

Хронічний панкреатит: щодо механізмів розвитку і прогресування, які враховуються у процесі лікування та реабілітації

Д. О. Гонцарюк¹, Т. М. Христинч²

¹Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

²Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка, Кам'янець-Подільський, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, мальнутриція, мальабсорбція, окисний стрес, хронічне системне запалення низьких градацій, синдром кишкової проникності, дисбіоз

Хронічний панкреатит (ХП) через різноплановий патогенез характеризується різноманітною клінічною картиною. Симптоматика може змінюватися внаслідок ускладнень та супутньої патології захворювання. У механізмі розвитку і прогресування значення має рефлюкс жовчі в протоки підшлункової залози (ПЗ); підвищення внутрішньопротокового тиску; підсилена продукція секретину, холецистокініну та інших інтестинальних пептидів; утворення білкових пробок у протоках ПЗ, що викликає їх obturaцію. Виділяються такі ланки патогенезу: порушення нормального метаболізму ацинарних клітин, концентраційної здатності інгібіторів ферментів у тканині залози; утворення слизу епітелієм проток; стан лужного середовища в тканині залози; порушення нормально відтоку панкреатичного секрету. Недостатній відтік панкреатичного соку в поєднанні з підвищеною концентрацією білка і в'язкістю секрету зумовлює його преципітацію з утворенням «білкових пробок», які частково або повністю obturують різні відділи панкреатичних проток, викликаючи виражений абдомінальний біль. Тому для ефективності лікувального та реабілітаційного процесу важливими є особливості розвитку і прогресування ХП.

Метою огляду було розкрити важливі патогенетичні механізми розвитку і прогресування ХП, що впливають на клінічний перебіг, лікування і прогноз захворювання.

Вважається, що до розвитку гострого або хронічного рецидивуючого панкреатиту призводить гіпертензія або стриктура великого сосочка дванадцятипалої кишки (ДПК) та біліарні конкременти, які блокують головну панкреатичну протоку [2]. Блокувати протоку можуть пухлини ПЗ (карциноми, кісти, ендокринні пухлини), а також пухлини великого дуоденального сосочка, стеноз головної панкреатичної протоки (внаслідок перенесеного некротизуючого

панкреатиту). Відповідну роль грає мутація гена катіонічного трипсиногену (*SPINK1*) і панкреатичного інгібітора трипсину, що видозмінює перебіг хвороби, можливо за рахунок зниження порогу реалізації дії інших генетичних факторів навколишнього середовища [6] та інших механізмів. Слід зазначити роль активації ферментів, які сприяють клітинному пошкодженню, індукції активності лізосомальних ферментів і ліпідпероксидази, підвищенню рівня вільних радикалів кисню. За цих умов при загостреннях і атаках у хворих на панкреатит передчасно активуються панкреатичні проферменти. Їх активація створює умови для деструкції клітин паренхіми, прогресування фіброзу і розвитку обструкції (вона є вторинною відносно процесів розвитку локального фіброзування) [13].

Фіброз зумовлений неспроможністю механізмів самозахисту органу. Існують дві лінії захисту, які регулюють цей процес. *Перша лінія* — це панкреатичний секреторний інгібітор трипсину, який блокує активність трипсину, і рівні його залишаються низькими. У випадках надмірної активації трипсиногену властивість інгібітора трипсину виснажується, запускається каскад активації гастроінтестинальних ферментів. *Друга лінія* захисту представлена трипсином, який гідролізує зв'язок, що з'єднує дві кулеподібні ділянки в рецепторі 122Н, N291 (за рахунок механізму зворотного зв'язку). Припускається, що саме передчасна активація трипсину є головним механізмом у розвитку панкреатиту (і його рецидивів). Тому є виправданою терапія, спрямована на блокування активації трипсину та інших протеолітичних ферментів.

В останнє десятиліття у механізмах розвитку панкреатитів значення приділяється *синдрому імунної відповіді на пошкодження*, який має гострий і хронічний перебіг.

