зміни всмоктування жирів [73].

Зменшення маси тіла відбувається через недостатнє всмоктування білків, жирів, вуглеводів, вітамінів [72].

Набряки і асцит обумовлені гіпопротеїнемією [41] (а саме гіпоальбумінемією).

Остеопороз, остеомалія і біль в кістках розвиваються в результаті білкової і кальцієвої [41] недостатності.

Анемія виникає через дефіцит заліза, вітаміну В<sub>12</sub> і фолієвої кислоти.

Геморагічний синдром обумовлений дефіцитом вітаміну К і зменшенням синтезу протромбіну [41], а також факторів VII, IX і X.

Стоматит, глосит і хейліт розвиваються через нестачу заліза і вітамінів. Характерні також астения, атрофічні зміни шкіри та нігтів, аменорея.

## Діагностика і лікування.

В аналізах крові виявляють анемію, низький рівень білку, мікроелементів, загального білку, холестерину, електролітів, вітамінів [41].

При дослідженні калу виявляють неперетравлені м'язові волокна і нейтральні жири [45].

Водневі дихальні тести фіксують порушення всмоктування вуглеводів (лактози, фруктози, ксилози та ін.); виявляється синдром надлишкового бактеріального росту [41].

При підозрі на екзокринну недостатність підшлункової залози проводяться функціональні панкреатичні тести (кількісне визначення стимульованої секреції ферментів і бікарбонатів [45] секретин-стимульована магнітно-резонансна холангіопанкреатографія, тригліцеридний дихальний тест, кількісне визначення фекального жиру, панкреатична еластаза [72].

Під час ендоскопічного та морфологічного дослідження тонкої та товстої кишки виявляються прояви ураження слизової оболонки кишки при різних патологіях [45].

Лікування синдрому мальабсорбції має на меті корекцію даних розладів з урахуванням основного захворювання.

Серед дисахарідазодефіцитних ентеропатій розповсюдженою є лактазна недостатність (ЛН), зумовлена вродженим або набутим дефіцитом лактази – ферменту [58], який забезпечує внутрішньокишкове розщеплення та засвоєння молочного цукру. (рис. 13)

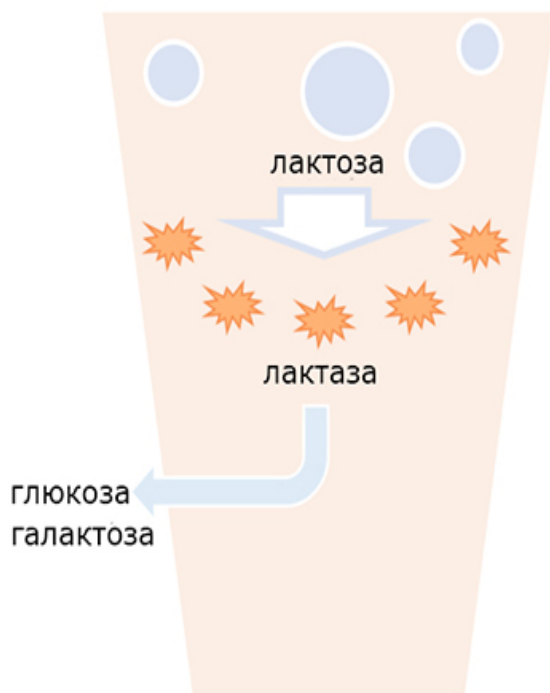
Виділяють три варіанти ЛН [58]:

1) первинна - вроджене зниження активності лактази у пацієнтів з інтактними ентероцитами;

2) первинна з пізнім початком (середній вік маніфестації -20 - 40 років);

3) вторинна ЛН - низька активність лактази пов'язана з пошкодженням ентероцитів [75] і спостерігається при дифузних ураженнях тонкої кишки.

### Нормальне засвоєння лактози



### Непереносимість лактози

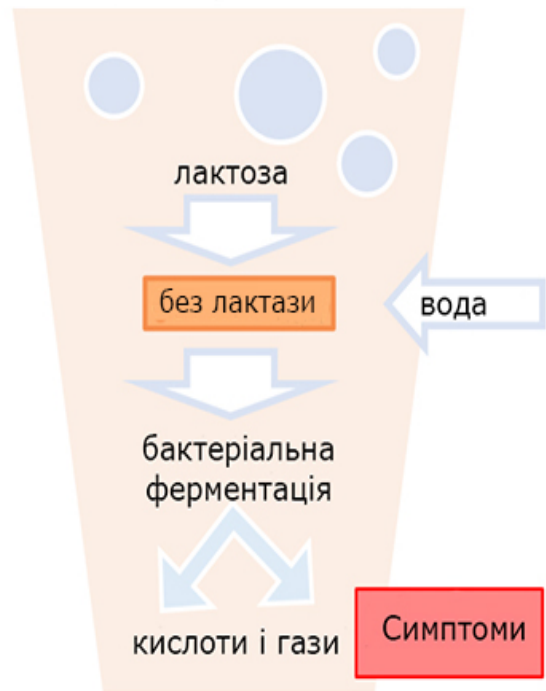


Рисунок 13. Схема патогенезу лактазної інтолерантності (Губська О.Ю., 2019)

Первинна ЛН має генетичну причину (аутосомно-рецесивний тип успадкування) [75]. Вторинна ЛН виникає при:

- інфекційних захворюваннях (кишкові інфекції, кандидоз);
- синдромі подразненої кишки [36];
- синдромі надлишкового бактеріального росту;
- запальних захворюваннях і пухлинах кишечника (лімфома тонкої кишки, неспецифічний виразковий коліт, хронічний ентерит, хвороба Крона, резекція тонкої кишки) [75];
- тривалому прийомі антибіотиків, оральних контрацептивів [41], парентеральному харчуванні і т. ін.

ЛН може бути частковою (гіполактазія) або повною (алактазія) [75].

Надмірне надходження нерозщепленої лактози в товсту кишку призводить до кількісних та якісних змін складу мікрофлори, підвищення осмотичного тиску [45] в просвіті товстої кишки і як

наслідок - до розвитку осмотичної діареї і кислої реакції випорожнень.

Клінічні симптоми у хворих на ЛН виникають через 1-2 год після прийому молока або продуктів, що його містять. Тяжкість симптомів залежить від рівня зниження активності ферменту, особливостей біоценозу кишечника [22].

Основними клінічними проявами ЛН є:

- Осмотична («бродильна») діарея - часті рідкі, пінисті з кислим запахом випорожнення [45];
- Болі в животі спастичного характеру;
- Здуття живота, бурчання кишечника, іноді блювота [45].

При встановленні діагнозу ЛН слід враховувати вік початку хвороби, сімейний анамнез, клінічні симптоми.

### Діагностика

1. Пробна безлактозна дієта [72] супроводжується зменшенням клінічних проявів захворювання

2. Зниження рН калу (в нормі близько 6,8).

3. «Золотим стандартом» вважається визначення активності лактази в біоптатах [45]. **Помилка! Джерело посилання не знайдено.** слизової оболонки тонкої кишки (норма -14 - 22 мкг/мг/ хв).

4. Тест з навантаженням лактозою відображає сумарний результат розщеплення і всмоктування лактози [75] в тонкій кишці.

5. Визначення толерантності до лактози після навантаження [75]. Ця методика полягає у визначенні кількості лактози, прийнятої натщесерце, яка спричиняє появу рідких випорожнень протягом 4 годин після прийому лактози.[75].

6. Збільшення вмісту водню у повітрі, що видихається, після навантаження лактозою [58] (норма менше 0,1 мл/хв).

7. Для первинної ЛН «дорослого» типу характерна наявність генів С/Т-13910 і С/Т-22018 [75].

Ендоскопічне та морфологічне дослідження слизової оболонки тонкої кишки не має специфічних діагностичних маркерів [75].

## **Лікування**

При первинній лактазній недостатності(ЛН) пацієнтам рекомендується пожиттєва низьколактозна дієта [75].

При вторинній ЛН її симптоми є транзиторними. Пацієнтам проводять лікування основного захворювання [45] з одночасним обмеженням вживання продуктів, що містять лактозу. При досягненні ремісії основного захворювання дієту поступово розширюють із включенням молочних продуктів.

Застосування медикаментозних засобів залежить від тяжкості ЛН та включає:

- антидиарейні препарати [72];
- вітаміни, препарати кальцію, калію.
- пробіотики та еубіотики [45].

**Целіакія (глютенова ентеропатія)** – це хронічна генетично детермінована аутоімунна Т-клітинно-опосередкована ентеропатія [84], яка характеризується стійкою непереносимістю специфічних білків ендосперму зернин деяких злаків із розвитком атрофії слизової оболонки тонкої кишки та пов'язаного з нею синдрому мальабсорбції [72].

Глютен – це білкова частина злакових культур (пшениці, жита, ячменю, вівса), що залишається в борошні злаків [72] після виділення з нього крохмалю. Вперше чіткий опис клінічного перебігу целіакії [72] (глютенова хвороба, нетропічна спру, хвороба Гі-Гертера-Гюбнера) дав S. Gee ще понад 100 років тому (1888 р.), але тривалий час причина захворювання залишалася невідомою. Тільки в 1950р. W.K. Dike довів, що саме глютен є зовнішнім провокуючим чинником захворювання [75].

**Етіологія.** Целіакія має спадкову складову. У 95% хворих виявляють антигени гістосумісності HLA-DQ2 [78]. (рис. 14).

Ризик розвитку хвороби у пацієнта зростає при наявності сімейного анамнезу целіакії, аутоімунних захворювань, дефіциту IgA, генетичних порушень (синдром Дауна, Тернера, Вільяма), а також у хворих на цукровий діабет 1 типу, аутоімунний тиреоїдит [75; 22].

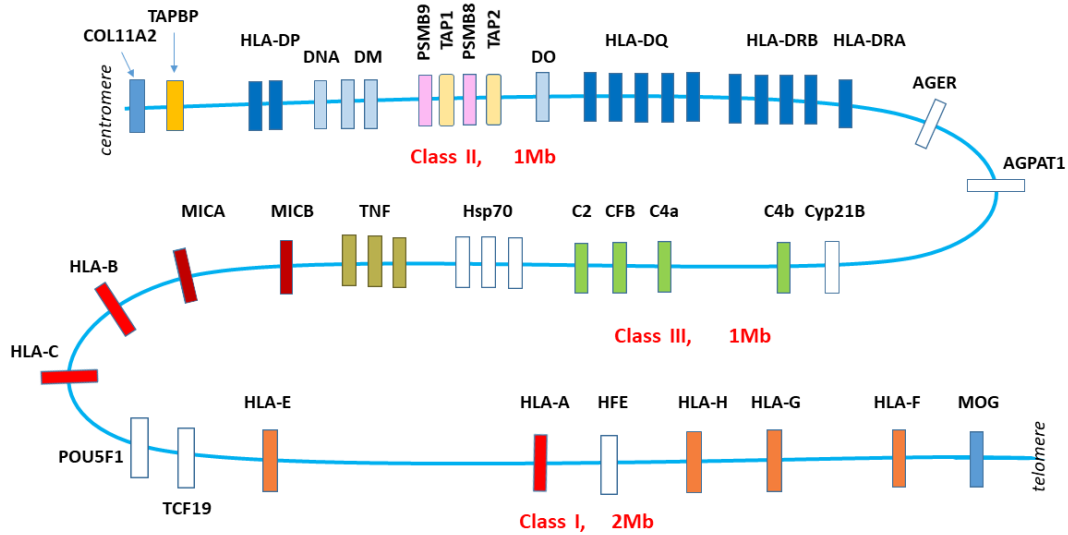
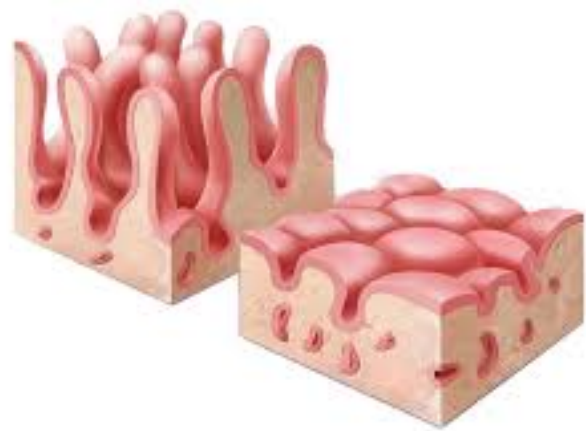


Рисунок 14. HLA-локус гістосумісності людини (за Tatsan, 2020)

### Патогенез:

- Продукти недостатнього розщеплення глютену, низькомолекулярні кислі поліпептидази, L-гліадин токсично пошкоджують слизову оболонку тонкого кишечника [45].

- Розвиваються імунологічні реакції на харчовий глютен. У відповідь на попадання в просвіт кишечника глютену виробляються антиглютенові антитіла [75], в утворенні яких бере участь тонкий кишечник. Глютен зв'язується із специфічними рецепторами ентероцитів і взаємодіє з міжепітеліальними лімфоцитами і лімфоцитами власної пластинки слизової оболонки тонкої кишки. Утворені антитіла взаємодіють з глютенем [41], розвивається імунологічна реакція ураження слизової оболонки кишечника з її атрофією, зникненням ворсинок і гіперплазією крипт (рис. 15).



Атрофія призводить до розвитку важкого синдрому мальабсорбції [75].

Рисунок 15. Атрофія ворсинок слизової оболонки при целиакії (О.Ю.Губська, 2019)

## Клініка

- Діарея 2-4 і більше разів на добу із значною кількістю калових мас – випорожнення водянисті або напівсформовані, світло-коричневі. Дуже часто – піняві або змазкоподібні [45] (містять велику кількість неперетравленого жиру) із «смердючим» запахом.

- Метеоризм. Здуття, розпирання в животі, збільшення живота у розмірах, що супроводжується відходженням великої кількості «смердючих» газів [73]

- Болі в животі через 3–4 години після прийому їжі, які не зменшуються після дефекації.

- Схуднення.

- Затримка росту і фізичного розвитку дітей [78].

- Ознаки харчової алергії у дітей [84].

- Порушення білкового обміну.

- Порушення ліпідного обміну. Порушення всмоктування жирів веде до зниження вмісту в крові холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів і проявляється появою стеатореї, [78] зникненням підшкірно-жирового прошарку, схудненням.

- Порушення вуглеводного обміну – зниження вмісту глюкози в крові.

- Порушення обміну кальцію і фосфору – остеопороз (болі у кістках, особливо в поперековому відділі хребта [22], грудній клітці, кістках тазу, можливі патологічні переломи кісток, ураження зубної емалі). При вираженій гіпокальціємії можлива поява судом, чому сприяє і дефіцит магнію [22].

- Анемія – виникає через порушення всмоктування заліза в кишечнику [75]. Поряд з цим порушується всмоктування вітаміну В<sub>12</sub>.

- Порушення функції ендокринних залоз розвивається при тяжкому перебігу глютенної ентеропатії на тлі різко вираженого синдрому мальабсорбції [22]. Це виявляється недостатністю кори наднирників, гіпотиреозом, зниженням потенції.



- Прояви полігіповітамінозу - м'язова слабкість, парестезії, непритомність, випадання волосся, підвищена кровоточивість, порушення сутінкового зору [45; 22].

### **Клінічні форми целиакії:**

- **Типова форма (у 30-40% випадків)** - характеризується типовою симптоматикою (діарея, метеоризм, погіршення апетиту, болі в животі) і появою симптомів хвороби [22] в ранньому дитячому віці, коли в раціоні дитини з'являються продукти, що містять злаки. Іноді маніфестація захворювання може спостерігатися у віці 25-45 років [78].

- **Атипова форма (60-70% хворих)** – характеризується переважанням в клінічній картині [41] позакишкових проявів (герпетиформний дерматит Дюринга, залізо-, фолієводефіцитні анемії, алергічні та аутоімунні захворювання (цукровий діабет 1 типу, ревматоїдний артрит), кишкові кровотечі, лімфоми, остеопороз).

- **Латентна форма [45]** – характеризується незначними клінічними проявами, субклінічним перебігом і вперше діагностується у дорослих або навіть в похилому віці.

### **Діагностика**

- Поява діареї, синдрому мальабсорбції в ранньому дитячому віці [78], відставання в рості та фізичному розвитку у дітей.

- Копрологічний аналіз: поліфекалія. Кал водянистий, напівсформований, жовтувато-коричневий або сіруватого кольору, блискучий. При мікроскопічному дослідженні визначається велика кількість жиру [45] (стеаторея). За добу виділяється більше 7г жиру (в нормі добове виділення жиру з калом не перевищує 2-7 г). При обмеженому ураженні проксимального відділу кишечника стеаторея [72] виражена незначно або відсутня.

- Клінічний аналіз крові: анемія, тромбоцитопенія, прискорена ШОЕ

- Біохімічний аналіз крові: гіпопротеїнемія, гіпоальбумінемія, гіпохолестеринемія.

- Серологічні дослідження: високий рівень титру антитіл (IgA) до ендомізію, тканинної трансглютамінази (більше 10 норм) [22], агліадинових антитіл (IgG); наявність генотипу HLA DQ2, DQ8.

- Єюноскопія: ознаки атрофічного єюніту (відсутність складок і перистальтики [84], блідо-сірий колір, лімфофолікулярна гіперплазія, відсутність постбіопсійної кровотечі, зниження тургору, «поперечні риси» слизової оболонки)

- Типові результати дослідження біоптатів [22] слизової оболонки порожньої кишки

- збільшення кількості бокаловидних клітин в слизовій оболонці кишки;

- збільшення числа міжепітеліальних лімфоцитів [22] (більше 25 на 100 епітеліоцитів кишкових ворсинок);

- подовження крипт [45];

- субтотальна чи повна атрофія ворсинок

- інфільтрація поверхневого і ямкового епітелію лімфоцитами, а власної пластинки – лімфоцитами і плазмоцитами [75]. Морфологічне дослідження рекомендовано проводити для верифікації діагнозу в осіб зі слабопозитивними титрами антитіл [22] і сумнівною клінічною симптоматикою.

- Чітке клінічне покращення після виключення з дієти глютену [84] (виробів з пшениці, ячменю, вівса).

- Позитивні результати тесту навантаження з гліадином: швидке підвищення рівня глютаміну [45] в крові після прийому всередину 350 мг гліадину на 1 кг маси тіла. Тест рекомендується при атипій формі хвороби та відсутності адекватної відповіді на безглютенову дієту.

В 2010 р С. Catassi і А. Fasano запропонували використовувати при постановці діагнозу целиакії «правило четвірки» [22]. За наявності чотирьох з п'яти пунктів діагноз вважається верифікованим:

1. Типова симптоматика (класична целиакія).
2. Виявлення в сироватці крові високих титрів специфічних IgA-антитіл [22].
3. HLA-DQ2- або HLA-DQ8-позитивний генотип.
4. Типові ознаки ентеропатії у біоптаті слизової оболонки тонкої кишки.
5. Позитивна відповідь на безглютенову дієту [22].

### **Лікування целиакії**

Безглютенова дієта, переважно білкова, з підвищеним вмістом вітамінів [78;75,22.], мікроелементів та різким обмеженням вуглеводів і солі - на все життя: повністю виключаються ржаний та пшеничний хліб, крупи та кондитерські вироби з муки, ковбаси, сосиски, м'ясні консерви, майонез, вермішель, морозиво, пиво та інші продукти, які містять злаки [22]. Дозволяється вживати рис, гречку, кукурудзу, пшоно, свіжі овочі та фрукти, свіже м'ясо, рибу, яйця, молочні продукти, спеціальні безглютенові продукти для харчування хворих на целиакію [75; 45]. Включення до раціону м'яса, масла, кави, какао, чаю в залежності від індивідуальної переносимості цих продуктів. Необхідно проінформувати пацієнта про те, що глютен входить до складу [72] деяких медикаментів. У більшості таких хворих при дотриманні безглютенової дієти спостерігається повна клінічна ремісія [22].

**Медикаментозна терапія (при целиакії має допоміжне значення) [75]:**

- панкреатичні ферменти (панкреатин, панцитрат, креон) в індивідуально підібраній дозі (залежно від тяжкості проявів синдрому мальабсорбції);
- призначення вітамінів (А, В, С, Д, Е, К) у середньотерапевтичних дозах при ознаках гіповітамінозу [72];
- використання інфузійної терапії (колоїдів, кристалоїдів, поліфункціональних розчинів) при лікуванні критичних станів – для регідратації при вираженій діарейі;

- парентеральне введення альбуміну у хворих з тяжкою гіпопротеїнемією та набряковим синдромом[75];
- корекція дисбіозу;
- анаболічні гормони, у важких випадках (розвиток надниркової недостатності) – глюкокортикостероїди [72].

### **Тестові завдання для самоконтролю:**

1. Жінка 32 років скаржиться на пронос, зниження маси тіла до 10 кг, слабкість, запаморочення. Впродовж 3 років має хронічний панкреатит. Погіршення стану пов'язує з вживанням хліба, макаронів. Об'єктивно: шкіра бліда, відмічається ламкість нігтів, випадіння волосся. В аналізі крові – анемія. В копрологічному дослідженні – поліфекалія, стеаторея. Яке подальше дослідження найбільш доцільне з метою верифікації діагнозу?

- A. Біопсія дистальних відділів 12-ти палої кишки
- B. Водневий дихальний тест
- C. Електроліти крові
- D. Нижня ендоскопія
- E. Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини

2. Пацієнтка 23 років скаржиться на болі в животі, діарею. Лікар підозрює целиакію. Відповідно до діагностичного «правила четвірки» у пацієнтки повинні спостерігатися всі критерії з нижче перерахованих ОКРІМ:

- A. Виявлення в сироватці крові високих титрів специфічних ІgА-антитіл
- B. HLA-DQ2- або HLA-DQ8-позитивний генотип
- C. Типові ознаки ентеропатії у біоптаті слизової оболонки тонкої кишки
- D. Позитивна відповідь на безглютенову дієту
- E. Позитивна відповідь на безлактозну дієту

3. У жінки 45 років є клінічні прояви синдрому мальабсорбції. Який метод дослідження дозволить підтвердити порушення всмоктувальної здатності у тонкому кишечнику?

- A. Тест з D-ксилозою

- В. Тест на толерантність до глюкози
- С. Тест Шилінга
- Д. Рентгенологічне дослідження товстої кишки
- Е. Тест на толерантність до лактози

4. Основним методом лікування целиакії є:

- А. Глюкокортикоїди
- В. Елімінаційна дієта
- С. Цитостатики
- Д. Антибіотики
- Е. Пробіотики

5. Який клінічний симптом НЕ ХАРАКТЕРНИЙ для глютенної ентеропатії?

- А. Метеоризм
- В. Діарея
- С. Закрепи
- Д. Поліфекалія
- Е. Болі в животі

6. Який продукт посилює диспептичні прояви при лактазній недостатності?

- А. Варене м'ясо
- В. Ненаваристі бульйони
- С. Пшеничний хліб
- Д. Молоко
- Е. Сирі овочі

7. Жінка 25 років скаржиться на діарею впродовж 7 місяців, втрату ваги (12 кг за 6 місяців). Об'єктивно: шкіра бліда. АТ 110/70 мм рт ст., ЧСС 72/хв. Живіт м'який, неболючий. Температура тіла 36,6 оС. При дослідженні крові виявлена анемія, високий титр антитіл до трансглютамінази ІgА. Який вірогідний діагноз у пацієнтки?

- А. Целиакія
- В. Неспецифічний виразковий коліт
- С. Хвороба Уіппла
- Д. Хвороба Крона
- Е. Хронічна дизентерія

8. В якій ділянці живота переважно локалізується біль при хронічних ентеропатіях?

- A. В епігастральній ділянці
- B. В здухвинних ділянках
- C. У пупковій ділянці
- D. В лівому підребер'ї
- E. В правому підребер'ї

9. З чим пов'язані болі у суглобах та кістках при синдромі мальабсорбції?

- A. Порушенням всмоктування кальцію
- B. Дефіцитом вітамінів
- C. Порушенням всмоктування білків
- D. Розвитком поліартриту
- E. Втратою рідини

10. Жінка 30 років скаржиться на періодичну діарею, здуття живота, біль в животі спастичного характеру після вживання йогурту або сиру. Калові маси рідкі, без патологічних домішок. Ці симптоми відмічає протягом останніх 2 місяців. Ваш попередній діагноз?

- A. Лактазна недостатність
- B. Глютенічна ентеропатія
- C. Ексудативна ентеропатія
- D. Хвороба Уіппла
- E. Хвороба Крона

**Еталони відповідей:** 1 – А, 2 – Е, 3 – А, 4 – В, 5 – С, 6 – D, 7 – А, 8 – С, 9 – А, 10 – А

### Рекомендована література

#### Основна

1. Внутрішні хвороби: підручник у 2ч. Ч.1. Розділи 1-8/ Л.В.Глушко, С.В.Федоров, І.М.Скрипник та ін.; за ред. проф. Л.В.Глушка.- К.: ВСВ «Медицина», 2019.-680с.

2. Передерій В. Г., Ткач С. М. Основи внутрішньої медицини: підруч. для студ. ВМНЗ IV р. а. Т. 1. Захворювання органів дихання. Захворювання органів травлення. Захворювання системи крові і

кровотворних органів. Захворювання ендокринної системи. Вінниця, 2018. 636 с.

3. Свінціцький А.С., Гаєвські П. Внутрішні хвороби. Підручник, заснований на принципах доказової медицини 2018/19: підручник. Польща, Краків, 2018. 1632 с.

4. Пропедевтика внутрішньої медицини: підручник (ВНЗ III—IV р. а.) / за ред. О.Г. Яворського. — 4-е вид., випр. і допов. К., 2016. — 552 с.

5. Сиволап. В.Д., Каленський В.Х. Фізіотерапія. – Підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів. – Запоріжжя. – 2016. – 172 с.

6. Гастроентерологія. Підручник: У 2 Т. – Т.1 / за ред. проф Н.В Харченко., О.Я. Бабака. – Кіровоград: Поліум, 2016. – 488 с.

7. Гастроентерологія. Підручник: У 2 Т. – Т.2 / за ред. проф Н.В Харченко., О.Я. Бабака. – Кіровоград: Поліум, 2017. – 432 с.

### **Додаткова**

1. Способи та алгоритми діагностики целиакії в дорослих з урахуванням сучасних діагностичних можливостей регіонів України. О.Ю. Губська // Методичні рекомендації (нововведення в сфері охорони здоров'я) для впровадження в закладах охорони здоров'я (обласних, міських, районних), закладах первинної медико-санітарної допомоги, відділеннях стаціонарів терапевтичного, гастроентерологічного профілів)/ Київ, НМУ імені О.О. Богомольця, 2019р., 34 с.

2. Целиакія сьогодні. Від рекомендацій 2019 року до практичних дій лікарів. О.Ю.Губська // Здоров'я України.- 4 (54).- 2019 р. С.20-21.

3. Ю.В. Марушко, Т.В. Іовіца, Ю.І. Тодика. Клініко-лабораторна характеристика лактазної недостатності у дітей грудного віку. *Sovremennaya Pediatriya*. 2016. 7(79): 98-101; doi 10.15574/SP.2016.79.98

4. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterology Journal* 2019, Vol. 7(5) 583–613.

# ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ КИШЕЧНИКА. СИНДРОМ ПОДРАЗНЕНОЇ КИШКИ

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) - група хронічних захворювань, що спричиняють запалення шлунково-кишкового тракту [75; 41; 72; 66; 83]. Поширеність ЗЗК у Європі є досить високою; зокрема, розповсюдженість виразкового коліту (ВК) становить 505 на 100 тис., а хвороби Крона (ХК) – 322 на 100 тис., що перевищує показники Азії, Австралії та Північної Америки (World Gastroenterology Organization, 2015) [17; 19; 37]. Щодо України, то з 10 096 випадків ЗЗК, зареєстрованих у 2015 р., у 9023 має місце ВК (21,1 на 100 тис. населення), у т. ч. у 1368 випадках – уперше виявлений ВК (3,2 на 100 тис.) (Центр медичної статистики МОЗ України, 2015) . Згідно із статистичними даними, загальна розповсюдженість ЗЗК в Україні становить 0,08%, а в Європі даний показник утримується на рівні 0,3% [66]. Поліморфізм клінічної симптоматики, поступовий початок захворювання, схожість клініки з другими запальними захворюваннями кишечника та/або початок перебігу з внекишкових проявів ускладнює первинну діагностику хвороби Крона [66]. Останніми роками відмічена тенденція до росту числа тяжких, резистентних до лікування форм хронічних запальних захворювань кишечника, ускладнень та оперативних втручань, що призводять до інвалідизації пацієнтів молодого, працездатного віку [18; 19].

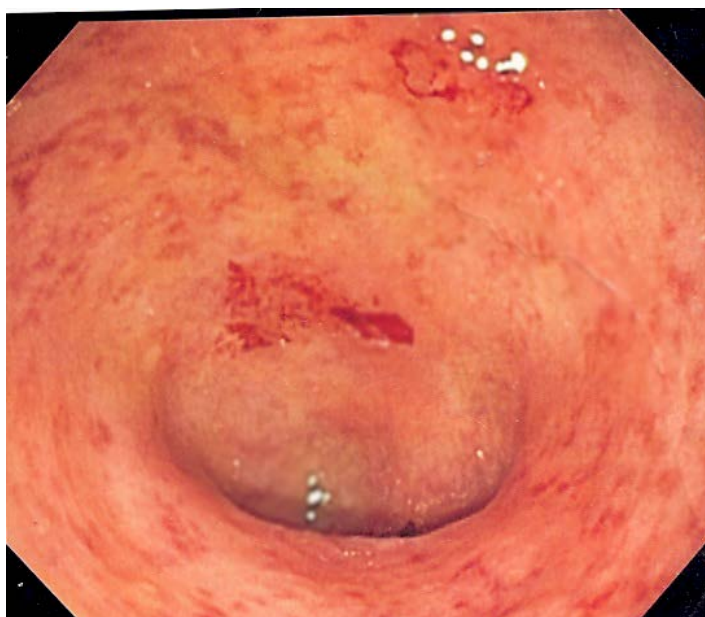
Розповсюдженість синдрому подразненої кишки (СПК) серед населення розвинутих країн Європи складає в середньому 15-20% [10]. У жінок СПК зустрічається в 2 рази частіше, ніж у чоловіків [10]. Найбільша розповсюдженість захворювання спостерігається серед осіб віком 30-40 років [37].

**Виразковий коліт** — це хронічне захворювання товстої кишки, що характеризується імунним запаленням її слизової оболонки. При ВК вражається тільки товста кишка, до патологічного процесу обов'язково залучається пряма кишка, запалення частіше



обмежується слизовою оболонкою і має дифузний характер (рис. 16) [37].

Під загостренням (рецидивом, атакою) ВК розуміють появу типових симптомів захворювання у хворих на ВК в стадії клінічної ремісії, спонтанної чи такої, що підтримується медикаментозно.



*Рис. 16. Ендоскопічна картина при ВК*

В лікарській практиці ознакою загострення є:

- збільшення частоти дефекацій з виділенням крові
- та/або характерні зміни, що виявляються при ендоскопічному дослідженні товстої кишки.

Ремісією ВК вважають зникнення основних клінічних симптомів захворювання і загоєння слизової оболонки товстої кишки [37].

Розрізняють:

- клінічну (відсутність домішків крові в калі та тенезмів при частоті дефекацій не більше 3 разів на добу),
- ендоскопічну (відсутність макроскопічних ознак запалення при ендоскопічному дослідженні товстої кишки),
- та гістологічну (відсутність мікроскопічних ознак запалення) ремісію [69].

### **Класифікація [37]:**

#### **За розповсюдженістю ураження (Монреальська класифікація):**

- проктит – патологічний процес обмежений прямою кишкою;
- лівобічний ВК – патологічний процес розповсюджений на товстий кишківник до селезінкового кута;
- розповсюджений (тотальний, субтотальний) ВК – ураження розповсюджене проксимальніше селезінкового кута, включає панколіт.

### За характером перебігу:

1. гострий перебіг (менш ніж 6 міс від дебюту захворювання):

- з фульмінантним початком;
- з повільним початком;

2. хронічний безперервний перебіг (відсутність більш ніж 6-місячних періодів ремісії на тлі адекватної терапії);

3. хронічний перебіг, що рецидивує (наявність більш ніж 6-місячних періодів ремісії):

- з рідкими рецидивами (1 раз на рік або рідше);
- з частими рецидивами (2 та більше разів на рік).

Важкість захворювання визначається важкістю атаки, наявністю позакишкових проявів і ускладнень, рефрактерністю до лікування. Для визначення важкості атаки використовують прості критерії Truelove-Witts (використовується у клінічній практиці) та індекс активності ВК (індекс Мейо – використовується здебільшого у клінічних дослідженнях).

Ступінь важкості атаки може бути легкий, середній та важкий [37].

### Важкість атаки згідно з критеріями Truelove-Witts [37; 72]

	Легкий	Середній	Важкий
Частота дефекацій з кров'ю	<4	≥4, коли	≥6, коли
Пульс	Норма	≤90 уд/хв	>90 уд/хв або
Температура	Норма	≤37,5°C	>37,5°C або
Гемоглобін	Норма	≥105 г/л	<105 г/л або
ШОЕ	Норма	≤30 мм/год	>30 мм/год
Контактна ранимість слизової оболонки	Немає	Є	Є

### Шкала Мейо [66]

Індекс Мейо	0	1	2	3
Частота випорожнень	Нормальна	1-2 рази на день більше норми	3-4 рази на день більше норми	П'ять разів на день більше норми

Ректальна кровотеча	Відсутня	Із прожилками крові	Очевидна	Інтенсивна
Стан слизової оболонки	Нормальний	Слабка кровоточивість	Кровоточивість середньої інтенсивності	Спонтанна кровотеча
Загальна оцінка лікаря	Нормальний	Легкий перебіг	Середньо-тяжкий перебіг	Тяжкий перебіг

*Індекс Мейо: Ремісія  $\leq 2^*$ ; Легкого ступеня 3–5; Середнього ступеня 6–10; Тяжкого ступеня 11–12.*

### **Варіанти відповіді гормональну терапію [37]:**

1. гормональна резистентність – збереження активності захворювання, не зважаючи на в/в введення ГКС в дозі, що еквівалентна 2 мг/кг преднізолону, впродовж більш ніж 7 днів;

#### 2. гормональна залежність

Серед лабораторних досліджень фекальний кальпротектин є точним маркером запалення прямої кишки. Рівень СРБ та ШОЕ використовують для спостереження за відповіддю на лікування у випадках тяжкого коліту. Рекомендовано проводити мікробіологічні дослідження (включаючи дослідження *Salmonella* spp., *Shigella*, *Clostridium difficile*, *Campylobacter* spp., *Escherichia coli*, мікобактерії туберкульозу) для перевірки інфекційних причин діареї. У випадку дистального ВК легкого чи помірного перебігу лабораторні маркери хронічного запалення можуть бути у нормі. Загальний клінічний аналіз крові може виявити тромбоцитоз як наслідок хронічного запального процесу, анемію, що свідчить про тяжкий або хронічний перебіг, та лейкоцитоз, що може вказувати на ускладнення інфекційного характеру. У випадку ВК, окрім проктиту, рівень СРБ корелює із клінічно вираженою активністю перебігу захворювання [66].

Перинуклеарні антинейрофільні цитоплазматичні антитіла (pANCA) та Анти-*Saccharomyces cerevisiae* антитіла (ASCA) є найбільш вивченими серологічними маркерами. pANCA виявляються більше ніж у 65% відсотків хворих на ВК. Через обмежену на сьогоднішній день чутливість цих маркерів їхнє застосування у

повсякденній клінічній практиці для підтвердження діагнозу ВК та вибору методів лікування є клінічно необґрунтованим [66].

Встановити **діагноз** виразкового коліту допомагає проведення нижньої ендоскопії (рис. 17), бажано разом з ілеоскопією, та отримання біопсійних зразків із різних ділянок, в тому числі з ділянок прямої кишки. Під час дослідження виявляють безперервні ділянки кровоточивості та глибоких виразок слизової оболонки товстої кишки зливного характеру. Характерним є також чітке розмежування запальних та нормальних ділянок, ураження прямої кишки і спонтанна кровотеча.



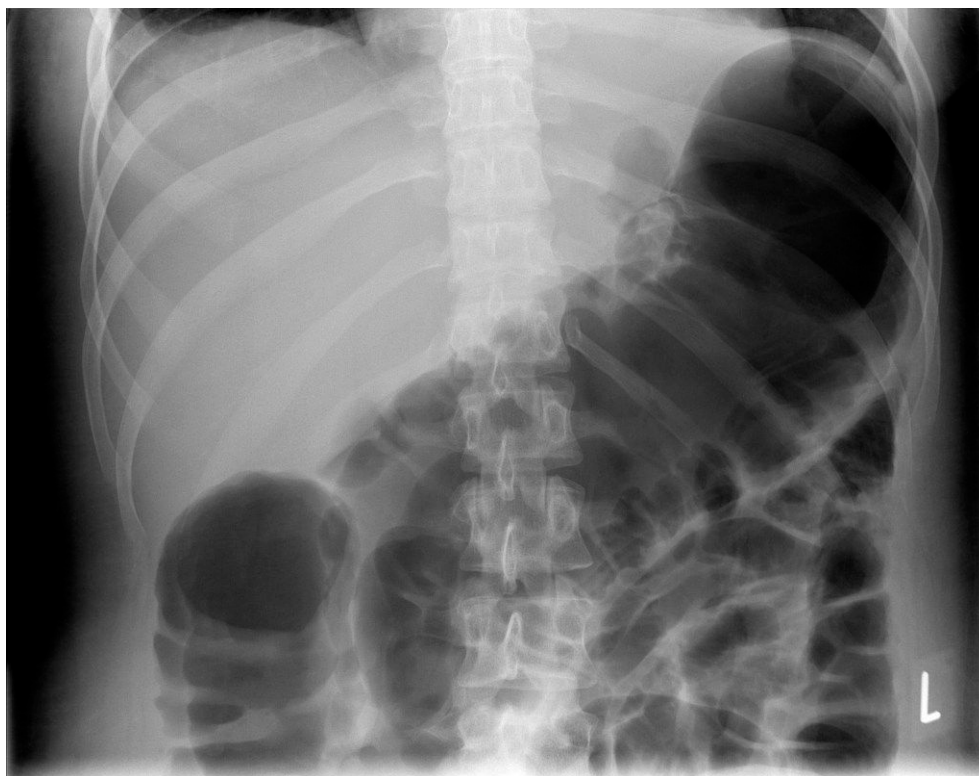
*Рис. 17. Псевдополіпи товстої кишки у пацієнта з розгорнутою клінічною картиною неспецифічного виразкового коліту. Препарат після проведеної колектомії (Ed Uthman, 2000)*

Нижня ендоскопія більш чутлива для вивчення ступеню поширеності ураження, ніж рентгенографія з барієвим контрастом, але ризик виникнення злоякісних новоутворень традиційно оцінюється із застосуванням контрастних методів, а нижня ендоскопія визначає інші межі поширення гістопатологічних змін [69].

**Поширеність ВК за даними нижньої ендоскопії [66]  
(Монреальська класифікація)**

Термін	Поширеність	Опис
E1	Проктит	ураження обмежується прямою кишкою (тобто проксимальна межа області запалення розташована дистальніше ректосигмоїдного переходу)
E2	Лівобічний (дистальний)	ураження обмежується частиною товстої кишки, що розташована дистальніше селезінкового кута ободової кишки «дистальний» коліт)
E3	Поширений (панколіт)	ураження поширюється проксимальніше селезінкового кута ободової кишки, включаючи панколіт

**Ускладнення:** гостра токсична дилатація товстої кишки (рис. 18), кишкова непрохідність, перфорація, кровотеча, аутоімунна гемолітична анемія, поліартрити, спондиліт, кон'юнктивіт, розвиток злоякісної пухлини [37].



*Рис. 18. Гостра токсична дилатація товстої кишки (мегаколон) на рентгенограмі черевної порожнини*

**Лікування.** При виборі відповідної стратегії лікування ВК активного перебігу слід зважати на активність перебігу захворювання, поширеність (проктит, лівобічний чи поширений коліт) та на характер перебігу захворювання [37]. Характер перебігу захворювання визначається частотою виникнення рецидивів, динамікою захворювання, ефективністю попереднього лікування, розвитком побічних ефектів медикаментів та наявністю позакишкових проявів. Важливими факторами також є вік при дебюті захворювання та його тривалість [17].

Лікування виразкового коліту зважаючи на локалізацію і активність захворювання [66].

**Проктит.** 1 г месалазину у супозиторіях на добу при початковому лікуванні проктиту легкої або помірної активності. Замість супозиторіїв можна застосовувати клізми із пінною суспензією месалазину або ректальне введення будесоніду у дозі 9 мг/добу [19]. Комбінація препаратів месалазину для місцевого застосування із його пероральним прийомом або місцевим застосуванням кортикостероїдних препаратів дає кращий ефект. Рефрактерний проктит може потребувати лікування із застосуванням імуносупресантів та/або біологічних препаратів [19].

**Лівобічний коліт.** Клізми із месалазином 1г/добу в комбінації з месалазином для перорального прийому 3-4 г/день [66]. Якщо при лікуванні месалазином відсутня позитивна динаміка, призначають прийом ГКС системної дії. Лівобічний коліт тяжкого перебігу - є показанням для госпіталізації та проведення системної інтенсивної терапії [18; 19].

**Поширений виразковий коліт.** Для початкової терапії поширеного ВК легкого або помірного ступеня тяжкості рекомендований пероральний прийом месалазину у дозі 4-5 г/день одночасно із його прийомом для місцевого застосування з метою прискорення виникнення ремісії, за умови нормальної переносимості [18]. Ефективним є як одноразовий прийом месалазину з уповільненим вивільненням, так і розділена на декілька прийомів загальна денна доза. Якщо при лікуванні месалазином відсутня

позитивна динаміка - призначають прийом кортикостероїдних препаратів системної дії. Поширений коліт тяжкого перебігу зазвичай є показанням для госпіталізації та проведення інтенсивної терапії [19].

***Виразковий коліт тяжкого перебігу будь-якої поширеності.*** Кривава діарея при частоті випорожнень більше 5 разів на день та наявність будь-яких ознак системної інтоксикації (тахікардія  $> 90$ /за хв., температура тіла  $>37,8$  С, гемоглобін  $<10,5$  г/дл або ШОЕ  $>30$  мм/год) є ознаками коліту тяжкого перебігу. Пацієнти із подібними симптомами потребують госпіталізації до відділення інтенсивної терапії [18].