При хронічному перебігу такі процеси часто перебігають латентно, тому синдром зміненої імунної відповіді став носити назву «*синдром хронічного системного запалення низьких градацій (синдром низькоінтенсивної хронічної запальної відповіді)*». Латентному перебігу сприяють механізми, які перешкоджають аутолізу тканини ПЗ [23]. До них відносять продукцію ферментів ПЗ у неактивній формі; відокремлення процесів продукції ферментів у залозі та їх активації у ДПК; локалізація ферментів у зимогенних гранулах ацинарних клітин (що перешкоджає виходу ферментів у цитоплазму). Значення має низька концентрація іонів кальцію в цитоплазмі ацинарних клітин (що знижує активацію трипсиногену); секреція SPINK 1; продукція альфа-1-антитрипсину, альфа-2-макроглобуліну в печінці (які зумовлюють зв'язування активованих панкреатичних ферментів у крові та перитонеальній рідині). Запалення у таких випадках перебігає латентно і морфологічно відповідає моноцитарно-інфільтративному типу. Загострення клінічно може не проявлятися завдяки наявності розповсюдженого фіброзу (навіть недифузного) і атрофії залози, обмеження розвитку оксидативного процесу й активації трипсину (за недостатності трипсиногену). У загостренні і в ремісії мононуклеари виділяють фібронектин, унаслідок чого фіброзуючий процес персистує. Це формує як екзокринну, так і ендокринну недостатність залози залежно від локалізації імунного запалення [14].

В. М. Yoo et al. (2005) вважають, що у розвитку хронічного системного запалення окисні процеси є пусковими моментами, що порушують захисну функцію антиоксидантної системи (АОС) [27]. Роль компонентів антиоксидантного захисту неоднозначна на різних етапах розвитку запального процесу. На висоті загострення (запалення) провідна роль належить плазмовим компонентам АОС, зокрема церулоплазміну, який набуває здатності нейтралізувати перекиси, що в надлишку накопичуються в умовах гострофазової відповіді, і корелює із рівнем інших гострофазових маркерів (С-реактивний білок — СРБ, інтерлейкін (ІЛ) 6 — ІЛ-6). У регуляції процесу пероксидації на другій лінії захисту (у період зниження інтенсивності запального процесу) беруть участь мембранні антиоксиданти [25]. Третя лінія захисту представлена глутатіонзалежними ферментами. Лікарська стратегія стосується саме підсилення дії глутатіонзалежної ланки антиоксидантного захисту шляхом призначення препаратів, які підсилюють дію ендогенного відновленого глутатіону.

Посилення процесів пероксидації при ХП пов'язане з автолізом паренхіми ПЗ, гіпоксією, ішемією органу, стресовим впливом, дефіцитом антиоксидантів. У таких випадках виникає «хвибне» коло: гіпоксія призводить до подальшої активації процесів пероксидації ліпідів та окисної модифікації білків, збільшення модифікованої атерогенної фракції ліпопротеїдів, інгібування ферментів антиоксидантного захисту, що і надалі зумовлює посилення гіпоксичних та ішемічних змін в органах і тканинах [3]. Нерегульована модифікація білків та втрата їхньої біологічної активності, а також поява патологічних

метаболітів викликає метаболічну (ендогенну) інтоксикацію організму, зумовлюючи безліч внутрішньоклітинних змін, зокрема апоптоз. При панкреатичних атаках затримка або послаблення процесів, регулюючих апоптоз, може сприяти розповсюдженню аутолітичного процесу. Ступінь нагромадження вторинних метаболітів визначає перебіг захворювання, розвиток його ускладнень і прогноз [7]. У таких випадках виникає доцільність у використанні протийнтоксикаційної терапії.