***Виразковий коліт будь-якої поширеності, стійкий до лікування в/в ГКС.*** Об'єктивну відповідь на лікування в/в ГКС краще оцінювати на третій день лікування. Пацієнтів із гострим ВК тяжкого перебігу, за умови відсутності відповіді на лікування в/в ГКС, слід проконсультувати з приводу альтернативних методів лікування, в тому числі проведення колонектомії [19]. Може застосовуватись медикаментозна терапія другої лінії - циклоспорин, або біологічної терапії (адаліумаб, інфліксимаб). Якщо медикаментозна терапія порятунку не дає результатів упродовж 7-14 днів, рекомендоване обговорення щодо можливості хірургічного лікування. Слід розглядати варіант проведення медикаментозної терапії третьої лінії (імунобіологічні препарати) у спеціалізованому медичному центрі [69]

### **Фармакотерапія виразкового коліту (Бабак О.Я., 2017) [45]**

У даний час базисна терапія неспецифічного виразкового коліту проводиться за ступінчастою схемою (рис. 19), рекомендованою European Chron's and Colitis Organisation (ECCO).

***ВК, стійкий до терапії кортикостероїдними препаратами.*** У пацієнтів з активним перебігом захворювання незважаючи на прийом преднізолону у дозах до  $0,75$  мг/кг ваги тіла на день протягом 4 тижнів [69].

**ВК, залежний від прийому кортикостероїдних препаратів.**  
 Визначається у пацієнтів, у яких: 1) виникає рецидив захворювання при спробах зменшити дозування кортикостероїдів до рівнів, менших за 10 мг/день, протягом 3 місяців з початку терапії, або 2) спостерігається рецидив захворювання протягом 3 місяців з моменту припинення терапії кортикостероїдами [17].

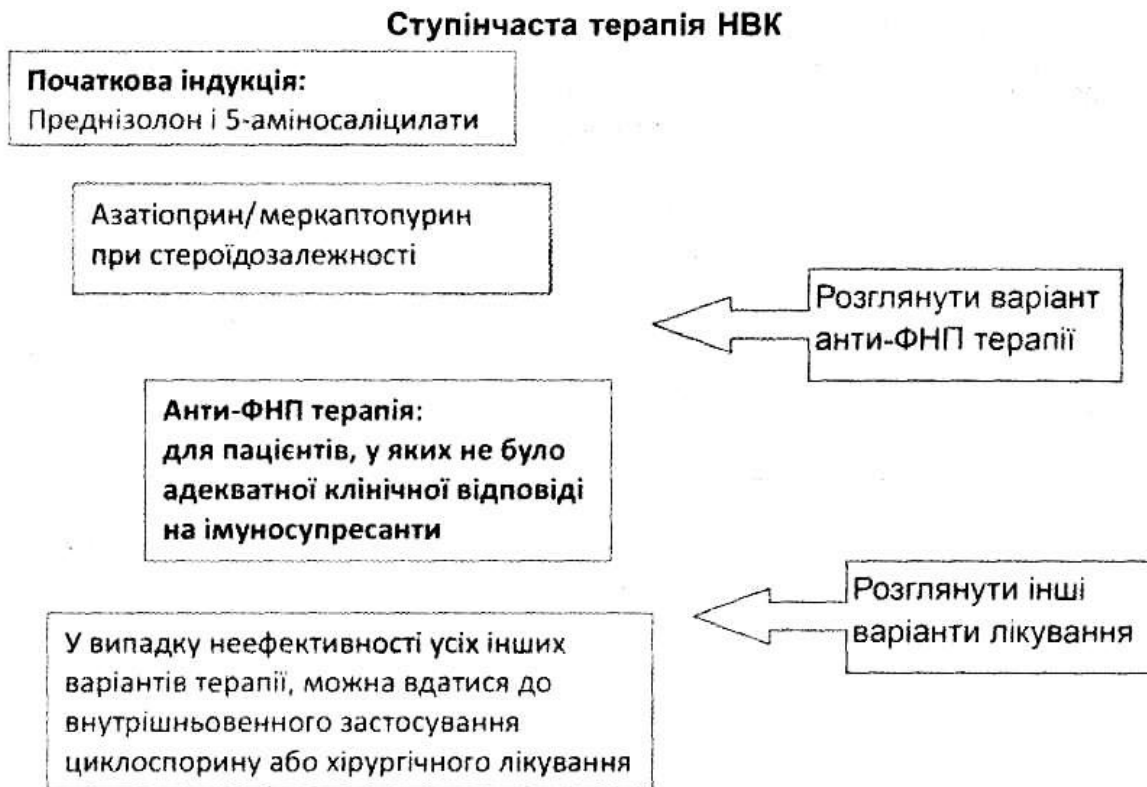


Рис. 19. Ступінчаста терапія ВК

### Ефективність лікування хворих на ВК (Бабак О.Я., 2017)

Ремісія	Відсутність симптомів + загоєння слизової оболонки
Клінічна ремісія	Випорожнення <3 р./добу, немає кровотеч, немає імперативних позивів
Відповідь на терапію	Зниження симптоматики Зниження індексів активності на 30% і більше Зниження суб-індексів кровотеч та ендоскопії



Рецидив	У пацієнта, що перебуває в ремісії -відновлення симптоматики (кровотечі, підвищення частоти випорожнень, ендоскопічні ознаки) В дослідженнях - в залежності від індексів підвищення активності, що використовуються
Ранній рецидив	Рецидив у строки до 3-х місяців
Перебіг:	
- з нечастими рецидивами	<1 р./рік
- з частими рецидивами	>2 р./рік
- безперервно	без періодів ремісії
Стероїдорефрактерна форма	Активний перебіг на фоні чотирьох тижнів прийому преднізолону 0,75 мг/кг/день
Стероїдозалежна форма	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Неможливо знизити дозу преднізолону нижче 10 мг/день протягом 3 місяців <i>або</i></li> <li>• Рецидив до 3 місяців після відміни стероїдів</li> </ul>
Коліт, рефрактерний до імуномодуляторів	Активна форма або рецидив на фоні 3 місяців прийому тіопуринів (азатіоприн 2-2,5 мг/кг/добу або меркаптопурин 0,75-1 мг/кг/добу)
Рефрактерний коліт	Симптоми проктиту або проктосигмоїдиту на фоні 6-8 місяців системного і топічного лікування стероїдами

**Хвороба Крона** - це хронічне рецидивуюче захворювання, що характеризується трансмуральним, гранулематозним запаленням з сегментарним ураженням різних відділів шлунково-кишкового тракту, з можливими системними та позакишковими проявами і ускладненнями [22].

На думку експертів орієнтовна кількість пацієнтів з ХК в Україні складає 13 800 (30 на 100 000 населення), з них пацієнтів з середнім та важким ступенем активності – 6,6 тис (48%) [66].

**Етіологія** ХК не з'ясована. Паління, попередня апендектомія та сімейна історія запальних хвороб кишечника є факторами ризику для розвитку ХК. Існують припущення, що хворобу спричинюють

*Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP). У розвитку захворювання певну роль відіграє генетична схильність. Для деяких генів було доведено взаємозв'язок з розвитком хвороби Крона: NOD2 (NOD2-рецептор), IL23R (хромосома 1p31) і ATG16L1, DLG5 і NELL1 (хромосома 11p15.1). За іншою теорією, хворобу Крона викликає надмірна активність цитокінів Th1 (Т-хелперів 1). Інше дослідження показало, що важливішу роль відіграє Th17 (Т-хелпери 17). [17] Хвороба Крона виникає в будь-якому віці, але найчастіше розвивається в осіб молодого віку [83].

### **Класифікація хвороби Крона [66]**

#### **Шифри згідно з МКХ-10:**

К.50. Хвороба Крона (регіональний ентерит)

К.50.0 Хвороба Крона тонкої кишки

К.50.1 Хвороба Крона товстої кишки

К.50.8 Хвороба Крона тонкої і товстої кишки.

К.50.9 Хвороба Крона неуточнена

#### **За локалізацією**

1. Хвороба Крона тонкої кишки:

- дванадцятипалої кишки;
- тонкої кишки;
- здухвинної кишки.

2. Хвороба Крона товстої кишки:

- сліпої, ободової;
- прямої кишки.

3. Інші різновидності хвороби Крона.

4. Хвороба Крона неуточнена.

#### **За перебігом**

- Гострий.
- Хронічний.

#### **За ступенем важкості**

- Легкий.
- Середній.
- Важкий.

## Фази

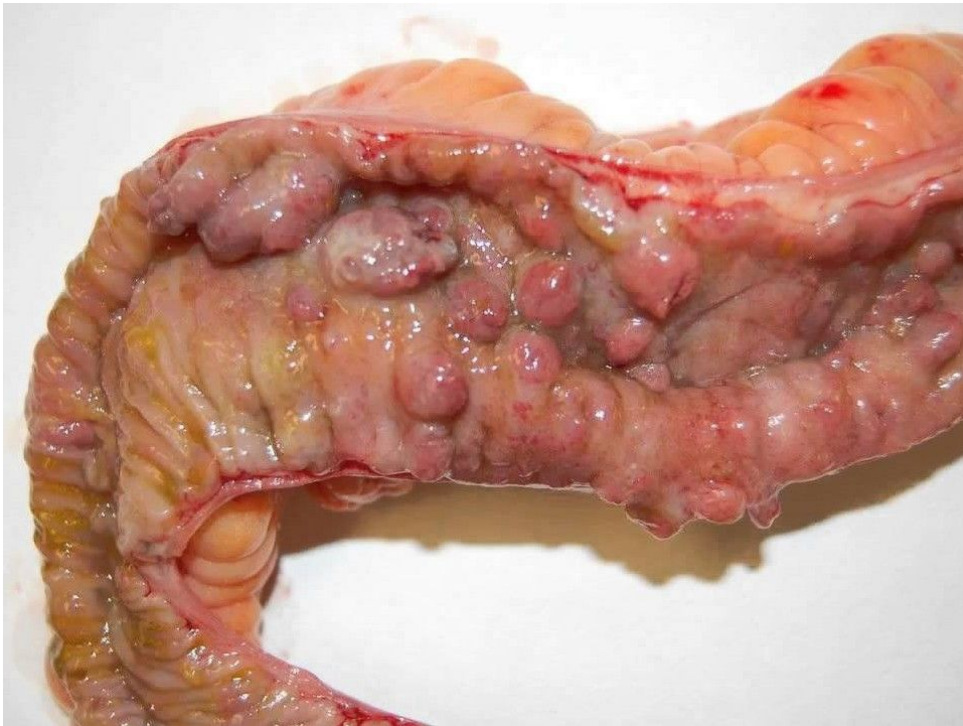
- Загострення.
- Ремісії.

## За наявністю ускладнень

- Неускладнений.
- З ускладненнями:

➤ місцеві ускладнення (запальний інфільтрат, кишкові нориці, стриктури, псевдополіпоз кишкова непрохідність, перфорація, кровотеча) (рис. 20);

➤ системні ускладнення (ураження суглобів, гепатит, стоматит, увеїт, вузлова еритема, гангренозна піодермія) [66].



*Рис. 20. Препарат товстої кишки при хворобі Крона (після колонектомії)  
(Ed Uthman, 2000)*

Гостра форма хвороби Крона клінічно нагадує гострий апендицит, характеризується болем у правій клубовій ділянці, метеоризмом, проносом з домішками крові, негативними симптомами подразнення очеревини [17].

Хронічна форма хвороби Крона характеризується слабкістю, швидкою втомлюваністю, зниженням працездатності, підвищенням

температури тіла до 37,5-37,7°C, втратою апетиту, схудненням, артралгіями, емоційною неврівноваженістю [17].

Хворих турбує пронос напіврідкими або рідкими, пінистими, з домішками слизу і крові випорожненнями. При стенозі кишечника з'являються ознаки кишкової непрохідності (переймоподібний біль, блювання, затримка випорожнення і газів). При хворобі Крона у третини хворих пальпують «пухлину» в правій клубовій ділянці [37]. Виразки, які характерні для хвороби Крона, можуть прориватися в брижу, очеревину, сальник з утворенням абсцесів. Можливий і розвиток перитоніту, прямокишкової кровотечі [18; 19].

Основними клінічними ознаками є біль, анорексія, пронос, гарячка, схуднення [17].

### **Класифікація активності захворювання при хворобі Крона [83]**

<b>Легка форма</b>	<b>Помірна форма</b>	<b>Важка форма</b>
Наприклад, втрата ваги < 10%. Немає ознак лихоманки, кишкової непрохідності, зневоднення. Відсутність при пальпації утворень в черевній порожнині. С-реактивний білок – на верхній межі норми.	Наприклад, періодичне блювання або втрата ваги >10%. Амбулаторне лікування хвороби неефективне, або існує чутливе утворення. Очевидна обструкція відсутня. С-реактивний білок підвищений	Наприклад, кахексія (індекс маси тіла <18 кг/м <sup>2</sup> ), або дані щодо обструкції або абсцесу. Постійні симптоми, незважаючи на інтенсивне лікування. С-реактивний білок підвищений

Примітка: симптоми обструкції не завжди пов'язані із запальною активністю і їх потрібно досліджувати з додатковою візуалізацією

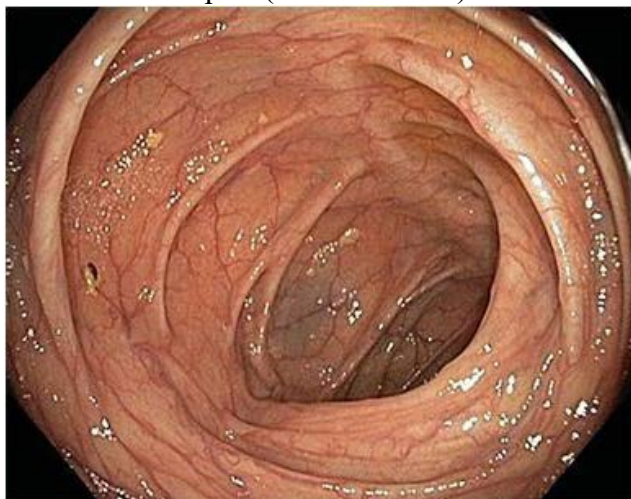
**Діагноз** підтверджують шляхом рентгенологічного та ендоскопічного дослідження (іригоскопія, ректороманоскопія, нижня ендоскопія з біопсією та єюноскопія), під час якого виявляють характерні макроскопічні зміни рельєфу слизової оболонки та

мікроскопічні ознаки [18]. Кишки втрачають притаманну їм спіралеподібну форму, випрямляються, набуваючи вигляду струни. Діагноз хвороби Крона часто верифікують шляхом іригоскопії, ендоскопії та лапароскопії [66; 83].

### Ендоскопічна диференціація ВК і хвороби Крона (рис. 21) [83].

Ознаки	ВК	ХК
Безперервність запальних змін	Характерна (завжди)	Інколи
Сегментарні зміни	Немає	Часто
Зміни у прямій кишці	Практично завжди (до 100%)	Часто відсутні (менше 50%)
Судинний рисунок	Стертий або відсутній	Частіше збережений
Кровотечі	Дуже часто (зазвичай)	Інколи
Ураженість слизової	Дуже часто	Інколи
Кровоточивість (контактна)	Характерна	Менш характерна
Зернистість/гранулююча поверхня	Зазвичай	Рідше
Набряк	Наявний	Наявний
Вид «бруківки»	Немає	Характерний
Афтозні ерозії	Немає	Характерні
Поверхневі виразки	Інколи	Часто
Великі виразки, більше 1 см	В тяжких випадках	Характерні
Довгі глибокі виразки	Рідко	Часто
Лінійні виразки	Рідко	Часто
Звивисті виразки	Рідко	Часто
Псевдополіпи	Характерні	Інколи
Містки слизової оболонки	Інколи	Інколи
Слизова навколо виразок	Змінена	Не змінена
Чітка межа між ураженими і неураженими сегментами	Наявна	Немає
Звуження/стриктури	Рідко	Часто
Нориці	Рідко	Часто

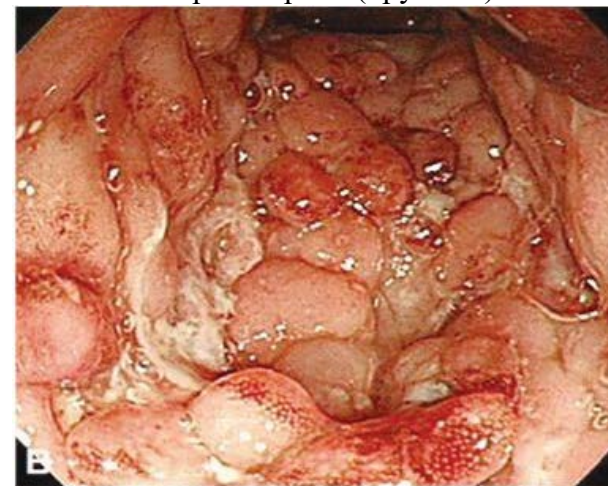
Норма (товста кишка)



Хвороба Крона (виразки)



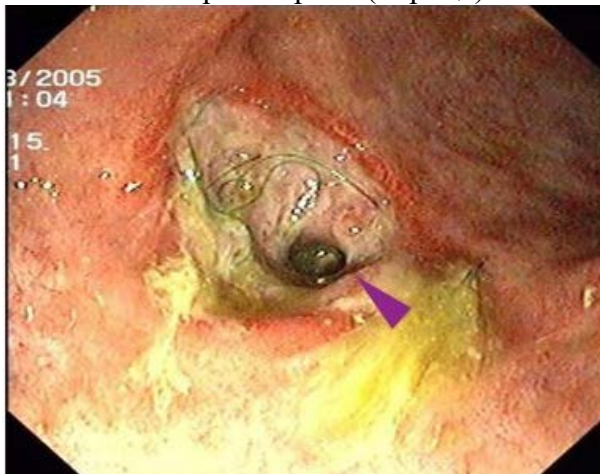
Хвороба Крона (бруківка)



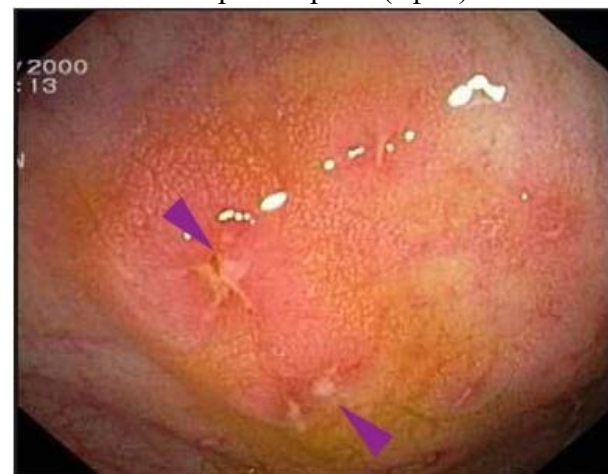
Норма (тонка кишка)



Хвороба Крона (нориця)



Хвороба Крона (афти)



*Рисунок 21. Ендоскопічна картина кишок в нормі та при хворобі Крона*

**Диференційна діагностика виразкового коліту та хвороби  
Крона [66; 83].**

<b>Типові ознаки</b>	<b>Виразковий коліт</b>	<b>Хвороба Крона</b>
<b>Клінічні</b>	Часта діарея з невеликими об'ємами випорожнень, імперативні позиви	Діарея поєднується з болем в животі та мальнутрицією
	Уражає тільки товстий кишечник	Ураження ШКТ може локалізуватися від ротової порожнини до прямої кишки
	Переважає кривава діарея	Стоматит
		Абдомінальна маса
		Перианальні ураження
<b>Ендоскопічні та радіологічні</b>	Дифузне поверхневе запалення у товстій кишці, при контакті – кровоточивість	Переривчасті трансмуральні асиметричні ураження
	Обов'язкове залучення до процесу прямої кишки, може бути вогнищеве ураження	Переважає залучається клубова кишка та права частина товстої кишки
	Поверхневі ерозії та виразки	Вигляд «бруківки»
	Спонтанні кровотечі	Поздовжні виразки
		Глибокі тріщини
<b>Гістопатологічні</b>	Дифузне запалення слизової та підслизової	Гранульоматозне запалення
	Спотворення архітектури крипт	Тріщини або афтозні виразки, зазвичай – трансмуральне запалення
<b>Серологічні маркери</b>	Антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла	Антитіла до <i>Saccharomyces cerevisiae</i>

**Ускладнення:** тонкокишкова обструкція, токсична дилатація товстої кишки, внутрішньокишкові і тазові абсцеси, нориці (періанальні, між термінальним відділом тонкої кишки і сечовим міхуром або піхвою, зовнішні тонкокишкові, між петлями тонкої кишки, тонкої і товстої кишок тощо), перфорація стінки кишки, масивна ректальна кровотеча, карцинома тонкої або товстої кишок [37].

Варіанти лікування хвороби Крона включають медикаментозну терапію, дієтичне харчування, відмову від куріння, а у випадку важкого або хронічного активного захворювання - хірургічні втручання [17].

***Лікування хвороби Крона відповідно до локалізації запального процесу*** [66; 83].

***Лікування ХК ілеоцекальної зони з низькою активністю.*** Будесонід у дозі 9 мг/добу, або месалазин 3,0 г на добу (доза обирається в залежності від тяжкості ХК). Антибіотики не призначають, але необхідно деякий час, знаходячись під спостереженням гастроентеролога [83].

***Лікування ХК ілеоцекальної зони з помірною активністю.*** Препаратами вибору є будесонід у дозуванні 9 мг/добу або системні кортикостероїди, або месалазин. Антибіотики призначають у разі можливих септичних ускладнень. Можливе використання імуносупресантів [17]. При неефективності терапії кортикостероїдами слід назначати метотрексат у комбінації з кортикостероїдами. Для пацієнтів з об'єктивними ознаками активної хвороби, у яких сформувалась резистентність, залежність, або непереносимість кортикостероїдів в якості альтернативи слід розглядати інгібітори ФНП (інфліксимаб – 5 мг/кг маси тіла, наступна інфузія через чотири тижні або адаліумаб – 160 мг – індукційна доза, через два тижні – 80 мг, ще через два тижні – 40 мг) [83]

***Лікування ХК ілеоцекальної зони з високою активністю.*** Початково слід призначати системні кортикостероїди (40-60 мг на добу преднізолону – рекомендовано половину дози в/в,



половину – перорально) [83]. Для пацієнтів з рецидивом захворювання, які мають об'єктивні свідчення активної хвороби, показані інгібітори ФНП в комбінації з імуносупресантами або без них. Для пацієнтів з рідкими рецидивами захворювання припустимі повторні курси кортикостероїдної терапії у поєднанні з імуносупресантами. Хірургічне лікування є доречною альтернативою для деяких пацієнтів [17].

***Лікування ХК з локалізацією в товстій кишці.*** Може бути призначений месалазин або сульфасалазин (лише у випадку низької активності месалазину) чи системні кортикостероїди. Для пацієнтів з рецидивом захворювання, які мають об'єктивні ознаки помірної чи високої активності хвороби, показані інгібітори ФНП у комбінації з імуносупресорами або без них [18].

Для деяких пацієнтів з рідкими рецидивами захворювання припустимі повторні курси кортикостероїдної терапії у поєднанні з імуносупресорами. Перед початком терапії імуносупресорами та інгібіторами ФНП повинна бути прийнята до уваги і обговорена можливість хірургічного лікування [18].

***Лікування поширеної ХК з локалізацією в тонкому кишечнику.*** У разі помірної або високої активності призначаються системні кортикостероїди або метотрексат. Для пацієнтів з рецидивом захворювання, які мають об'єктивні свідчення помірної чи високої активності хвороби, показані інгібітори ФНП [18]. Одночасно рекомендується відповідне лікувальне харчування, лікувальні суміші. Обговорюються хірургічні методи лікування на ранніх стадіях. Пацієнтам з клінічними ознаками поганого прогнозу захворювання рекомендується раннє призначення, метотрексату та/або інгібіторів ФНП [18].

***Лікування ХК стравоходу та гастродуоденальної зони.*** Рекомендується призначення інгібіторів протонної помпи, за необхідності у поєднанні з системними кортикостероїдами або метотрексатом. Інгібітори ФНП розглядаються як альтернатива при тяжкій або рефрактерній хворобі. При симптомах непрохідності показані дилатаційні та хірургічні методи лікування [17].

**Лікарські засоби для лікування хвороби Крона (Бабак О.Я., 2016) [45]**

Моноterapia аміносаліцилатами	До настання ремісії, потім тривало у підтримуючій дозі
Будесонід перорально або в комбінації з ректальним застосуванням	До 2-х місяців, потім 3 мг/сут – протягом 2 тижнів
Преднізолон	Початкова доза – до 4 тижнів з наступним зниженням дози і відміною
Метронідазол і ципрофлоксацин та їхні комбінації	2-3 місяці при перианальній локалізації
Азатіоприн	3-4 роки з наступним зниженням дози протягом 1-2 років
Меркаптопурин (при толерантності до азатіоприну)	Теж
Метотрексат (при непереносимості азатіоприну або меркаптопурину)	До 12 місяців
Преднізолон або 6-метилпреднізолон + азатіоприм внутрішньо + інфліксимаб	Визначається похилим станом
Інфліксимаб	3х-разове введення з інтервалом у 2 -4 тижня при нориці

**Схема 1**

Препарат	Доза, кратність введення	Спосіб введення
Месалазін	3.5-8г/доба в залежності від важкості	Внутрішньо

**Схема 2**

Будесонід	9-18 мг/доба	Внутрішньо
Будесонід	4мг/доба	Ректально

**Схема 3**

Преднізолон	0.5-0.7 мг/кг/доба, після досягнення клінічної ремісії доза знижується на 5-10 мг/тиждень до 20мг, потім – на 2.5 – 5 мг/ тиждень до повної відміни гр/кг/доба	Внутрішньо за схемою
-------------	--	----------------------

**Схема 4**

Ципрофлоксацин	500мг 2рази/доба	Внутрішньо
Метронідазол	10-20мг/кг/доба	Внутрішньо

**Схема 5**

Азатіоприн	2-2.5мг/кг/доба	Внутрішньо
------------	-----------------	------------

**Схема 6**

Меркаптопурин	1.5мг/кг/доба	Внутрішньо
---------------	---------------	------------

**Схема 7**

Метотрексат	25мг 1р на тиждень	Підшкірно або В/м
-------------	--------------------	-------------------

**Схема8**

Преднізолон, або 6- метилпреднізолон	1мг/кг/доба	В/в
Іфліксимаб	5мг/кг	В/в одноразово
Азатіопрн	2-2.5 мг/кг/доба	Внутрішньо

**Схема 9**

Іфліксимаб	5мг/кг	В/в 3-разово в інтервалом 2 та 4 тижні при норицях
------------	--------	--

**Синдром подразненої кишки** – поліетіологічне функціональне захворювання кишечника, переважно товстої кишки, яке характеризується болем внизу живота, порушенням дефекації і метеоризмом, що тривають не менше 3 місяців на рік. Як синоніми в літературі використовують терміни «синдром подразненого товстого кишечника», «слизова коліка», «дискінезія товстого кишечника», «невроз кишечника» [72].

Згідно з рекомендаціями Римського консенсусу IV (2016), в клінічній практиці використовуються такі критерії синдрому подразненої кишки [10].

**Абдомінальний біль** або відчуття дискомфорту, що триває не менше 3 днів на місяць і має дві з трьох наведених нижче особливостей:

- зменшується після дефекації;
- асоціюється із зміною частоти актів дефекації;
- асоціюється із зміною консистенції калу [10].

### **Симптоми, які тривають більше чверті доби:**

- зміна консистенції калу («овечий» або рідкий водянистий);
- порушення акту дефекації (напруження при дефекації, імперативні позиви, відчуття неповного спорожнення кишечника);
- виділення слизу з калом;
- здуття або відчуття розпирання в животі [73].

Слід також враховувати ряд особливостей клінічного прояву даного захворювання:

- тривалий перебіг без помітного прогресування;
- різноманіття наявних скарг;
- непостійний характер скарг;
- зв'язок погіршення самопочуття з психоемоційним чинником;
- відсутність болю і кишкових розладів в нічний час [10].

Обов'язкова відсутність так званих елементів тривоги: домішки крові в калі, лихоманка, нез'ясоване схуднення, анемія, лейкоцитоз, підвищення ШОЕ, виявлення яких робить діагноз СПК маловірогідним [10].

Діагноз "синдром подразненої кишки" може бути встановлений тільки після ретельного обстеження хворого із застосуванням клінічних, лабораторних, ендоскопічних і рентгенологічних методів (відсутність морфологічних змін) та після виключення органічної патології [10].

### **Лікування синдрому подразненої кишки [45]**

1. Дієта: показані нерафіновані продукти, овочі та фрукти, збагачені клітковиною, пшеничні висівки.

2. Спазмолітичні засоби: при гіпермоторних порушеннях, спазмах товстої кишки:

- холінолітики: метацин, платифілін
- засоби міотропної дії: папаверин, но-шпа

3. Засоби, що посилюють перистальтику товстої кишки: проксан – по 0,015 1-3 р/день

4. Прокінетики (домперидон) мають регулюючу дію – стимулюють понижену і гальмують посилену моторику товстої кишки. Призначають по 10-20 мг 3 р./день

5. Антидіарейні засоби
6. Препарати для лікування дисбактеріозу кишечника
7. Ферменти: при діарейі – засоби, що не містять жовч (панкреатин, трифермент, мезим форте), а при запорі – панзинорм.
8. Засоби психотерапії, седативні засоби, транквілізатори, антидепресанти.

**Фармакотерапія синдрому подразненої кишки  
(Бабак О.Я., 2016) [45]**

№ схеми	Лікарські засоби	Тривалість
1	Седативний засіб або транквілізатор Антидепресант або антипсихотичний засіб Психолептичний засіб – анксиолітик Антацид Іонообмінні смоли Антиперистальтики Ентеросорбенти	8-12 тижнів До 3-4 тижнів 2-3 тижня 3-4 тижня 2-3 тижня 2-3 тижня 2-3 тижня
2	Спазмолітик Ентеросорбент або піногасник Антидепресант або антагоніст 5-НТ <sub>3</sub> -рецепторів	3-4 тижня 4-8 тижнів 8-12 тижнів
3	Похідне антрахінону або осмотичне проносне Стимулятор перистальтики (пропульсант) Антидепресант або 5-НТ <sub>4</sub> -рецепторів	3-4 тижня тривале застосування 3-4 тижня 8-12 тижнів

**Схема 1**

Препарат	Доза, кратність введення	Спосіб введення
Настій кореня валеріани, шишок хмелю, трави пустирника	1 стол ложка на 2 ст кропу по 100 мл 2-3 рази на день	Внутрішньо
Діазепам або феназепам	0,004-0,01г або 0,25-0,5 мг 2-3 рази на добу	Внутрішньо
Амітриптилін	Пігулки, середньотерапевтичні дози	Внутрішньо
Сульпірид	50-150 мг/доб 2 рази на день	Внутрішньо, в/м
Лоперамід	2 мг 1-2 рази на день	Внутрішньо
Атапульгід	До 6 пігулок на добу	Внутрішньо

Діосмектид	3-4 пакетики	Внутрішньо
Антациди (маалокс, алмагель, гас тал та ін.)	1 доза 3-4 рази на день	Внутрішньо
Холестирамін	До 12г на добу	Внутрішньо

### Схема 2

Дротаверин, або пінаверія бромід, або отілонія бромід, або гіосцину бутілбромід, або мебеверін	1 доза 2-3 рази на день	Внутрішньо, в/м
Активоване вугілля або ентеросгель, або полісорб, або сілард, або поліфепан, або біла глина, або вісмуту субцитрат	У рекомендованих середніх дозах	Внутрішньо
Сіметікон або діметікон	У рекомендованих середніх дозах	Внутрішньо
Амітриптилін або ондасетрон	У середньотерапевтичних дозах 1 т (4-8 мг) 1-2 рази на день	Внутрішньо

### Схема 3

Препарати сени, кореня ревеню, крушини або сульфат магнію, окис магнію, пікосульфат натрію, або лактулоза, або макрогол, або метилцелюлоза, софтовак, мукофальк	У рекомендованих дозах У рекомендованих дозах 10-30 мл сиропу на день  В рекомендованих дозах 1 раз на день	Внутрішньо
Метоклопрамід або домперідон	10 мг 3 рази на день	Внутрішньо
Есциталопрам	1 таб (10мг) 1 раз на день	Внутрішньо
Флувоксамін або ондасетрон	1 таб (5мг) 1 раз на день 1 таб (4-8 мг) 1-2 рази на добу	Внутрішньо Внутрішньо

### ***Фізіотерапевтичне лікування синдрому подразненої кишки***

Фізичні методи лікування спрямовані на купування порушеної моторної функції кишечника (колономодулюючі методи), зниження тонуусу його гладкої мускулатури (міорелаксуючі методи), зняття астенодепресивних станів (психорелаксуючі та седативні методи [75]).

### **Колономодулюючі методи:**

Колоностимулюючі (гідрокарбонатно-сульфатно і натрієво-магнієві питні води) з температурою 20-22°C п'ють натщесерце за 40 хв до їди, повільно, невеликими ковтками 3-4 рази на день, починаючи з 100 мл і поступово збільшуючи кількість води до 250 мл [41] на прийом. Колоногідротерапія: прісну воду з лікарською речовиною або мінеральну вводять в товсту кишку, збільшуючи її обсяг з 0,5 л до 1,5 л. Загальний обсяг введеної води 10-15 л, температура введеної води 37-39 ° С, 1-2 рази на тиждень; курс 6 процедур [76]. Клізми: промивна рідина викликає подразнення механорецепторів прямої кишки, підвищення її тонуусу і дефекацію [45]. Процедури проводять при одноразовому введенні в пряму кишку прісної води 0,3-0,5 л (загальний обсяг води до 1,5 л), температура води 38-39 ° С, 1-2 рази на тиждень, курс 6 процедур [76].

### **Колонорелаксуючі методи:**

Застосовують гідрокарбонатно-хлоридно і натрієво-кальцієві питні води [72]. Хлоридно-натрієво-калієво-кальцієві питні води відновлюють осмолярність та електролітний гомеостаз інтерстиція і м'язових волокон гладкої мускулатури кишечника [72]. Мінеральну воду п'ють натщесерце, температура води 40-45 ° С, за 30-60 хв до прийому їжі, невеликими ковтками; курс 21-26 днів [76].

### **Міорелаксуючі методи:**

Вібротерапія: використовують на живіт, площа - 100 см<sup>2</sup>, частота до 100 Гц, амплітуда імпульсу - до відчуття безболісної вібрації, по 10 хв щодня; курс 10 процедур [45].

Теплі прісні ванни. Тепла вода ванни (температура води 38-39°C) приводить до зниження тонуусу парасимпатичного відділу нервової системи і до симпатикотонії, що зменшує тонуус гладких м'язів і моторику кишечника [72]. Прісні ванни роблять температурою 38°C, щодня або через день по 10-15 хв; курс 10-18 процедур; повторний курс через 1-2 міс [76].

### Тестові завдання для самоконтролю:

1. Студентка 21 рік скаржиться на здуття живота, інтенсивні стискаючі болі в лівій здухвинній ділянці і біля пупка, що зменшуються після відходження газів і дефекації, рідкі випорожнення 3-4 рази на день. Симптоми вперше з'явилися два роки тому після екзаменаційної сесії. Стан погіршується після емоційного навантаження та вживання кави з молоком. За результатами лабораторних досліджень та колоноскопії патологія не виявлена. Ваш попередній діагноз?

- A. Синдром подразненого кишечника
- B. Глютенова ентеропатія
- C. Первинна лактазна недостатність
- D. Неспецифічний виразковий коліт
- E. Синдром надмірного бактеріального росту

2. Який метод дослідження є найбільш інформативним в діагностиці хвороби Крона?

- A. Копрограма
- B. Бактеріальне дослідження калу
- C. УЗД органів черевної порожнини
- D. Нижня ендоскопія з ілеоскопією
- E. Оглядова рентгеноскопія органів черевної порожнини

3. Які зміни слизової оболонки товстої кишки характерні для хвороби Крона при проведенні нижньої ендоскопії?

- A. Відсутність патологічних змін
- B. Гіперемія без формування ерозій та виразок
- C. Переривчасті трансмуральні асиметричні ураження, вигляд «бруківки»
- D. Дифузне ураження слизової оболонки
- E. Множинні поліпи

4. Який вид діареї спостерігається при синдромі подразненого кишечника?

- A. Моторна
- B. Осмотична
- C. Секреторна



D. Ексудативна

E. Ідіопатична

5. Жінка 25 років поступила в клініку зі скаргами на часті рідкі кров'янисті випорожнення, слабкість, запаморочення, біль у великих суглобах, підвищення температури тіла до 37,5. В минулому неодноразові спортивні травми опорно-рухового апарату, в зв'язку з чим часто приймала нестероїдні протизапальні препарати. Зазначені симптоми наростали поступово впродовж року. При фізикальному огляді: афтозний стоматит, кон'юнктивіт. При пальпації - болючість сигмоподібної кишки. Аналіз крові: лейкоцити -  $6,0 \times 10^9/\text{л}$ , еритроцити -  $3,6 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобін - 96 г/л, ШОЕ - 47 мм/год. Ваш діагноз?

A. Неспецифічний виразковий коліт

B. Хвороба Крона

C. Пухлина товстого кишечника

D. НСПЗ-ентеропатія

E. Хвороба Уіпла

6. Основними діагностичними критеріями при постановці діагнозу "синдром подразненого кишечника" у хворих молодого віку є:

A. Виключення будь-якого органічного захворювання

B. Проведення бактеріологічного дослідження кала

C. Проведення колоноскопії

D. Проведення ультразвукового дослідження черевної порожнини

E. Проведення томографії черевної порожнини

7. При якому захворюванні з нижче перерахованих у пацієнтів часто спостерігається діарея?

A. Хвороба Крона

B. Пептична виразка дванадцятипалої кишки

C. Жовчнокам'яна хвороба

D. Хронічний гепатит

E. Гіпотиреоз

8. Чоловік 47 років скаржиться на часті рідкі випорожнення з домішками слизу, крові, болі розлитого характеру в нижньо-бокових

ділянках, сигмоподібна кишка болюча, спазмована, гурчить.  
Встановіть найбільш ймовірний попередній діагноз?

- A. Целіакія
- B. Шигельоз
- C. Синдром подразненої кишки
- D. Неспецифічний виразковий коліт
- E. Рак прямої кишки

9. Що з перерахованого НЕ відноситься до позакишкових проявів хвороби Крона?

- A. Вузлувата еритема
- B. Склерозуючий холангіт
- C. Міокардит
- D. Ірит
- E. Поліартрит

10. Болі в животі, які зумовлені синдромом подразненої кишки, як правило, зникають:

- A. Після дефекації
- B. Після вживання рідини
- C. Через 1-2 години після їжі
- D. Під час їжі
- E. В нічний час

**Еталони відповідей:** 1 – А, 2 – D, 3 – С, 4 – А, 5 – А, 6 – А, 7 – А, 8 – D, 9 – С, 10 – А

### **Рекомендована література**

#### **Основна**

1. Внутрішні хвороби: підручник у 2ч. Ч.1. Розділи 1-8/ Л.В.Глушко, С.В.Федоров, І.М.Скрипнік та ін.; за ред. проф. Л.В.Глушка.- К.: ВСВ «Медицина», 2019.-680с.

2. Передерій В. Г., Ткач С. М. Основи внутрішньої медицини: підруч. для студ. ВМНЗ IV р. а. Т. 1. Захворювання органів дихання. Захворювання органів травлення. Захворювання системи крові і кровотворних органів. Захворювання ендокринної системи. Вінниця, 2018. 636 с.

3. Свінціцький А.С., Гаєвські П. Внутрішні хвороби. Підручник, заснований на принципах доказової медицини 2018/19: підручник. Польща, Краків, 2018. 1632 с.

4. Пропедевтика внутрішньої медицини: підручник (ВНЗ III—IV р. а.) / за ред. О.Г. Яворського. - 4-е вид., випр. і допов. К., 2016. - 552 с.

5. Сиволап. В.Д., Каленський В.Х. Фізіотерапія. – Підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів. – Запоріжжя.–2016.–172 с.

6. Гастроентерологія. Підручник: У 2 Т. – Т.1 / за ред. проф Н.В Харченко., О.Я. Бабака. – Кіровоград: Поліум, 2016. – 488 с.

7. Гастроентерологія. Підручник: У 2 Т. – Т.2 / за ред. проф Н.В Харченко., О.Я. Бабака. – Кіровоград: Поліум, 2017. – 432 с.

### **Додаткова**

1. Наказ МОЗ України від 11.02.2016р. № 90 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при запальних захворюваннях кишечника». Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Запальні захворювання кишечника (Хвороба Крона, виразковий коліт)».

2. Неспецифічний виразковий коліт. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Державний експертний центр міністерства охорони здоров'я України. Всеукраїнська асоціація гастроентерологів. 2016р., 253с.

3. Хвороба Крона. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Державний експертний центр міністерства охорони здоров'я України. Всеукраїнська асоціація гастроентерологів. 2016р., 268с.

4. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. Journal of Crohn's and Colitis, 2020, 4–22. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz180

5. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. Journal of Crohn's and Colitis, 2019, 144–164K. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy113

6. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2018, 273–290 doi:10.1093/ecco-jcc/jjy114

7. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV // *Gastroenterol.*— 2016.— Vol. 150, N 6.— P. 1262—1279

8. Third European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis, extra-intestinal manifestation, pregnancy, cancer surveillance, surgery and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 02 Feb 2017 <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008>

9. Talley N. J. Functional dyspepsia: new insights into pathogenesis and therapy. *Korean J Intern Med.* 2016 May; 31(3): 444–456.

10. Max J Schmulson, D. A Drossman. What is new in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil*, 2017; Vol. 23 No. 2. – P. 151-163.

11. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV // *Gastroenterol.*— 2016.— Vol. 150, N 6.— P. 1262—1279

12. Talley NJ, Stanghellini V, Chan FKL, et al. Gastroduodenal Disorders. In: Drossman DA, Chang LC, W Kellow J, Tack J, Whitehead WE, The Rome IV Committees, eds. Rome IV functional gastrointestinal disorders – disorders of gut-brain interaction. Volume II. Raleigh, NC: The Rome Foundation 2016:903-965.

13. Third European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis, extra-intestinal manifestation, pregnancy, cancer surveillance, surgery and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 02 Feb 2017 <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008>

14. Describing the clinical phenotypes of Crohn's disease: lessons from the past: commentary on: the broadening conception of regional ileitis. Micic D, Rubin DT. *Dig Dis Sci.* 2014 Jan;59(1):6-8. doi: 10.1007/s10620-013-2979-0.

## ЗАХВОРЮВАННЯ БІЛІАРНОГО ТРАКТУ

Останнім часом відзначається чітка тенденція щодо збільшення захворюваності жовчовивідної системи та зростання поширеності жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) серед дорослого населення світу [44]. Чисельність пацієнтів з ЖКХ, за даними популяційних досліджень, становить 10-15% та збільшується у 2 рази через кожні 10 років [72]. Збільшення кількості пацієнтів з ЖКХ зумовлене впливом модифікованих факторів ризику, зокрема особливостями харчування з дефіцитом клітковини у раціоні та споживанням «швидких» вуглеводів, високим рівнем ожиріння, малорухливим способом життя, наявністю супутніх метаболічних захворювань [45].

У жінок хронічний калькульозний холецистит зустрічається в 2-3 рази частіше, ніж у чоловіків. Ризик утворення конкрементів у жовчному міхурі зростає з віком - від 5 % в популяції до 18 років та від 30 до 40 % у пацієнтів віком 60 - 70 років [44, 45]. За біохімічним складом жовчних кислот у жителів Європейського Союзу та США переважають холестеринові конкременти (80-90 % пацієнтів), у жителів Азії та Африки переважну більшість складають пігментні конкременти, що залежить від раціону харчування, способу життя, генетичного фактору та расової приналежності [72]. Хронічні захворювання жовчного міхура (ЗЖМ) є актуальною проблемою практичної охорони здоров'я України [72]. Незважаючи на певні успіхи в лікуванні ЗЖМ, у більшості індустриальних країн ця патологія залишається серед найважливіших причин захворюваності у працездатному віці, охоплюючи від 15 до 30% дорослого населення [54]. Тому профілактичні та терапевтичні заходи повинні застосовуватися, в першу чергу, у пацієнтів з високим ризиком виникнення ЗЖМ [41]. Найбільш виражений позитивний вплив на результати лікування ЗЖМ в останні роки мало вдосконалення алгоритмів лікування, спрямованих на відновлення складу жовчі та функції ЖМ [62]. Вищенаведені дані обумовлюють важливість та актуальність вивчення етіології, ключових ланок патогенезу, клінічних проявів, протоколів діагностики ЗЖМ з метою оптимізації

лікарської тактики, налаштованої на раннє виявлення та адекватне лікування хворих на ЗЖМ [72].

**Хронічний холецистит** – хронічний запальний процес у жовчному міхурі, що поєднується з дискінезією жовчного міхура і сфінктерного апарата жовчовивідних шляхів і дисхолією – порушенням біохімічних і фізико-хімічних властивостей жовчі [45].

**Етіологія і патогенез.** Основними причинами захворювання є застої жовчі, запальний процес у жовчних шляхах і зміна хімічного складу жовчі в зв'язку з порушенням обміну речовин (спадкова схильність) [80; 41; 44]. Дієта з великим вмістом жиру, гіподинамія, ожиріння сприяють літогенності. Застою жовчі сприяє також вагітність [72]. У розвитку безкам'яного холециститу основну роль, очевидно, грає інфекція. Частіше це стрептокок, кишкова паличка [54]. Паразитарні холециститу - опісторхоз, лямбліоз. Вірусні холециститу виникають після гострого вірусного гепатиту всіх типів [59]. Аутоімунний холецистит виникає внаслідок імунологічного дисбалансу [62].

Причиною холециститу може бути потрапляння в просвіт жовчного міхура ферментів підшлункової залози внаслідок панкреатобіліарного рефлюкса [59]. Зазвичай збудник інфекції надходить у жовчний міхур гематогенним чи лімфогенним шляхом, рідше – висхідним, тобто з 12-палої кишки [80; 41; 44]. Рідше причинами некам'яного холециститу є травми, сепсис, опіки. Певний вплив мають також розлади кровообігу в стінці міхура, які спостерігаються в осіб з вираженим атеросклерозом [72].

У хворих холециститом зі стінок жовчного міхура і з міхурової жовчі висівають ешеріхії, протей, стрептокок, стафілокок [45]. Нерідко у хворих хронічним холециститом жовч із запаленого міхура взагалі перешкоджає росту мікробів, а отримана з просвіту 12-палої кишки бактеріальна флора висівається майже завжди і має, як правило, поєднаний характер [54].

***Клінічна класифікація холециститів [72, 54]***

**Класифікація хронічного некалькульозного холециститу [56]**  
(член-кор. НАМН України, проф. Н.В. Харченко та ін., 2015 р.)

За ступенем тяжкості:

- легкий;
- середнього ступеня тяжкості;
- тяжкий перебіг.

За характером клінічних проявів:

- типовий;
- атиповий (кардіологічна, ревматоїдоподібна, виразковоподібна, поперекова та інші форми).

За стадіями захворювання:

- загострення;
- затухаючого загострення;
- ремісії.

За функціональним станом жовчних шляхів:

- з дисфункцією жовчного міхура за гіпотонічним типом;
- з дисфункцією жовчного міхура за гіпертонічним типом;
- з дисфункцією за змішаним типом (дисфункція жовчного міхура у поєднанні з порушеннями тону сфінктера Одді – гіпертонією або гіпотонією).

За наявністю ускладнень:

- неускладнений;
- ускладнений (перихолецистит, холангіт, панкреатит, реактивний неспецифічний гепатит та ін.).

З супутніми паразитарними захворюваннями:

- лямбліоз;
- опісторхоз та ін.

**Клінічна картина[72]**

- бескам'яний
- з перевагою запального процесу
- з перевагою дискінетичних явищ

**1. калькульозний**

**Основні клінічні синдроми**

- больовий
- диспепсичний
- правобічний реактивний
- холецистокардіальний
- солярний
- неврастенічний
- алергійний

### Клінічна картина

У клінічній картині ХЦ можна виділити ряд синдромів [54]:

**Больовий синдром.** Біль – основний суб'єктивний симптом захворювання. Локалізація, інтенсивність, тривалість болю залежать від виду супутньої дискінезії жовчовивідних шляхів, супутніх захворювань органів травлення, ускладнень хронічного холециститу [80;41] Біль, як правило, локалізується в зоні правого підребер'я, іноді в ямці під грудьми. Поява чи посилення болю пов'язані зазвичай з переїданням, вживанням жирної, смаженої, гострої, занадто холодної чи гарячої їжі, яєць, газованих, алкогольних напоїв, фізичним навантаженням [62] Характер болю: від гострих інтенсивних приступоподібних до тупих постійних, що залежить від форми супутньої дискінезії жовчного міхура [72]..

Біль іррадіює у праву половину грудної клітки, праве плече, передпліччя, праву щелепу, вухо, підключичну ділянку [45].

Походження болю обумовлене або спазмом мускулатури жовчного міхура (при гіпермоторній дискінезії), або розширенням жовчного міхура, що також супроводжується підвищенням внутрішньоміхурового тиску [80;41;44]. При ускладненні перихолециститом біль носить постійний характер, але підсилюється при поворотах, нахилах тулуба, різкому русі правою рукою, а при розвитку супутнього панкреатиту біль може стати оперізуючим [54]

**Диспепсичний синдром.** Відчуття гіркоти і присмаку металу в роті, часта відрижка повітрям, нудота, метеоризм, блювота з домішкою жовчі, гурчання в животі, чергування закрепів і проносів,



зниження апетиту, непереносимість яєць, жирних, смажених страв. [72].

**Холецисто-кардіальний (біліарно-кардіальний) синдром:** кардіалгії, тимчасові порушення ритму, порушення метаболізму в міокарді, рефлекторна стенокардія [44].

**Солярничний синдром:** соляралгії, біль в зоні пупка з іррадіацією в спину.

**Алергічний синдром:** кропивниця, харчова та медикаментозна алергія, бронхоспастичні явища. Вазомоторний риніт, еозинофілія [41]

Слід пам'ятати про атипові форми перебігу хронічного холециститу: шлунково-кишкова, кардіальна, невротична, ревматична, тиреотоксична [54].

При огляді в деяких хворих може мати місце субіктеричність склер і шкіри, асиметрія верхньої половини живота при диханні, помірне напруження черевного преса, гіперпігментація в правому підребер'ї (часте використання гарячих грілок), випирання правого підребер'я (в астеників), при огляді і перкусії живота можна відзначити помірний метеоризм [41; 44].

**Основні симптоми захворювання.[53].**

**Сегментарні рефлекторні симптоми (при загостренні) - біль при натисненні на певні точки [72].:**

- Симптом Маккензі – точка в місці перетинання зовнішнього краю правого прямого м'яза живота з правою реберною дугою.

- Симптом Боаса – по правій паравертебральній лінії Th X-XI.

При підвищенні активності запального процесу збільшується площа больових точок.

**Іритативні симптоми (позитивні під час загострення і під час ремісії) [72; 41;44].**

- Симптом Грекова-Ортнера – удар ребром долоні по краю правої реберної дуги;

- Симптом Кера – глибока пальпація в зоні локалізації жовчного міхура;

- Симптом Мерфі – переривання глибокого вдиху при натисненні великим пальцем на зону проекції жовчного міхура внаслідок болю;
- Симптом Образцова – уведення кисті руки в праве підребер'я на вдиху;
- Симптом Айзенберга – хворий стоячи піднімається на носочки і потім різко опускається на п'яти, що викликає біль у правому підребер'ї [54].

**Ознаки правобічного реактивного синдрому (біль при пальпації больових судинно-нервових точок і зон) [72]:**

- Шийна точка Мюссе (френікус-симптом);
- Симптом Пекарського (мечоподібний відросток);
- Симптом Караванова (нижче кута правої лопатки - біль у правому підребер'ї)

## **I. Лабораторні та інструментальні дослідження**

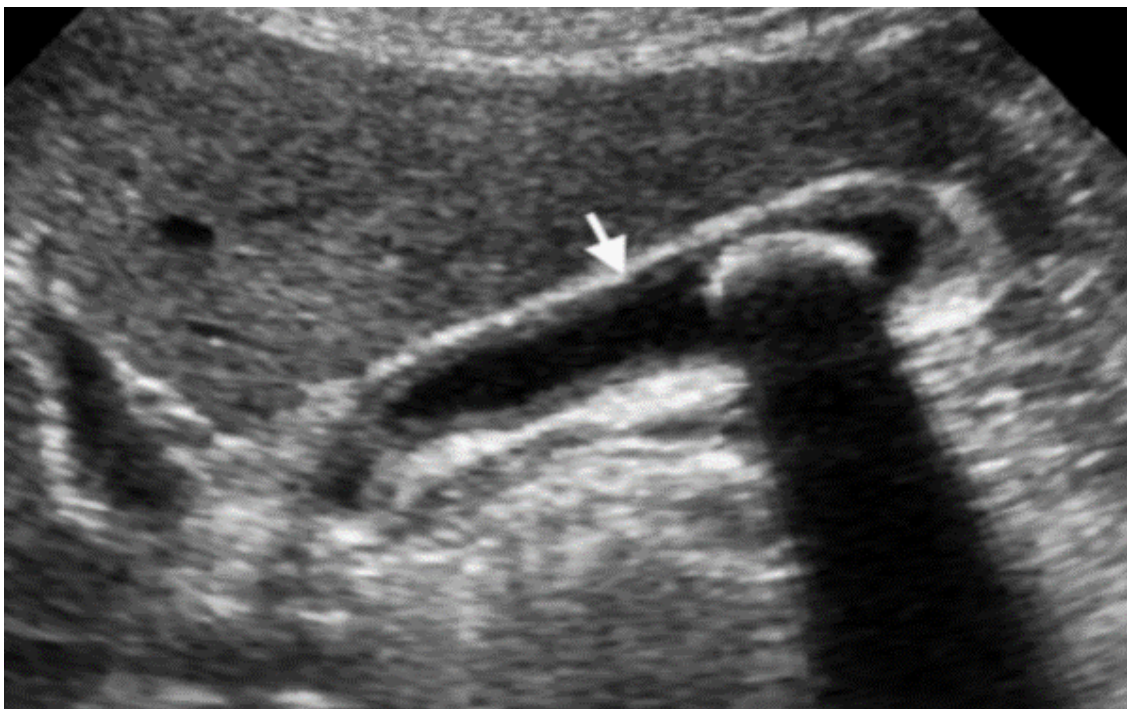
**Фракційне дуоденальне зондування (ФДЗ)** має переваги в порівнянні із звичайним дуоденальним зондуванням [44;54]:

- При дослідженні порції «В» може бути виявлена наявність у великій кількості лейкоцитів чи їхніх скупчень, однак цьому показнику не надається вирішального діагностичного значення.
- Зниження РН міхурової жовчі. У нормі РН міхурової жовчі 6,5-7,5. При загостренні хронічного холециститу РН може бути 4,0-5,5.
- Виявлення в жовчі великої кількості клітин циліндричного епітелію, іноді у вигляді скупчень 30-35 клітин.
- Найважливіший критерій – присутність у порції «В» кристалів холестерину, грудочок жовчних кислот і білірубіната кальцію.
- Змінюється біохімічний склад жовчі: підвищується кількість муцинових речовин, збільшується в 2,5-3 рази вміст у жовчі глікопротеїнів (сіалових кислот, фукоз, гексозамінів), зменшується холатохолестериновий коефіцієнт (відношення рівня жовчних кислот до холестерину), знижується вміст ліпопротеїнового комплексу, різко підвищується вміст фібриногену і продуктів його метаболізму.

**Бактеріологічне дослідження жовчі** має діагностичне значення, якщо кількість бактерій перевищує 100000 у 1 мл жовчі, тоді слід визначити штам мікроорганізму і його чутливість до антибіотиків.

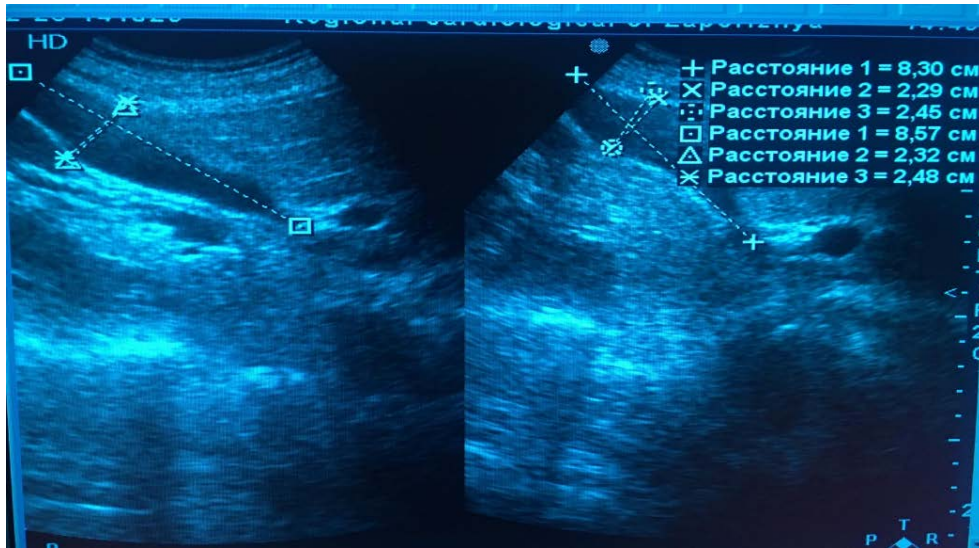
**Підтверджують діагноз дані УЗД (рис. 22)[72]:**

- дифузне стовщення жовчного міхура більше 3 мм і його деформація;
- ущільнення і/чи шаруватість стінок міхура;
- зменшення обсягу порожнини жовчного міхура (зморщений міхур);
- «негомогенну» його порожнину;
- наявність конкрементів [41;59].



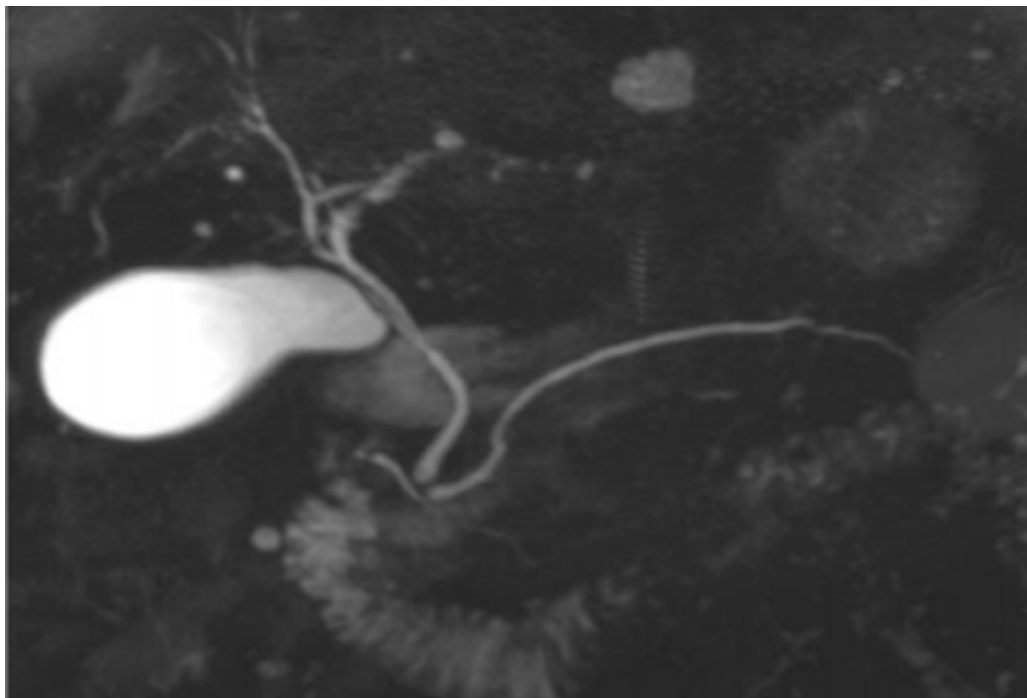
*Рисунок 22. УЗД хворого з хронічними болями в правому підребер'ї, який щодня утримувався від їжі з вечора. Потовщення слабо виражене і не є фізіологічним. Також візуалізуються обструкція і камінь*

Для оцінки скоротливої функції жовчного міхура проводять УЗД дослідження в динаміці з харчовим навантаженням (розчин магnezії або сорбіту) - нормальним вважається скорочення об'єму жовчного міхура на 30-70%, відповідно скорочення менше 30% - гіпомоторна дисфункція, більше 70-80% - гіпермоторна (рис. 23).



*Рисунок 23. УЗД жовчного міхура до прийняття пробного сніданку (а) і після (б). Скорочення об'єму на 10% - гіпомоторна дискінезія.*

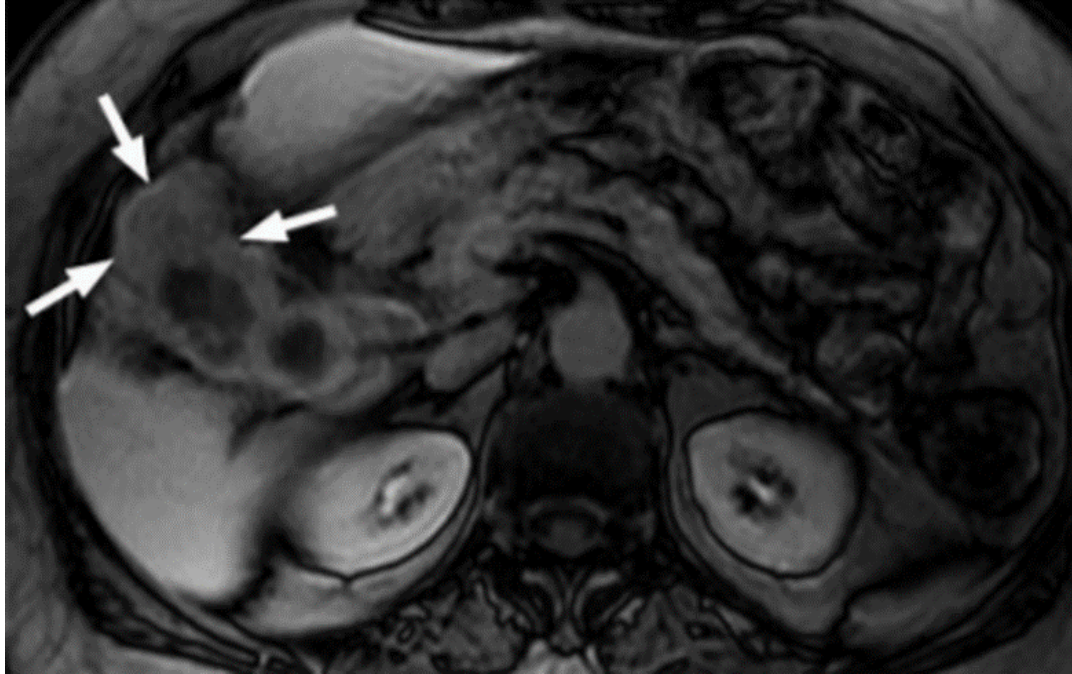
**При холецистографії** діагностичне значення має зміна форми, положення, контурів жовчного міхура наявність конкрементів [59]. Значно рідше використовуються комп'ютерна томографія, термографія (тепlobачення), радіонуклідна гепатохолангіографія, лапароскопія [41]. Поширюється використання МРТ-холангіопанкреатографії (рис. 24).



*Рис. 24. Тривимірна МР-холангіопанкреатограмма у пацієнта з нормальним жовчним міхуром. Його протоку видно у вигляді яскравої лінії, що з'єднує орган з холедохом.*

**Ускладнення хронічного холециститу** – флегмона, абсцес жовчного міхура; перихолецистит; холангіт; холестатичний гепатит; біліарний цироз печінки; рак шийки жовчного міхура; хронічний панкреатит (рис. 25) [54].

Потовщення стінки і пухлина в області дна (стрілки).



*Рис. 25. МР-сканування з контрастом: рак жовчного міхура*

**Жовчно-кам'яна хвороба.** Жовчнокам'яна хвороба — це захворювання гепатобіліарної системи обмінного характеру, що проявляється утворенням конкрементів у жовчному міхурі (холецистолітаз), у загальній жовчній протоці (холедохолітаз) і рідше — в печінкових жовчних ходах (внутрішньопечінковий холелітаз).

Основні фактори ризику розвитку ЖКХ [41]:

- вік. Захворюваність ЖКХ чітко корелює з віком. У країнах із західним стилем життя частота виявлення ЖКХ в літньому віці досягає 30%, однак максимальну частоту клінічних проявів ЖКХ реєструють у віці 40-69 років;

- жіноча стать. Ризик розвитку ЖКХ у жінок вище приблизно в 2-3 рази, що пов'язують із впливом естрогенів на літогенний потенціал. Проте з віком відмінності в захворюваності чоловіків і жінок згладжуються: у віковій групі 30-39 років співвідношення ризику

розвитку ЖКХ у жінок і чоловіків становить 2,9: 1, у віці 40-49 років - 1,6: 1, у віці 50-59 років - 1,2: 1;

- вагітність. Ризик розвитку ЖКХ підвищується на тлі вагітності, особливо при повторних вагітностях (імовірність камнеутворення збільшується в 10-11 разів). Біліарний сладж утворюється у 20-30% вагітних, камені - у 5-12%. Проте зареєстровані випадки спонтанного розчинення каменів після пологів;

- замісна гормональна терапія в період постменопаузи (ризик розвитку ЖКХ збільшується в 3,7 рази);

- прийом естрогенів - у осіб обох статей; [45].

- обтяжена спадковість по ЖКХ (ризик підвищений в 4-5 разів);

- ожиріння, гіпертригліцеридемія. ЖКХ виявляють приблизно у 20% хворих з метаболічним синдромом;

- цукровий діабет (ризик підвищений в 3 рази);

- цироз печінки (ризик підвищений в 10 разів);

- застосування лікарських засобів, що впливають на концентрацію холестерину (ХС) в жовчі, моторику жовчних шляхів або призводять до кристалізації холестерину в жовчі (соматостатин, фібрати, цефтриаксон);

- швидке схуднення, бариатричні втручання (імовірність розвитку ЖКХ більш 30%);

- ураження термінальних відділів клубової кишки;

- досить тривале повне парентеральне харчування. [72]:

В останні десятиліття відзначається збільшення частоти розвитку ЖКХ у дітей і підлітків, найбільш імовірна причина якого - «епідемія надлишкової маси тіла». [41].

### **Клініка.**

*Біль* [72]:

1. періодичний різної тривалості або постійний тупий, ниючий, неінтенсивний, відчуття тяжкості, дискомфорту в правому підребер'ї, які пов'язані з прийомом їжі;

2. біль і відчуття дискомфорту в правому підребер'ї різної інтенсивності і тривалості, що пов'язані з прийомом їжі;

3. напад жовчної кольки: гострий, інтенсивний, нестерпний, пекучий, розпираючий, стискаючий, переймоподібний біль в епігастрії та правому підребер'ї, що змушує хворого метатися в ліжку, тривалістю від 15 хв до 5 год, досягаючи максимуму протягом 20-30 хв;

4. іррадіює в праве плече, надпліччя, праву половину шиї, праву лопатку, спину, праву половину грудної клітки, іноді носить оперізуючий характер;

5. з'являється раптово, пізно ввечері або вночі, після погрішності в дієті, фізичного та емоційного напруження, у жінок часто пов'язана з менструальним циклом; [44].

6. спочатку під час руху хворого інтенсивність болю не змінюється, але якщо напад не купується протягом 10-12 год, розвивається гостре запалення стінки жовчного міхура, біль набуває стійкого характеру, посилюється при зміні положення тіла та постійно рецидивує. [41].

*Лихоманка* (підвищення температури тіла) носить нервово-рефлекторний характер, після закінчення нападу нормалізується, супроводжується ознобом, холодним липким потом. Збереження температури вище 38°C свідчить про розвиток ускладнень.

*Блювота.* Рясна, що не приносить полегшення, спочатку їжею, потім вмістом з домішками жовчі.

*Жовтяниця.* Іктеричність склер, короткочасне знебарвлення калу, потемніння сечі. Обумовлена порушенням прохідності загальної жовчної протоки: зрощення, папіліт, стеноз великого дуоденального сосочка (ВДС), здавлення збільшеною набряклою голівкою підшлункової залози. [44].

*Диспептичні явища* часто передують розвитку нападу і зберігаються в період між нападами: епізодичне відчуття сухості в роті;

Розрізняють камені двох основних видів - холестеринові і пігментні. [72]

Холестеринові. Зміст ХС в них більш 50% (і навіть більше 90% в так званих чисто холестеринових каменях). До складу цих каменів

входять також жовчні пігменти і солі кальцію, матрикс складається з глікопротеїнів слизу. Чисто холестеринові камені зазвичай більші, одиничні, жовтувато-білі. На їх поверхні може утворитися кальцієва раковина.

Пігментні. Зміст ХС в них менше 20%, камені складаються переважно з кальцію білірубінату, полімероподібних комплексів кальцію і глікопротеїнів слизу. Розрізняють два підтипи пігментних каменів: [44].

- чорні, що складаються переважно з кальцію білірубінату, зазвичай множинні, легко кришаться, розміром менше 5 мм, рентгенпозитивні в 50-75% випадків. Наявність чорних каменів найбільш характерна для гемоліза і цирозу печінки;

- коричневі, що складаються з кальцієвих солей некон'югованого білірубину, муцинових глікопротеїнів, ХС, пальмітату і стеарату кальцію, м'які, шаруваті, рентгеннегативні. Наявність коричневих каменів властива хронічному запальному процесу у внутрішньопечінкових і позапечінкових жовчних шляхах.

У ядрі каменю можуть бути виявлені включення бактеріальних компонентів, що вказує на можливий зв'язок появи цих каменів з інфекцією.

Камені розміром до 1 см умовно позначають як дрібні, 1-2 см - середні і більше 2 см - великі, хоча при проведенні інструментальної діагностики можливі помилки в оцінці розміру каменів.

*Утворення холестеринових каменів [41].*

За сучасними уявленнями, перша ступінь утворення холестеринових каменів -це біліарний сладж. ХС - один з основних компонентів жовчі; в водній фазі він знаходиться у підвішеному стані - у вигляді змішаних міцел або пухирчиків, що включають ХС, фосфоліпиди (ФЛ), жовчні кислоти (ЖК). ХС і ФЛ секретуються гепатоцитами в жовч у вигляді одношарових бульбашок, які потім перетворюються в змішані міцели. В умовах відносного надлишку ХС («літогенна жовч») утворюються нестабільні, збагачені ХС бульбашки, які зливаються у великі багатопластинчаті структури -



преципітати кристалів. Утворення литогенної жовчі – найважливіший етап камнеутворення. [41].

Безпосередні причини утворення литогенної жовчі: [72]:

- збільшений синтез ХС: - внаслідок підвищеної активності гідроксиметилглутаріл-коензиму А (HMG-CoA) -редуктази - ферменту, що визначає швидкість синтезу ХС в печінці, внаслідок підвищеного захоплення ХС клітинами печінки з кровотоку і його перенесення в жовч. (зокрема, на тлі споживання висококалорійної їжі, багатой вуглеводами і ХС);

- змінене співвідношення ХС, ФЛ, ЖК в жовчі: - Внаслідок спадкових особливостей активності ферментів, які контролюють синтез і перенесення цих складових; - Внаслідок зменшення синтезу ЖК в печінці і порушення їх ентерогепатичної циркуляції.

Головним фактором, що визначає швидкість захоплення ЖК з кровотоку і їх перенесення в жовч, служить активність транспортерів ЖК на мембрані гепатоцита, зверненої в бік жовчного каналця. [44].

Значення генетичних чинників підкреслює висока частота виявлення жовчних каменів у родичів першого ступеня споріднення хворих з ЖКХ, а також висока поширеність ЖКХ у певних народностей.

У пацієнтів з ЖКХ збільшення вмісту ХС в їжі спричиняє підвищення секреції ХС в жовчі. При відсутності ЖКХ секреція ХС не підвищується навіть на тлі споживання їжі, багатою ХС. Таким чином, генетичні фактори в поєднанні зі споживанням висококалорійної і багатою ХС їжі створюють основу для розвитку ЖКХ. [41].

Роль генетичних факторів підтверджують результати обстеження близнюків. У монозиготних близнюків внесок генетичних факторів в розвиток ЖКХ можна оцінити 25%, умов довкілля - 13%, індивідуальних особливостей способу життя - 62%.

Описано поліморфізм гена, що кодує будову білка ABCG5/G8 - внутрішньопечінкового переносника ХС, при якому підвищена його секреція в жовчі.

Високий ризик розвитку ЖКХ у окремих народностей пов'язують з особливостями мітохондріальної ДНК, при яких знижена швидкість перетворення ХС в ЖК і підвищене співвідношення ХС / ЖК в жовчі. [72]:

В більшості випадків ЖКХ має полігенне походження, проте можливі випадки моногенного успадкування. Так, при мутації гена *CYP7A1* з дефіцитом холестерин-7-гідроксилази, що каталізує перший етап перетворення ХС в ЖК, спостерігається відносний дефіцит ЖК. У гомозиготних носіїв мутантного гена *CYP7A1* завжди розвиваються гіперхолестерінемія і ЖКХ, у гетерозиготних носіїв є лише схильність до них.

При мутації гена *MDR3* (*ABCB4*), що кодує експортну помпу ФЛ на каналікулярній мембрані гепатоцитів, уповільнюється їх перенесення в жовч, в результаті чого спостерігається перенасичення жовчі ХС і формування каменів в різних відділах біліарної системи. Таким чином, надлишок ХС по відношенню до ЖК і ФЛ частіше пов'язаний з гіперсекрецією ХС, однак може бути обумовлений і недостатньою секрецією ЖК і ФЛ. [41].

Стан, при якому є порушення обміну ЖК, виступає додатковим фактором, який сприяє перенасиченню жовчі ХС. Підвищене гідроксілювання холевої кислоти призводить до заміщення її пулу збільшеним пулом дезоксихолевої кислоти. Надмірне надходження дезоксіхолатов в жовч супроводжується гіперсекрецією ХС.

Необхідні умови формування каменів: [44].

- Перенасичення жовчі ХС. У більшості випадків час знаходження жовчі в ЖП недостатньо великий для її осадку і росту кристалів ХС.

- нуклеація кристалів моногідрату ХС, яка може відбуватися при наявності провокуючих факторів і / або нестачі перешкоджаючих факторів. За сучасними уявленнями нуклеації сприяють муцини і глікопротеїни (зокрема, імуноглобуліни), а перешкоджають аполіпопротеїни А-I, А-II і деякі інші глікопротеїни. Мабуть, нуклеація кристала моногідрата ХС і його ріст відбуваються в шарі муцинового гелю. В результаті злиття бульбашок утворюються рідкі кристали, які потім перетворюються в тверді. Подальше збільшення

відбувається внаслідок осідання перенасичених ХС пластинчатих структур і бульбашок.

- Зниження моторики ЖП внаслідок зниження чутливості до холецистокініну і / або автономної нейропатії. Якщо ЖП повністю «Викидає» перенасичену жовч, камінці не зможуть рости. У багатьох пацієнтів з ЖКХ моторика ЖП знижена. [72]:

Біліарний сладж можна охарактеризувати як утворення товстого шару слизового матеріалу, що складається з кристалів лецитин-ХС, моногідрату ХС, білірубіната кальцію, муцінового гелю. Зазвичай в найнижче розташованій частині ЖП утворюється шар осаду напівмісячної форми, який має характерний вигляд при УЗД. Для формування біліарного сладжа необхідні порушення балансу між виробленням і деградацією муцина і нуклеація компонентів жовчі на тлі перенасичення ХС і кальцію білірубінатом. [41].

Утворення біліарного сладжа можна розглядати як ступінь, що передує формуванню холестеринових каменів. Згідно з дослідженнями, протягом найближчих 2 років сладж приблизно в 18% випадків зникає, в 60% - зникає і з'являється знову, в 14% - утворюються жовчні камені, в 6% випадків виникають приступи біліарної кольки.

Формування сладжа часто відбувається при порушенні скорочувальної функції ЖП і асоційовано практично з тими ж факторами, що і розвиток ЖКХ.

*Утворення пігментних каменів [45].*

Пігментні камені частіше спостерігаються в осіб азіатського походження, сільських жителів, при хронічному гемолізі, бактеріальній контамінації жовчних шляхів, захворюваннях з ураженням клубової кишки (зокрема, при хворобі Крона), при накладанні анастомозів, муковісцидозі, цирозі печінки, синдромі Жильбера.

При інфекції жовчовивідних шляхів (*E.coli*) і паразитозі (*Ascaris lumbricoides*, *Opisthorchis sinensis*) під впливом  $\beta$ -глюкуронідази бактерій відбувається декон'югація білірубину, він стає нерозчинним і включається до складу каменів. При гемолізі зростає екскреція

кон'югованого білірубіну в жовч, потім він піддається декон'югації в жовчних шляхах під впливом ендогенної глюкуронідази.

Утворенню пігментних каменів також сприяє порушення функції епітелію ЖП по підтриманню рН жовчі і утворенню солей білірубіну, а також вироблення бактеріями фосфоліпази А, яка каталізує гідроліз ФЛ жовчі до лізолецитіна і ЖК, що беруть участь в утворенні матриксу пігментних каменів. [41].

«Класичний тип» пацієнта з ЖКХ - жінка старше 40 років, гіперстенічної статури, з надлишковою масою тіла. Однак слід пам'ятати про зростаючу захворюваність серед молодих людей і навіть дітей з надлишковою масою тіла.

ЖКХ може протікати безсимптомно. Клінічні прояви виникають при розвитку запалення або обструкції жовчних шляхів внаслідок міграції каменів в область шийки ЖМ, пузирну або загальну жовчну протоку.

Основні клінічні прояви ЖКХ - напади жовчної кольки і гострого холециститу.

Крім того, можуть спостерігатися холангіт і атаки гострого біліарного панкреатиту.

### **Лікування**

При загостренні хронічного холециститу хворих госпіталізують до стаціонару [62]. При легкій формі захворювання можливе лікування в амбулаторних умовах [45]. Призначають ліжковий режим і харчування 4-6 разів на день, що зменшує застій у жовчному міхурі за рахунок його частого випорожнення. Рекомендована дієта з високим вмістом клітковини та кальцію, що знижує вміст у жовчі гідрофобних жовчних кислот [54]. Доцільним вважається обмеження м'яса та загальної калорійності харчових продуктів. Для профілактики хронічного холециститу корисно включати до раціону фрукти і овочі. Але дані щодо користі вегетаріанської дієти неоднозначні. Моно- і поліненасичені жири (особливо горіхи) сприяють профілактиці хронічного холециститу [41;44].

## Зняття болювого синдрому

Для знеболення при жовчної кольці зазвичай використовуються анальгетики в комбінації зі спазмолітиками. НПЗЗ, наприклад диклофенак (50 75 мг внутрішньом'язово), кетопрофен (200 мг внутрішньовенно) або індометацин (50 мг внутрішньовенно або 75 мг у вигляді супозиторіїв). В окремих випадках достатньо застосування ненаркотичних анальгетиків (метамізолу) [54]. Також застосовують міотропні спазмолітики: папаверин, дротаверин, мебеверин. При інтенсивних болях призначають наркотичні анальгетики бупренорморфін [72].

При наявності у хворого в період загострення хронічного некалькульозного холециститу гіпотонічної дискінезії жовчного міхура препарати холінолітичної і спазмолітичної дії протипоказані [54]. У цих випадках показані холінокінетики: рослинна олія; ксиліт, сорбіт, магнію сульфат. Але холекінетики протипоказані при калькульозному холециститі [44].

Протиблювотну дію та регулюючий вплив на тонус гладкої мускулатури жовчовивідних шляхів має метоклопрамід, домперідон по 10 мг 3 р/день [62]. У період загострення процесу показані антибіотики широкого спектра дії, що надходять у жовч в досить високій концентрації. Це макроліди останнього покоління: кларитроміцин – по 500 мг 2 рази в день; фторхінолони: левофлоксацин – 500 мг 1 р/день. Їх призначають курсами 7-10 днів [72].

При лямбліозі жовчних шляхів ефективні антипротозойні засоби: метронідазол – по 500 мг 3 р/день або ніфурантел 200 мг по 2 таб 3 р/день; тинідазол – 400 мг 2-3 р/день протягом 5 днів. При опісторхозі – **празиквантел** (600 мг 1-3 р/день) [54].

При супутньому панкреатиті рекомендують ферментні препарати: панкреатин, креон; панзинорм-форте. Дозу лікар призначає індивідуально для кожного хворого [10]. При рефлюксі жовчі в шлунок рекомендуються антацидні препарати через 1,5-2 години після прийому їжі: фосфалюгель, УДКХ [41;44].

Порушення відтоку жовчі у хворих хронічним холециститом коригують **жовчогінними препаратами**.

Розрізняють жовчогінні засоби холеретичної дії, які стимулюють утворення і виділення жовчі печінкою, і холекінетичної, які посилюють м'язове скорочення жовчного міхура і надходження жовчі в 12-палу кишку [72].

#### **Препарати холеретичної дії [62]:**

- синтетичні – нікодин;
- рослинні – хофітол, тиквеол, холагол, одестон, гепатофальк планта, гепабене, гербіон, феніпентол.

#### **II. Препарати холекінетичної дії [44]:**

- холецистокінін; сульфат магнію, сорбіт, ксиліт, карловарська сіль, обліпихова і маслинова олія.

Засоби холеретичної дії застосовують у фазі згасаючого загострення протягом 3-х тижнів (спочатку один із препаратів, потім його доцільно замінити іншим) [54].

Холекінетики показані хворим з некалькульозним холециститом і гіпомоторною дискінезією [41;44]. Таким хворим показані лікувальні дуоденальні зондування 5-6 разів через день. У фазі ремісії слід рекомендувати "сліпі" дуоденальні зондування з ксилітом чи сорбітом 1 раз у 1-2 тижні [72].

Страждаючим некалькульозним холециститом з порушеннями фізико-хімічних властивостей жовчі корисно протягом тривалого часу (3-6 місяців) приймати пшеничні висівки або ентеросорбенти: гідрогель, поліметин, силосан – по 15г 3р/день.

#### **Функціональні розлади біліарної системи [40].**

Згідно з класифікацією функціональних розладів шлунково-кишкового тракту останнього перегляду – Римських критеріїв IV (2016), під відповідним розділом виділяють дисфункцію жовчного міхура та дисфункцію сфінктера Одді (СфО), яка, у свою чергу, розподіляється на дисфункцію СфО біліарного та панкреатичного типу [54].

**Класифікація** функціональних розладів жовчовивідної системи згідно Римських критеріїв IV (2016) [72,40]

Е. Розлади жовчного міхура і сфінктера Одді

Е1. Біліарний біль

Е1а. Функціональний розлад жовчного міхура

Е1б. Функціональний біліарний розлад сфінктера Одді

Е2. Функціональний панкреатичний розлад сфінктера Одді

**Діагностика біліарних дисфункцій** [41]

Згідно з Римськими критеріями IV (2016) виділяють клінічні критерії дисфункцій ЖМ та СфО, які є загальними для обох форм.

**Е1. Діагностичні критерії біліарного болю** [40;45]:

1. біль локалізується в епігастрії і/або у правому підребер'ї, можлива іррадіація в у спину, під праву лопатку;
2. біль має стійкий характер, триває 30 хв і довше;
3. біль рецидивує впродовж дня, може виникає вночі;
4. достатньо виражений, порушує повсякденну активність або змушує звернутись до відділення невідкладної допомоги;
5. біль не полегшується після прийому антацидів, антисекреторних засобів,
6. біль не має явного зв'язку з дефекацією і відходженням газів,
7. біль не змінюється при зміні положення тіла.

Біліарний біль часто супроводжується нудотою, блювотою, яка не приносить полегшення.