За тяжкого перебігу ХП в центроацинарних клітинах виявляються ІЛ-8 і ядерний антиген мРНК-ENA78. При латентному перебігу і середній тяжкості ХП алкогольної етіології в ацинарній тканині експресується протеїн хемотаксису моноцитів 1 — месенджер мРНК у центроацинарних клітинах, ендотеліоцитах, фіброблестах, макрофагах, Т-лімфоцитах (що може не супроводжуватися клінічними проявами), іноді і в нервах (що спонукає до наростаючого характеру абдомінального болю і потребує диференціації з раком ПЗ). Тяжкість перебігу ХП залежить від ступеня інтоксикації та неспецифічного захисту і специфічної імунної відповіді. Ступінь інтоксикації визначає також стадія дисбіозу тонкої й товстої кишки [11].

Інтерес викликала доповідь англійських вчених у 2017 р. на 49-й зустрічі Європейського клубу панкреатологів. У доповіді, яка носила назву «Системне запалення та його вплив на якість життя», вони показали зв'язок рівня прозапальних цитокінів крові з різними симптомами захворювання та якістю життя у 220 пацієнтів. За їхніми даними, високі рівні ІЛ-6 у крові асоціювали з інтенсивністю болю, зниження рівня ІЛ-8 поєднувалося зі зниженням фізичного та соціального функціонування, порушенням когнітивних властивостей. Підвищення рівня ІЛ-16 асоціювалось з більш високою частотою нудоти, блювання, зниження апетиту. Алкогольна етіологія корелювала з підсиленням почуття провини. Зниження індексу маси тіла асоціювалось з достовірним погіршенням загального здоров'я.

Первинним механізмом синдрому малоінтенсивної хронічної системної запальної реакції може бути постійно підвищена концентрація СРБ, а також інших білків (що реагують на запалення або пошкодження із певною активністю), які контролюються ІЛ-6, ІЛ-1 та фактором некрозу пухлини α . Зв'язування СРБ із хроматином активує систему комплементу і знищує ядра, блокує продукцію медіаторів запалення, порушує процес регуляції функції імунокомпетентних клітин, призводячи через апоптоз до фіброзу тканини ПЗ. Пропорційно концентрації СРБ (вторинного месенджера запалення) в плазмі крові відбувається активація клітин пухкої сполучної тканини, що мають характер індивідуальної імунної відповіді. Вважається, що при цьому СРБ-пентамер та СРБ-мономер виконують різну фізіологічну (або патофізіологічну) функцію, мають різну біологічну активність і значення в проявах клінічної симптоматики, зокрема і в мінімізації запальних симптомів і синдромів. Вони можуть реалізовувати прозапальну активність різними шляхами (швидким і повільним). Зважаючи

на це, можна припустити, що патогенез латентного перебігу ХП зумовлюється повільним шляхом розвитку низькоінтенсивного запалення і може визначати особливості симптоматики захворювання. Значний індивідуальний розкид концентрації СРБ залежить від особливостей генної регуляції. Доказом можуть бути дослідження гомозиготних фенотипів ТТ, СС і гетерозиготного фенотипу ТС. Аналіз результатів засвідчив, що при варіанті СС (порівняно з гомозиготним фенотипом ТТ) рівень ІЛ-6 був у 2 рази вищим, а фактору некрозу пухлини α — в 4 рази вищим, що засвідчує гострий перебіг запального процесу, а відтак і захворювання. Концентрація СРБ значно підвищувалася при фенотипі ТТ. На думку авторів, саме генетично детерміновані особливості регуляції СРБ визначають індивідуальні риси відповіді імунної ланки при впливі ендогенного або екзогенного патогенного фактору. Здібність СРБ взаємодіяти з клітинами імунної системи, які визначають характер сили імунної відповіді, відіграє значну роль у хронізації і прогресуванні панкреатиту. У процесі персистування хронічного локального запалення імунного генезу роль вільних радикалів полягає також у активації синтезу молекул адгезії клітин на поверхні моношару і вихід клітин гематогенного походження (моноцитів, нейтрофілів і лімфоцитів) із внутрішньосудинного середовища у тканини *per diapedesis*, підтримуючи латентний характер запалення. У таких випадках перебіг ХП клініцистами трактується як нестійка або стійка клінічна ремісія [17].