Діагноз ґрунтується в основному на клінічних проявах [40; 45]. Подальша диференціація можлива лише при застосуванні спеціальних лабораторно-інструментальних методів дослідження:

- функціональні проби печінки - підвищення печінкових ферментів і/або білірубіну, яке збігається за часом принаймні з двома епізодами біліарного болю, що дозволяє запідозрити дисфункцію СфО;

- визначення панкреатичних ферментів у крові та сечі, значуще підвищення амілази або ліпази, що збігаються в часі з панкреатичними болями, вказують на дисфункцію СфО панкреатичного типу.

- УЗД органів черевної порожнини;
- верхня ендоскопія.

Якщо обстеження не виявляють відхилень, то застосовуються спеціальні методи. Виявити моторно-евакуаторні порушення ЖВС можна за допомогою методів дослідження біліарної системи з навантажувальними пробами [40;72].

**Е1а. Діагностичні критерії функціонального розладу жовчного міхура [41;53]:**

- 1) біліарний біль;
- 2) відсутність каменів жовчного міхура та іншої структурної патології.

Критерії підтвердження:

- 1) низька фракція викиду на сцинтиграфії ЖМ;
- 2) нормальний рівень печінкових ферментів, кон'югованого білірубину і амілази/ліпази.

Оскільки діагноз ФРЖМ є діагнозом виключення, його розповсюдженість залежить від якості обстеження хворого.

### **Діагностика дисфункції ЖМ**

«Золотим стандартом» виявлення дисфункцій ЖМ є гепатобіліарна сцинтиграфія [54]. Перевагою методу є можливість безперервного одночасного спостереження за евакуацією жовчі на всіх етапах її витоку від печінкових шляхів до ДПК [40]. Моторно-евакуаторна функція ЖМ оцінюється за фракцією викиду після внутрішньовенного введення холецистокініну. Нормальним скороченням ЖМ є фракція викиду понад 40%, менше 40% оцінюється як дисфункція ЖМ [72;59]. Найбільш поширеним є встановлення скорочувальної властивості ЖМ за допомогою динамічного ультразвукового дослідження (УЗД) з визначенням розмірів ЖМ, обчислення його об'єму до та після дії різних подразників, відсотка скорочення об'єму ЖМ. Існують різні методики з використанням багатоманітних подразників, з неоднаковими проміжками часу та кратністю вимірів [80 ;40;45]. Частіше застосовується методика з визначенням розмірів ЖМ через



30 хвилин після прийому подразників. Статичне однократне УЗД не може бути основою для діагнозу дискінезії. Проте воно може допомогти діагностувати наявність запального процесу ЖМ або каменів, а дискінетичні розлади можуть супроводжувати органічну патологію ЖМ [53]. Мікроскопічне та біохімічне дослідження жовчі, що зараз проводять все рідше, також недостатньо інформативні у диференціальній діагностиці ДЖВШ [59]. У Римських критеріях IV згадується тільки дослідження жовчі, отриманої під час ЕРХПГ або ендоскопічно з дванадцятипалої кишки. Застосування больових провокуючих тестів (використання холецистокініну, морфіну), що провокує напад біліарного болю істотно обмежено їх низькою чутливістю і специфічністю [45].

### **Функціональний біліарний розлад сфінктера Одді [54].**

Біліарний розлад сфінктера Одді часто спостерігається у пацієнтів з біліарним типом болю після холецистектомії, коли наявність у хворого холедохолітіазу та інша патологія були **виключені**.

E1b. Діагностичні критерії біліарного розладу сфінктера Одді:

- 1) критерії біліарного болю;
- 2) підвищення рівня печінкових ферментів або розширення жовчної протоки, але не обидві ознаки одночасно;
- 3) відсутність каменів у жовчній протоці або іншої структурної патології.

Критерії підтвердження:

- 1) нормальний рівень амілази/ліпази;
- 2) Зміни на манометрії сфінктера Одді;
- 3) гепатобіліарна сцинтиграфія.

### **Діагностика дисфункції сфінктера Одді**

Згідно з Римськими критеріями IV, [53] точним методом діагностики дисфункції СфО є ендоскопічна манометрія сфінктера Одді: безпосереднє вимірювання тиску у сфінктерному отворі (введення манометра у великий дуоденальний сосочок за допомогою фіброгастродуоденоскопа) [72]. Якщо базальний тиск понад 40 мм рт.ст., діагностується дисфункція СфО. Дозволяє оцінити тонус СфО,

також амплітуду хвиль, частоту скорочень сфінктера (тахіоддія, брадіоддія) та аномальну відповідь на холецистокінін при пробах [40;45]. Тому дисфункція більш широке поняття, ніж спазм. Проте сама процедура ендоскопічної манометрії, як етапу ЕРХПГ, може бути причиною серйозних ускладнень, і її ризик може не виправдовуватись. У зв'язку з цим встановлені чіткі показання для проведення цієї процедури, і хворим без підвищення трансаміназ та розширення холедоха манометрія не проводиться [41;44]. Пацієнтам без доказів обструкції жовчної протоки не слід проводити ЕРХПГ з манометрією і сфінктеротомію, рекомендовано призначати симптоматичне лікування. При лікуванні дисфункції СфО біліарного типу з помірними доказами біліарної обструкції до проведення сфінктеротомії необхідно розглядати інші діагностичні можливості [54]

Важливою є оцінка стану холедоха та його розширення при проведенні УЗД. Збільшення холедоха понад 8 мм може вказувати на перешкоду відтоку жовчі [59]. Діаметр жовчних протоків вимірюють з інтервалом в 15 хв протягом 1 години. У нормі діаметр жовчних протоків не змінюється. При збільшенні діаметра на 2 мм і більше порівняно з вихідним рівнем можна припустити наявність дисфункції СфО [72].

При гепатобіліарній сцинтиграфії підтверджується дисфункція СфО, якщо затримується вихід жовчі до дванадцятипалої кишки, тобто збільшується латентний період (після введення жовчогінного подразника) [45].

Застосовують також гастродуоденоскопію з оглядом великого дуоденального сосочка (ВДС) для оцінки його функції. Після введення подразників через ендоскоп реєструють час появи жовчі з ВДС [54].

Інші методи дослідження використовують переважно для диференціальної діагностики [59]. Комп'ютерна томографія більш чітко діагностує структурні зміни, ніж УЗД. З інших інструментальних методів для диференціальної діагностики застосовують магнітно-резонансну холангіопанкреатографію

(МРХПГ, переважно з введенням секретину) – безпечний спосіб огляду біліарних і панкреатичних проток, який дає можливість виключити інші захворювання підшлункової залози і жовчних шляхів, що викликають подібний больовий синдром (хронічний панкреатит, закупорку протоки конкрементом, стриктури проток, пухлини фатерова сосочка тощо) [72].

Е2. Діагностичні критерії функціонального панкреатичного розладу сфінктера Одді [53].

Відповідно до Римських критеріїв IV цей функціональний розлад не відносять до патології жовчних шляхів, а розглядають як одну з причин розвитку гострого панкреатиту [45].

Діагностичні критерії панкреатичного розладу сфінктера Одді:

- 1) клінічні симптоми панкреатиту, що рецидивують (типова локалізацію болю та збільшення втреті рівня амілази або ліпази, візуалізаційне підтвердження гострого панкреатиту);
- 2) інші причини панкреатиту виключені;
- 3) негативні результати ЕУСГ;
- 4) відхилення на сфінктероманометрії.

Альтернативні діагностичні тести: вимірювання розміру панкреатичної протоки за допомогою МРХПГ або ендосонографії перед і після внутрішньовенного введення секретину [45].

### **Лікування функціональних біліарних розладів**

Лікування сфінктера дисфункції Одді спрямоване на зменшення базального тиску сфінктера. Медикаментозна терапія включає призначення блокаторів кальцієвих каналів, трициклічних антидепресантів, гліцерилтринітрату та соматостатину [72].

Блокатор кальцієвих каналів ніфедипін і нітрати (нітрогліцерин, нітросорбід під мова) знижують базальний тиск у сфінктері і у 75% зменшуються клінічні прояви дисфункції сфінктера Одді біліарного типу. Основним недоліками при використанні цих препаратів є їх системна дія на систему кровообігу [45].

Гіосціна бутілбромід – високоселективний блокатор М3 і N-холінорецепторів, є потужним спазмолітиком. Препарат призначають

при гострому болю (10-20 мг per os або ректально) і при тривалих симптомах (10-20 мг 3 рази на день).

Мебеверин - селективний міотропний спазмолітик, який має пряму дію на гладку мускулатуру ШКТ. Призначають по 200 мг 2 рази/добу протягом місяця [72].

Тримебутин є препаратом комбінованої дії (спазмолітик, прокінетик, анальгетик) за рахунок впливу на опіоїдні рецептори ШКТ. Призначають по 200 мг 3 рази/добу протягом місяця [72].

Урсодезоксихолева кислота (УДХК) сприяє нормалізації порушеної моторики жовчних шляхів за рахунок антилітогенних властивостей, а також протизапальної дію на епітелій і м'язовий шар жовчних шляхів. Препарат призначають впродовж 2-3 місяців у дозі 10 мг на 1 кг маси [44].

За наявності у пацієнта нудоти, здуття живота можливе застосування прокінетиків (домперідон, ітоприд)

Інвазивне лікування дисфункції сфінктера Одді, насамперед біліарного типу, включає ендоскопічну папілосфінктеротомію [54]. За можливості перед втручанням проводять манометрію [72].

Профілактика функціональних розладів полягає в дотриманні раціонального режиму і характеру харчування, нормалізації режиму праці і відпочинку, систематичних заняттях оздоровчою фізкультурою, максимальному усуненні стресових ситуацій, своєчасному лікуванні невротичних розладів [54].

### **Тестові завдання для самоконтролю:**

1. Чоловік 48 років скаржиться на інтенсивний біль у правому підребер'ї з іррадіацією в праве плече, загальну слабкість, озноб. Вищевказані симптоми з'явилися після відвідування спортзалу. Раніше проблем зі здоров'ям не мав. 2 роки тому при ультразвуковому дослідженні буди виявлені конкременти в жовчному міхурі. Живіт при пальпації м'який, болісний в правому підребер'ї. В аналізі крові: лейкоцити –  $20 \cdot 10^9/\text{л}$ , ШОЕ – 35 мм/год. Ваш попередній діагноз?

А. Жовчна колька

- В. Гострий апендицит
- С. Кишкова непрохідність
- Д. Хронічний гепатит
- Е. Хронічний холангіт

2. Вагітна жінка (14 тижнів) скаржиться на болі в правому підребер'ї з іррадіацією в праве плече. При огляді - температура 37,80С, болючість в точці Кера, позитивний симптом Мерфі. При ультразвуковому дослідженні виявлені конкременти жовчного міхура, товщина стінки 5 мм, «подвійний контур» міхура. Яка тактика ведення пацієнтки буде найбільш оптимальною?

- А. Лапароскопічна холецистектомія
- В. Диспансерне спостереження
- С. Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія
- Д. Призначити урсодезоксіхолеву кислоту
- Е. Призначити сілімарин

3. Жінка 48 років скаржиться на болі в правому підребер'ї, підвищення температури до 38,5 0С, озноб. Об'єктивно: печінка + 3-4 см, чутлива при пальпації, селезінка не збільшена. В загальному аналізі крові лейкоцити  $12,5 \times 10^9/\text{л}$ . При мікроскопічному дослідженні жовчі виявлені лейкоцити. Було проведено бактеріологічне дослідження жовчі. Найбільш імовірно, що буде знайдено:

- А. Кишкова паличка
- В. Стафілокок
- С. Стрептокок
- Д. Ентерокок
- Е. Хламідії

4. Жінка 24 років скаржиться на болі в правому підребер'ї при нервово-психічному навантаженні. Жовтяниці ніколи не було. Об'єктивно: при пальпації помірна болючість в правому підребер'ї. Лікар припускає функціональний розлад жовчного міхура. Яке дослідження слід провести в першу чергу?

- А. УЗД черевної порожнини
- В. Комп'ютерну томографію черевної порожнини

- C. Пероральну холецистографію
- D. Внутрішньовенну холецистографію
- E. Верхню ендоскопію

5. У клініку доставлено жінку 37 років з попереднім діагнозом: загострення хронічного холециститу. Наявність яких симптомів дозволила лікарю поставити цей діагноз?

- A. Біль у правій клубовій ділянці
- B. Позитивний симптом Мерфі
- C. Епігастральний біль, що іррадіює в ліве плече
- D. Позитивний симптом Мейо-Робсона
- E. Позитивний симптом Менделя

6. Пацієнта 50 років госпіталізовано в лікарню невідкладної допомоги у зв'язку з нападом болю в животі. При фізикальному огляді виявлені симптоми холециститу. Яке обстеження дозволить підтвердити цей діагноз?

- A. Верхня ендоскопія шлунково-кишкового тракту
- B. Абдомінальне ультразвукове дослідження
- C. Гепатобіліарна сцитніграфія
- D. Колоноскопія
- E. Оглядова рентгенографія живота

7. Чоловіку 52 років була проведена лапароскопічна холецистектомія з приводу калькульозного холециститу. Він готується до виписки і цікавиться щодо дозволених продуктів харчування. Який варіант обіду з нижчеперерахованих ви порекомендуєте цьому пацієнту?

- A. Індичка на пару з відвареним рисом
- B. Борщ та салат з капусти
- C. Біфштекс зі свинини з картоплею фрі
- D. Смажена курка із запеченою картоплею
- E. Смажена риба з картопляним пюре

8. Яка з наведених ознак найчастіше свідчить про приєднання холангіту при хронічному холециститі?

- A. Блювання
- B. Слиноотеча

- С. Гектична температура з пропасницею
- Д. Жовтяниця
- Е. Відчуття розпирання в ділянці надчерев'я

9. Ферментом-маркером холестазу є:

- А. Лужна фосфатаза
- В. Аланінамінотрансфераза
- С. Холінестераза
- Д. Лактатдегідрогеназа
- Е. Альдолаза

10. Факторами ризику розвитку жовчнокам'яної хвороби є:

- А. Вік старше 40 років, ожиріння, жіноча стать
- В. Вік 20- 30 років, дієта багата на вуглеводи, куріння
- С. Чоловіча стать, тривале вживання НПЗС, артеріальна гіпертензія
- Д. Зловживання алкоголем, чоловіча стать, вік 30- 40 років
- Е. Вік 30- 40 років, прийом кортикостероїдів, чоловіча стать

**Еталони відповідей:** 1 – А, 2 – А, 3 – А, 4 – А, 5 – В, 6 – В, 7 – А, 8 – С, 9 – А, 10 – А

### Рекомендована література

#### Основна

1. Внутрішні хвороби: підручник у 2ч. Ч.1. Розділи 1-8/ Л.В.Глушко, С.В.Федоров, І.М.Скрипнік та ін.; за ред. проф. Л.В.Глушка.- К.: ВСВ «Медицина», 2019.-680с.

2. Передерій В. Г., Ткач С. М. Основи внутрішньої медицини: підруч. для студ. ВМНЗ ІV р. а. Т. 1. Захворювання органів дихання. Захворювання органів травлення. Захворювання системи крові і кровотворних органів. Захворювання ендокринної системи. Вінниця, 2018. 636 с.

3. Свінціцький А.С., Гаєвські П. Внутрішні хвороби. Підручник, заснований на принципах доказової медицини 2018/19: підручник. Польща, Краків, 2018. 1632 с.

4. Пропедевтика внутрішньої медицини: підручник (ВНЗ III—IV р. а.) / за ред. О.Г. Яворського. — 4-е вид., випр. і допов. К., 2016. — 552 с.

5. Сиволап. В.Д., Каленський В.Х. Фізіотерапія. – Підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів.–Запоріжжя.–2016.– 172 с.

6. Гастроентерологія. Підручник: У 2 Т. – Т.1 / за ред. проф Н.В Харченко., О.Я. Бабака. – Кіровоград: Поліум, 2016. – 488 с.

7. Гастроентерологія. Підручник: У 2 Т. – Т.2 / за ред. проф Н.В Харченко., О.Я. Бабака. – Кіровоград: Поліум, 2017. – 432 с.

### **Додаткова**

1. Дифференциальная диагностика в гастроэнтерологии (от симптома и синдрома к диагнозу и лечению) : практическое руководство / Н. Б. Губергриц, К. Ю. Линевская, Н. В. Беляева. - Киев : Труш Е.Н., 2018. - 624 с. : ил., табл. - Библиогр.: в конце глав. - Прил. с. 1-38 (в конце кн.).

2. Класифікації захворювань органів травлення: довідник / за редакцією Н.В. Харченко / О.Я. Бабак, О.А. Голубовська, Н.Б. Губергриц, А.Е. Дорофєєв, Т.Д. Звягінцева, І.М. Скрипник, С.М. Ткач, Г.Д. Фадєєнко, Н.В. Харченко, М.Б. Щербиніна – Кіровоград: ПП «Поліум» 2015. – 54с.

3. Наказ МОЗ України від 10.09.2014 р. № 638 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті». Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічний панкреатит». Адаптована клінічна настанова «Хронічний панкреатит» [http://www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/2014\\_638\\_hronPankr/2014\\_638\\_YKPMO\\_HP.doc](http://www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/2014_638_hronPankr/2014_638_YKPMO_HP.doc)

4. European evidencebased guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) / United European Gastroenterology Journal.- 2017.- Vol. 5(2).- P. 153–199; PMID 28344786 <http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2050640616684695>



## ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

Хронічний панкреатит (ХП) – складний запально-дістрофічний патологічний процес, який викликає при прогресуванні патологічного процесу порушення прохідності її протоків, склероз паренхіми, значне порушення зовнішньо- та внутрішньосекреторної функції [41]. Важливе місце у етіології ХП займає зловживання алкоголем, перенесені гепато-біліарні інфекції, наявність ЖКХ, що зумовлює хронізацію процесу та розвиток ускладнень [72]. В Україні рівень захворюваності ХП в 2012-2018 рр. склав в середньому 226 випадків на 100 тис. населення, поширеність – 2472 на 100 тис. населення [65]. Хворі на ХП складають 25 % всіх, які звертаються в гастроентерологічні кабінети поліклінік України, а в спеціалізованих гастроентерологічних стаціонарах нашої країни ці хворі займають 9–12 % ліжок [65]. Найбільш виражений позитивний вплив на результати лікування ХП в останні роки мало вдосконалення алгоритмів лікування, спрямованих на відновлення функції ПЗ [74]. Вищенаведені дані обумовлюють важливість та актуальність вивчення етіології, ключових ланок патогенезу, клінічних проявів, протоколів діагностики ХП з метою оптимізації лікарської тактики налаштованої на раннє виявлення та адекватне лікування хворих на ХП [44].

**Хронічний панкреатит (ХП)** – хронічне запалення підшлункової залози з хронічними, незворотними, запальними та/або фіброзними змінами підшлункової залози, що часто характеризується сильним болем, який знижує якість життя, та розвитком екзокринної та ендокринної недостатності підшлункової залози [72]. Функціонування підшлункової залози залежить в великій мірі від морфо-функціонального стану всієї дуодено-панкреато-біліарної зони, що обумовлене, в першу чергу, анатомічною будовою (рис. 26).

Доведено, що алкоголь є **причиною** 70–90% випадків ХП. Крім того, існують дані стосовно виникнення хвороби у хворих з ожирінням, при вживанні їжі з великим вмістом жиру та недостатнім

вживанням харчових волокон, переїданні. Жовчнокам'яна хвороба є причиною більш, ніж половини випадків ХП в Україні [72].

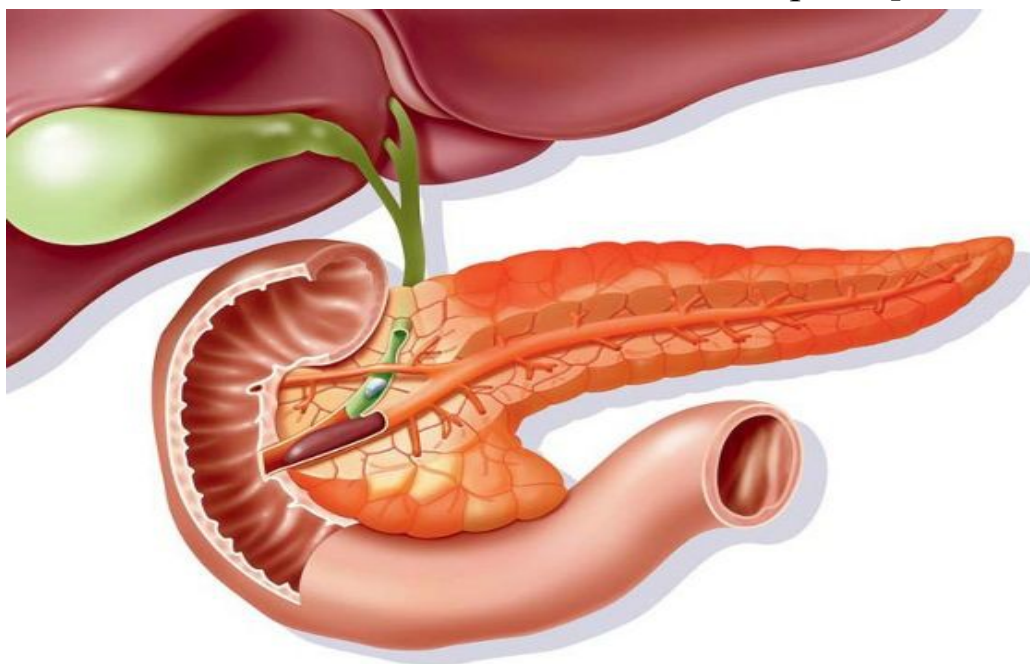


Рисунок 26. Анатомічний взаємозв'язок панкреато-біліарно-дуоденальної зони

Патологічні зміни в жовчному міхурі (каміння, пухлина та жовчовивідних протоків (стриктури, дисфункція або стеноз сфінктера Одді кіста стінки 12-палої кишки) призводять до обструкції протоків та хронічного запалення ПЗ [44] (рис. 27).



Рисунок 27. Етіологічні чинники панкреатичної недостатності

Також етіологічними факторами ХП є аутоімунні захворювання, вірусна інфекція, куріння, генетичні порушення білкового обміну, вплив медикаментозних препаратів (інгібітори АПФ, статини, азатіоприн, діуретики, кортикостероїди, ламівудин,оральні контрацептиви, інтерферон), радіотерапія, травми, порушення кровообігу в підшлунковій залозі, порушення метаболізму (гіперліпопротеїнемія, гіперпаратіреоз, ниркова недостатність) [44].

**Патогенез:** різні етіологічні фактори впливають, перш за все, на слизову оболонку 12-палої кишки [41]. Внаслідок цього виникають дистрофічні, а потім атрофічні зміни слизової оболонки, знижується секреція секретину, холецистокініну-панкреозиміну, при дефіциті яких спазмується сфінктер Одді, збільшується тиск в панкреатичній протоці, зменшується об'єм панкреатичного соку, секреція бікарбонатів, згущається панкреатичний сік, збільшується його в'язкість, що ще збільшує тиск в панкреатичній протоці [41]. Утворюються білкові преципітати (корки) в протоках, виникає розширення проток залози, набряк тканини залози, атрофія залоз з заміною їх сполучною тканиною [72]. Некротичний варіант перебігу виникає внаслідок виходу ферментів в тканину підшлункової залози, активації ферментів та обмежене самоперетравлення залози [44]. Має значення активація калікреїн-кінінової системи, згортаючої та фібринолітичної систем [41]. Це зумовлює розвиток тромбозів, крововиливів, некрозів, порушення мікроциркуляції [72]. Серед хворих на ХП у 30% випадків розвиваються ранні ускладнення (гнійно-септичні, кровотечі з виразок гастродуоденальної зони, тромбоз у

системі портальної вени, стеноз холедоха або дванадцятипалої кишки та ін.), летальність складає 5,1% [18]. З подальшим розвитком ХП, особливо при неефективному лікуванні, прогресує функціональна недостатність ПЗ, розвивається абдомінальний ішемічний синдром [41].

### **Класифікація ХП**

#### **За етіологічними ознаками [65]:**

- а) первинний;
- б) вторинний.

#### **За морфологічною ознакою [72]:**

- набрякова форма;
- склеротично-атрофічна форма;
- фіброзна (дифузна, дифузно-вузлова) форма;
- псевдокістозна форма;
- кальцифікуюча форма.

#### **За особливостями клініки [80]:**

- полісимптомна форма (в т. ч. хронічний рецидивуючий панкреатит);
- больова форма;
- псевдопухлинна форма;
- диспепсична форма;
- латентна (тривалий безсимптомний перебіг) форма.

#### **За перебігом [72]:**

- панкреатит легкого ступеня важкості (1 стадія – початкова);
- панкреатит з перебігом середньої важкості (2 стадія);
- панкреатит важкого ступеня (3 стадія – термінальна, кахектична).

**Фаза захворювання:** загострення, ремісія [65].

При 1 стадії – ознак порушення внутрішньо- та зовнішньосекреторної функцій підшлункової залози немає.

При 2 стадії – є ознаки порушення зовнішньо- і/або внутрішньосекреторної функції підшлункової залози (вторинний цукровий діабет).

В 3 стадії – постійні «панкреатичні» проноси, прогресуюче виснаження, полігіповітамінози.

**Марсельсько-римська класифікація [80]:**

2. Хронічний кальцифікуючий.

3. Хронічний обструктивний.

4. Хронічний фіброзно-індуративний.

5. Хронічні кисти та псевдокисти підшлункової залози.

**Класифікація хронічного панкреатиту (ХП) M-ANNHEIM: [56; 21].**

**Основні фактори ризику:**

- Зловживання алкоголем
- Паління
- Нутритивні фактори (надмірний вміст жирів в їжі та ін.)
- Спадкові чинники \*
- Обструкція панкреатичних проток
- Аутоімунний панкреатит
- Рідкісні та метаболічні фактори (гіперкальціємія, хронічна ниркова недостатність тощо)

**Клінічна стадія ХП за класифікацією M-ANNHEIM [56]:**

- Безсимптомна (0 – субклінічний ХП)

0 – субклінічний ХП:

А. Період без симптомів (виявляється випадково, наприклад, під час аутопсії)

В. Гострий панкреатит – перший епізод (можливо є початком ХП)

С. Гострий панкреатит з тяжкими наслідками

• З наявністю симптомів (I, II, III, IV стадії):

I стадія – без недостатності ПЗ:

А. Рецидив ГП (між епізодами ГП біль відсутній)

В. Рецидивуючий або постійний абдомінальний біль (в тому числі біль між епізодами ГП)

С. I А/В з тяжкими ускладненнями

II стадія – екзо- та ендокринна недостатність ПЗ у поєднанні з болем:

А. Ізольована екзокринна (або ендокринна) недостатність (без болю)

В. Ізольована екзокринна (або ендокринна) недостатність (з болем)

С. II А/В з тяжкими ускладненнями

III стадія – екзо- та ендокринна недостатність ПЗ у поєднанні з болем:

А. Екзокринна та ендокринна недостатність ПЗ (з болем, в тому числі, яка потребує лікування анальгетиками)

В. III А з тяжкими ускладненнями

IV стадія – зменшення інтенсивності болю (стадія “перегорання” ПЗ):

А. Екзокринна та ендокринна недостатність ПЗ при відсутності болю, без тяжких ускладнень  
В. Екзокринна та ендокринна недостатність ПЗ при відсутності болю, з тяжкими ускладненнями

## Форми ХП [21]:

- Певний («визначений»)
- Імовірний
- Пограничний
- Алкогольний

**Ступінь тяжкості ХП за проявами структурних змін підшлункової залози (ПЗ) за Кембріджською класифікацією [44]:**

- Сумнівний ХП
- Легкий ступінь тяжкості
- Помірний ступінь тяжкості
- Тяжкий ХП

**Кембріджська класифікація ХП: критерії візуалізації [44]**

Ступінь тяжкості	ЕРХПГ		УЗД/КТ
Норма	Нормальні головна та бокові протоки		Нормальні розміри і форма залози, гомогенна паренхіма, ширина головної протоки менше 2 мм
Сумнівний ХП	Головна протока нормальна; менше 3-х змінених бокових проток	Наявність лише одної патологічної ознаки	Головна протока розширена до 2-4 мм Помірне збільшення залози (не більше, ніж у 2 рази) Неоднорідна паренхіма
Легка	Головна протока нормальна, 3 та більше бокових проток змінені	Наявність лише одної патологічної ознаки	Ширина головної протоки від 2 до 4 мм Нерівномірна ширина проток

Помірна	Змінена головна протока та її відгалуження (більше 3-х)	2 і більше патологічні ознаки	Помірне збільшення залози в розмірі (не більше, ніж у 2 рази) Неоднорідність паренхіми з ділянками підвищеної та зниженої ехогенності Порожнини (менше 10 мм) Підвищення ехогенності стінки і нерівномірний просвіт головної протоки Нерівний контур залози за рахунок її локальних збільшень
Тяжка	Великі порожнини (більше 10 мм) Внутрішньопроотокові кальцинати Обструкція та стриктури проток Суттєве розширення або нерівномірність головної протоки	Одна і більше патологічних ознак	Великі порожнини (більше 10 мм) Вогнища панкреонекроза Внутрішньопроотокові і кальцинати Дефекти наповнення проток (КТ із внутрішньовенним контрастуванням. Обструкція проток (ширина більше 4 мм) Нерівномірність головної протоки Значне збільшення залози в розмірах (більше, ніж в 2 рази) Зміни суміжних органів

\* Спадкові чинники ризику ХП:



Спадковий панкреатит - панкреатит, що не має інших етіологічних чинників, крім вказаних вище мутацій в гені катіонного трипсиногену (PRSS1), у гені інгі- бітору серинових протеаз Казаля (SPINK1), у гені трансмембранного регулятора кістозного фіброзу (CFTR). Панкреатит розвивається у тих членів сім'ї, які успадковують генну мутацію за аутосомно-домінантним типом.

Сімейний панкреатит - панкреатит будь-якої етіології, який в даній родині виникає з більш високою частотою, ніж в популяції. Сімейний панкреатит з високою імовірністю, але не обов'язково, викликаний генетичним дефектом.

Ідіопатичний панкреатит - ізольовані випадки панкреатиту, коли виключені всі можливі причини захворювання. Ідіопатичний ХП поділяють на панкреатит з ранніми і пізніми проявами. В розділ спадкових факторів внесений також тропічний панкреатит, оскільки ідентифіковані генетичні фактори ризику його розвитку.

### **Діагностичні критерії ХП (M-ANNHEIM) [56]:**

**“Визначення” ХП** передбачає один або декілька з наступних критеріїв:

- Кальцифікація ПЗ
- Помірні або тяжкі зміни проток ПЗ (за Кембриджською класифікацією)
- Виражена постійна екзокринна недостатність ПЗ (наприклад, стеаторея, яка значно зменшується при вживанні ферментних препаратів)

- Типова для ХП гістологічна картина

**“Імовірний” ХП** – один або декілька з наступних критеріїв:

- Легкі зміни проток (за Кембриджською класифікацією)
- Псевдокіста(и) – постійно існуюча або рецидивуюча
- Патологічні результати функціональних тестів (показники фекальної еластази-1, секретинового тесту, секретин-панкреозимінового тесту)
- Ендокринна недостатність (наприклад, патологічні результати тесту толерантності до глюкози)

**“Пограничний” ХП** – це ХП з типовою клінічною картиною панкреатиту, але при відсутності критеріїв “імовірного” та “визначеного” ХП. Ця форма підозрюється при розвитку першого епізоду ГП у випадку наявності або відсутності наступних факторів:

- Спадковий анамнез захворювань ПЗ (наприклад, інші члени родини також хворіли на рак ПЗ, ГП)

- Мають місце фактори ризику M-ANNHEIM

**Алкогольний панкреатит** – додатково до критеріїв “визначеного”, “імовірного” або “пограничного” ХП потребує наявності одного з наступних факторів:

- Надмірне велике вживання алкоголю в анамнезі (для чоловіків більше 80 г/день протягом декількох років; для жінок дещо менші дози)

- Надмірне вживання алкоголю в анамнезі (20-80 г/день протягом декількох років)

- Помірне вживання алкоголю в анамнезі (менше 20 г/день протягом декількох років) [56].

### **Клінічні синдроми [53]:**

**Больовий синдром** – біль в епігастральній ділянці та/або в лівому підребер’ї, іноді в правому підребер’ї. Біль посилюється через 15-25 хвилин після прийому їжі, особливо жирної, гострої, прийому алкоголю [72]. Оперізуючий» біль при ХП має характерну ірадіацію вліво та доверху, за типом «повного поясу», «лівого або правого «напівпоясу» [41]. Біль може бути періодичним та зменшується при прикладанні холоду на ліве підребер’я, голодуванні. У 20 % хворих на ХП біль може бути відсутній [21]. Біль може з’явитися на ранніх стадіях ХП, коли функціональні і структурні порушення ПЗ, які можна виявити, ще не розвилися [41]. При пальпації визначаються болючі зони: Шофара, Губергріца-Скульського, точки Дежардена, Губергріца, Мейо-Робсона [59]. При огляді може виявлятися жовтяниця, спричинена супутнім захворюванням печінки або механічною обструкцією жовчних протоків ззовні печінки масою

голівки ПЗ, псевдокістою; підшкірні геморагії, малі ангіоми, особливо на передній черевній стінці [72].

**Диспепсичний синдром** (панкреатична диспепсія). Нудота, блювання, що не приносить полегшення, метеоризм, відрижка тощо [53].

**Екзокринна панкреатична недостатність** є результатом пошкодження ациноцитів з недостатнім виробленням ферментів травлення та виникає при знищенні 90 % функціональної екзокринної тканини підшлункової залози [59]. Клінічними проявами є синдром мальдигестії та мальабсорбції. Кашкоподібне випорожнення 2-3 рази на добу, «велике панкреатичне випорожнення» (об'ємне, смердюче, сіруватого кольору з блискучою поверхнею – жирне), лієнтерея (макроскопічно видимі залишки неперетравленої їжі в калі) [21]. Втрата маси тіла, прояви гіповітамінозу (особливо А, D, E, K) [72].

**Ендокринна панкреатична недостатність** є результатом пошкодження ендокринної тканини ПЗ (острівці Лангерганса) з недостатнім виробленням інсуліну, що спричиняє непереносимість глюкози та цукровий діабет [72].

Екзокринна та ендокринна недостатність формується у 40-50 % пацієнтів з алкогольним ХП через 8-20 років після виявлення хвороби. Зазвичай тривалість життя скорочується до 10-20 років [41].

**Виявлення підшлункової залози** методом пальпації (пальпується у вигляді горизонтального тяжа на 4-5 см вище пупка на 2-3 см вище великої кривизни шлунка) [41].

До плану обстеження необхідно включати наступні **лабораторні методи дослідження [53]**: загальний аналіз крові (збільшена ШОЕ, лейкоцитоз, зсув нейтрофільної формули вліво), загальний аналіз сечі (при псевдотуморозному варіанті – білірубінурія, підвищення рівня панкреатичної амілази, еластази, трипсиногену [59]; біохімічне дослідження крові (підвищення рівня панкреатичної амілази, еластази; визначення вмісту глюкози, глікозильованого гемоглобіну, АСТ, АЛТ, лужної фосфатази, ліпази; копроскопія (стеаторея, креаторея, амілорея, неперетравлена клітковина); оцінка рівня фекальної еластази-1 для діагностики екзокринної недостатності.

Мальнутріцію діагностують при наявності ІМТ менше 18,5 кг/м<sup>2</sup> або нез'ясоване зниження маси тіла (>10% незалежно від часу або >5% за три місяці) [21]. Також для оцінки зовнішньо секреторної функції використовують дихальний тест із тригліцеридом <sup>13</sup>C, визначення рівня жиророзчинних вітамінів, а саме вітаміну D, який є раннім маркером мальнутриції, преальбуміну [21 ;72].

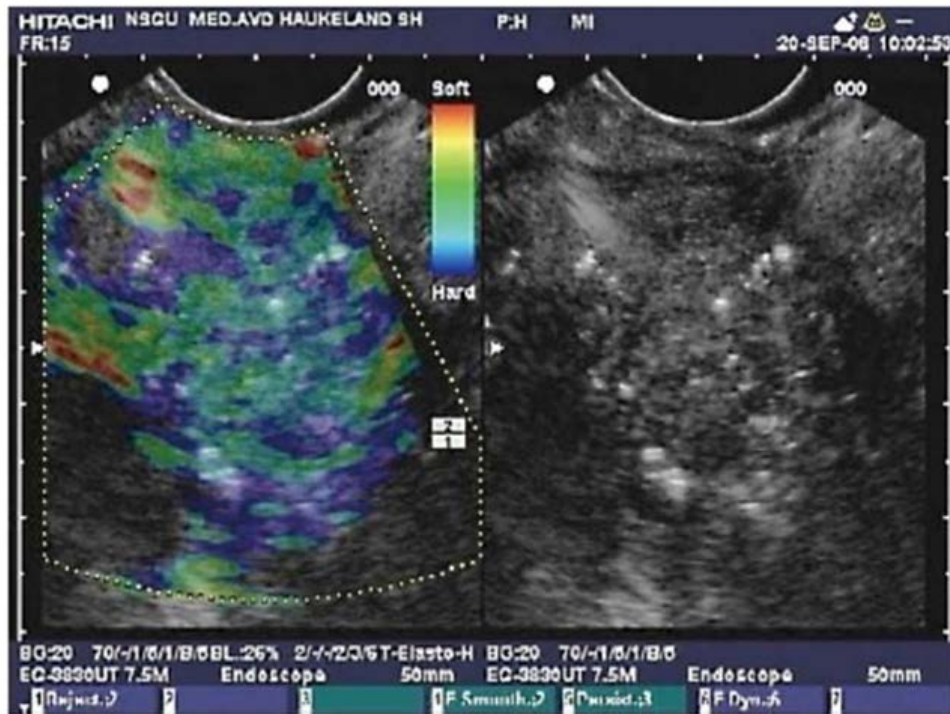
Інструментальні методи дослідження [21]: ЕКГ для виключення серцевої патології; УЗД підшлункової залози (неоднорідність структури підшлункової залози з ділянками підвищеної ехогенності, кальциноз залози, розширення вірсунгової протоки, збільшення, ущільнення головки підшлункової залози (псевдотуморозний), нерівний контур, збільшення розмірів підшлункової залози, набряк, тощо) (рис. 28, 29); ВЕ з оглядом ретробульбарного відділу 12-палої кишки.

КТ, МРТ є кращими неендоскопічним методом візуалізації для діагностики ХП та виявлення локалізації кальцифікації підшлункової залози [59]. Як і УЗД, КТ (рис. 30) більш інформативна для діагностики ХП у пізніх стадіях [72].

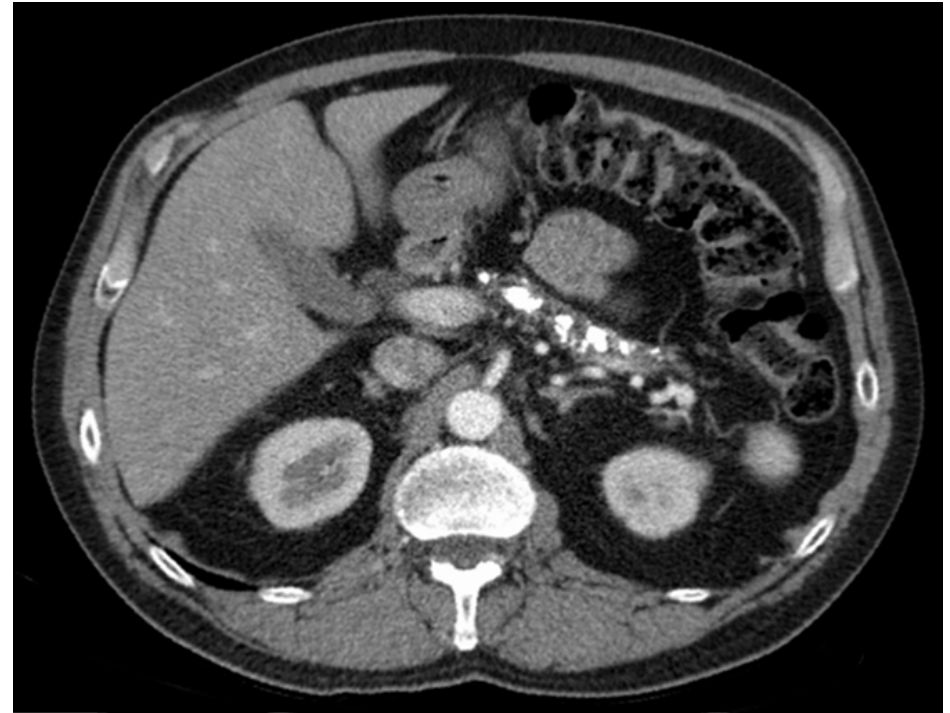
Магнітно-резонансна томографія (МРТ) є більш чутливим методом у виявленні ранніх стадій ХП, коли можна спостерігати зміни сигналу перед появою морфологічних змін (рис. 31, 32). [59].

Магнітно-резонансна холангіопанкреатографія (МРХПГ) дає відмінну візуалізацію жовчних протоків та ідшлункової залози, і є більш надійним методом візуалізації, як і ЕндоУЗД (рис. 33) [21].

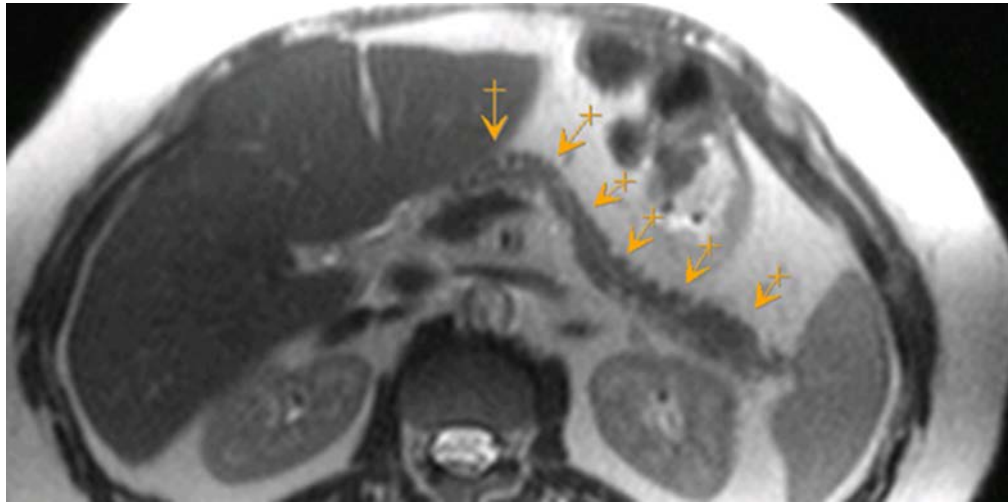
Ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія (дозволяє візуалізувати нерівномірне розширення вірсунгової протоки, деформація контура, конкременти в протоці, неоднорідність контрастування сегментів залози, порушення випорожнення головної протоки) призначається при недостатній інформативності всіх вищеперерахованих інструментальних методів обстеження, коли діагноз ХП не може бути встановлено за допомогою неінвазивних та менш інвазивних методів дослідження [53].