У патогенезі ХП важливого значення надається наявності *ентеропанкреатичного синдрому*, який виникає на тлі зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, дисбіозу тонкої, товстої кишки. При ХП за ферментної недостатності порушується глибина травлення у ДПК та інших відділах тонкої кишки. Гідроліз харчових нутрієнтів під дією тонкокишкових та панкреатичних ферментів є недостатнім, що зумовлює надходження до товстої кишки недостатньо перетравлених білків. Внаслідок активується протеолітична мікрофлора, яка забезпечує активацію процесів гниття, утворення великої кількості токсичних речовин (аміаку, меркаптопуринів, індолу, скатола). Формується дисбіоз з розвитком хронічного низькоінтенсивного запалення, зниження противірусного та протипухлинного імунітету, гіповітамінозу. Так, ранні клінічні симптоми гіповітамінозу В₁ і В₆ з боку травної системи проявляються зниженням апетиту, нудотою, запорами. З боку нервової системи клінічними симптомами виступають головний біль, дратівливість, ослаблення пам'яті, сонливість [10, 12]. Покращити стан пацієнта у таких випадках можна призначенням Магній В₆, седативним препаратами (зокрема фітопрепаратами).

У частини хворих на ХП (наприклад, при ХП алкогольного генезу) підвищується проникність кишки через порушення кишкового бар'єру, що сприяє транслокації ліпополісахаридів грамнегативних ентеробактерій у загальний кровотік, викликаючи порушення кишкового гомеостазу, епітеліального бар'єру тощо. Вважається, що кишковий бар'єр — це складна багатошарова система, що умовно складається із

зовнішнього фізичного бар'єру (слизова оболонка кишечника, шар слизу), внутрішнього функціонального (переважно клітинного) та імунологічного бар'єру (імунні клітини, що містяться у власній пластинці, та секретовані ними імуноглобуліни). Взаємодія між цими шарами дозволяє підтримувати нормальну проникність, що визначається у здорових людей без ознак інтоксикації, запалення або порушення функцій кишечника [9]. Слідом за підвищенням проникності кишки ушкоджується тканина печінки та легень. Підтвердженням такому висновку є експериментальні дослідження, які засвідчують утворення крупних везикул, наявність незрілих зимогенних гранул, різке розширення ендоплазматичного ретикулулу ацинарних клітин [5]. Через дисбіоз кишечника може змінюватися метаболізм. Роботи останніх десятиліть показали, що кишкові бактерії при ХП можуть ініціювати ожиріння, інсулінорезистентність (ІР) завдяки активності ліпополісахаридів, що може викликати запальний процес шляхом утворення комплексу CD14 із Toll-рецепторами, а саме з TLR4. Зниження кількості TLR4 зменшує ожиріння, яке викликається ІР. Дефіцит TLR2 сприяє розвитку діабетичних васкулопатій, діабетичної нефропатії [1]. Саме у таких випадках функція мікробіоти важлива як функція «метаболічного органу», який впливає на енергетичний гомеостаз і контроль за масою тіла, що потребує відповідного аналізу (для відповідної тактики лікування). При цьому харчування є ключовим механізмом моделювання кишкового мікробіому, що важливо для формування стратегії медичної реабілітації хворих із ожирінням. Це є важливим моментом у роботі медичної спільноти, оскільки при розвитку ХП з давністю до 3 років розвивається глікемія натще, від 3 до 5 років — частіше встановлюється порушення толерантності до глюкози. Якщо термін перебігу ХП перевищує 5 років, може розвинути «панкреатогенний» цукровий діабет (ЦД). При збільшенні тривалості захворювання спостерігається збільшення проценту розповсюдженості даного типу ЦД. Значення у патогенезі може набувати недостатність зовнішньої секреції ПЗ та порушення терміну взаємодії між гідролізом нутрієнтів, їх абсорбцією, що викликає тяжкі зміни в обміні речовин при ХП. Порушується толерантність до глюкози та часто виявляється ЦД типу 2 або «панкреатогенний» (ЦД типу 3с) [16].

Існують дослідження, які підтверджують, що поєднання ХП з ожирінням та ЦД типу 2 призводить до більш тяжкого перебігу захворювань через інтенсивність хронічного системного низькоінтенсивного запалення, ІР та атерогенну дисліпідемію. Ранні прояви метаболічного синдрому, зростання стадії ожиріння та розвиток атеросклеротичних процесів і неклінічних форм ішемічної хвороби серця відбуваються і в осіб молодого віку [6]. Вже у підлітковому віці ми можемо говорити про множинність захворювань на тлі ожиріння (зокрема і неалкогольної жирової хвороби печінки та ПЗ, тим більше у людей віком від 30 років). У даної групи пацієнтів встановлений зв'язок із підвищенням вмісту атерогенних ліпідних фракцій у плазмі крові, особливо холестерину

ліпопротеїдів низької щільності у носіїв Del/Del-генотипу гена Apo-B у порівнянні з такими у носіїв Ins/Ins та Ins/Del генотипів. Наявність Del-алеля (Ins/Del, Del/Del генотипи) підвищує ризик гіпертонічної хвороби у 3,75 раза, анемічного синдрому — у 4,50 раза, хронічного некалькульозного холециститу — у 2,69 раза [15]. Гастроентерологу у таких випадках лікувальні та реабілітаційні заходи необхідно погоджувати із такими спеціалістами: ендокринологом, кардіологом і сімейним лікарем.

За фіброзу ПЗ та порушення терміну взаємодії між гідролізом нутрієнтів, їх абсорбцією виникає *трофологічна недостатність*, що може підтримувати персистенцію хронічного системного запалення і викликати тяжкі порушення обміну речовин з акцентом на недостатність такої амінокислоти, як таурин. Ця амінокислота підвищує холесекреторну функцію та кон'югацію токсичних жовчних кислот, попереджає набрякові процеси у печінці шляхом затримки калію внутрішньоклітинно та сприяє репарації шляхом участі у синтезі білку. Тобто у хворих із ХП і трофологічним синдромом дефіцит таурину порушує гідроліз жирів, білків і визначає ступінь мальдигестії (у випадку значної панкреатичної недостатності перебіг захворювання стає тяжчим). Ба більше дефіцит даної амінокислоти негативно впливає і на психічний стан хворих, що має неабиякий вплив на якість життя пацієнтів. Доцільним при цьому є призначення препаратів, які мають у своєму складі амінокислоту таурин.

За трофологічного синдрому гальмується синтез інгібіторів трипсину, ензимів, зимогенів. Але це не виключає інтрапанкреатичну активацію ферментів та атаку панкреатиту, що погіршує перебіг, тяжкість захворювання, інтенсифікує формування синдрому мальабсорбції. Ступінь трофологічної недостатності корелює з вираженістю гіпотрофії ендокринного апарату ПЗ та рівнем секреції інсуліну (*ЦД при цьому стає незворотним*). Типовим результатом перебігу ХП із тривалим анамнезом, будь-якої етіології (наприклад, після перенесеного постнекротичного гострого панкреатиту, станів після резекції) є мальдигестія (абсолютний дефіцит секреції панкреатичних ферментів) із подальшим формуванням синдрому трофологічної недостатності (мальнутриції). Синдром характеризується дисбалансом між потребами організму та надходженням поживних речовин, що спостерігається при недостатньому споживанні їх з їжею, порушенні утилізації в організмі, надмірній втраті/витраті, а також комбінації зазначених причин [24, 25]. Клінічна маніфестація очевидної мальнутриції може запізнюватися на місяці і роки від моменту появи перших симптомів ХП, збігаючись з виснаженням депо нутрієнтів після тривалого періоду субклінічного або асимптомного перебігу [15]. Недостатнє харчування при ХП може бути наслідком сукупності екзокринної, ендокринної недостатності, хронічного абдомінального болю, постійного вживання алкоголю, затримки спорожнення шлунку та порушення метаболічних процесів [20].