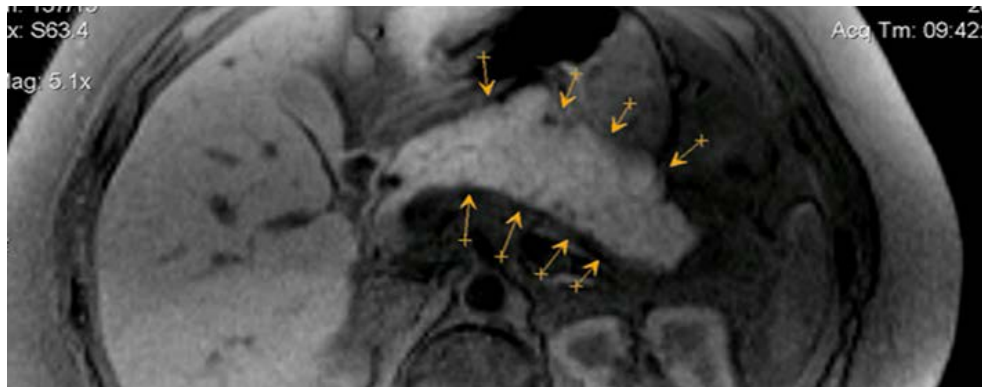
*Рис. 28. Ендоскопічне УЗД з еластографією хронічного панкреатиту. Ендоскопічне УЗД в В-режимі (праворуч) і еластограма з накладенням УЗД (зліва). На цьому зображенні головка підшлункової залози, в паренхімі видно гіперехогенні вогнища і нитки, а також неоднорідну ехогенність, які є ознаками хронічного панкреатиту. Еластограма показує переважно синій колір, що позначає більш тверді тканини, і зелений колір, який представляє проміжну твердість у вигляді сот в порівнянні з тканиною підшлункової залози*



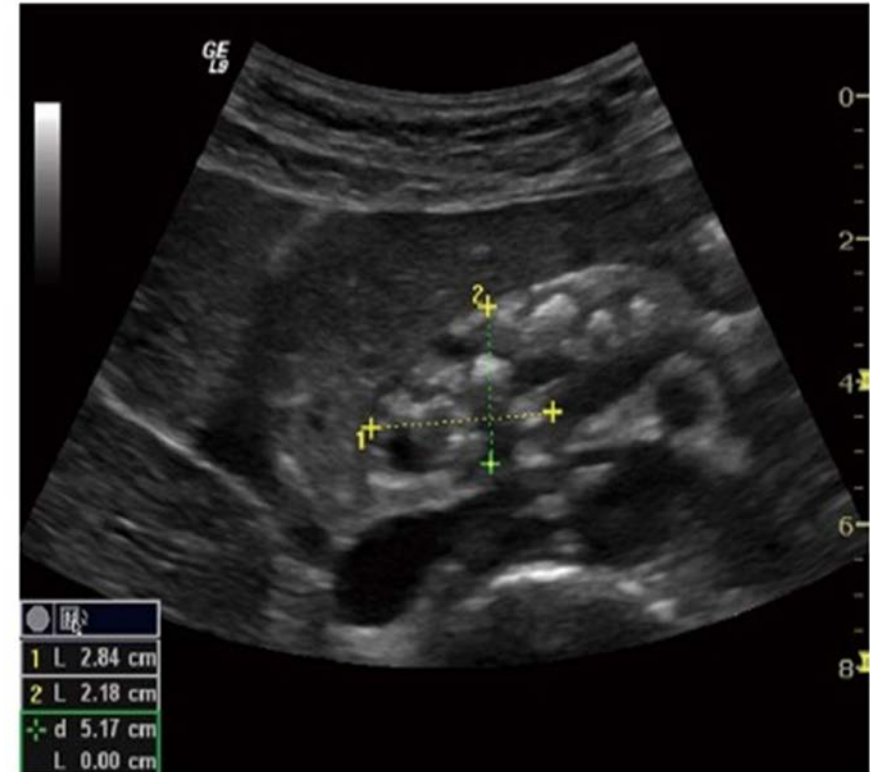
*Рис. 29. Хронічний панкреатит. Класичні ознаки прогресуючого хронічного панкреатиту: дилатація магістральних проток підшлункової залози в атрофічному органі з різкими нерегулярними контурами, кальцифікації і дрібні кісти. Головка підшлункової залози окреслена*



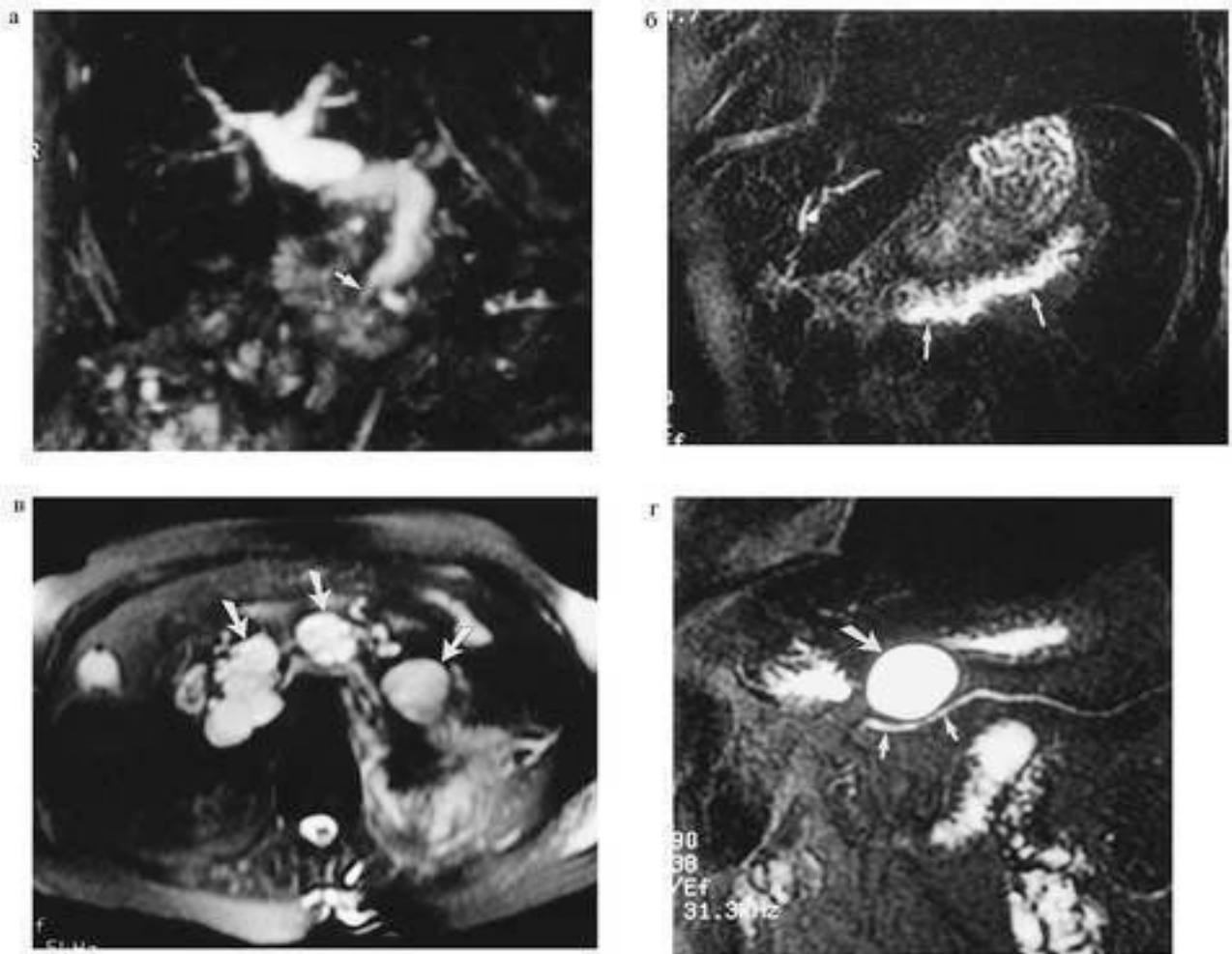
*Рисунок 30. Знімок КТ в аксіальній проекції демонструє кальцифікати в підшлунковій залозі у пацієнта з хронічним панкреатитом*



*Рис. 31. МРТ картина атрофічних змін підшлункової залози при хронічному панкреатиті*



*Рис. 32. Псевдотуморозний хронічний панкреатит*



*Рис. 33. Магнітно-резонансна холангіопанкреатографія. Непухлинна патологія підшлункової залози: а - доброякісна стриктура в області фатерова соска з розвитком вторинного обструктивного панкреатиту (стриктура показана стрілкою); б - специфічні протокові зміни при хронічному панкреатиті - розширення з іррегулярністю головної панкреатичної протоки і бічних гілок (показано стрілками); в - множинні псевдокісти підшлункової залози у хворой з алкогольним хронічним панкреатитом (показані стрілками); г - солітарна псевдокіста підшлункової залози великих розмірів (велика стрілка), що зміщує головну панкреатичну протоку вниз (маленькі стрілки).*

## Лікування

### Немедикаментозне лікування

- Пожиттєва відмова від алкоголю та тютюну [41]
- Дієта з виключенням продуктів, що стимулюють панкреатичну секрецію; значного зменшення жирів не потрібно (до  $\approx 100$  г/добу, з них рослинних – 25-30 г/добу), часте дробове харчування (4–5 раз на добу), невеликими висококалорійними порціями [21; 65]. При

екзокринній недостатності додатково зменшують свіжі овочі та фрукти, холодні блюда, збільшують вміст білку у раціоні. Збагачення їжі антиоксидантами (вітаміни А, С, Е, селен, метіонін) сприяє зменшенню больового синдрому

### **Медикаментозне лікування**

Етіотропне лікування можливо при вторинних ХП, що розвилися внаслідок інших захворювань, наприклад, лікування пептичних виразок [60].

Симптоматичне лікування больового синдрому [21].

Ненаркотичні анальгетики (метамізол натрію), при відсутності протипоказань – НПЗП (парацетамол, ібупрофен). При сильному, стійкому болю – наркотичні анальгетики короткими курсами (трамадол) [8].

При дисфункції сфінктера Одді обов'язковим є використання спазмолітиків (мебеверин, дротаверин, папаверин) [41].

Для зниження стимуляції зовнішньої секреції («функціонального спокою») підшлункової залози призначаються інгібітори протонної помпи (ІПП) в стандартній дозі 2 рази на добу, [41].

За наявності симптомів зовнішньосекреторної недостатності призначаються пероральна ензимотерапія: панкреатин у вигляді мінімікросфер або мікросфер з ентеророзчинним покриттям перед їжею по 40000–50000 ОД ліпази на основний прийом їжі та 20000–25000 ОД ліпази на додатковий прийом їжі [21; 61]. Корекція вітамінної недостатності (при синдромі мальабсорбції): вітаміни (монопрепарати та комбіновані): менадіон/фітоменадіон, ретинол, ергокальциферол, токоферол, полівітамінні комплекси [44].

При ускладненому перебігу ХП призначають кровозамінники. З метою детоксикації проводиться інфузійна терапія: електроліти у комбінації з іншими препаратами (сорбітом, натрію лактат, натрію хлорид, кальцію хлорид, калію хлорид, магнію хлорид); білкові фракції крові: 10% розчин альбуміну, 5–10% розчин глюкози [72].

При необхідності зниження ризику або лікування бактеріальних ускладнень ХП призначаються антибактеріальні лікарські засоби, які



застосовуються для лікування інфекцій ШКТ, з урахуванням виду можливого збудника, що призводить до запалення підшлункової залози: карбапенеми, фторхінолони, цефалоспорины III-IV поколінь, похідні нітроїмідазолу [72].

Хірургічне/ендоскопічне лікування розглядається при неефективності медикаментозного лікування та за наявності ускладнень [44 ; 21].

#### **Показання до ендоскопічного лікування [72]:**

- здавлення холедоху збільшеною головкою ПЗ з розвитком холестазу (дистальний холедохостеноз)
- біль, який асоціюється з розширенням головної панкреатичної протоки
- папілостеноз, стриктури препапілярного відділу, множинні та одиночні камені вірсунгової протоки
- нориці ПЗ, що виходять з дистальних відділів головної панкреатичної протоки
- кісти та псевдокісти ПЗ.

#### **Показання до оперативного лікування [72]:**

- кальциноз ПЗ і камені проток з вираженим больовим синдромом;
- обструктивний ХП – при неможливості ендоскопічної декомпресії;
- обтураційна жовтяниця за рахунок стиснення холедоха;
- дуоденостеноз;
- підпечінкова портальна гіпертензія;
- кісти більше 6 см в діаметрі або нориці ПЗ, що не виліковуються консервативно протягом 3 місяців;
- вторинний ХП, пов'язаний з ЖКХ, виразкою, що пенетрує, дуоденостазом, абдомінальним ішемічним синдромом;
- неефективність консервативної терапії, стійкого больового синдрому;
- наявність злякисного новоутворення;
- бактеріально-гнійні ускладнення при неефективності

малоінвазивних втручань та медикаментозного лікування;

- парафатеральні дивертикули
- Середня тривалість стаціонарного лікування – 2-4 тижні [72].

**Критеріями ефективності лікування** є купування (пригнічення) активного запалення в тканині ПЗ, купування (зменшення) больового синдрому та інших клінічних проявів ХП, відновлення зовнішньо- та внутрішньосекреторної функції підшлункової залози [44].

**Реабілітація:** Дієта №5п з виключенням продуктів, що стимулюють панкреатичну секрецію, зменшення животних жирів (40–60 г на добу), часте дробове харчування (4–5 раз на добу) [44]. При ЗСН ПЗ — додатково зменшують свіжі овочі та фрукти, холодні блюда, збільшують вміст білку у раціоні. Збагачення їжі антиоксидантами (вітаміни А, С, Е, селен, метіонін) сприяє зменшенню больового синдрому [41]. При біліарному ХП — холецистектомія у випадку ЖКХ, лікування холециститу. При помірній та важкій ЗСН ПЗ — постійний прийом ферментів, доза залежить від важкості ЗСН [41]. При легкій ЗСН ПЗ - прийом ферментів «за вимогою». При панкреатогенному цукровому діабеті — дієта з виключенням вуглеводів, що легко засвоюються та інсулінотерапія [41].

### **Тестові завдання для самоконтролю**

1. Чоловік 49 років скаржиться на рідкі випорожнення жовтого кольору, з жирним блиском до 6-7 разів на день, періодичні болі в епігастрії. Діарея вперше з'явилась близько місяця тому, схуд на 10 кг. Протягом останніх 15 років споживає 1л пива щоденно. При огляді - помірна болючість в епігастрії та лівому підребер'ї. Який метод обстеження ви призначите для верифікації діагнозу?

- А. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини
- В. Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини
- С. Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія
- Д. Верхня ендоскопія
- Е. Дихальний водневий тест

2. Хворий 62 років. Протягом 10 років турбують періодичні болі в лівому підребер'ї з іррадіацією в спину, у зв'язку з чим був змушений

дотримувати суворої дієти з обмеженням жирних, смажених, гострих, копчених страв. В останні 1,5 року відзначає приєднання здуття живота, почастішання випорожнень до 2- 3 разів у добу. Випорожнення рясні, смердючі, з блискучою поверхнею та залишками неперетравленої їжі. Зміна симптоматики у хворого обумовлена:

- A. Екзокринною недостатністю підшлункової залози
- B. Ендокринною недостатністю підшлункової залози
- C. Холестатичним синдромом
- D. Синдромом подразненого кишечника
- E. Вторинною ентеропатією

3. Чоловік 56 років страждає на хронічний панкреатит з вираженим порушенням зовнішньосекреторної функції. Після вживання жирної, гострої їжі, алкоголю з'являється "масний" кал. Зниження продукції якого фактору є найбільш вірогідною причиною стеатореї?

- A. Амілази
- B. Трипсину
- C. Кислотності шлункового соку
- D. Ліпази
- E. Лужної фосфатази

4. Хворий 45 років, скаржиться на біль в надчеревній ділянці, лівому підребер'ї, що супроводжується багаторазовим блюванням без полегшення, здуття живота, проноси, схуднення. Хворіє протягом 5 років. Об'єктивно: язик вологий, обкладений білим нашаруванням біля кореня. При пальпації живота відзначається помірний біль в надчеревній ділянці і точці Мейо -Робсона. Печінка на 1 см виступає з-під краю реберної дуги, неболюча. Селезінка не пальпується. Про яке захворювання слід думати в першу чергу?

- A. Хронічний холецистит
- B. Хронічний атрофічний гастрит
- C. Пептична виразка
- D. Хронічний панкреатит
- E. Глютенова ентеропатія

5. Хронічний панкреатит – це захворювання підшлункової залози, при якому рецидивуюче запалення призводить до заміщення паренхіми залози:

- A. Ретикулярною сполучною тканиною
- B. Фіброзною сполучною тканиною
- C. Жировою сполучною тканиною
- D. Пігментною сполучною тканиною
- E. Слизовою сполучною тканиною

6. Який фактор є найпоширенішим фактором ризику розвитку хронічного панкреатиту?

- A. Куріння
- B. Аутоімунні процеси
- C. Зловживання алкоголем
- D. Гіперпаратиреоз
- E. Холецистолітиаз

7. З наведених порушень оберіть вірогідний критерій визначення важкої зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при хронічному панкреатиті.

- A. Амілорея
- B. Креаторея
- C. Лієнтерія
- D. Стеаторея
- E. Зниження секреції бікарбонатів

8. Який клінічний прояв притаманний алкогольній етіології хронічного панкреатиту?

- A. Ксантоми
- B. Почервоніння обличчя з ціанотичним відтінком
- C. Стеаторея
- D. Жовто-ціанотичні плями в ділянці пупка
- E. Ціанотичні плями в ділянці фланків живота

9. Яку назву має точка, яка розташована на 6 см вище пупка на лінії, що з'єднує його з правою пахвовою ділянкою, і має підвищену чутливість у разі ураження голівки підшлункової залози?

- A. Дежардена

- В. Мейо-Робсона
- С. Шоффара
- Д. Воскресенського
- Е. Мюссі-Георгієвського

10. Який візуалізаційний метод дослідження є найбільш інформативним для виявлення кальцифікатів підшлункової залози?

- А. Магнітно-резонансна томографія
- В. Ультразвукове дослідження
- С. Комп'ютерна томографія
- Д. Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія
- Е. Еластографія

**Еталони відповідей:** 1 – В, 2 – А, 3 – D, 4 – D, 5 – В, 6 – С, 7 – D, 8 – В, 9 – А, 10 – С

### **Рекомендована література**

#### **Основна**

1. Внутрішні хвороби: підручник у 2ч. Ч.1. Розділи 1-8/ Л.В.Глушко, С.В.Федоров, І.М.Скрипнік та ін.; за ред. проф. Л.В.Глушка.- К.: ВСВ «Медицина», 2019.-680с.

2. Передерій В. Г., Ткач С. М. Основи внутрішньої медицини: підруч. для студ. ВНЗ IV р. а. Т. 1. Захворювання органів дихання. Захворювання органів травлення. Захворювання системи крові і кровотворних органів. Захворювання ендокринної системи. Вінниця, 2018. 636 с.

3. Свінціцький А.С., Гаєвські П. Внутрішні хвороби. Підручник, заснований на принципах доказової медицини 2018/19: підручник. Польща, Краків, 2018. 1632 с.

4. Пропедевтика внутрішньої медицини: підручник (ВНЗ III—IV р. а.) / за ред. О.Г. Яворського. — 4-е вид., випр. і допов. К., 2016. — 552 с.

5. Сиволап. В.Д., Каленський В.Х. Фізіотерапія. – Підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів. – Запоріжжя. – 2016. – 172 с.

6. Гастроентерологія. Підручник: У 2 Т. – Т.1 / за ред. проф Н.В Харченко., О.Я. Бабака. – Кіровоград: Поліум, 2016. – 488 с.

7. Гастроентерологія. Підручник: У 2 Т. – Т.2 / за ред. проф Н.В Харченко., О.Я. Бабака. – Кіровоград: Поліум, 2017. – 432 с.

### **Додаткова**

1. Дифференціальна діагностика в гастроентерології (от симптома и синдрома к диагнозу и лечению) : практическое руководство / Н. Б. Губергриц, К. Ю. Линеvская, Н. В. Беvлева. - Киев : Труш Е.Н., 2018. - 624 с. : ил., табл. - Библиогр.: в конце глав. - Прил. с. 1-38 (в конце кн.).

2. Класифікації захворювань органів травлення: довідник / за редакцією Н.В. Харченко / О.Я. Бабак, О.А. Голубовська, Н.Б. Губергриц, А.Е. Дорофєєв, Т.Д. Зв'ягінцева, І.М. Скрипник, С.М. Ткач, Г.Д. Фадєєнко, Н.В. Харченко, М.Б. Щербиніна – Кіровоград: ПП «Поліум» 2015. – 54с.

3. Наказ МОЗ України від 10.09.2014 р. № 638 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті». Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічний панкреатит». Адаптована клінічна настанова «Хронічний панкреатит»  
[http://www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/2014\\_638\\_hronPankr/2014\\_638\\_YKPMO\\_HP.doc](http://www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/2014_638_hronPankr/2014_638_YKPMO_HP.doc)

4. European evidencebased guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) / United European Gastroenterology Journal.- 2017.- Vol. 5(2).- P. 153–199; PMID 28344786  
<http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2050640616684695>

## ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ

Актуальність проблеми хронічних гепатитів (ХГ) обумовлена їх широкою поширеністю у світі та прогресуючим перебігом з формуванням у частини пацієнтів циротичної трансформації печінки.

Вірус гепатиту С (ВГС) та вірус гепатиту В (ВГВ) є основними причинами хронічного захворювання печінки. За інформацією ВООЗ біля 130-150 млн людей у світі мають хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) та приблизно у 240 млн осіб виявлене хронічне інфікування ВГВ [47]. Основними життєзагрожуючими ускладненнями ХВГС та хронічний вірусний гепатиту В (ХВГВ) є розвиток цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. У 2015 р., за оцінками ВООЗ, хронічні вірусні гепатити В і С стали причиною 1,34 млн смертей у світі. У 2017 р. ВГВ посів перше місце серед причин смерті у пацієнтів з патологією печінки – від ускладнень ХВГВ померло близько 1 млн людей у світі [48]. Згідно з наявними прогнозами ВООЗ число людей, що мають ХВГВ, у найближчі 40-50 років буде зберігатися на існуючому високому рівні; при цьому в період з 2015 по 2030 рік від цієї хвороби помруть 20 мільйонів людей. Загальна кількість пацієнтів з ХВГС в даний час збільшується, незважаючи на наявність ефективних методів лікування [50].

Алкоголь посідає третє місце серед причин смертності у молодих осіб після тютюнопаління та артеріальної гіпертензії та друге місце серед причин трансплантації печінки в Європі. За інформацією ВООЗ алкогольна хвороба печінки (АХП) щорічно стає причиною біля 3,3 млн смертей та інвалідизації 22,2 млн осіб у світі [13]. В Україні смертність внаслідок АХП посідає друге місце в структурі причин смерті від хвороб органів травлення [64].

Вищенаведені дані обумовлюють важливість та актуальність вивчення етіології, ключових ланок патогенезу, типових та атипичних клінічних проявів, стандартів діагностики ХГ з метою оптимізації лікарської тактики налаштованої на раннє виявлення та адекватне лікування хворих на ХГ.

**Хронічний гепатит** - це хронічне дифузне поліетіологічне запальне захворювання печінки з наявністю фіброзу різного ступеню виразності та переважно збереженою дольковою структурою печінки, що триває протягом 6 місяців без поліпшення стану хворого [72].

### **Класифікація хронічних гепатитів**

**За етіологією і патогенезом [56]:**

- Хронічний вірусний гепатит В
- Хронічний вірусний гепатит D
- Хронічний вірусний гепатит С
- Невизначений хронічний вірусний гепатит
- Аутоімунний гепатит (тип 1, тип 2, тип 3)
- Медикаментозно-індукований хронічний гепатит
- Хронічний токсичний гепатит
- Хронічний алкогольний гепатит
- Хронічний криптогенний гепатит

### **Основні клінічні і лабораторні синдроми у хворих на ХГ**

Клінічна картина при ХГ залежить від етіології захворювання та активності запалення. Вона обумовлена функціональними та структурними змінами в печінці, що відображується порушеннями обмінних та метаболічних процесів в організмі і проявляється рядом синдромів [49].

**Астенічний синдром** Клінічні прояви астенії часто є першими ознаками ХГ [72] - стійка немотивована загальна слабкість, різко виражена втомлюваність, знижена працездатність, зниження ініціативи, втрата ваги, зміни настрою (пригнічений настрій, депресія або роздратованість).

**Диспептичний синдром.** Найчастіше у пацієнтів відмічаються сухість і гіркота в роті. Також спостерігаються періодична нудота, інколи блювота, відрижка, здуття живота, відчуття важкості в епігастральній ділянці. які посилюється після прийому жирної їжі, періодична, печінковий запах з роту, зниження апетиту, закрепи, метеоризм [49].

**Больовий синдром.** Біль тупого характеру або відчуття важкості в правому підребр'ї та епігастрії з можливою іррадіацією у поперек.



Частіше спостерігається після прийому їжі, може посилюватися після фізичного навантаження [72]. Постійні тривалі болі пов'язані з реакцією глісонової капсули внаслідок гепатомегалії. При пальпації відмічається помірна болючість в правому підребер'ї та епігастральній ділянці [72].

Жовтяниця. Жовтий/жовтушний колір склер, слизових оболонок та шкіри, викликаний білірубіну в шкірі та слизових оболонках внаслідок гіпербілірубінемії [75]. Візуально жовтяниця з'являється при гіпербілірубінемії понад 30-35 мкмоль/л [57]. В залежності від патогенетичного варіанту жовтяниця може супроводжуватися свербінням шкіри, потемнінням сечі, знебарвленням калу. У хворих на ХГ частіше зустрічається печінкова (паренхіматозна) та позапечінкова (механічна) жовтяниця [49].

Синдром «малої печінкової недостатності». Розширення (1-10 мм) дрібних артеріальних судин - судинні зірочки (телеангіоетазії, "павучки"), які зникають при натисненні [49]. Типовою локалізацією є обличчя, шия, верхня частина грудної клітки (зона «декольте»), плечі і передпліччя (рис. 34).

Печінкові долоні (пальмарна еритема) – симетричне яскраво-червоне забарвлення долоней у ділянці тенара, гіпотенара [46], подушечок пальців рук (рис. 35). Іноді може виникати на ступнях.



*Рисунок 34. Телеангіоетазії у пацієнта (Герасун О.Б., 2015)*



*Рисунок 35. Пальмарна еритема (Абрагамович М.О., 2013)*

Причиною розвитку цього симптому є порушення мікроциркуляції внаслідок гормональних розладів (надлишок естрогенів [72] в крові внаслідок порушення їх інактивації у печінці).

«Печінковий язик» - яскравого червоного кольору (малиновий), згладжені сосочків язика до рівня «лакованої» поверхні. Червоне забарвлення зумовлене стоншенням слизової оболонки, варикозним розширенням судин внаслідок гіперестрогенемії [49].

Геморагічний синдром при ХГ має петехіально-екхімозний характер. Основними патофізіологічними механізмами є порушення синтезу факторів згортання крові і тромбоцитопенія. Спостерігаються кровотечі з носа і ясен, еритематозні та петехіальні висипи на шкірі, менорагії, підшкірні гематоми після ін'єкцій, кривава блювота, мелена [49]. Також у хворих з ГВГС може розвиватися геморагічний васкуліт з симетричними папульозними геморагічними висипаннями на передній поверхні гомілок (рис. 36). Його виникнення обумовлено змішаною кріоглобулінемією - відкладанням кріоглобулінвмісних імунних комплексів в дрібних судинах [46].

Синдром холестазу. При ХГ розвивається внутрішньопечінковий холестаз, який пов'язаний з порушенням утворення та транспорту жовчі в гепатоцитах та/або пошкодженням жовчних протоків. Традиційними ознаками є свербіж шкіри та розчухи або екскоріації у пацієнтів [46]. Причиною свербіжу є зростання концентрації жовчних кислот та відкладання їх у шкірі [46]. Також свербіж шкіри може бути обумовлений речовинами (пруритогенами), що синтезуються в патологічно зміненій печінці при порушенні екскреції жовчі [57]. При ХГ у більшості випадків наявність свербіжу збігається з появою жовтяниці [49].

Появу ксантоми пов'язують з гіперхолестеринемією, яка також частіше є результатом холестатазу. Ксантоми (рис. 37) представляють собою жовто-коричневі, помаранчеві або рожеві плями (пласкі ксантоми), папули (еруптивні ксантоми), вузли (горбкуваті ксантоми) або інфільтрати (сухожильні ксантоми), що розташовані на кистях рук [46], ліктях, колінах, повіках (в цьому випадку утворення називають ксантелазмами).



*Рисунок 36. Геморагічний васкуліт у пацієнта з ХВГС (Герасун О.Б., 2015)*



*Рисунок 37. Ксантоми (Герасун О.Б., 2015)*

Синдром гепатомегалії – край печінки виступає більше, ніж на 2 см з-під правого підребер'я, збільшується зона печінкової тупості (в нормі до 12 см у жінок і до 15 см у чоловіків) [75]. Поверхня печінки як правило гладка, має щільну консистенцію, неболюча або помірно болюча при пальпації [72].

Синдром портальної гіпертензії. Розвивається при високій активності ХГ, АХП. Характеризується збільшенням живота, метеоризмом, спленомегалією, асцитом. Проявами портосистемного колатерального кровообігу є розширення вен на передній черевній стінці і бокових поверхнях живота [49], «голова медузи» (звивисті розширені навколопупкові вени).

Синдром лімфаденопатії. Неболючі збільшені регіонарні лімфатичні вузли, що є ознакою активності патологічного процесу і обумовлено системною ретикулоплазмоцитарною реакцією [72].

Синдром інтоксикації. В більшості випадків у хворих спостерігається субфебрильна температура, а при важких формах ХГ можлива лихоманка до 38-40 [60]. Обумовлена вірусемією, вторинною бактеріемією, поступленням токсичних продуктів вірусів та бактерій в кров внаслідок некрозу гепатоцитів, кишкової ендотоксемії, пов'язаної з дисбактеріозом кишечника [72] та зниженою фагоцитарною функцією печінки.

Синдром артралгій. Болі в суглобах тривалий чи переміжний без їх припухлості та деформації. Здебільшого вражаються великі

суглоби (променево-зап'ясткові, колінні, ліктьові та гомілковостопні) [72]. Частіше зустрічається при ХГ вірусної етіології. Механізм виникнення обумовлений змішаною кріоглобулінемією, що пов'язана з лімфотропністю ВГВ та ВГС та є наслідком клональної В-лімфоцитарної інфільтрації [49].

Також при у частини пацієнтів з ХВГС кріоглобулінемія можуть спостерігатися міалгії та міозити в поєднанні з артралгіями [49].

Синдром ендокринних розладів. Надзвичайно різноманітний і, як правило, супроводжує важкі форми ХГ [72]. Відмічається атрофія яєчок, гінекомастія, зменшення оволосіння на тулубі, в пахвових ділянках, на лобку в чоловіків. У жінок – аменорея, порушення менструального циклу, безпліддя. Обумовлений порушенням метаболізму гормонів: зменшення рівня тестостерону з підвищеним співвідношенням естрогенів до вільного тестостерону.

Синдром печінкової недостатності (печінково-клітинна недостатність та портально-печінкова недостатність) або гепатаргія - характеризується розвитком жовтяниці, печінкової енцефалопатії і порушенням гемостазу [75 Розвивається при тяжкому перебігу ХГ [28].

### **Лабораторні синдроми**

Цитолітичний синдром (синдром цитолізу, порушення цілісності гепатоцитів) - неспецифічна реакція клітин печінки на дію пошкоджуючих факторів [57] Характеризується підвищенням в плазмі крові активності індикаторних ферментів - аланін амінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ) та її фракції - ЛДГ5;  $\gamma$ -глутамілтранспептідази(ГГПТ), глутаматдегідрогенази, альдолази та ін. В основі синдрому лежить порушення проникності мембран гепатоцитів та їх органел, що призводить до виходу внутрішньоклітинних ферментів в плазму крові. Іноді пошкоджуються тільки клітинні мембрани, частіше з цитоплазмою або повною деструкцією гепатоцитів [72]. Для діагностики пошкоджень печінки АЛТ вважається більш специфічною, ніж АСТ, оскільки вона переважно знаходиться в

печінці і лише в малих кількостях представлена в інших тканинах [57]. Для оцінки ступеню активності ХГ (якщо морфологічне дослідження не проводилося) використовують рівень АЛТ в сироватці крові [56]. Зростання її концентрації в крові у 3 рази порівняно з верхньою межею норми розглядається як мінімальна активність, від 3 до 10 разів — як середній ступінь активності і більше 10 разів — як високий ступінь активності [56]

Також у клінічній практиці використовують коефіцієнт де Рітіса - співвідношення активності трансаміназ у плазмі крові (в нормі співвідношення АСТ/АЛТ - 1,34). Здебільшого при захворюваннях печінки співвідношення АСТ/АЛТ < 1. У разі значного руйнування гепатоцитів (АХП, метастази в печінку, цироз), концентрація АСТ зростає за рахунок мітохондріальної фракції і коефіцієнт де Рітіса збільшується (АСТ/АЛТ > 2) [57].

Біохімічними маркерами холестази є збільшення рівня в сироватці крові ферментів - лужної фосфатази, 5-нуклеотідази, лейцинамінопептидази,  $\gamma$ - глутамілтранспептидази; та компонентів жовчі - холестерину,  $\beta$ -ліпопротеїдів, прямого (кон'югованого) білірубину [57], жовчних кислот, фосфоліпідів. У пацієнтів з печінковою недостатністю рівень холестерину знижується як наслідок порушення синтетичної функції печінки. При дослідженні сечі наявність холестази підтверджується появою жовчних пігментів і відсутністю уробіліну. У калі рівень стеркобіліну значно знижений або відсутній [72].

Синдром печінково-клітинної недостатності. Проявляється зменшенням вмісту в сироватці крові загального білка, особливо альбуміну, протромбіну, трансферину, холестерину [49], II, V, VII факторів згортання крові, холінестерази,  $\alpha$ -ліпопротеїдів, а також підвищенням білірубину. Морфологічним субстратом синдрому є виражені дистрофічні зміни гепатоцитів і/або значне зменшення функціонуючої паренхіми печінки внаслідок її некротичних змін [72].

Мезенхімально-запальний синдром. Характеризується підвищенням в крові вмісту імуноглобулінів різних класів, циркулюючих імунних комплексів, показників білково-осадових проб

(тимолова, бромсульфалеїнова), збільшенням рівня ШОЕ, С-реактивного білка, серомукоїду; появою неспецифічних антитіл до ДНК, гладком'язових волокон, мітохондрій, мікросом, печінкових ліпопротеїдів; зміною кількості і функціональної активності Т- і В-лімфоцитів [57]. Високий рівень IgA визначається при АХП. Для аутоімунного гепатиту характерні високі рівні IgG, гладком'язові антинуклеарні та мікросомальні антитіла [75].

### **Методи діагностики фіброзу печінки**

Процес фіброгенезу представляє собою надмірне накопичення компонентів позаклітинного матриксу. Основна роль в розвитку фіброзу печінки при ХГ належить активованим зірчастим клітинам печінки [72].

Розвиток фіброзу печінки характеризується:

- збільшенням продукції колагену;
- зменшенням секреції та активності тканинних металопротеаз;
- збільшення активності тканинних інгібіторів металопротеаз.

«Золотим стандартом» визначення ступеня фіброзу є пункційна біопсія печінки. Традиційною є транскутанна біопсія печінки з подальшим гістологічним дослідженням із використанням барвників (за Ван-Гізеном, з імпрегнацією ретикулінових волокон сріблом, пікрофуксином червоним і трихромом Массона) [50].

### **Гістологічна класифікація ХГ**

Для оцінки ступеня вираженості запалення, некрозу і фіброзу печінки при гістологічному дослідженні використовують напівкількісні шкали - Knodell, Metavir, Ishak.

### **Індекс гістологічної активності (ІГА) (R. G. Knodell et al., 1981)**

<b>Критерії</b>	<b>Бали</b>
Перипортальний некроз з мостоподібними некрозами або без них	0-10
Інтралобулярна дегенерація і фокальний некроз	0-4
Портальне запалення	0-4
Фіброз	0-4

## Ступінь активності хронічного гепатиту за індексом Knodell

ІГА, бали	Ступінь активності ХГ
1-3	Мінімальний
4-8	Слабкий
9-12	Помірний
13-18	виражений

## Оцінка ступеню фіброзу печінки (Metavir, 1994)

Стадія	Ступінь фіброзу	Гістологічні зміни
<b>F0</b>	Фіброз відсутній	Відсутність портального фіброзу
<b>F1</b>	Початковий фіброз	Незначний портальний фіброз без септ (відсутні порушення цитоархітекτονіки печінкових часточок)
<b>F2</b>	Помірний фіброз	Помірний портальний фіброз з окремими септами (поодинокі порушення цитоархітекτονіки печінкових часточок)
<b>F3</b>	Виражений фіброз	Значний фіброз с порто-центральною септами без ознак цирозу
<b>F4 -</b>	Цироз печінки	Цироз

## Оцінка ступеню фіброзу печінки (K.G. Ishak, 1994)

Стадія	Ступінь фіброзу	Гістологічні зміни
<b>0</b>	Фіброз відсутній	Немає фіброзу
<b>1</b>	Початковий фіброз	Фіброз кількох портальних трактів з короткими фіброзними септами або без них
<b>2</b>	Помірний фіброз	Фіброз більшості портальних трактів з короткими фіброзними септами або без них
<b>3</b>	Виражений фіброз	Фіброз більшості портальних трактів з окремими перипортальними септами (містоподібний фіброз)
<b>4</b>	Цироз печінки	Фіброз портальних трактів зі значним містоподібним фіброзом (порто-портальні або порто-центральною септи)
<b>5</b>	-	Значний містоподібний фіброз порто-портальні або порто-центральною септи) з поодинокими вузлами (ранній цироз)
<b>6</b>	-	Цироз

## Неінвазивні методи оцінки фіброзу печінки

- **APRI** - індекс співвідношення рівня АСТ в крові до концентрації тромбоцитів

- Формула для розрахунку:  $APRI = (АСТ/верхня\ межа\ норми\ для\ АСТ\ (МО/л) \times 100 / Тромбоцити\ (10^9/л))$ .

### Оцінка ступеню фіброзу печінки за індексом APRI [50].

Значення індексу	Ступінь фіброзу Metavir
<0,3	F0 – F1
0,3–1,5	Невизначений («сіра зона»)
>1,5	F3 – F4

- **FIB-4.** Індекс для оцінки фіброзу печінки на основі концентрації АСТ, АЛТ, тромбоцитів та віку.

Формула для розрахунку:  $FIB-4 = вік\ (роки) \times АСТ\ (МО/л) / тромбоцити\ (10^9/л) \times \sqrt{АЛТ\ (МО/л)}$ .

### Оцінка ступеню фіброзу печінки за індексом FIB-4 [50].

Значення індексу	Ступінь фіброзу Metavir
<1,3	F0 – F1
1,3–2,67	Невизначений («сіра зона»)
>2,67	F3 – F4

**FibroTest** (FibroSure) Комерційний тест біомаркерів, який використовує результати шести маркерів крові для оцінки фіброзу печінки [50].

- **Індекс NFS** (Non-alcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score). Високочутливий індекс для оцінки вираженості фіброзу при НАЖХП. Формула для розрахунку:  $-1,675 + (0,037 \times вік\ [роки]) + (0,094 \times індекс\ маси\ тіла\ [кг/м^2]) + (1,13 \times порушення\ толерантності\ до\ глюкози/цукровий\ діабет\ [так = 1, ні = 0]) + (0,99 \times АсАТ/АлАТ) - (0,013 \times рівень\ тромбоцитів\ [ \times 10^9/л]) - (0,66 \times альбумін\ [г/дл])$  [1].

- **Ультразвукова еластографія печінки** (транз'єнтна еластографія FibroScan, Компресійна (RTE), зсувної хвилі (ARFI) - інструментальне визначення ступеня фіброзу печінки за допомогою індукованих механічних коливань середньої амплітуди та низької частоти, що викликають у печінці еластичну хвилю зрушення,



швидкість якої прямо пропорційна ступеню фіброзної трансформації печінки. [50; 67]. **Магнітно-резонансна (МР) еластографія** - метод візуалізації, заснований на кількісній оцінці жорсткості тканини печінки шляхом використання звукових хвиль низької частоти в поєднанні з магнітним резонансом.

Результати еластографії (рис. 38) тісно корелюють з результатами гістологічного дослідження за шкалою METAVIR та дозволяють оцінити ступінь фіброзу печінки з 90% специфічністю [1].