Відомо, що мальнутриція впливає на функціонування та відновлення кожної системи й органів у всьому організмі. У таких тканинах, як м'язи,

жирова тканина та кістки, організмом використовуються функціональні резерви, сприяючи змінам у структурі тіла, розвитку саркопенії та остеосаркопенії (що вважається ризиком летальності) [26]. Зменшення маси серцевого м'яза, дефіцит мікроелементів (цинку, магнію) та електролітів, яке відбувається у пацієнтів із ХП і синдромом мальнутриції, сприяє зниженню серцевого викиду, що має відповідний вплив на функцію нирок завдяки зниженню ниркової перфузії та швидкості клубочкової фільтрації. Дефіцит цинку впливає на формування ендокринної недостатності ПЗ, ЦД, а магнію, крім порушення функціональної здатності міокарду, — на зростання психологічних розладів, що впливає на якість життя. Порушена функція діафрагми та дихальних м'язів знижує тиск при кашлі та відхаркуванні секрету, затримуючи одужання від інфекцій дихальних шляхів у таких хворих (або може бути проявом гастроєзофагеальної хвороби стравоходу, кили діафрагмального отвору стравоходу). До змін кишкового кровотоку, архітектоніки ворсинок і до порушення апарату, який контролює стан кишкової проникності, призводить хронічне недоїдання. Товста кишка при цьому втрачає здатність реабсорбувати воду та електроліти, що може викликати діарею, яка пов'язана з високим рівнем смертності і серйозним недоїданням у пацієнтів із ХП. Також порушується імунна функція, підвищуючи ризик інфікування через порушення клітинно-опосередкованого імунітету, функцій цитокінів, комплекменту та фагоцитів, що у хірургічних пацієнтів із ХП і недостатнім харчуванням призводить до уповільненого загоєння ран [21]. Негативні психосоціальні наслідки, такі як апатія, депресія, тривога та нехтування собою, є важливою складовою мальнутриції та мальабсорбції. У дослідженні Kheder et al. було встановлено, що з погляду на показники якості життя група пацієнтів із ХП мала вищі показники за інструментом скринінгу депресії HADS. Спостерігалось значне зниження якості життя за шкалою PANQOL. Це дослідження показало, що майже одна третина пацієнтів із ХП страждає від мальнутриції та мальабсорбції, що є причиною високого рівня депресії, синдрому втоми та низької якості життя. У таких випадках призначення адеметіоніну поряд із замісною ферментною терапією багатьма спеціалістами вважається доцільним [8, 18].

В осіб із ХП основою мальнутриції є мальабсорбція жиру, яка корелює з трьома основними патогенетичними факторами: первинний дефіцит нутрієнтів, панкреатична мальдигестія та мальабсорбція, гіперметаболізм, що визначає тяжкість трофологічної недостатності [19, 20]. Розвиток дефіциту поживних речовин та нутритивної недостатності — дуже часте явище при ХП, на яке звертається мало уваги на ранніх етапах розвитку захворювання (як пацієнтами, так і лікарями). Це певною мірою пояснюється досить складним механізмом розвитку мальнутриції при даному захворюванні, що включає, крім мальдигестії та мальабсорбції, різноманітні обмеження в харчуванні, особливо при постпрандіальному посиленні болю, при специфіці раціону харчування (наприклад, при частих атаках, зумовлених хронічним алкоголізмом) [4, 22].

Лікарська тактика та стратегія у даному випадку спрямовуються на навчання пацієнтів правильному відбору продуктів харчування, їх обробці, режиму приймання їжі та призначення оптимальної замісної ферментної терапії, достатньої для конкретного перебігу ХП у пацієнта. Оцінка замісної ферментної терапії проводиться за динамікою клінічних симптомів мальдигестії (про ефективність свідчать зникнення стеатореї, зменшення або зникнення метеоризму, стабілізація або збільшення маси тіла) та покращення нутритивного статусу пацієнтів [19].