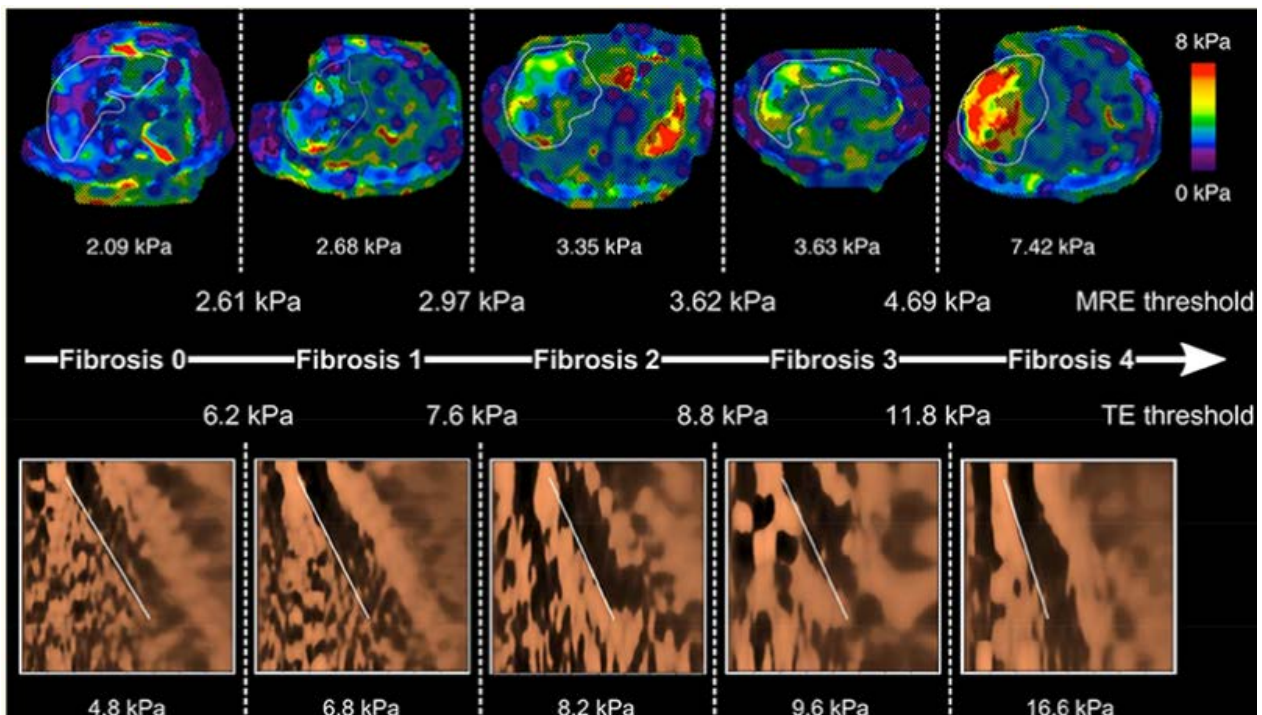


Рисунок 38. Оцінка ступеню фіброзу за допомогою МР еластографії та транз'єнтної еластографії у пацієнтів з НАЖХП (Hsu C. et al., 2019)

### Хронічні вірусні гепатити

Основні шляхи інфікування [67] ВГВ і ВГС:

- парентеральний (при контакті з інфікованою кров'ю, забрудненими нею інструментами);
- статевий;
- перинатальний, вертикальний.

### Групи ризику щодо інфікування

- Реципієнти крові та її компонентів

- Люди, які вживають наркотики (особливо при вживанні наркотиків ін'єкційним шляхом)
- Діти, народжені матерями з ВГС та/або з ВГВ.
- Особи, які перебувають в місцях позбавлення волі
- Люди, які роблять татуювання та пірсинг, отримують косметологічні послуги
- Медичні працівники, які контактують з кров'ю та іншими біологічними рідинами пацієнтів
- Люди, які подорожують у країни з високою поширеністю ВГВ
- Люди, які живуть з ВІЛ

## **Класифікація**

### **Нозологічна форма [56]:**

- Хронічний гепатит С
- Хронічний гепатит В:
  - HBeAg+
  - HBeAg-
- Хронічний гепатит D
- Мікст-гепатити
- Хронічні вірусні гепатити неперифіковані

### **Ступінь активності [56]**

- Неактивний
- Мінімальна активність
- Помірна активність
- Виражена (висока) активність

### **Позапечінкові прояви**

- З позапечінковими проявами
- Без позапечінкових проявів

### **Генотип вірусу:**

- С – 1, 2, 3, 4, 5, 6
- В – А, В, С, D

**Вірусне навантаження** (числове значення для вірусу гепатиту В, високе, низьке - для вірусу гепатиту С).

## Хронічний вірусний гепатит В

Хронічний вірусний гепатит В - хронічне інфекційне захворювання, пов'язане з персистенцією поверхневого антигену вірусу гепатиту В (HBsAg) більше 6 місяців після гострої інфекції, викликаної ВГВ.

ВГВ поширюється переважно через контакт шкіри (або слизових оболонок) з інфікованою кров'ю та рідинами організму (слиною, менструальними, вагінальними виділеннями, спермою). Статевий шлях переважає у гомосексуалістів та осіб працівників секс-індустрії [39]. Первинне інфікування в дорослому віці призводить до розвитку ХВГВ менше, ніж в 5% випадків. При перинатальному шляху інфікування ризик розвитку ХВГВ у дітей віком до 6 місяців складає 90%, у віці від 6 місяців до 5 років - 20–60% [50].

Термін «хронічна інфекція ВГВ» відображає динамічний процес взаємодії між реплікацією ВГВ та імунною реакцією організму людини. Не всі пацієнти з хронічною інфекцією ВГВ мають хронічний гепатит [12].

Процес природного прогресування хронічної інфекції ВГВ умовно поділяють на 5 фаз, які не завжди є послідовними. В основі поділу лежить наявність HBeAg, рівень ДНК ВГВ, концентрація АЛТ в крові та ознаки запалення печінки [50].

### Фази хронічної інфекції ВГВ [12]

№	Фаза	Лабораторні критерії	Гістологічні зміни печінки	Клінічна характеристика фази
1	HBeAg- позитивна хронічна інфекція ВГВ	HBeAg (+), рівень ДНК ВГВ високий ( $>10^7$ МО/мл), АЛТ в нормі ( $\leq 40$ МО/л)	Некроз і фіброз мінімальні (відсутні) високий рівень інтеграції ДНК ВГВ, прискорений поділ гепатоцитів	Пацієнти дуже контагіозні, фаза характерна для інфікованих перинатально, триває до 10-15 року життя, асоціюється зі збереженою функцією Т- лімфоцитів

2	HBeAg- позитивний хронічний гепатит В	HBeAg (+), рівень ДНК ВГВ високий ( $10^4$ - $10^7$ МО/мл), ↑ АЛТ (>40 МО/л)	помірне або важке запалення, прискорене прогресування фіброзу	Може розвиватися через кілька років після 1-ї фази, частіше у вперше інфікованих дорослих пацієнтів.
3	HBeAg- негативна хронічна інфекція ВГВ	анти-HBe (+), рівень ДНК ВГВ низький (<2000 МО/мл, інколи помірний – 2000- 20000 МО/мл) або не визначається, АЛТ в нормі ( $\leq 40$ МО/л)	Мінімальні некроз та фіброз	Низький ризик розвитку цирозу або ГЦК. Рівень HBsAg низький (<1000 МО/мл), може бути спонтанна сероконверсія HBsAg
4	HBeAg- негативний хронічний гепатит В	HBeAg (-), анти-HBe (+), рівень ДНК ВГВ помірний або високий (>2000 МО/мл), ↑ АЛТ (>40 МО/л)	Ознаки помірного/тяжкого некрозу та фіброзу	Низький шанс спонтанної ремісії
5	Негативна HBsAg фаза («прихована інфекція ВГВ»)	HBsAg (-), анти-HBc (+), анти-HBs ( $\pm$ ), ДНК ВГВ не визначається, АЛТ в нормі ( $\leq 40$ МО/л)	Виявляється ДНК ВГВ в гепатоцитах	Зменшення HBsAg до початку цирозу – позитивний критерій. Однак якщо цироз розвинувся до Зникнення HBsAg на стадії цирозу асоціюється з ризиком розвитку ГЦК, за умови імуносупресії - реактивація ВГВ

Клінічний перебіг ХВГВ здебільшого малосимптомний. У хворих можуть бути прояви астеничного та больового синдрому,. У пацієнтів з тяжким перебігом гепатиту спостерігається жовтяниця, гепато-спленомегалія, синдроми малої печінкової недостатності та ендокринних розладів [63]. Також у хворих відмічаються позапечінкові прояви захворювання: вузликосий періартеріт, мембранозний гломерулонефрит, кріоглобулінемія [50].

Первинне обстеження пацієнта з хронічною інфекцією ВГВ включає збір анамнезу, фізикальний огляд, оцінку тяжкості захворювання печінки та визначення маркерів ВГВ (рис. 39).

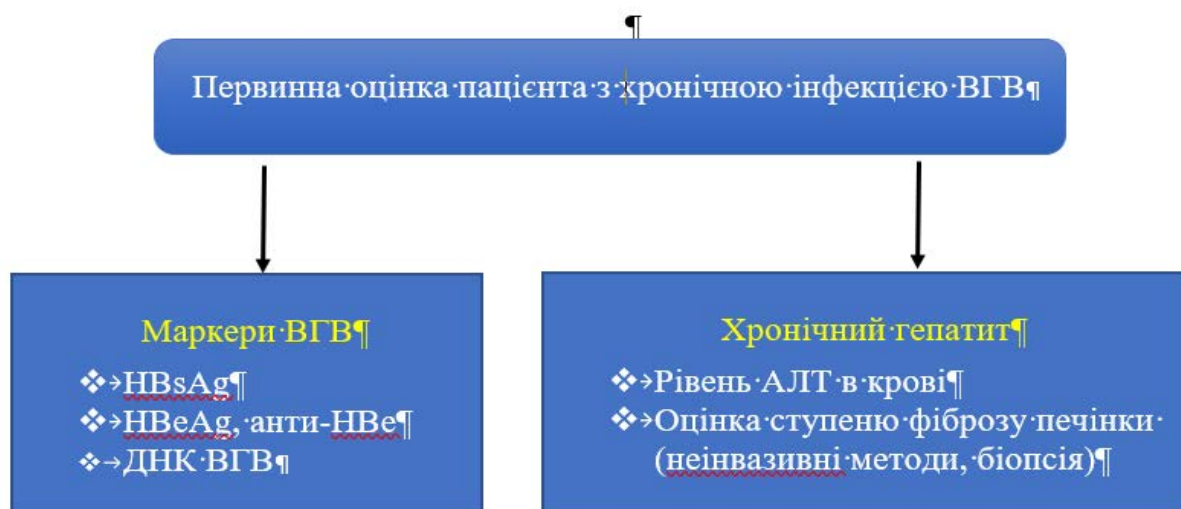


Рисунок 39. Алгоритм обстеження пацієнта з хронічною інфекцією ВГВ

ВГВ має 10 генотипів (А-І), кожен з яких поділяється на кілька субгенотипов та обумовлює різні клінічні прояви, швидкість прогресування фіброзу та відповідь на лікування інтерфероном. Генотипи В і С найбільш поширені в азіатських країнах з високою ендемічністю ВГВ, переважно перинатальним та вертикальним шляхами інфікування [50].

### Лікування

Мета лікування:

- підвищення тривалості і якості життя;
- регресія фіброзу печінки;

- профілактика розвитку ГЦК;
- запобігання передачі інфекції від матері до дитини;
- попередження реактивації гепатиту В і позапечінкових ускладнень.

### Показання до початку лікування ХВГВ [12]

Маркери оцінки	Категорія хворих з ХВГВ
Рівень АЛТ Концентрація в сироватці ДНК ВГВ Ступінь фіброзу та активності ХГ	НВеАg-позитивний або -негативний ХВГВ, ДНК ВГВ (2000 МО/мл, помірне ↑ АЛТ, ознаки фіброзу печінки
	ДНК ВГВ 20 000 МО/мл та ↑ АЛТ більше ніж у 2 рази незалежно від ступеня фіброзу
	НВеАg-позитивний ХВГВ, нормальний рівень АЛАТ і високий вміст ДНК ВГВ у пацієнтів старше 30 років незалежно від ступеня фіброзу
	НВеАg-позитивний або -негативний ХВГВ у пацієнтів з сімейним анамнезом ГЦК, цирозу печінки або позапечінкових проявів ХГ

### Варіанти протівірусного лікування ХВГВ [12]:

- 1) Застосування пегільованого альфа інтерферону (PegIFN $\alpha$ )
- 2) Призначення нуклеозидних (нуклеотидних) аналогів:
  - з низьким бар'єром розвитку резистентності до ВГВ (ламівудин, аденофір, телбівудин);
  - з високим бар'єром розвитку резистентності до ВГВ (ентекавір, тенофовіру дизопроксилу фумарат, тенофовір алафенамід).

Терапія з PegIFN $\alpha$  проводиться у вигляді курсу лікування для досягнення довгострокового імунологічного контролю захворювання. Основними недоліками лікування PegIFN $\alpha$  є висока варіабельність реакції відповіді на лікування (залежить від генотипу ВГВ, активності та стадії захворювання, концентрації ДНК ВГВ, НВsАg та наявності НВеАg) від та високий відсоток побічних ефектів (грипоподібний синдром, міалгія, головні болі, втрата ваги, депресія, випадіння волосся, прогресування фіброзу печінки, нейтропенія та тромбоцитопенія) [63].

PegIFN $\alpha$  можна розглядати як початковий варіант терапії для пацієнтів з ХВГВ з легкою та помірною стадією захворювання. Стандартна тривалість терапії становить 48 тижнів. У більшості

пацієнтів спостерігається елімінація HBeAg або сероконверсія через 6 місяців лікування. При досягненні стійкої відповіді на лікування у пацієнтів відмічається стійка ремісія тривалістю не менше 5 років [12]

### **Критерії неефективності лікування та показання до відміни PegIFNa**

- Рівень HBsAg > 20000 МО/мл у HBeAg (+) пацієнтів з генотипом вірусу В і С, Відсутність зниження рівня HBsAg для генотипу А і D через 12 тижнів після початку PegIFNa терапії

- Рівень HBsAg > 20000 МО/мл через 24 тижні після початку PegIFNa терапії у HBeAg (+) пацієнтів з генотипом вірусу з генотипом А-D

- Відсутність зниження рівнів HBsAg і ДНК ВГВ в крові у пацієнтів з HBeAg-негативним ХВГВ та генотипом D через 12 тижнів PegIFNa терапії [12]

**Препаратами вибору для лікування пацієнтів з ХВГВ незалежно від тяжкості захворювання є довготривала терапія на основі перорального прийому ентекавіру (0,5 мг/добу), тенофовіру дизопроксилу фумарату (245 мг/добу) або тенофовіру алафенаміду (25 мг/добу) як монотерапії [12]. Контроль терапії включає періодичне визначення рівня АЛТ, лужної фосфатази в крові, оцінку функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації) та визначенням рівня ДНК ВГВ за допомогою ПЛР.**

### **Фактори ризику розвитку гепатоцелюлярної карциноми [12]**

- чоловіча стать
- спадкова схильність до ГЦК
- похилий вік
- наявність HBeAg, його повторна поява після сероконверсії
- високі рівні ДНК ВГВ
- генотип С ВГВ
- ко-інфекція з вірусним гепатитом С

Пацієнти, яким лікування не показано, повинні проходити регулярне обстеження з оцінкою активності АЛТ раз на 3 місяці,

визначенням рівня ДНК ВГВ кожні 6-12 місяців та оцінкою ступеню фіброзу печінки за допомогою неінвазивних методів щорічно [12].

### **Оцінка ефективності терапії [50].**

- Тривале зниження рівня ДНК ВГВ
- Зникнення HBeAg у пацієнтів з анти-HBe або без сероконверсії
- Нормалізація рівня АЛТ в крові
- Елімінація HBsAg з появою в крові антитіл (анти-HBs) або без сероконверсії

**Вірусологічна відповідь** на лікування - відсутність ДНК ВГВ за даними високочутливої (ПЛР) з межею виявлення 10 МО/мл.

**Серологічна відповідь HBeAg** - зниження рівня HBeAg і поява анти-HBe (тільки у HBeAg-позитивних пацієнтів).

**Серологічна відповідь HBsAg** – зниження рівня HBsAg з появою в крові антитіл (анти-HBs) (для всіх пацієнтів).

**Біохімічна відповідь** - нормалізація рівня АЛТ (менше 40 МО/мл).

**Гістологічна відповідь** - зниження активності запально-некротичного процесу ( $\geq 2$  балів за шкалою Ishak або ІГА) без посилення тяжкості фіброзу порівняно з вихідними даними [12].

### **Показання до припинення терапії нуклеозидними аналогами:**

- підтвердження елімінації HBsAg, анти-HBs ( $\pm$ );
- поява анти-HBe та зникнення в крові ДНК ВГВ через 12 місяців терапії у HBeAg-позитивних пацієнтів з ХВГВ;

довгострокова ( $\geq 3$  роки) вірусологічна відповідь у HBeAg-негативних пацієнтів з ХВГВ [12].

### **Профілактика**

Розвиток гепатиту В можна попередити шляхом вакцинації рекомбінантною ДНК-вакциною [63]. Вакцинація проводиться усім дітям грудного якомога раніше після народження, впродовж перших 24 годин життя [50]

Процес імунізації складається із введення трьох доз вакцини згідно зі схемою. Щеплення на 90–95% ефективне в запобіганні



інфекції вірусу гепатиту В, а також у зменшенні передачі вірусу гепатиту В, якщо слідуєть принаймні ще дві дози [12].

Також вакцинація від ВГВ показана:

- медичним працівникам та особам, які можуть мати контакт з кров'ю людей [50];
- людям, які вживають наркотики ін'єкційно;
- людям, які мають ВІЛ та/або ХВГС;
- реципієнтам донорської крові;
- особам, які проживають чи мають сексуальні стосунки з хворими на ХВГВ;
- пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі;
- людям, які подорожують до країн з високою поширеністю ВГВ;
- особам, які мають багато сексуальних партнерів;
- чоловікам, які мають гомосексуальні стосунки [63].

### **Хронічний вірусний гепатит D**

Вірус гепатиту D - невеликий дефектний РНК-вірус, який для передачі потребує вірус гепатиту В [50]. Шляхи передачі вірусу гепатиту D такі ж, як і вірусу гепатиту В, вертикальна передача спостерігається рідко. У світі є 5% HBsAg-позитивних носіїв або приблизно 15 мільйонів осіб, які коінфіковані ВГD [50].

### **Типи інфекції ВГD**

- гостра ко-інфекція – одночасне первинне інфікування ВГВ і ВГD, що призводить до розвитку гострого гепатиту. Перебіг може бути тяжким або фульмінантним, перехід в хронічну форму малоймовірний .
- суперінфекція - інфікування ВГD людини, яка вже має ХВГВ, що призводить до більш тяжкого перебігу хвороби і прискорює трансформацію гепатиту в цироз.

Інфікування ВГD підтверджується за наявності антитіл (анти-ВГD) і визначення РНК ВГD в сироватці крові.

Рекомендованою терапією у пацієнтів з ко-інфекцією ВГВ-ВГD є призначення PegIFNa протягом 48 тижнів [50].

## **Хронічний вірусний гепатит С**

Інфікування ВГС призводить до розвитку гострого і хронічного гепатиту. Спонтанна елімінація вірусу після первинного інфікування відмічається у 15–45% осіб впродовж 6 місяців. У решти 55–85% розвивається ХВГС, що може призвести до цирозу печінки та ГЦК [51].

### **Фактори ризику ХВГС**

- Вживання наркотиків ін'єкційним шляхом
- Інтраназальне вживання заборонених препаратів
- Чоловіки, які мають сексуальні контакти з чоловіками
- Пацієнти, які перебувають (перебували) на тривалому гемодіалізі
  - Пацієнти, яким були виконані черезшкірні/парентеральні ін'єкції в невідповідних умовах
  - Медичні працівники, які зазнали травмування голкою, гострими предметами або контактували з кров'ю, інфікованою ВГС, через слизову оболонку
  - Діти, народжені інфікованими ВГС жінками
  - Особи, які перебували в ув'язненні
  - Особи, яким робили переливання крові або трансплантацію органів до липня
    - 1992 року, концентрати фактора згортання крові, виготовлені до 1987 року або отримали інформацію, що донор - ВГС-позитивний
    - Особи, які перебували в ув'язненні
    - Пацієнти з ВІЛ-інфекцією
    - Сексуально активні особи
    - Нез'ясована етіологія хронічного гепатиту
    - Донори паренхіматозних органів (органи від померлих та живих донорів) та реципієнти паренхіматозних органів [51].

### **Діагностика**

- Визначення антитіл в сироватці крові – анти- ВГС
- Виявлення у сироватці або плазмі крові РНК ВГС (або ядерного антигену (Core Ag) ВГС)
  - чутливий молекулярний метод (нижня межа виявлення  $\leq 15$  МО/мл)

- якісний аналіз (нижня межа виявлення  $\leq 1000$  МО/мл ( $3,0 \text{ Log}_{10}$  МО/мл))

Для оцінки тяжкості гепатиту перевагу надають неінвазивним методам діагностики (визначення індексів APRI та FIB-4, еластографія чи FibroTest). Біопсія печінки проводиться при підозрі на змішану етіологію захворювання (АХП, неалкогольний стеатогепатит, аутоімунний процес)

За можливості проводять визначення генотипу ВГС [51].

### Лікування

Лікування ХВГС проводиться шляхом щоденного перорального прийому (1 раз на добу) комбінації препаратів прямої противірусної дії і приводить до одужання понад 95% пацієнтів. Тривалість лікування становить від 12 до 24 тижнів [14]

Вибір комбінації препаратів залежить від генотипу ВГС і тяжкості гепатиту. Також важливим є наявність досвіду попередньої терапії у пацієнтів (пегільований інтерферон, рибавірин, софосбувір) або відсутність будь-якого лікування ВГС («наївні пацієнти»).

### Схеми лікування ХВГС [14].

Лікарські засоби	Дозування	Тривалість
<b>Будь-який генотип ВГС</b>		
Софосбувір/велпатасвір	400/100 мг 1 р/д	12 тижнів
Глекапревір/пібрентасвір	100/40 мг 1 р/д	8 тижнів
<b>Генотип 1а, 2, 4, 5, 6</b>		
Софосбувір/велпатасвір	400/100 мг 1 р/д	12 тижнів
Глекапревір/пібрентасвір	100/40 мг 1 р/д	8 тижнів
<b>Генотип 1b</b>		
Софосбувір/велпатасвір	400/100 мг 1 р/д	12 тижнів
Глекапревір/пібрентасвір	100/40 мг 1 р/д	8 тижнів
Гразопревір/елбасвір	100/50 мг 1 р/д	12 тижнів
<b>Генотип 3</b>		
Софосбувір/велпатасвір	400/100 мг 1 р/д	12 тижнів
Глекапревір/пібрентасвір	100/40 мг 1 р/д	8 тижнів
«Наївні» пацієнти		8 тижнів
З досвідом лікування		12 тижнів
<b>Генотип 3, субтип 1c, 4r, 3b, 3g, 6u, 6</b>		
Софосбувір/велпатасвір/воксілапревір («наївні» пацієнти)	400/100/100 мг 1 р/д	12 тижнів

Моніторинг ефективності лікування ґрунтується на визначенні РНК ВГС (або core Ag) в сироватці або плазмі крові.

**Стійка вірусологічна відповідь** - відсутність ВГС РНК у сироватці або плазмі крові через 12 або 24 тижні після закінчення лікування. Її досягнення розглядається як повневиліковування у пацієнтів з інфекцією ВГС, які не мають цирозу [51].

### **Алкогольна хвороба печінки**

Алкогольна хвороба печінки - гетерогенні порушення структури та функції печінки, що розвилися внаслідок тривалого систематичного вживання алкоголю [72].

Основними ланками патогенезу АХП є імунологічні дефекти, прозапальні цитокіни, антигенна стимуляція, ендотоксинемія, оксидативний стрес та зміни кишкового мікробіому (Friedman S.L., 2020). Порушуючи окисно-відновні процеси в печінці, алкоголь погіршує  $\beta$ -окиснення в циклі трикарбонових кислот. Головним токсичним метаболітом етанолу є ацетальдегід сечі [33], який під впливом ацетальдегіддегідрогенази перетворюється на оцтову кислоту. Обмежені можливості ферментних систем призводить до надмірного накопичення ацетальдегіду, який окрім безпосереднього токсичного впливу посилює перекисне окиснення ліпідів й утворення вільних радикалів [75]. Надалі розвивається стеатогепатоз – накопичення жирів у поєднанні із запаленням. Наступним етапом є активація зірчастих гепатоцитів з розвитком фіброзу печінки сечі [33].

### **Стадії розвитку АХП**

- жирова дистрофія печінки (стеатоз)
- алкогольний гепатит
- алкогольний фіброз
- алкогольний цироз печінки.

Клінічний діагноз АХП ґрунтується на типовій клінічній картині, поєднанні порушень функціонального стану печінки зі зловживанням алкоголем за умови виключення інших причин хронічного ураження печінки.

### **Фактори ризику розвитку АГ**

- вживання алкоголю в небезпечних дозах (більше 30 г етанолу щодня для чоловіків та більше 20 г - для жінок);

• регулярні порушення режиму харчування, сну та відпочинку, сидячий спосіб життя, недостатнє фізичне навантаження, що поєднується зі зловживанням алкоголем регулярно та у великих кількостях сечі [33].

При зборі анамнезу доцільно використовувати психометричний тест AUDIT розроблений ВООЗ, що характеризується високою чутливістю та специфічністю при виявленні порушень, пов'язаних з вживанням алкоголю. Тест з високою імовірністю свідчить про наявність алкоголізму при сумі балів  $\geq 8$ , а оцінка  $>20$  балів відповідає можливій алкогольній залежності [64].

### Тест AUDIT

#### (ідентифікація порушень, зумовлених вживанням алкоголю)

Запитання	0	1	2	3	4
1. Як часто Ви вживаєте алкогольні напої?	Ніколи	1 раз на місяць чи менше	2—4 рази на місяць	2—3 рази на тиждень	$\geq 4$ разів на тиждень
2. Яка Ваша звичайна доза (див. табл. 3) алкогольних напоїв на день, коли Ви випиваєте?	1 чи 2	3 чи 4	5 чи 6	7—9	$\geq 10$
3. Як часто Ви випиваєте $\geq 5$ порцій на день, коли Ви випиваєте?	Ніколи	$<1$ разу на місяць	Щомісячно	Щотижнево	Щоденно чи майже щоденно
4. Як часто за останній рік Ви розуміли, що не здатні зупинитися, почавши пити?	Ніколи	$<1$ разу на місяць	Щомісячно	Щотижнево	Щоденно чи майже щоденно
5. Як часто за останній рік Ви через вживання алкоголю не зробили того, що від Вас очікували?	Ніколи	$<1$ разу на місяць	Щомісячно	Щотижнево	Щоденно чи майже щоденно
6. Як часто за останній рік Вам необхідно було випити вранці, щоб прийти до тями після попереднього вживання алкоголю (похмелитися)?	Ніколи	$<1$ разу на місяць	Щомісячно	Щотижнево	Щоденно чи майже щоденно
7. Як часто за останній рік у Вас було почуття провини і каєття після випивки?	Ніколи	$<1$ разу на місяць	Щомісячно	Щотижнево	Щоденно чи майже щоденно
8. Як часто за останній рік Ви були не здатні пригадати, що було напередодні через те, що Ви випивали?	Ніколи	$<1$ разу на місяць	Щомісячно	Щотижнево	Щоденно чи майже щоденно
9. Були коли-небудь Ваші випивки причиною тілесних ушкоджень у Вас або інших людей?	Ні	–	Так, але не впродовж минулого року	–	Так, впродовж минулого року
10. Чи траплялося, що Ваш родич, знайомий, лікар або інший медичний працівник виявляв занепокоєння з приводу Вашого вживання алкоголю або пропонував припинити випивати?	Ні	–	Так, але не впродовж минулого року	–	Так, впродовж минулого року

Основними клінічними проявами на початку АХП є помірна гепатомегалія, астеничний, больовий та диспептичний синдроми. При подальшому прогресуванні фіброзу у хворих з'являється жовтяниця,

синдром ендокринних порушень та малої печінкової недостатності [72]. Також для алкогольного гепатиту характерний ранній розвиток портальної гіпертензії та енцефалопатії.

### **Ознаки зловживання алкоголем при об'єктивному дослідженні**

Контрактура Дюпюїтрена (рис. 40), тремор, психо-моторне збудження, минуці галюцинації чи ілюзії та зміни свідомості (делірій), втрата м'язової маси, тахікардія [75].

### **Біомаркери**

#### **зловживання алкоголем**

- Неспецифічні - підвищення рівня гематокриту, трансаміназ та в крові
- Специфічні - рівень карбогідратдефіцитного трансферину в крові, вміст етилглюкуроніду та фосфатидилетанолу в сечі [8].



*Рисунок 40. Контрактура Дюпюїтрена  
(Новіков А.В., 2013)*

### **Діагностичні критерії алкогольного гепатиту**

- Анамнез зловживання алкоголем (уживання міцного алкоголю понад 5 років, задокументоване підтвердження надмірного вживання (понад 40 г/добу для жінок і 60 г/добу для чоловіків) алкоголю до 8 тижнів [64])
- Клінічні прояви ураження печінки (жовтяниця, портальна гіпертензія тощо)
- Наявність стеатозу печінки за даними УЗД та/або магнітно-резонансної томографії
- Підвищення рівня трансаміназ 1,5 раза вище верхньої межі норм, АСТ >50 до <400 МО/л, АсАТ/АлАТ >1,5, білірубін >50 мкмоль/л в сироватці крові.

- Відсутність іншої причини захворювання печінки [33].

Характерною гістологічною картиною для АХП є макровезикулярний стеатоз, лобулярна інфільтрація нейтрофілів з ураженням гепатоцитів (тільца Маллорі-Денка), периклітинний та синусоїдальний фіброз.

### **Оцінка тяжкості АГ**

Найбільш перевіреними шкалами є Модель кінцевої стадії захворювання печінки (MELD) та індекс Меддрея (The Maddrey Discriminant Function), що базується на визначенні концентрації в крові загального білірубіну, креатиніну, протромбінового часу, альбуміну, електролітів [33]. Тяжкий перебіг АГ діагностують при значеннях індексу Меддрея  $>32$ , MELD  $>20$ .

### **Лікування**

Найбільш вагомою складовою при веденні пацієнта з АХП є повна відмова від прийому алкоголю, що сприяє уповільненню прогресування фіброзу та зменшенню ризику ускладнень. [64]

Рекомендується висококалорійна дієта із загальною калорійністю раціону - 35–40 ккал/кг маси тіла та вмістом білка у денному раціоні 1,2–1,5 г/кг маси тіла [33].

Лікування алкогольної залежності – баклофен 5 мг 3 рази на добу (максимальна доза - 15 мг).

При тяжкому АГ призначають кортикостероїди. Преднізолон - 40 мг/добу, середня тривалість лікування - 4 тиж. У разі неможливості застосування пероральних форм можливе внутрішньовенне використання метилпреднізолону в дозі 32 мг/добу. Додатково до кортикостероїдної терапії можна призначати N-ацетилцистеїн у вигляді інфузії 50-150 мг/кг/маси [33].

Пентоксифілін є інгібітором фосфодіестерази, пригнічує активність фактору некрозу пухлини- $\alpha$ . Призначають 400 мг 3 рази на добу впродовж 4 тижнів [33]. Протипоказаний хворим з тяжким перебігом АГ.

Терапія ускладнень – асцит, печінкова енцефалопатія, кровотеча з варикозно-розширених вен проводиться за загальними принципами.

У частини пацієнтів з тяжким АГ може розглядатись проведення трансплантації печінки [33].

### **Неалкогольна жирова хвороба печінки**

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) характеризується надмірним накопиченням жиру в печінці, асоціюється з інсулінорезистентністю та визначається за наявності стеатозу у  $>5\%$  гепатоцитів за результатами гістологічного дослідження або при протонній щільності жирової фракції  $>5,6\%$  за даними протонної магнітно-резонансної спектроскопії або кількісної оцінки співвідношення жиру та води при МРТ [16]. Популяційна поширеність НАЖХП становить 20–30% у країнах Європи з підвищенням до 90% за наявності ожиріння. Одночасне зростання епідемії ожиріння та цукрового діабету пов'язують із вищою частотою НАЖХП [6].

НАЖХП включає стеатоз печінки з подальшим розвитком неалкогольного стеатогепатиту, що може прогресувати у цироз та гепатоцелюлярну карциному [1].

### **Фактори прогресування НАЖХП**

- вік більше 50 років;
  - ожиріння;
  - інсулінорезистентність, цукровий діабет 2 типу;
- підвищення рівня феритину в крові [6].

Гіперінсулінемія пригнічує ліполіз та сприяє надмірному потраплянню до гепатоцитів вільних жирних кислот, що призводить з часом до розвитку стеатозу. Масивне ушкодження гепатоцитів, зумовлене активацією запальних цитокінів, оксидативним стресом та мітохондріальною дисфункцією, викликає заміщення функціональних печінкових клітин стромальними, що супроводжується розвитком фіброзу печінки [32]. Ожиріння є доведеним і найчастішим чинником ризику формування та прогресування НАЖХП та спостерігається у 60-90 % хворих [16].



## **Діагностичні критерії НАЖХП**

- Виключення алкогольної етіології захворювання печінки (вживання алкоголю в дозах менше 40 г/добу - для чоловіків та менше 20 г/добу – для жінок)
- Виключення вірусної інфекції, аутоімунного та токсичного ураження печінки, спадкових порушень метаболізму
- Наявність у пацієнтів:
  - ожиріння;
  - цукрового діабету 2 типу;
  - дисліпідемії;
  - артеріальної гіпертензії;
  - синдрому обструктивного апное сну;
  - гіпотиреозу;
  - полікістозу яєчників

## **Діагностика неалкогольного стеатогепатиту**

- Визначення індексу маси тіла пацієнта, обвіду талії
- Визначення концентрації печінкових ферментів в крові (АЛТ, АСТ, ГГТП)
- Оцінка порушень вуглеводного обміну (глікемія натщесерце, HbA1c, глюкозо-толерантний тест, індекс НОМА-IR)
- Розгорнутий аналіз крові
- Ліпидограма
- Ультразвукове дослідження печінки (якщо рівень трансаміназ підвищений, оцінка наявності стеатозу, чутливість методу 60-94 %)
- Визначення концентрації феритину, трансферину в крові (виключення гемохроматозу)
- Тести для виключення АІГ, недостатності  $\alpha$ 1-антитрипсіну, хвороби Вільсона-Коновалова).

Біопсія печінки продовжує залишатися «золотим стандартом» для встановлення діагнозу неалкогольного стеатогепатиту та дозволяє підтвердити наявність у пацієнта стеатозу, балонної дистрофії гепатоцитів і лобулярного запалення.

Згідно останніх рекомендацій при обстеженні пацієнтів слід надавати перевагу неінвазивним методам

Високоінформативними неінвазивними методами оцінки фіброза у пацієнтів НАЖХП є транз'єтна еластографія (ARFI-еластографія, MR-еластографія) та біохімічні індекси APRI, FIB-4, NFS.

### **Оцінка ступеню фіброзу при НАЖХП за індексом NFS**

<b>Значення індексу</b>	<b>Ступінь фіброзу Metavir</b>
<-1,455	F0 – F1
1455 до 0,675	Невизначений («сіра зона»)
> 0,675	F3 – F4

### **Лікування**

Основою лікування НАЖХП є модифікація способу життя, а саме раціональне харчування (середземноморською дієта) та підвищення рівня фізичної активності. Доведений позитивний ефект відмови від куріння та вживання алкоголю [1]. Якщо пацієнти з ожирінням та НАЖХП не реагують на зміну способу життя і медикаментозне лікування, рекомендується бариатрична хірургія [16].

Пацієнтам з неалкогольним стеатогепатитом призначають препарати, що зменшують інсулінорезистентність (піоглітазон, ліраглутид) та вітамін Е (токоферол) короткими курсами [16]. Якщо через півроку не відмічається зменшення рівня печінкових трансміназ, лікування слід припинити. У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та неалкогольним стеатогепатитом треба продовжувати лікування метформіном, але більше ефективними вважаються агоністи рецептору глюкагоноподібного пептиду 1 (ліраглутид) [1]. Статини є безпечними для застосування при неалкогольному стеатогепатиті та обов'язково призначаються пацієнтам з дисліпідемією.

### **Токсичний гепатит**

Токсичний гепатит - ураження печінки, спричинене токсичним агентом: лікарськими засобами, продуктами побутової хімії, пестицидами тощо [20]. Токсичні ураження печінки можуть

розвиватися при застосуванні пестицидів (дихлордифеніл трихлоретан), трихлоретану, отруєння грибами (бліда поганка), внаслідок дії іонізуючої радіації. Актуальною проблемою сьогодення є медикаментозне ураження печінки (МУП).

За механізмом фармакологічного впливу виділяють дві групи МУП:

- 1) прямий токсичний вплив лікарського засобу на гепатоцити [55]
- 2) ідіосинкразія

Пряма токсичність медикаментів є передбачуваною, дозозалежною та швидко розвивається (від декількох годин до днів) [55]. Найбільш поширеними є ідіосинкратичні лікарські гепатити зумовлені індивідуальними особливостями організму пацієнта і, як правило, не пов'язаний з дозою препарату [82]. Ураження печінки може мати латентний характер або проявлятися через тривалий час після прийому першої дози і прогресувати незалежно від відміни препарату.

Факторами ризику розвитку МУП є вік і стать пацієнта, етнічна належність, вживання алкоголю, вагітність, наявність супутніх захворювань (особливо хронічне ураження печінки), а також властивості лікарських препаратів і генетичні особливості організму пацієнта [82].

### **Препарати, які викликають МУП:**

- Антибактеріальні та антигрибкові препарати (флуклоксацілін, еритроміцин, амоксицилін/клавуланова кислота, сульфаніламід, левофлоксацин, тетрацикліни, монобактами, карбапенеми, кетоконазол, нітрофурантоїн)
- Протитуберкульозні засоби (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід)
- НПЗЗ (парацетамол, диклофенак, ібупрофен, індометацин)
- Протисудомні засоби (вальпроєва кислота, фенітоїн)
- Антиаритмічні засоби (аміодарон)
- Антиретровірусні засоби
- Протипухлинні засоби (азатіоприн, циклоспорин, метотрексат, тамоксіфен)

- Гіполіпідемічні засоби (фенофібрат, статини, нікотинова кислота)
- Гормональні препарати (оральні контрацептиви, анаболічні стероїди)
- Транквілізатори (аміназин, фенобарбітал, карбамазепин)

### **Критерії лікарського ураження печінки (DILI (Drug-induced liver injury))**

- Рівень АлАТ вище від норми більш ніж у 5 разів
- Рівень лужної фосфатази (ЛФ) вище від норми більш ніж у 2 рази (особливо при підвищенні ГГТ)
- Рівень АлАТ вище від норми більш ніж у 3 рази та вміст загального білірубіну вище від норми більш ніж у 2 рази [20].

### **Типи медикаментозних уражень печінки**

(Council for International Organizations of Medical Sciences):

- Гепатоцелюлярний (підвищення АЛТ більше ніж у 2 рази, нормальний рівень лужної фосфатази (ЛФ), співвідношення АЛТ/ЛФ  $\geq 5$ )
- Холестатичний (рівень АЛТ у нормі, збільшення ЛФ підвищена вдвічі, АЛТ/ЛФ  $\leq 2$ );
- Змішаний (підвищення рівнів АЛТ та ЛФ більш ніж у 2 рази, співвідношення АЛТ/ЛФ від 2 до 5) [82].

### **Класифікація МУП за ступенем тяжкості:**

- Легкий перебіг – без клінічних проявів, помірне (не більше 2 норм) підвищення АЛТ або ЛФ, загального білірубіну.
- Середньої тяжкості – астеничний, диспептичний, больовий, холестатичний синдроми, підвищенням активності АЛТ або ЛФ, загального білірубіну більше ніж у 2 рази
- Тяжкий перебіг – розвиток портальної гіпертензії, печінкової енцефалопатії, печінкової та ниркової недостатності, виражені прояви цитолізу та холестазу, коагулопатія (МНВ  $\geq 1,5$ ) [55].

МУП є діагнозом виключення і потребує проведення повного спектра лабораторних та інструментальних досліджень.

## **Діагностика**

- Ретельний збір анамнезу (всі прийняті пацієнтом препарати, тривалість їх застосування та дози, оцінка інтервалу між початком прийому та розвитком ураження печінки)
  - Динаміка стану пацієнта після відміни лікарського препарату
  - Оцінка конкретних факторів ризику
  - Виключення інших причин ураження печінки
  - Урахування попередніх даних про гепатотоксичність лікарського засобу
- Ретельне оцінювання стану хворого після повторного (випадкового) прийому препарату [55].

## **Лікування**

Найважливішим принципом лікування МУП є негайна відміна лікарського препарату.

Холестирамін використовують у разі розвитку гострого медикаментозного гепатиту, зумовленого прийомом лефлуноміду та тербінафіну [34] в дозі 4 г через кожні 6 год протягом 2 тижнів. Специфічним антидотом вальпроату натрію є L-карнітин (100 мг/кг маси тіла в/в протягом 30 хв, потім з 15 мг/кг через кожні 4 год до клінічного поліпшення [34]. При інтоксикації парацетамолом призначають N-ацетилцистеїн. Ефективний за умови початку лікування не пізніше 10-12 год після прийому препарату, після 16-20 год ефект є малоімовірним. N-ацетилцистеїн призначають перорально (140 мг/кг і далі по 70 мг/кг кожні 4 год протягом 3 днів) або внутрішньовенно (300 мг/кг протягом 20 год, половина дози – протягом перших 15 хв) [55].

Кортикостероїди використовують при аутоімунopodobному фенотипі МУП (частіше розвивається на фоні застосування інгібіторів фактора некрозу пухлини- $\alpha$ ) [34].

При холестатичному та змішаному варіантах МУП призначають урсодезоксихолеву кислоту в добовій дозі 13-15 мг/кг у 2-3 прийоми. Можливе тривале багатомісячне використання препарату до регресування явищ холестази [82].

При лікуванні холестатичних форм МУП, обумовлених застосуванням цитостатиків, може бути призначений адеметіонін у дозі 1000 мг на добу внутрішньовенно протягом 2 тижнів, далі – 1000-1500 мг на добу перорально протягом 1 місяця [82].

### Аутоімунний гепатит

Аутоімунний гепатит (АІГ) - хронічне запальне захворювання печінки невідомої етіології, яке характеризується перипортальним фіброзом, високим рівнем  $\gamma$ -глобулінів та появою специфічних аутоантитіл в крові [93] захворювання розвивається переважно у жінок (80% випадків) частіше в пубертатному віці та у віці від 30 до 60 років. Зустрічається доволі рідко, середня поширеність у європейській популяції складає 16-18 випадків на 100 тис. населення [64].

Клінічні прояви АІГ є досить варіабельними - від асимтомного перебігу до фульмінантної форми гепатиту з розвитком тяжкої печінкової недостатності

### Діагностика (рис. 41)

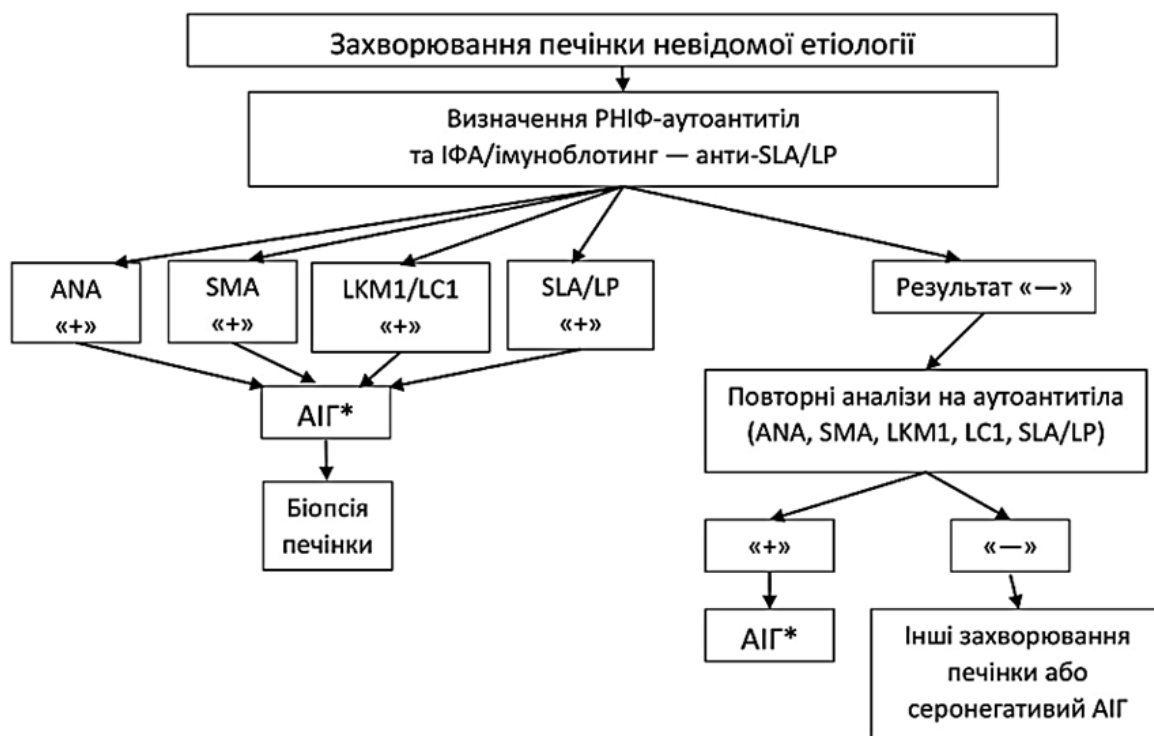


Рисунок 41. Алгоритм діагностики АІГ (А. Хиць, 2019)

- Підвищення концентрації трансміназ крові
- Підвищення рівнів  $\gamma$ -глобулінів - IgG
- Наявність одного типу або більше специфічних аутоантитіл (ANA, SMA, анти-SLA/LP, анти-LKM1, анти-LKM3, анти-LC1)
- Гістологічні зміни печінки: перипортальний гепатит, лімфоплазмоцитарні інфільтрати в портальних трактах, що поширюються на дольки, формування гепатоцитарних розеток, відсутність ураження біліарних шляхів, гранульом, жирової інфільтрації [9].
- Виключення інших причин хронічного захворювання печінки (вірусна інфекція, ліки, алкоголь, порушення метаболізму тощо)

### **Типи АІГ**

- 1 тип. Характеризується циркуляцією антинуклеарних (ANA) антитіл та/або антитіл до гладких м'язів (SMA) та/або антитіл (анти-SLA/LP) до розчинного антигену печінки (цитокератину). Переважає серед дорослих (90-96% пацієнтів).
- 2 тип. Типовим є поява аутоантитіл до мікросомального антигену печінки та нирок (анти-LKM1, анти-LKM3) та/або антитіл до цитозольного антигену печінки 1-го типу (анти-LC1). Частіше зустрічається у дітей [64].

### **Лікування**

Основними принципами лікування АІГ є імуносупресивна терапія. Найчастіше використовують комбіноване призначення преднізолону в дозі 20-40 мг/добу та азатіоприну в дозі 50-150 мг/добу [64]. Пацієнтам з тяжкою цитопенією, злякисними новоутвореннями, дефіцитом тіопуринметилтрансферази призначають монотерапію преднізолоном (стартова доза 60 мг/добу). У пацієнтів з АІГ та супутніми захворюваннями доцільно призначення комбінації будесоніду (3 мг тричі на день) з азатіоприном [9].

При непереносимості азатіоприну препаратом вибору є мікофенолат мофетил (2 г/добу) в комбінації з преднізолоном. Мікофенолат мофетилу є потужним незворотним інгібітором інозінмонофосфата дегідрогенази та має цитостатичний вплив на

активовані Т- лімфоцити і В-лімфоцити. У разі відсутності (недостатньої) відповіді на лікування, резистентності до азатиоприну в якості препаратів другої лінії використовують мікофенолат мофетил та інгібітор кальциневрину такролімус [9].

Імуносупресивну терапію продовжують впродовж не менше 24 місяців після повної нормалізації рівнів IgG та трансаміназ. При досягненні біохімічної ремісії дозу преднізолону поступово зменшують до підтримуючої – 5-10 мг/добу. Загальна тривалість лікування становить мінімум 3 роки [64]. Рецидив найчастіше виникає протягом року після припинення лікування, однак може виникати і через кілька років.

При розвитку гострої печінкової недостатності у пацієнтів з АПГ рекомендована трансплантація печінки [9].

### **Тестові завдання для самоконтролю**

1. Чоловік 42 років скаржиться свербіж шкіри, жовтяницю, тяжкість в правому підребер'ї, слабкість. Об'єктивно: шкіра жовта, печінка +5 см. В крові: загальний білірубін - 70 мкмоль/л, прямий білірубін- 48 мкмоль/л, лужна фосфатаза – 740 ОД/л, загальний холестерин – 7,8 ммоль/л. Який механізм розвитку вищезначених змін?

- A. Накопичення компонентів жовчі в гепатоциті
- B. Розвиток цитолізу
- C. Розвиток імунного запалення
- D. Токсичний вплив на гепатоцити
- E. Розвиток печінково- клітинної недостатності.

2. Який з перерахованих симптомів з'являється найпершим при синдромі холестазу?

- A. Жовтяниця
- B. Збільшення печінки
- C. Шкірний свербіж
- D. Збільшення АЛТ, АСТ
- E. Зниження рівня холестерину.



3. Який симптомокомплекс найбільш характерний для синдрому печінково-клітинної недостатності?

А. Шкірний свербіж, жовтяниця, ксантоми

В. Асцит, спленомегалія, «голова медузи»

С. Лихоманка, схуднення, артралгії

Д. Жовтяниця, енцефалопатія, кровотечі з ясен, печінковий запах з рота

Е. Гепатомегалія, жовтяниця, асцит

4. Чоловік 30 років, ін'єкційний наркоман. Скаржиться на слабкість, помірну жовтяницю, важкість у правому підребер'ї. Стан погіршувався поступово. Біохімічні показники: загальний білірубін-48,2 мкмоль/л; АЛТ-3,0, АСТ-2,8 ммоль/л\*год. Який метод є найбільш інформативним для встановлення діагнозу?

А. Визначення рівня трансміназ.

В. Визначення HBS-Ag, анти-HBc, анти-HCV

С. Визначення рівня лужної фосфатази

Д. Визначення антитіл до ВІЛ

Е. Визначення рівня гаммаглутамілтранспептидази

5. Ступінь фіброзу печінки у пацієнта з хронічним гепатитом можна оцінити за допомогою:

А. FIB-4.

В. МНВ (INR)

С. Коефіцієнту де Рітіса

Д. індексу Меддрєя

Е. співвідношення непрямий/прямий білірубін

6. Для якого стану характерно значне підвищення вмісту кон'югованого білірубину в крові?

А. Гемолітична жовтяниця

В. Алкогольна хвороба печінки

С. Первинний біліарний цироз

Д. Гострий вірусний гепатит В

Е. Неалкогольний стеатогепатит

7. Який препарат з перерахованих доцільно призначити хворому з внутрішньопечінковим холестаазом?

- A. Сілімарин
- B. Урсодезоксихолева кислота
- C. Дротаверин
- D. Преднізолон
- E. Вітамін E

8. У пацієнта з синдромом холестазу першочерговим дослідженням буде:

- A. Визначення рівня трансаміназ
- B. Визначення HBS-Ag
- C. Визначення кислоти фосфатази
- D. УЗД печінки та біліарних шляхів
- E. Біопсія печінки

9. У пацієнта з хронічним захворюванням печінки ознаками печінкової недостатності є все перераховане, окрім:

- A. Гіпоальбумінемія
- B. Подовжений протромбіновий час
- C. Гіпербілірубінемія
- D. Високий рівень АСТ, АЛТ
- E. Тромбоцитопенія

10. Який стан не супроводжується розвитком хронічного ураження печінки?

- A. Вірусний гепатит
- B. Аутоімунний гепатит
- C. Ішемічний гепатит
- D. Медикаментозний гепатит
- E. Неалкогольний стеатогепатит

**Еталони відповідей:** 1 – A, 2 – C, 3 -D, 4 -B , 5 – A, 6 – C, 7 – B, 8 – D, 9 – D, 10 – C.

## Рекомендована література

### Основна:

1. Глушко Л.В., Федоров С.В., Скрипник І.М. Внутрішня медицина: у 2 частинах. Частина 1. Розділи 1-8: підручник. Київ, 2019. 680 с.

2. Передерій В. Г., Ткач С. М. Основи внутрішньої медицини: підруч. для студ. ВМНЗ IV р. а. Т. 1. Захворювання органів дихання. Захворювання органів травлення. Захворювання системи крові і кровотворних органів. Захворювання ендокринної системи. Вінниця, 2018. 636 с.

3. Гастроентерологія. Підручник: У 2 Т. – Т.1 / за ред. проф Н.В Харченко., О.Я. Бабака. – Кіровоград: Поліум, 2016. – 488 с.

4. Гастроентерологія. Підручник: У 2 Т. – Т.2 / за ред. проф Н.В Харченко., О.Я. Бабака. – Кіровоград: Поліум, 2017. – 432 с.

### Додаткова:

1. Державний експертний центр Міністерства Охорони Здоров'я України. ДУ «Центр Громадського Здоров'я МОЗ України». Вірусний гепатит С. Клінічна настанова, заснована на доказах. Київ, 2020, 97 с.

2. Державний експертний центр Міністерства Охорони Здоров'я України. ДУ «Центр Громадського Здоров'я МОЗ України». Національна медична академія післядипломної освіти Ім. П.Л. Шупика. Українська асоціація сімейної медицини. Всеукраїнська асоціація інфекціоністів. Українська гастроентерологічна асоціація. Українська асоціація по вивченню захворювань печінки. Асоціація педіатрів–гастроентерологів та нутріціологів України. Всеукраїнська громадська організація «Зупинимо гепатит». Міжнародний благодійний фонд «Альянс громадського здоров'я». Фундація Антиснід США в Україні. Вірусний гепатит В (хронічний). Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ, 2016, 142 с.

3. Сиволап В.Д., Сапронова Ж.Е. Ультразвукова діагностика патології гепатобіліарної системи: навч. посіб. Запоріжжя: ЗДМУ, 2018. 81 с.

4. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. Vol. 72, is. 2. 2020. P. 672-721.

5. Singal A., Bataller R., Ahn J. et al. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 113 (Is. 2). P. 175–194.

6. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016. Vol. 64. P. 1388–1402.

7. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2017. Vol. 67. P. 370–398

8. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series *Journal of Hepatology*. 2020. Vol. 73. P. 1170–1218.

## ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

За даними ВООЗ, цироз печінки (ЦП) посідає 11 місце серед найбільш поширених причин смерті. Щорічно у світі від ускладнень ЦП помирає понад 1 млн людей [3]. Епідеміологічні дослідження показують, що в Європі близько 29 млн людей мають ЦП і щорічно реєструється біля 170 тис. летальних випадків. В Україні у 2015 р. захворюваність на ЦП склала 131,8 на 100 тис. населення. Вдвічі частіше захворювання діагностується у чоловіків після 40 років - 183,7 на 100 тис. населення [85]. Декомпенсований ЦП розглядають як системне захворювання з поліорганною недостатністю, імунодефіцитом та несприятливим прогнозом - медіана виживання знижується у 6 разів порівняно зі стадією компенсації [13]. Високі показники смертності від ЦП в Україні насамперед пов'язані з несвоєчасним зверненням пацієнтів до лікарів. В середньому 25% пацієнтів з вперше діагностованим ЦП вмирають через 2 місяці і тільки 25% можуть прожити більше року [85]. Основними причинами розвитку ЦП залишаються зловживання алкоголем, вірусні гепатити В (ВГВ) і С (ВГС), також впродовж останніх років збільшилось число випадків ЦП, що розвивається на тлі неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [52].

Вищезазначені дані обумовлюють важливість та актуальність вивчення етіології, патогенезу, основних клінічних проявів та підходів до діагностики ЦП, що буде сприяти своєчасному виявленню цієї категорії пацієнтів для призначення відповідного лікування та профілактики життєзагрожуючих ускладнень у хворих на ЦП.

Цироз печінки - хронічне дифузне поліетіологічне захворювання печінки, що характеризується фіброзом і трансформацією нормальної структури печінки з формуванням структурних порушень - вузлів регенерації [49].

### *Етіологічна класифікація ЦП [56]*

- Вірусний (В, С, D, цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барра, мікст-інфекції)

- Алкогольний (алкогольна хвороба печінки (АХП))
- Токсичний (медикаментозний)
- Генетично детермінований
  - Гемохроматоз
  - Хвороба Вільсона
  - Муковісцидоз (кістозний фіброз)
  - Тирозинемія, тирозиноз
  - Спадкова непереносимість фруктози
  - Дефіцит  $\alpha$ 1-антитрипсину
  - Галактоземія
  - Глікогенози
- В результаті неалкогольної жирової хвороби печінки
  - Біліарний
    - Первинний
    - Вторинний
  - Судинний
    - Застійний (внаслідок венозного застою в печінці при серцевій недостатності, констриктивного перикардиту)
      - Венооклюзивний (флебопортальний – хронічний тромбоз портальної вени, синдром Бадда-Кіарі)
        - Криптогенний цироз

### **Патогенетичні механізми ЦП**

Універсальним патофізіологічним механізмом ЦП є фіброгенез. Фіброз печінки розвивається внаслідок її хронічного ушкодження (гепатотропні віруси, гепатотоксини, імунні механізми, дефекти метаболізму, холестази) і характеризується надмірним відкладенням екстрацелюлярного матриксу [49]. Ступінь прогресування фіброзу визначається порушенням балансу між синтезом компонентів позаклітинного матриксу і деградацією фіброзної тканини, що регулюється профіброгенними (трансформуючий ростовий фактор- $\beta$ , інтерлейкін-6, моноцитарний хемотаксичний протеїн-1) та антифіброгенними (інтерферон- $\alpha$ , інтерферон- $\gamma$ , фактор росту гепатоцитів) факторами [4]. Розвиток фіброзу характеризується

відкладанням колагену I, III, IV типів, ламініну, фібронектину, глікозаміногліканів, протеогліканів, еластину в просторі Діссе, що супроводжується утворенням сполучнотканинної мембрани в стінці внутрішньочасточкових венозних капілярів печінки та призводить до розвитку портальної гіпертензії і печінкової недостатності [49]. Основним джерелом протеїнів екстрацелюлярного матриксу і тканинних колагеназ є активовані в результаті дії пошкоджуючих факторів зірчасті клітини печінки (рис. 42).

Процес формування фіброзу починається в ділянці центральної печінкової вени, потім поширюється в напрямку портальних трактів з утворенням портоцентрального септ [4]. Завершальною стадією фіброзу є цироз з порушенням архітектоніки печінки.

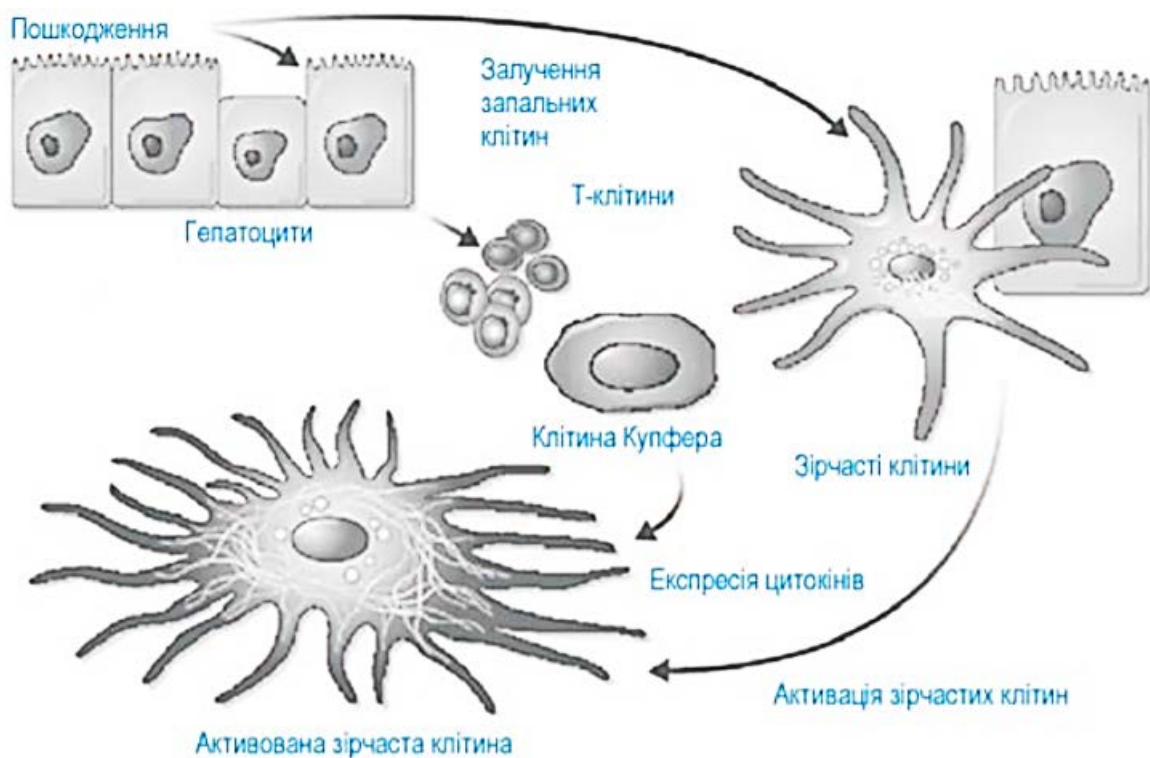


Рисунок 42. Активация зірчастих клітин печінки (Rockey C., Friedman S., 2006).

### **Морфологічна класифікація ЦП (ВООЗ, 1978)**

- Мікронодулярний (дрібновузловий – вузли 1-3 мм)
- Макронодулярний (великовузловий – вузли більше 3 мм)
- Змішаний (дрібно-, великовузловий)

## **Клінічні стадії ЦП**

- Компенсований
- Декомпенсований

Клінічні прояви цирозу печінки залежать від його стадії, активності і ступеня порушення функції печінки [75].

Для компенсованого ЦП типовими клінічними проявами є диспептичний та больовий синдроми (здуття живота, відчуття тяжкості та біль у верхній половині живота), помірна жовтяниця і астеничний синдром (схуднення, загальна слабкість, втомлюваність). Розвиток біліарного ЦП завжди супроводжується ознаками синдрому холестазу. При об'єктивному огляді звертає на себе увагу збільшена щільна печінка, іноді - збільшена селезінка. Діагностичне значення також мають дерматологічні ознаки хронічного захворювання печінки: телеангіектазії, «печінкові долоні», контрактура Дюпюїтрена, гінекомастія та відсутність росту волосся в пахових ділянках у чоловіків [72].

Декомпенсований ЦП характеризується появою основних ускладнень ЦП (портальна гіпертензія, асцит, кровотечі тощо).

## **Ускладнення ЦП**

- Асцит
- Спонтанний бактеріальний перитоніт
- Печінкова енцефалопатія
- Портальна гіпертензія (варикозне розширення вен стравоходу, кровотечі)
  - Гепаторенальний синдром
  - Гепатопульмональний синдром
  - Синдром гіперспленізму
  - Гепатопульмональний синдром
  - Портопульмональна гіпертензія
  - Тромбоз портальної вени
  - Циротична кардіоміопатія



## Найчастіші причини смерті хворих на ЦП

- Шлунково-кишкові кровотечі
- Гепатоцелюлярна карцінома (ГЦК)
- Інфекційні ускладнення
- Гепаторенальний синдром

• Гостра печінкова недостатність на тлі хронічної печінкової недостатності (acute-on-chronic liver failure). Це синдром, що характеризується гострою декомпенсацією та поліорганною недостатністю у хворих на ЦП, асоційований з високим рівнем смертності (понад 15%) протягом 28 днів [15].

## Шкала Чайльд-Туркотт-П'ю для оцінки тяжкості цирозу печінки (Child-Turcotte-Pugh, 1973 р.)

Клінічні та біохімічні параметри	Оцінка у балах		
	1	2	3
Білірубін (мкмоль/л)	<34	34-51	>50
Альбумін (г/л)	>35	28-35	<28
Асцит	Відсутній	М'який, легко піддається лікуванню	Напружений/рефрактерний
Печінкова енцефалопатія	Немає або латентна	Помірна (ступінь I – II)	Тяжка (ступінь III – IV)
Протромбіновий індекс (%) або протромбіновий час (с), МНВ	>60 1-4 <1,70	40 – 60 4-6 1,72 – 2,20	<40 >6 >2,20

МНВ – міжнародне нормалізоване відношення

### Інтерпретація:

- клас А: 5 – 6 балів;
- клас В: 7 – 9 балів;
- клас С: 10 – 15 балів.

Шкала MELD (Model for end-stage liver disease) використовується для оцінки життєвого прогнозу пацієнта з декомпенсованим ЦП та розраховується за формулою:

$$R=0,957*\text{Log креатинін (мг/дл)}+0,378*\text{Log білірубін (мг/дл)}+1,120*\text{Log МНВ} +0,643.$$

## Оцінка тяжкості стану за шкалою MELD (2002)

Сума балів	Летальний кінець протягом 3 місяців
>35	80% випадків
20-34	10-60%
< 8	Спостереження

### Додаткові дослідження для верифікації діагнозу ЦП

#### *Лабораторні дослідження*

- Загальний аналіз крові (анемія, тромбоцитопенія  $<150 \cdot 10^9/\text{л}$  при ПГ, панцитопенія при гіперспленізмі)
- Печінкові проби (підвищення рівня трансаміназ, гаммаглутамілтрансферази, лужної фосфатази, білірубіну)
- Протеїнограма (зниження загального білка при печінково-клітинній недостатності;  $\uparrow$   $\gamma$ -глобулінів при аутоімунному процесі)
- Загальні біохімічні тести (рівень глюкози, креатиніну, натрію, калію в плазмі)
- Коагулограма (збільшення протромбінового часу та МНВ при печінково-клітинній недостатності) [52].

#### *Лабораторна діагностика в залежності від етіології ЦП:*

- маркери ВГС та ВГВ: HBsAg; анти-HBc IgG; анти-HCV
- $\uparrow$  в крові імуноглобуліну А (АХП)
- $\uparrow$  титр антиядерних АТ (ANA), антитіл до гладкої мускулатури, антитіл до печінково-ниркових мікросом (анти-LKM1 (аутоімунний ЦП)
- $\uparrow$  титр антимітохондріальних антитіл (AMA-M2) при первинному біліарному ЦП
- Зниження  $\alpha 1$ -антитрипсину (вроджений дефіцит  $\alpha 1$ -антитрипсину)
- $\downarrow$  концентрація церулоплазміну (хвороба Вільсона-Коновалова) [52].

#### *Інструментальні дослідження*

- УЗ доплерографія органів черевної порожнини печінки - збільшення печінки та селезінки, виявлення асциту, підвищення

ехогенності печінки внаслідок фіброзу та/або стеатозу (специфічність невисока).

- УЗ доплерографія судин печінки і селезінки - параметри кровотоку у ворітній вені, печінкових венах, загальній печінковій артерії та судинах селезінки.

- Верхня ендоскопія – виявлення та оцінка ступеню тяжкості варикозного розширення вен (ВРВ) стравоходу [52].

- **Оцінка ступеню фіброзу** печінки за допомогою сироваткових маркерів та тестів - FIB-4, APRI, FibroTest, NFS.

Візуальні методи для оцінки фіброзу печінки:

- Ультразвукова еластографія печінки (транз'єнтна еластографія FibroScan, Компресійна (RTE), зсувної хвилі (ARFI) – оцінка еластичності печінки

Жорсткість печінки більше 20 кПа асоціюється зі ступенем фіброзу F4 (Metavir) [15].

- Магнітно-резонансна еластографія

## **Лікування**

Залежить від стадії ЦП та етіології захворювання. Вчасне лікування декомпенсованого ЦП сприяє регресії до компенсованої стадії. Регресія до нециротичної стадії фіброзу печінки (F3 Metavir) можлива лише у пацієнтів з компенсованим цирозом [15].

## **Етіологічна терапія**

- Протівірусне лікування (ВГВ, ВГС)
- Виключення алкоголю (АХП)
- Нормалізація ваги (НАХП)
- Корекція перевантаження залізом (гемохроматоз)
- Урсодезоксихолева кислота при холестазі (біліарний ЦП)

Протівірусне лікування компенсованого ЦП вірусної етіології (ВГС) (клас А за Чайлд-Пью) проводиться за такими ж принципами, як і лікування хворих на хронічний вірусний гепатит С [14].

Для пацієнтів з декомпенсованим ЦП (клас В, С за Чайлд-Пью) найбільш прийнятною терапією є комбіноване призначення софосбувіру/велпатасвіру (400/100 мг 1 р/д) з додаванням рибавіріну

в добовій дозі 1000 мг (вага пацієнта <75 кг) або 1200 мг (вага пацієнта >75 кг) впродовж 12 тижнів. При непереносимості рибавіріну софосбувір/велпатасвір призначають протягом 24 тижнів [14].

Пацієнтам з декомпенсованим ЦП, викликаним ВГВ, протівірусне довготривале лікування проводять нуклеозидними аналогами з високим бар'єром розвитку резистентності до ВГВ – ентекавір (1 мг 1 р/д) або тенофовір [12]. Основною метою лікування є досягнення клінічної компенсації і планова трансплантація печінки.

### **Портальна гіпертензія**

Портальна гіпертензія (ПГ)- підвищення тиску в системі портальної вени.

Початок розвитку ПГ у пацієнтів є прогностично несприятливим показником та пов'язаний з тяжкістю перебігу захворювання, розвитком декомпенсації та смертністю [52].

### ***Патогенез портальної гіпертензії при ЦП***

- Підвищення внутрішньопечінкового опору в результаті:
  - структурних змін печінкових синусоїдів (фіброз, регенеративні вузлики),
  - звуження внутрішньопечінкових судин через зменшення синтезу вазодилататорів синусоїдальними клітинами.
- Стан гіперкоагуляції у хворих на ЦП
- Транслокація бактерій та продуктів їх метаболізму з просвіту кишечника в системний кровообіг, що призводить до активації клітин Купфера і зірчастих клітин печінки та прогресування фіброзу [11].

***Бактеріальна транслокація*** (БТ) - проникнення бактерій з вмісту кишечника у його стінку, мезентеріальні лімфатичні вузли, портальний і системний кровотік. БТ призводить до розвитку системного запалення, важливим проявом якого є системна вазодилатація, і, як наслідок, комплексні гемодинамічні порушення при ЦП [11]. Основними причинами надлишкового бактеріального росту є безпосередньо ПГ, зміна якісного складу жовчі та уповільнення моторики кишечника. У зв'язку з редуцією кровотоку

починає підвищуватися портальний тиск і розвиваються анастомози між портальною веною і порожнистими венами [72].

### Порто-кавальні анастомози (рис. 43):

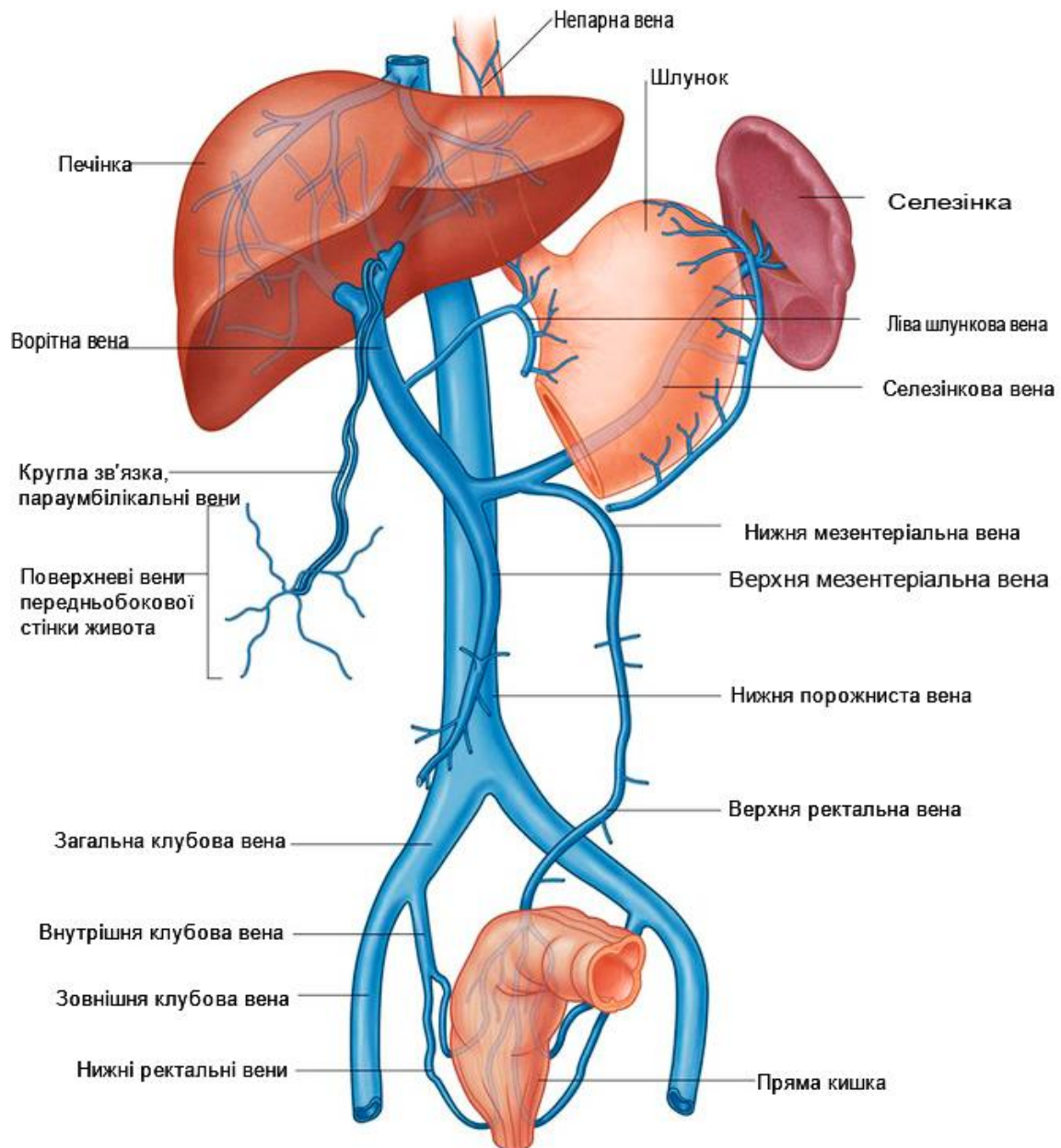


Рисунок 43. Портосистемні анастомози (адаптовано (Drake R., 2004))

- в кардіальній частині шлунка і черевній частині стравоходу, які з'єднують судини ворітної і верхньої порожнистої вени через систему непарної вени;

- верхніх гемороїдальних вен з середніми і нижніми гемороїдальними венами, які з'єднують басейни ворітної і нижньої порожнистої вен;

- між гілками ворітної вени і венами передньої черевної стінки і діафрагми; між венами органів шлунково-кишкового тракту, заочеревинними і медіастинальними венами. Ці анастомози з'єднують ворітну і нижню порожнисту вени [72].

Судинний застій в слизовій оболонці шлунку (портальна гіпертензивна гастропатія) може стати причиною кровотечі незалежно від наявності варикозного розширення вен.

### ***Симптоми портальної гіпертензії***

- Асцит
- Розширення вен передньої черевної стінки у вигляді «голови медузи»

- Спленомегалія
- Варикозне розширення вен стравоходу і шлунка
- Розширення діаметра печінкових вен при УЗД.

«Золотим стандартом» діагностики ПГ є вимірювання печінкового венозного градієнту тиску (Hepatic venous pressure gradient - HVPG) за допомогою УЗД. Значення HVPG більше 5 мм рт. ст. вказує на синусоїдальну ПГ, а збільшення цього показника понад 10 мм рт. ст. відповідає клінічно вираженій портальній гіпертензії [11].

Також за допомогою УЗ дуплексного сканування можна встановити наявність розширення портальної вени та зменшення швидкості кровотоку по ній у пацієнтів з ПГ.

Верхня ендоскопія є основним методом діагностики для виявлення варикозно розширених вен (ВРВ) стравоходу [52].

### **Класифікація ВРВ стравоходу при ЦП (L. Aabakken, 2009)**

**1 ступеня** – незвивисті вени невеликого діаметра, що сплющуються при інсуфляції повітря;

**2 ступеня** – звивисті вени, що перекривають менше 50 % радіуса дистальних відділів стравоходу;

**3 ступеня** – великі звивисті вени, що перекривають понад 50 % радіуса дистальних відділів стравоходу [52].

### **Портальна гіпертензивна гастропатія (McCormack T.T, 1985):**

- Легкий ступінь – рожево-червоні плями на слизовій шлунка («скарлатиноподібні») і/або поверхнева еритема і/або мозаїкоподібний набряк слизової («змійна шкіра»);

- Тяжкий ступінь – дифузні вишневі або темно-червоні плями;

- Портальна гастропатія, ускладнена кровотечею – геморагії, як при геморагічному гастриті [52].

Кровотеча з гастроезофагеальних ВРВ є найчастішим та життєзагрожуючим ускладненням декомпенсованого ЦП.

### **Лікування ПГ**

- Профілактика першого епізоду кровотечі з гастроезофагеальних ВРВ та її рецидиву.

- Лікування гострої варикозної кровотечі.

Неселективні бета-блокатори (НСББ) є ефективними засобами у пацієнтів з ЦП як для первинної, так і для вторинної профілактики варикозних кровотеч.

Призначають пропранолол, надолол та карведілол перорально [11]. Спочатку препарати призначають в малій добовій дозі, поетапно збільшуючи дозування під контролем частоти серцевих скорочень (не менше, ніж 55 уд/хв) [52].

### **Лікування гострої кровотечі з ВРВ стравоходу**

1. Відновлення нормального об'єму циркулюючої крові (ОЦК) - інфузія кристалоїдних (0,9 % NaCl, 5% глюкоза, розчин Рингера) та колоїдних розчинів (альбумін).

2. Боротьба з бактеріальною інфекцією – призначення антибіотиків впродовж тижня - фторхінолони (норфлуксацин в дозі 400 мг двічі день). Препаратом вибору у пацієнтів, яким вже проводилося лікування фторхінолонами є цефтріаксон у дозі 1 г/добу [15].

3. Специфічна гемостатична терапія. Вазоактивні засоби - терліпресин, октреотид, соматостатин протягом 3-5 днів. Також в

перші 12 годин від початку кровотечі проводять ендоскопічне лігування варикозних судин [15].

4. При тяжкій та/або рецидивуючій кровотечі використовують зонд Блекмора – Сенгстакена. Крім того, таким пацієнтам показане встановлення транс'югулярного внутрішньопечінкового портокавального шунта (TIPS) [11].

### **Асцит**

Асцит є одним з найчастіших ускладнень цирозу печінки. У 60% пацієнтів з компенсованим цирозом формування асциту спостерігається впродовж 10 років після початку захворювання [52].

### **Основні патогенетичні механізми асциту при ЦП (рис. 44)**

1. Портальна гіпертензія
2. Затримка натрію та води в організмі

Наявність ПГ супроводжується високим гідростатичним тиском в синусоїдах печінки і сприяє транссудації рідини в черевну порожнину. Високий портальний тиск супроводжується гіперпродукцією вазодилаторів (оксид азоту, простагліцилін) судинними клітинами ендотелію [2]. Це, в свою чергу, призводить до збільшення портального кровотоку і посилення портальної гіпертензії. Як наслідок розвивається системна артеріальна вазодилатація, що викликає зниження ефективного артеріального об'єму і формування гіпердинамічного типу кровообігу. В результаті активуються вазоконстрикторні системи – симпатична нервова система (СНС), ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) та зменшується екскреція натрію з сечею [2]. Затримка натрію нирками та гіпонатріємія супроводжується гіперсекрецією вазопресину, що призводить до збільшення позаклітинного об'єму рідини, формування асциту й набряків [52].

ПК- Портальний кровоток, ЗПОС - загальний периферичний опір судин, АТ – артеріальний тиск, БТ – бактеріальна транслокація, НВС - нейрогуморальні вазоконстрикторні системи, РААС - ренін-ангіотензин-альдостеронова система, СНС – симпатична нервова система, АДГ – антидіуретичний гормон.



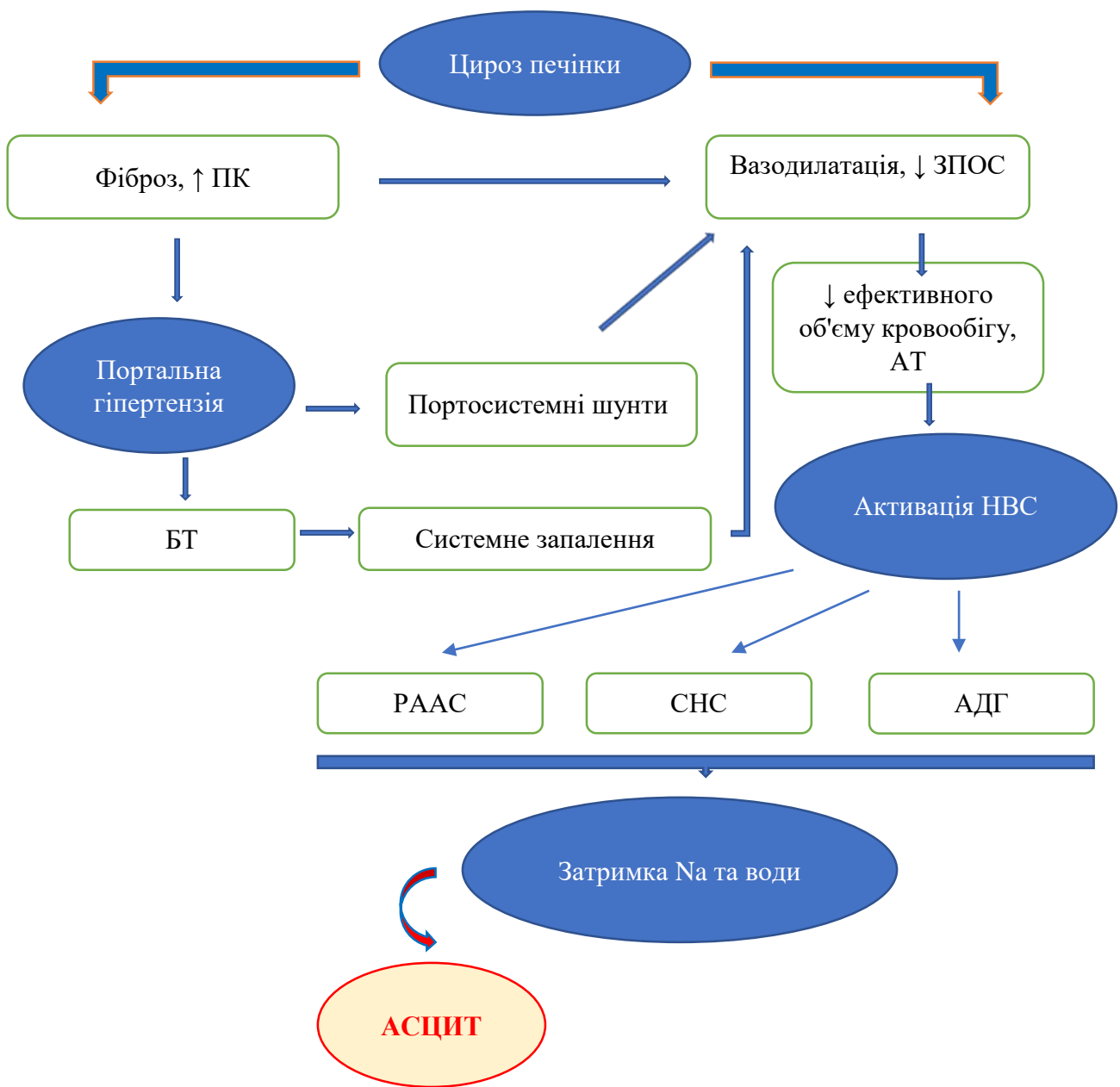


Рисунок 44. Патогенез асциту при ЦП

**Симптоми асциту при об'єктивному обстеженні:**

- збільшення живота в об'ємі за рахунок рідини
- випинання пупка (при великій кількості рідини);
- тупий звук при перкусії, що змінюється при зміні положення тіла пацієнта;
- наявність позитивного симптому флюктуації [72].