Таким чином, розвиток і прогресування симптоматики та клінічного перебігу ХП залежить від

інтенсивності пероксидації ліпідів і білків, активності антиоксидантної ланки захисту, інтенсивності системного хронічного запалення низьких градацій, ступеня дисбіозу кишечника, порушення проникності слизового бар'єру тонкої кишки, стадії мальнутриції та мальабсорбції. На прогноз перебігу захворювання впливають саркопенія, остеосаркопенія, гіповітаміноз (особливо групи вітамінів В і D), недостатність цинку (що може впливати на прогресування ендокринної недостатності ПЗ), магнію (що насамперед впливає на психологічний стан пацієнта, а також на функцію серцевого м'яза).

Література:

1. Антоненко А. В., Берегов Т. В. Вплив генетичного поліморфізму на розвиток гепатоцелюлярної карциноми у пацієнтів з жировою хворобою печінки, асоційованою з метаболічним синдромом. *Огляд літератури. Сучасна гастроентерологія*. 2021. № 5–6 (121–122). С. 64–69.
2. Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: сполучення із захворюваннями гастродуоденальної зони. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2015. № 2. С. 48–52.
3. Гонцарюк Д. О., Федів О. І. Запалення, інсулінорезистентність, ендотеліальна дисфункція за коморбідності хронічного панкреатиту та ішемічної хвороби серця, корекція лікування. Чернівці: БДМУ, 2016. 196 с.
4. Гонцарюк Д. О., Христин Т. М. Про особливості харчування пацієнтів із хронічним панкреатитом у ремісії. *Вісник клубу панкреатологів*. 2019. № 1 (42). С. 36–40.
5. Гонцарюк Д. О., Христин Т. М., Кулачек В. Т. Значущість дисбіозу та його особливості при поєднанні з хронічним панкреатитом. *Вісник клубу панкреатологів*. 2021. № 2 (51). С. 44–50.
6. Губергріц Н. Б., Беляєва Н. В., Клочков О. Є., Лукашевич Г. М., Фоменко П. Г. Новини світової панкреатології (за матеріалами спільної зустрічі Міжнародної Асоціації Панкреатологів та Комітету раку підшлункової залози Китайської протиракової асоціації, Китай, Шанхай, 27–29 серпня 2015 р.). *Вісник клубу панкреатологів*. 2016. № 1. С. 5–15.
7. Губергріц Н. Б., Беляєва Н. В., Зубов А. Д., Лукашевич Г. М., Фоменко П. Г. Новини світової панкреатології (за матеріалами об'єднаної зустрічі Міжнародної Асоціації Панкреатологів, Японського панкреатологічного товариства, Азіатсько-Тихоокеанської асоціації панкреатологів, Сендей, Японія, серпень 2016 р.). *Вісник клубу панкреатологів*. 2017. № 1. С. 5–12.
8. Губергріц Н. Б., Беляєва Н. В. Обміркований вибір ферментного препарату: як зробити? *Вісник клубу панкреатологів*. 2023. № 4 (61). С. 39–48.
9. Губська О. Ю., Прикащикова Г. І. Інестинальна проникність pro et contra. *Здоров'я України. Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія*. 2022. № 3–4 (65–66). С. 6–7.
10. Диня Ю. З. Клініко-патогенетичні особливості ураження кишечника у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. *Сучасна гастроентерологія*. 2021. № 5–6 (121–122). С. 30–36.
11. Фадєєнко Г. Д., Гріднєв О. Є., Кушнір І. Е., Чернова В. М., Соломенцева Т. А., Нікіфорова Я. В., Куріна О. Г. Вплив ендотоксемії на розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки. *Сучасна гастроентерологія*. 2021. № 5–6 (121–122). С. 5–11.
12. Ферфецька К. В., Гонцарюк Д. О., Піц Л. О., Піц В. А. Про особливості корекції дисбіозу кишечника при хронічному панкреатиті (огляд літератури). *Вісник клубу панкреатологів*. 2023. № 1 (58). С. 12–18.
13. Христин Т. М. Хронічний рецидивуючий панкреатит у період гострої атаки та синдром системної запальної відповіді: патогенетичні та клінічні аспекти. *Сучасна гастроентерологія*. 2009. № 4. С. 14–17.
14. Христин Т. М., Гонцарюк Д. О. Етіологічні фактори, що формують хронічний панкреатит. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 3 (35). С. 20–27.
15. Христин Т. М., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит за коморбідного перебігу з метаболічним синдромом: механізми розвитку. *Вісник клубу панкреатологів*. 2019. № 2 (43). С. 15–19.
16. Христин Т. М., Гонцарюк Д. О. Варіанти перебігу панкреатиту при цукровому діабеті (можливі патогенетичні механізми). *Сучасна гастроентерологія*. 2020. № 1. С. 60–67.
17. Христин Т. М., Телекі Я. М., Гонцарюк Д. О., Оліник О. Ю., Жигульова Е. О. Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості розвитку поєднання деяких захворювань та методи медикаментозної корекції (друге видання, перероблене та доповнене). Чернівці, 2022. 584 с.
18. Хомин Г. О., Бабінець Л. С. Імунотропні ефекти включення комбінації гепатопротекторів до комплексної терапії хронічного панкреатиту у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С. *Вісник клубу панкреатологів*. 2023. № 2 (59). С. 4–8.
19. Afghani E., Sinha A., Singh V. K. An overview of the diagnosis and management of nutrition in chronic pancreatitis. *Nutr. Clin. Pract.* 2014. Vol. 29, No 3. P. 295–311.
20. Duggan S. N. Negotiating the complexities of exocrine and endocrine dysfunction in chronic