Тактика ведення та прогноз пацієнта з ЦП та асцитом визначається ступенем його вираженості. Розвиток асциту 2-3 ступеня асоціюється з різким зниженням виживаності, тому серед інших методів лікування розглядають трансплантацію печінки у найближчі терміни [15].

### Оцінка тяжкості асциту (рис. 45)

Ступінь	Ознаки
Легкий асцит	Виявляється тільки при УЗД
Помірний асцит	Помірне симетричне збільшення живота при огляді
Виражений асцит	Значне збільшення об'єму живота



Рисунок 45. Виражений асцит (Бакулін І.Г., 2014)

Обов'язковим діагностичним дослідженням є **аналіз асцитичної рідини**, який включає визначення загального білку, альбуміну та цитологічний аналіз. Важливим методом диференційної діагностики асциту є розрахунок **сироватково-асцитичного альбумінового градієнту** (Serum Ascites Albumin Gradient - SAAG).

У пацієнтів з ЦП, ПГ та асцитом показник SAAG  $\geq 1,1$  г/дл у 97% випадків [52]. Нижчі значення SAAG спостерігаються у пацієнтів з іншою етіологією асциту (туберкульозний перитоніт, перитонеальний канцероматоз, панкреатит).

### **Лікування асциту**

Дієта з низьким вмістом солі в раціоні (80-120 ммоль натрію - 4,6-6,9 г солі/добу [15]. Основними лікарськими засобами для лікування асциту є діуретики. Первинне лікування помірного асциту починають з призначення антагоністу альдостерону спіронолактону. Спочатку призначають по 100 мг вранці, за необхідності через кожні 3 доби дозу збільшується на 100 мг до максимальної 400 мг на добу. При відсутності ефекту додають петльовий діуретик - фуросемід в дозі від 40 до 160 мг/добу (при неефективності можливе призначення торасеміду). Ефект діуретичної терапії контролюють за допомогою зменшення ваги пацієнта, також проводять постійний контроль рівня натрію і калію у крові.

У пацієнтів з вираженим асцитом (3 ступеня) лікування починають з проведення об'ємного парацентезу. Для запобігання циркуляторної дисфункції вводять альбумін (8 г/л видаленої асцитичної рідини) [15].

У хворих з рефрактерним асцитом за неефективності парацентезу рекомендовано встановлення транс'югулярного внутрішньопечінкового портосистемного шунта (TIPS), що сприяє зниженню тиску в портальній системі [15].

### **Печінкова енцефалопатія**

Печінкова енцефалопатія (ПЕ) - це порушення функціонування мозку, що обумовлено печінковою недостатністю та/або портосистемним шунтуванням [52]. Розвиток ПЕ є несприятливою ознакою – виживаність протягом року після клінічної маніфестації цього ускладнення становить близько 42%, а трирічна виживаність - лише 23% [15]. Клінічні прояви ПЕ залежать від ступеню важкості та представлені комплексом неврологічних і психіатричних порушень, які мають потенційно зворотний характер.

## Основні патогенетичні механізми ПЕ (рис. 46)

- ✓ Портосистемне шунтування крові
- ✓ Печінково-клітинна недостатність
- ✓ Прогресуюче накопичення вмісту аміаку в кишечнику, плазмі крові та мозковій тканині
- ✓ Бактеріальна транслокація кишечника, системне запалення та нейрозапалення
- ✓ Дисфункція гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ), церебральний окислювальний стрес

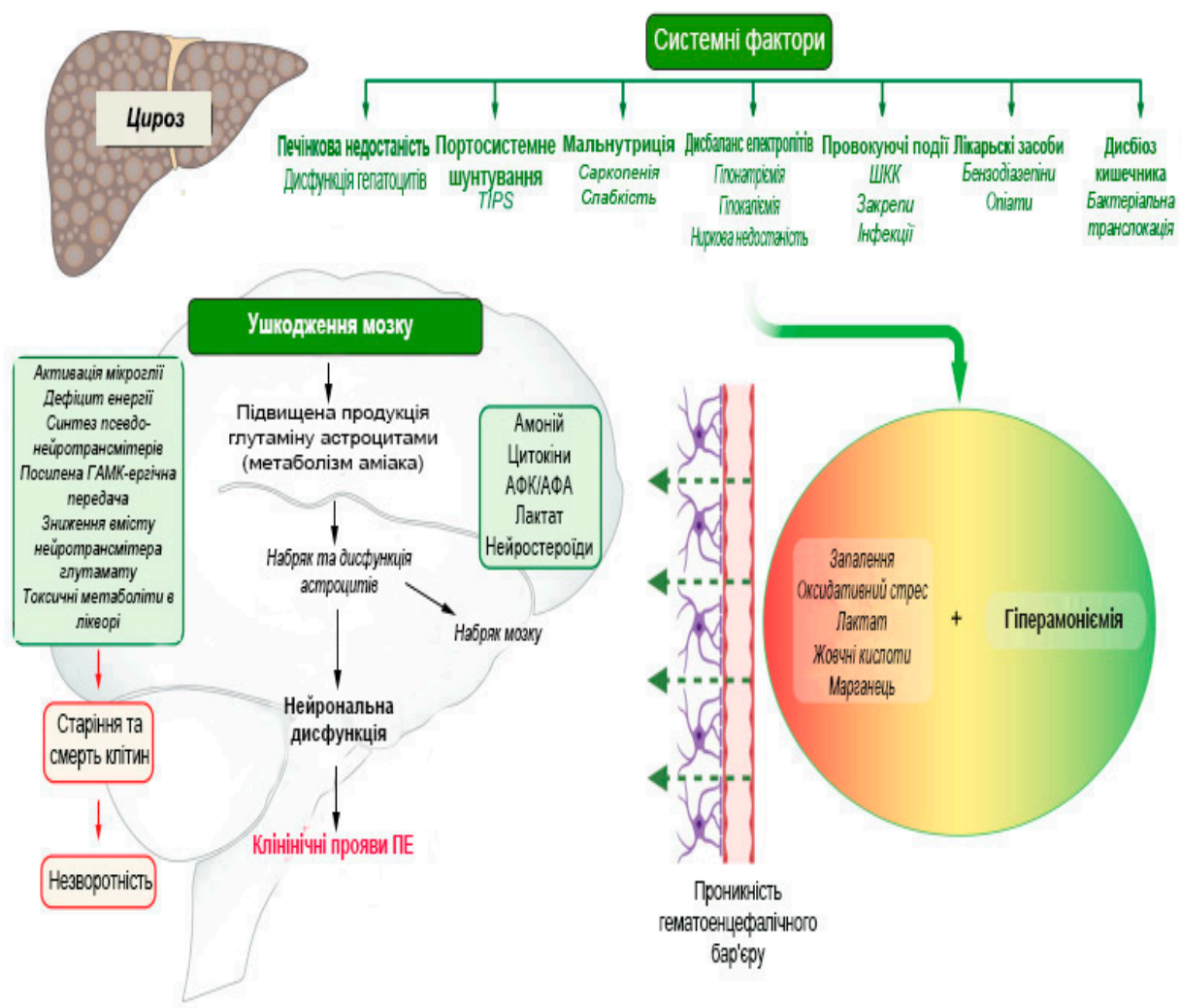


Рисунок 46. Патогенез печінкової енцефалопатії  
(адаптовано за С. F. Rose, 2020)

ПЕ - печінкова енцефалопатія, TIPS - трансюгулярне внутрішньопечінкове портосистемне шунтування, АФК – активні форми кисню, АФА- активні форми азоту. Саркопенія — генералізоване зменшення м'язової маси та функції.

✓ Накопичення жовчних кислот, порушення екскреції марганцю через жовчні шляхи

✓ Збільшення плазмової концентрації і порушення балансу між синтезом і катаболізмом нейротрансмітерів та їх попередників в ЦНС [5].

Збільшення концентрації аміаку в організмі відіграє ключову роль у розвитку ПЕ [15]. Більша частина аміаку утворюється в кишечнику, як кінцевий продукт перетравлення білків, дезамінування амінокислот та активності бактеріальної уреаз. В умовах порушення функції гепатоцитів та портосистемного шунтування крові основна детоксикація аміаку починає відбуватися не в печінці (орнітіновий цикл з утворенням сечовини), а в м'язах та астроцитах мозку, перетворюючись на глутамін за допомогою глутамінсинтетази [5]. Глутамінове перевантаження призводить до гіпертонічного набряку астроцитів, розвитку оксидативного стресу. Неіонізований аміак легко проникає через ГЕБ, що призводить до гіпоксії нейронів, астроцитів, ендотеліоциів. Підвищене надходження в мозок ароматичних амінокислот (фенілаланін, тирозин, триптофан) супроводжується синтезом псевдотрансмітерів. При цьому біосинтез нормальних трансмітерів (допаміну, норадреналіну) різко знижується [5]. В комплексі це погіршує серотонінергічну, ГАМК-ергічну, дофамінергічну і глутаматергічну нейротрансмісію та супроводжується появою клінічних ознак ПЕ [15].

### **Діагностика ПЕ**

Стан свідомості пацієнта традиційно оцінюють за шкалою коми Глазго. Ознаки когнітивної дисфункції діагностують при фізикальному огляді, а також за допомогою нейропсихологічних і нейрофізіологічних тестів. Розглядають можливий зв'язок енцефалопатії з вживанням лікарських препаратів, алкоголю,

наркотичних засобів, гіпонатріємією і психічними захворюваннями [52]. Золотим стандартом є оцінка стану пацієнта відповідно до критеріїв West-Haven.

### Оцінка тяжкості печінкової енцефалопатії (West Haven Criteria, WHC)

Ступінь ПЕ	Описання симптомів
Мінімальна	Психометричні чи нейропсихологічні порушення без клінічних змін ментального статусу
Ступінь I	Деякі поведінкові/когнітивні розлади: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Втрата обізнаності</li> <li>- Ейфорія або тривога</li> <li>- Знижена концентрація уваги</li> <li>- Порушення сну (безсоння вночі, денна сонливість)</li> <li>- Помилки в простих арифметичних операціях</li> </ul>
Ступінь II	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Дезорієнтація в часі (принаймні три з наведених критеріїв пацієнт вказує неправильно: день місяця, день тижня, місяць, рік)</li> <li>- Летаргія або апатія</li> <li>- Очевидні поведінкові зміни (дратівливість, нестриманість)</li> <li>- Неадекватна поведінка</li> <li>- Порушення координації, екстрапірамідні прояви, астеріксис (рис. 47)</li> </ul>
Ступінь III	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Дезорієнтація також у часі, а також у просторі (пацієнт неправильно називає країну, область, населений пункт)</li> <li>- Сплутана свідомість - від сомноленції до ступору</li> <li>- Порушення відповіді на подразнення (гіпертонус, гіперрефлексія, позитивний рефлекс Бабинського)</li> <li>- Дивна поведінка</li> </ul>
Ступінь IV	Кома Пацієнт не відповідає на больові стимули



Рисунок 47. Астеріксис (флєппінг-тремор) (<https://ac.org.ua/>, 2019)

## **Тестування мінімальної (прихованої) печінкової енцефалопатії**

1. «Психометричний» тест ПЕ - 5 письмових субтестів для оцінки швидкості когнітивної та психомоторної діяльності і візуально-моторної координації [52].

2. Тест на критичну частоту мерехтіння

3. Тест на час безперервної реакції

4. Тест інгібіторного контролю - комп'ютерний тест на сповільненість реакції і робочу пам'ять

5. Stroop тест перевірки часу реакції на кольорове поле і кольорову назву.

6. Тест SCAN точність виконання складного завдання на розпізнавання цифр.

7. Електроенцефалографія

### ***Класифікація ПЕ залежно від тривалості та причини:***

- Епізодична
- Повторна (клінічні прояви ПЕ знову з'являються через півроку або раніше)
- Постійна (постійні поведінкові зміни, періодичні прояви явної ПЕ)
- ✓ Неспровокована
- ✓ Спровокована

### ***Провокуючі фактори ПЕ:***

- Інфекція
- Шлунково-кишкова кровотеча.
- Передозування діуретиків
- Електролітні розлади
- Закрепи
- Прийом психоактивних препаратів
- Дегідратація
- Неповноцінне харчування.

Кожний наступний епізод ПЕ пов'язаний зі збільшенням відсотку 1-річної смертності [52].

## **Лікування**

Добова кількість білка в раціоні має становити 1,2 - 1,5 г/кг маси тіла. Препаратом першої лінії для лікування ПЕ є лактулоза, яку призначають по 25 мл перорально кожні 12 год до досягнення двох м'яких випорожнень на добу. В подальшому доза препарату змінюється, щоб підтримувати у пацієнта частоту випорожнень 2-3 рази на добу [52]. Призначення рифаксиміну (пероральний антибіотик з мінімальною абсорбцією в кишечнику) сприяє зменшенню вироблення та всмоктування аміаку. Препарат призначається в комбінації з лактулозою по 550 мг двічі на день протягом 3 - 6 місяців та є ефективним при профілактиці рецидивів ПЕ. В якості додаткових засобів терапії пацієнтів, у яких неефективна стандартна терапія, застосовують інфузію L-орнітин-L-аспартату або пероральні амінокислоти з розгалуженим ланцюгом (лейцин, ізолейцин і валін) [5].

## **Спонтанний бактеріальний перитоніт**

Спонтанний бактеріальний перитоніт (СБП) - інфекція асцитичної рідини, яка не пов'язана з будь-якими внутрішньочеревними, запальними або хірургічними захворюваннями. СБП - одна з найчастіших бактеріальних інфекцій, які спостерігаються у пацієнтів з ЦП та асцитом. Спонтанний бактеріальний перитоніт відмічається у 20–30% пацієнтів з вираженим асцитом [52]. Найчастішими етіологічними факторами СБП у пацієнтів з ЦП є *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* і *Streptococcus*. При постановці діагнозу СБП треба виключити інші причин запалення (вторинний бактеріальний перитоніт) [15].

### *Клінічні ознаки*

Клінічний перебіг у частини пацієнтів може бути безсимптомним. У більшості хворих наявні локальні симптоми перитоніту і запалення (абдомінальний біль, блювання, діарея, кишкова непрохідність, підвищення температури, озноб). Можливі ускладнення - септичний шок (тахікардія, задишка, зниження АТ менше 90 мм рт.ст., олігурія),



гостра печінкова і/або ниркова недостатність, шлунково-кишкова кровотеча, печінкова енцефалопатія [15].

### *Діагностичні критерії СБП*

- Відсутність інтраабдомінального джерела інфекції
- Кількість поліморфноядерних лейкоцитів в асцитичній рідині  $>250$  клітин/мм<sup>3</sup>
- При проведенні культурального дослідження асцитичної рідини виявляється один патоген (мономікробна культура) [52].

Також в асцитичній рідині оцінюють рівень загального білка, лактатдегідрогенази, глюкози, раково-ембріонального антигену, лужної фосфатази [15].

### **Лікування СБП**

Емпіричну антибактеріальну терапію починають до отримання результатів культурального дослідження і тесту на чутливість до антибіотиків.

Препаратами вибору є цефалоспорини: цефотаксим в/в 2 г через кожні 6–8 год або цефтріаксон в/в 1 г кожні 12-24 год [52].

Якщо СБП розвивається на 2-3 добу перебування у стаціонарі (внутрішньогоспітальний СБП) антибіотикотерапія починається з призначення карбапенемів (меропенем, карбопенем). За необхідності проводять комбіноване лікування з додаванням глікопептидів (ванкоміцин, тейкопланін). Для профілактики гепаторенального синдрому (ГРС) використовують альбумін (1,0 г/кг/добу — в перший день і 0,5 г/кг/добу — наступні 3 дні [15].

### **Гепаторенальний синдром**

Ниркова недостатність, яка виникає у пацієнтів з декомпенсованим ЦП (здебільшого у хворих з асцитом) і характеризується підвищенням креатиніну сироватки крові  $>133$  мкмоль/л (1,5 мг/дл) [15].

### *Патогенез ГРС*

- Системне запалення
- Циротична кардіоміопатія

- Дисфункція наднирників

Гемодинамічні зміни у пацієнтів з ЦП та ГРС пов'язані з затримкою натрію, розвитком асцити та подальшою дисфункцією нирок.

Фіброзні зміни в печінці призводять до підвищеного внутрішньопечінкового судинного опору [15] та системної вазодилатації внаслідок збільшеної продукції вазодилаторів (оксид азоту, окис вуглецю, простагландини, ендоканабіноїди). Системне запалення внаслідок бактеріальної транслокації (вісь «кишечник-печінка») та циркуляції ендотоксинів (результат пошкодження гепатоцитів) в свою чергу, викликає надмірне утворення оксиду азоту [7]. Це спричинює розвиток циротичної кардіоміопатії, що характеризується зменшенням ефективного об'єму артеріальної крові, зниженням системного АТ та серцевого викиду. В результаті активуються системи вазоконстрикторів (РААС, СНС та вазопресин), що призводить до затримки натрію, порушення виведення води та звуження ниркових судин у нирках, а отже, зменшення ниркового кровотоку) [31]. Механізми, що ведуть до розвитку гепато-надниркового синдрому, можуть стосуватися виснаження субстратів для синтезу кортизолу та порушення осі гіпоталамус-гіпофіз шляхом циркуляції ендотоксинів та прозапальних цитокінів. На ранніх стадіях нормальну швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) підтримується завдяки судинорозширювальному ефекту ниркових простагландинів (I<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>). Цей баланс порушується з прогресуванням хвороби печінки і під впливом лікарських засобів (нестероїдні протизапальні засоби) [7].

***Виділяють 2 типи гепаторенального синдрому.***

***ГРС 1 типу (новий термін - гостре ушкодження нирок).***

Характеризується швидким погіршенням функції нирок (гостра ниркова недостатність) на тлі провокуючого фактору у пацієнтів з ЦП, печінковою недостатністю [31].

***Основні причини ГРС 1 типу***

- Бактеріальна інфекція, СБП

- Шлунково-кишкова кровотеча
- Великий об'єм парацентезу без введення альбуміну
- Агресивна діуретична терапія асцити, гіпонатріємія
- Гостра печінкова недостатність внаслідок вживання алкоголю, наркотичних речовин, гострого вірусного гепатиту [31].

### ***Діагностичні критерії ГРС 1 типу (гостре ушкодження нирок)***

• Збільшення рівня креатиніну сироватки на 26,5 мкмоль/л (0,3 мг/дл) протягом 48 годин або  $\geq 1,5$  рази від вихідного рівня креатиніну за попередні 3 місяці [7].

- Зменшення діурезу  $< 0,5$  мл/кг впродовж 6 годин
- ЦП з асцитом
- Відсутність нормалізації вмісту сироваткового креатиніну через мінімум 2 дні після відміни діуретиків і поповнення ОЦК альбуміном з розрахунку 1 г/кг маси тіла

- Відсутність шоку
- Відсутність використання нефротоксичних лікарських засобів [7]

• Відсутність паренхіматозних захворювань нирок (протеїнурія  $>500$  мг/добу, мікрогематурія ( $>$ до 50 еритроцитів у полі зору), ознаки патології нирок при УЗД)

• Ризик розвитку ниркової вазоконстрикції при показниках фракційної екскреції натрію (ФЕН)  $<0,2\%$  [31].

ФЕН = вміст Na в сечі\*концентрацію сироваткового креатиніну / (концентрація Na в сироватці\*концентрацію креатиніну в сечі\*100 %

### ***Лікування ГРС-1***

- 20-25% розчин альбуміну (20-40 г/добу)
- Відміна діуретиків

Комбіноване призначення альбуміну та судинозвужуючих засобів:

• терліпресин в/в від 0,5-1 мг кожні 4-6 годин до 2 мг кожні 4 години

- норадреналін (0,5-3 мг/год)
- мідодрин ( $\alpha$ 1-агоніст)+ октреотид [15].

Трансплантація печінки залишається найбільш оптимальним методом лікування ГРС.

**Гепаторенальний синдром 2 типу** характеризується повільним розвитком ниркової недостатності, переважно у хворих з рефрактерним асцитом. Основним діагностичним критерієм є зниження ШКФ  $<60$  мл/хв/1,72м<sup>2</sup> протягом  $\geq 3$  місяців за відсутності інших причин ураження нирок [15].

### **Скринінг гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) при ЦП**

Поширеність ГЦК складає до 90% всіх первинних злоякісних пухлин печінки. 85-95% випадків ГЦК розвивається у хворих на цироз печінки [23]. Ризик розвитку ГЦК залежить від етіології ЦП і найчастіше спостерігається у пацієнтів з хронічною інфекцією ВГС та ВГВ, алкогольним та біліарним цирозом. Крім того, наявність коінфекції (ВГС/ВГВ) або хронічна інфекція ВГС, ВГВ на тлі зловживання алкоголем вдвічі збільшує ризик ГЦК [30]. Також ризик розвитку ГЦК підвищений у пацієнтів з ЦП похилого віку, чоловічої статі, за наявності тромбоцитопенія ( $<100 \cdot 10^9$ /л) та ВРВ стравоходу.

Скринінг ГЦК кожні півроку проводять пацієнтам з ЦП класу А та В за Чайлд-Пью. Пацієнтам класу С відповідне обстеження проводиться тільки при підготовці до трансплантації печінки [30].

#### **Методи скринінгу ГЦК**

- УЗД печінки (виявлення вузлів та спостереження в динаміці)+
- Визначення рівню  $\alpha$ -фетопротеїну в сироватці крові (високоспецифічний результат -  $>200$  нг/мл).

### **Тестові завдання для самоконтролю**

1. Хворий 47 років був доставлений у прийомне відділення лікарні. Об-но: свідомість відсутня, "печінковий" запах з рота. АТ-80/50 мм рт.ст., ЧСС 92/хв. Температура – 37,6°C. Шкіра і слизові оболонки жовті, телеангіоетазії на обличчі та шиї. Живіт збільшений, за рахунок асциту. Гепатоспленомегалія. Оцініть стан тяжкості цирозу печінки *за шкалою Чайльд-П'ю*.

А. Клас А

В. Клас В

- C. Клас C
- D. Клас D
- E. Клас E

2. Чоловік 62 років госпіталізований зі скаргами на блювоту кров'ю, випорожнення темного кольору, слабкість, болі в животі. Протягом 20 років зловживає алкоголем. При огляді – шкіра та склери жовтого кольору, на шкірі обличчя та шиї- судинні “зірочки”. Живіт збільшений за рахунок асцити, помірно болючий в епігастрії, лівому підребер'ї. Печінка + 10 см, селезінка + 3 см. При ректальному огляді – мелена. Що є імовірною причиною кровотечі?

- A. Цироз печінки
- B. Пептична виразка шлунку
- C. Хронічний гепатит
- D. Синдром Мелорі-Вейса
- E. Рак шлунку

3. Провідним механізмом формування асцити у хворих на цироз печінки є:

- A. Зниження швидкості клубочкової фільтрації
- B. Збільшення рівня калію в крові
- C. Збільшення гідростатичного тиску в системі портальної вени
- D. Збільшення онкотичного тиску в плазмі крові
- E. Збільшення осмотичного тиску в плазмі крові

4. Ефективність спіронолактону при лікуванні асцити у хворих на цироз печінки обумовлена:

- A. підвищенням скоротливої функції міокарду;
- B. зниженням гідростатичного тиску в системі портальної вени;
- C. зниженням продукції лімфи;
- D. блокадою рецепторів альдостерону та збільшенням натрійурезу;
- E. збільшенням синтезу альбумінів в печінці.

5. Ступінь фіброзу печінки у пацієнта з хронічним захворюванням печінки можна оцінити за допомогою:

- A. FIB-4.
- B. МНВ (INR)

C. Коефіцієнту де Рітіса

D. індексу Меддрєя

E. співвідношення непрямий/прямий білірубін

6. До ускладнень цирозу печінки НЕ відноситься?

A. Гіперспленізм

B. Спонтанний бактеріальний перитоніт

C. Портальна гіпертензія

D. Гепаторенальний синдром

E. Цитолітичний синдром

7. Який препарат з перерахованих доцільно призначити хворому з первинним біліарним цирозом печінки?

A. Сілімарин

B. Урсодезоксихолева кислота

C. Есенціале

D. Преднізолон

E. Вітамін E

8. Ступінь тяжкості цирозу печінки за шкалою *Чайльд-П'ю* оцінюють з урахуванням всіх нижчеперахованих показників ОКРІМ:

A. Асцит

B. Печінкова енцефалопатія

C. Рівень білірубіну в крові

D. Рівень альбуміну в крові

E. Рівень холестерину в крові

9. Провідним клінічним синдромом при великовузловому цирозі печінки є::

A. Синдром печінково-клітинної недостатності

B. Синдром портальної гіпертензії

C. Синдром холестазу

D. Астенічний синдром

E. Мезенхімально-запальний синдром

10. Який механізм появи шкірного свербожу при первинному біліарному цирозі?

A. Подразнення рецепторів шкіри жовчними кислотами

- В. Розвиток atopічного дерматиту
- С. Дефіцит вітаміну А
- Д. Накопичення аміаку в кишечнику
- Е. Розвиток герпетиформного дерматиту

Еталони відповідей: 1 – С, 2 – А, 3 -С, 4 -D , 5 – А, 6 – Е, 7 – В, 8 – Е, 9 – А, 10 – А.

### Рекомендована література

#### Основна:

1. Глушко Л.В., Федоров С.В., Скрипник І.М. Внутрішня медицина: у 2 частинах. Частина 1. Розділи 1-8: підручник. Київ, 2019. 680 с.
2. Передерій В. Г., Ткач С. М. Основи внутрішньої медицини: підруч. для студ. ВМНЗ ІV р. а. Т. 1. Захворювання органів дихання. Захворювання органів травлення. Захворювання системи крові і кровотворних органів. Захворювання ендокринної системи. Вінниця, 2018. 636 с.
3. Гастроентерологія. Підручник: У 2 Т. – Т.1 / за ред. проф Н.В Харченко., О.Я. Бабака. – Кіровоград: Поліум, 2016. – 488 с.
4. Гастроентерологія. Підручник: У 2 Т. – Т.2 / за ред. проф Н.В Харченко., О.Я. Бабака. – Кіровоград: Поліум, 2017. – 432 с.
5. Допоміжна:
6. Державний експертний центр Міністерства Охорони Здоров'я України. Українська асоціація гастроентерологів. Цироз печінки та його ускладнення. Клінічна настанова. Київ, 2017, 95 с.
7. Сиволап В.Д., Сапронова Ж.Е. Ультразвукова діагностика патології гепатобіліарної системи: навч. посіб. Запоріжжя: ЗДМУ, 2018. 81 с.
8. Singal A., Bataller R., Ahn J. et al. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. Am. J. Gastroenterol. 2018. Vol. 113 (Is. 2). P. 175–194.

9. EASL. Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2018. Vol. 69 (2). P. 406-460.

10. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2017. Vol. 67. P. 370–398

11. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series *Journal of Hepatology*. 2020. Vol. 73. P. 1170–1218.

12. Guruprasad P. Aithal, Naaventhana Palaniyappan, Louise China et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2021. Vol, 70 (1). P. 9-29.

13. G. Garcia-Tsao, J. G. Abraldes, A. Berzigotti et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017. Vol. 65, № 1. P. 310-335.



## ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА

1. AGA Clinical Practice Update on Screening and Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020. Vol. 158 (6). P. 1822-1830. doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.053
2. Aithal G.P., Palaniyappan N., China L. et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*. 2021. Vol. 1. P. 9-29. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321790
3. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of Liver Diseases in the World. *J Hepatol*. 2019. Vol. 70(1). P. 151-172
4. Böttcher K., Pinzani M. Pathophysiology of liver fibrosis and the methodological barriers to the development of anti-fibrogenic agents. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2017;121:3-8. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.05.016>
5. Rose C. F., Amodio P., Bajaj J. S. et al. Hepatic encephalopathy: Novel insights into classification, pathophysiology and therapy. *Journal of Hepatology* 2018. Vol. 73, Issue 6, P. 1526-1547
6. Cusi K. Incretin-based therapies for the management of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Hepatology*. 2019. Vol. 69. P. 2318–2322
7. Simonetto D. A, Gines P., Kamath P. S. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ* 2020; 370:m 2687. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2687>
8. Davidson's Principles and Practice of Medicine 23rd Edition. Editors: Stuart Ralston, Ian Penman, Mark Strachan Richard Hobson. Elsevier. - 2018. – 1440 p.
9. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. Vol. 72, is. 2. 2020. P. 672-721
10. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV // *Gastroenterol.*— 2016.— Vol. 150, N 6.— P. 1262—1279

11. Mauro E., Gadan A.. What's new in portal hypertension? *Liver International*. 2020. Vol. 40, (Suppl 1). P.122-127.DOI: 10.1111/liv.14366
12. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2017. Vol. 67. P. 370–398
13. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease // *J. Hepatol*. 2018; 69:154-181
14. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series *Journal of Hepatology*. 2020. Vol. 73. P. 1170–1218
15. EASL. Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2018. Vol. 69(2). P. 406-460
16. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016. Vol. 64. P. 1388–1402
17. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2020, 4–22. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz180;
18. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2019, 144–164K. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy113;
19. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2018, 273–290 doi:10.1093/ecco-jcc/jjy114;
20. European Association for the Study of the Liver (2020) EASL clinical practice guidelines for the management of occupational liver diseases. *Liv. Int.*, Feb. 20. <https://doi.org/10.1111/liv.14349>
21. European evidencebased guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) / United European Gastroenterology Journal.- 2017. Vol. 5(2).- P. 153–199; PMID 28344786 <http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2050640616684695>

22. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterology Journal 2019, Vol. 7(5) 583–613

23. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2018. Vol. 391. P. 1301-1314

24. GI Pathology - Liver and Pancreas. Suggested readings from Robbins 8th ed Inflammatory and Neoplastic GI Disease [Электронный ресурс] - pp. 763-832. - Liver: pp. 833-890. - Pancreas: pp. 891-904. URL: <https://web.duke.edu/pathology/Week18/Week18.html>

25. Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2013 Mar;108(3):308-28

26. Kavitt R.T., Adam S. Cifu. Clinical Guidelines Synopsis. Management of Helicobacter Pylori infection. JAMA. 2017;317(15):1572-1573

27. Malfertheiner P. et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2016;0:1–25. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288

28. Mayo Clinic Family Health Book, 5th Edition. Upper endoscopy [Электронный ресурс] // Mayo Clinic Staff 2020. URL: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/endoscopy/about/pac-20395197> ( дата звернення 18.12.2020 )

29. Moayyedi, Paul M MB, ChB, PhD, MPH, FACG1; Lacy, Brian E MD, PhD, FACG2; Andrews, Christopher N MD3; Enns, Robert A MD4; Howden, Colin W MD, FACG5; Vakil, Nimish MD, FACG6 ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia, American Journal of Gastroenterology: July 2017 - Volume 112 - Issue 7 - p 988-1013 doi: 10.1038/ajg.2017.154

30. Yilmaz N., Yilmaz U. E., Suer K. et al. Screening for hepatocellular carcinoma: summary of current guidelines up to 2018. Hepatoma Res. 2018. Vol. 4 (46). DOI: 10.20517/2394-5079.2018.49

31. Angeli P., Garcia-Tsao G., Nadim Mitra K. et al. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A

step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *Journal of Hepatology*. 2019. Vol. 72, Issue 4. P 811-822

32. Sheka A.C., Adeyi O., Thompson J. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a review. *JAMA*. 2020. Vol. 323(16). P. 1175–1183

33. Singal A., Bataller R., Ahn J. et al. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am. J. Gastroenterol*. 2018. Vol. 113 (Is. 2). P. 175–194

34. Stine J.G., Lewis J.H. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(4). P. 517–536

35. Sugano K., Jan Tack, E J Kuipers, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis/ *Gut* 2015;64:1353–1367

36. Talley N. J. Functional dyspepsia: new insights into pathogenesis and therapy. *Korean J Intern Med*. 2016 May; 31(3): 444–456.

37. Third European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis, extra-intestinal manifestation, pregnancy, cancer surveillance, surgery and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 02 Feb 2017 <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008>

38. WGO. WGO Practice Guideline - Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) [Електронний ресурс] - 2015. URL: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/gastroesophageal-reflux-disease>

39. WHO. 2015. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection Available from URL: <https://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-b-guidelines-policy/en/>

40. Zviahintseva TD, Skrypnyk IM, Tkach SM, Kharchenko NV. Funktsionalni rozlady shlunkovo-kyshkovoho traktu (Rymski kryterii IV – vybrani pytannia). Posibnyk dlia likariv. Kyiv: Polium; 2017. 55 s.

41. Внутрішні хвороби: підручник :у 2 частинах. Частина 1. Розділи 1—8: / Л.В. Глушко, С.В. Федоров, І.М. Скрипник та ін.; за ред проф. Глушка Л.В.- К.:ВСВ«Медицина»,2019. 680 с.

42. Внутрішня медицина. Робоча навчальна програма підготовки спеціаліста напрямку 1201 медицина. Спеціальність 7.12010001 «Лікувальна справа», 7.12010002 «Педіатрія» Модуль 1. 4 курс. 2018р.

43. Внутрішня медицина. У 2 частинах. Частина 1. / За редакцією професора Л.В. Глушко. К: Медицина, 2020. 680 с

44. Гастроентерологія в таблицях и схемах /Под ред. проф. Фадеенко Г.Д. К.: Док-тор Медиа-Групп, 2016. 152 с

45. Гастроентерологія: підручник у 2-х томах / За редакцією Харченко Н.В., Бабака О.Я. 2-е вид., переробл., доповн. – Кіровоград: Поліум, 2017. Т. 2. 432 с., іл., табл.; 4 стор. кольор. Вкл.

46. Герасун О.Б., Грицко Р.Ю., Задорожний А.М., Вольбин С.В., Лишенюк С.А. Клініко-патогенетична характеристика основних дерматологічних проявів захворювань печінки. Гепатологія. 2014, №1. С. 20-34

47. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту 2016-2021. [Електронний ресурс] // ВОЗ - 2016 URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250042/WHO-HIV-2016.06-rus.pdf;jsessionid=2D920A99C681C8674E64B1BD09B220AF?sequence=1>

48. Глобальный доклад по гепатиту, 2017 г. [Електронний ресурс] // ВОЗ – 2017. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255898/WHO-HIV-2017.06-rus.pdf;jsessionid=A1EFB8E9084400892E2D0F2B07C0C37E?sequence=1>

49. Глушко Л.В., Федоров С.В., Скрипник І.М. Внутрішня медицина: у 2 частинах. Частина 1. Розділи 1-8: підручник. Київ, 2019. 680 с.

50. Державний експертний центр Міністерства Охорони Здоров'я України. ДУ «Центр Громадського Здоров'я МОЗ України». Вірусний гепатит С. Клінічна настанова, заснована на доказах. Київ, 2020. 97 с

51. Вірусний гепатит В (хронічний). Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Київ, 2016, 142 с

52. Державний експертний центр Міністерства Охорони Здоров'я України. Українська асоціація гастроентерологів. Цироз печінки та його ускладнення. Клінічна настанова. Київ, 2017, 95 с.

53. Дифференциальная диагностика в гастроэнтерологии (от симптома и синдрома к диагнозу и лечению) : практическое руководство / Н. Б. Губергриц, К. Ю. Линеvская, Н. В. Беляева. Киев : Труш Е.Н., 2018. - 624 с.

54. Завадка О. Внутрішні Хвороби. Підручник заснований на принципах доказової медицини 2018/2019, 2018. Праці наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки. 2019. Т. 55, № 1. С. 185-186.

55. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2019. № 29 (1). С. 101-131.

56. Класифікації захворювань органів травлення: довідник /За редакцією Н.В. Харченко, О.Я. Бабак, О.А. Голубовська, Н.Б. Губергриц, А.Е. Дорофєєв, Т.Д. Звягінцева, І.М. Скрипник, С.М. Ткач, Г.Д. Фадєєнко, Н.В. Харченко, М.Б. Щєбиніна. Кіровоград: ПП «Поліум» 2015. 54 с

57. М.А.Макарова, Баранова И.А. Основные гепатологические синдромы в практике врача-интерниста. Consilium Medicum. 2017. 19 (8). С. 69–74

58. Марушко Ю.В., Іовіца Т.В., Тодика Ю.І . Клініко-лабораторна характеристика лактазної недостатності у дітей грудного віку. *Sovremennaya pediatriya*. 2016. 7(79): 98-101; doi 10.15574/SP.2016.79.98

59. Методи діагностики в клініці внутрішньої медицини: навчальний посібник / А.С. Свінціцький. К: ВСВ Медицина, 2019. 1008 с.

60. МОЗ України. Настанова 00209. Хронічний панкреатит // DUODECIM Medical Publications, Ltd. Pauli Puolakkainen – 2017. URL: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00209&format=pdf>

61. МОЗ України. Настанова 00210. Недостатність підшлункової залози // DUODECIM Medical Publications, Ltd. Markku Peräaho – 2013. URL:

<http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00210&format=pdf>

62. МОЗ України. Настанова 00219. Жовчнокам'яна хвороба // DUODECIM Medical Publications. Ilmo Kellokumpu – 2017 URL: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00219&format=pdf>

63. Наказ МОЗ України від 03.09.2014 р. № 613 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки». Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у дорослих»

64. Наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. №826 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Алкогільний гепатит». Київ, 2014. 33 с

65. Наказ МОЗ України від 10.09.2014 р. № 638 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті». Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічний панкреатит». Адаптована клінічна настанова «Хронічний панкреатит» [http://www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/2014\\_638\\_hronPankr/2014\\_638\\_YKP\\_MD\\_HP.doc](http://www.dec.gov.ua/mtd/dodatki/2014_638_hronPankr/2014_638_YKP_MD_HP.doc)

66. Наказ МОЗ України від 11.02.2016р. № 90 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при запальних захворюваннях кишечника»;

67. Наказ МОЗ України від 18.07.2016 № 729 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Вірусний гепатит С у дорослих». Київ, 2016, 56 с

68. Наказ МОЗ України від 31.10.2013 р. № 943 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі».

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба»

69. Неспецифічний виразковий коліт. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Державний експертний центр міністерства охорони здоров'я України. Всеукраїнська асоціація гастроентерологів. 2016р., 253с.

70. Палій І.Г., Заїка С.В., Ткачук І.В. Діагностика функціональних розладів стравоходу в контексті Римських критеріїв IV перегляду. Укр. мед. часопис. 2019; 3 (131): 1-4.

71. Передерій В.Г., Ткач С.М. Практическая гастроентерология: руководство для врачей. Винница: СПД Каштелянов А.И., 2011. 776 с.: ил

72. Передерій В. Г. Основи внутрішньої медицини : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. Т. 1. Захворювання органів дихання. Захворювання органів травлення. Захворювання системи крові і кровотворних органів. Захворювання ендокринної системи / В. Г. Передерій, С. М. Ткач. Вінниця : Нова книга, 2018. 640 с.

73. Пропедевтика внутрішньої медицини: підручник (ВНЗ III—IV р. а.) / за ред. О.Г. Яворського. 4-е вид., випр. і допов. К., 2016. 552 с.

74. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / под ред. проф. О.Я. Бабака, Н.В. Харченко// Справочник врача «Гастроэнтеролог». 5-е изд., перераб. и дополн. К.: Библиотека «Здоровье Украины», 2017. 330 с

75. Свінціцький А.С., Гаєвські П. Внутрішні хвороби. Підручник, заснований на принципах доказової медицини 2018/19: підручник. Польща, Краків, 2018. 1632 с

76. Сиволап. В.Д., Каленський В.Х. Фізіотерапія. Підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів. Запоріжжя. 2016. – 172 с.

77. Сірчак Є.С. Функціональна диспепсія у призмі Римських критеріїв IV. Здоров'я України. Тематичний номер «Гастроентерологія». 2016; 6-7.



78. Способи та алгоритми діагностики целиакії в дорослих з урахуванням сучасних діагностичних можливостей регіонів України. О.Ю.Губська // Методичні рекомендації (нововведення в сфері охорони здоров'я) для впровадження в закладах охорони здоров'я (обласних, міських, районних), закладах первинної медико-санітарної допомоги, відділеннях стаціонарів терапевтичного, гастроентерологічного профілів)/ Київ, НМУ імені О.О. Богомольця, 2019р., 34 с

79. Степанов Ю.М., Скирда І.Ю., Петішко О.П. Хвороби органів травлення - актуальна проблема клінічної медицини. Гастроентерологія. 2019. Том 53,№1. С.10-15.

80. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії: довідник-посібник /Ю. М. Мостового. 20-те вид., доп. і перероб. Київ: Центр ДЗК, 2016. - 688 с.

81. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії: довід.-посіб. / Вінниц. нац. мед. ун-т ім. М. І. Пирогова; за ред. Ю. М. Мостового. 18-е вид., допов. і переробл. К. : Центр ДЗК, 2015. 681 с.

82. Ткач С.М. Епидемиологія, патогенез, діагностика и лечение медикаментозно-индуцированных поражений печени. Здоров'я України. 2018. №2 (48). С. 31-33

83. Хвороба Крона. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Державний експертний центр міністерства охорони здоров'я України. Всеукраїнська асоціація гастроентерологів. 2016р., 268с.

84. Целиакія сьогодні. Від рекомендацій 2019 року до практичних дій лікарів. О.Ю. Губська // Здоров'я України.- 4 (54).- 2019 р. С.20-21.

85. Центр медичної статистики МОЗ України [Електронний ресурс]. Режим доступу: [http://medstat.gov.ua/ukr/statdov\\_r.htm](http://medstat.gov.ua/ukr/statdov_r.htm)

*Навчальне видання*

Кисельов С.М., Лашкул Д.А., Назаренко О.В.,  
Богослав Т.В., Бондаренко О.П., Сапронова Ж.Е.

## **ОСНОВИ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ОСНОВНИХ ХВОРОБ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ**

Навчальний посібник до практичних занять студентів

*Відповідальний за випуск С.В. Піча  
Дизайн обкладинки К.А. Краснощок*

Підп. до друку 20.04.2021 р.  
Формат 60X84 1/16. Папір офсетний.  
Цифровий друк. Ум. друк. арк. 15,125. Тираж 300.  
Зам. № 2021 – 41

Видавець ФОП Піча С.В.  
а/с 5026, м. Львів-53, 79053, Україна  
e-mail: novsv2016@ukr.net

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи  
до Державного реєстру видавців, виготівників і розповсюджувачів  
видавничої продукції: серія ДК № 5069 від 22.03.2016 року, видане  
Державним комітетом інформаційної політики, телебачення та  
радіомовлення України