- pancreatitis. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2017. Vol. 76, No 4. P. 484–494.
21. Jacek R., Plewka M., Kujawski K. Nutrition and malnutrition in chronic pancreatitis. *Journal of Food Science & Technology*. 2018. Vol. 3, No 5.
 22. Kucheryavyy Y. A., Andreev D. N. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *J. Nutr. Ther.* 2014. Vol. 3. P. 122–132.
 23. Lewis M. P., Lo S. K., Reber P. U., Patel A., Gloor B., Todd K. E., Toyama M. T., Sherman S., Ashley S. W., Reber H. A. Endoscopic measurement of pancreatic tissue perfusion in patients with chronic pancreatitis and control patients. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2000. Vol. 51, No 2. P. 195–199.

УДК 616.37-002.2-036.1-07-08

doi: 10.33149/vkr.2024.03.01

UA Хронічний панкреатит: щодо механізмів розвитку і прогресування, які враховуються у процесі лікування та реабілітації

Д. О. Гонцарюк¹, Т. М. Христинч²

¹Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

²Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка, Кам'янець-Подільський, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, мальнутриція, мальабсорбція, окисний стрес, хронічне системне запалення низьких градацій, синдром кишкової проникності, дисбіоз

У статті представлено механізми, які визначають клінічну картину і тяжкість перебігу хронічного панкреатиту. До них віднесено інтенсивність окисних процесів (інтенсивність пероксидації ліпідів і білків), активність антиоксидантної ланки захисту, інтенсивність системного хронічного запалення низьких градацій, порушення проникності слизового бар'єру тонкої кишки, ступінь дисбіозу кишечника. Автори звертають увагу на значення мальнутриції та мальабсорбції у перебігу хронічного панкреатиту, оскільки синдром характеризується дисбалансом між потребами організму та надходженням поживних речовин з їжею і може бути наслідком сукупності екзокринної, ендокринної недостатності, хронічного абдомінального болю, постійного вживання алкоголю, затримки спорожнення шлунку та порушення метаболічних процесів. Симптоматика з'являється через місяці (а може і роки) від появи перших симптомів хронічного панкреатиту. Підкреслюється, що мальнутриція і мальабсорбція впливають на функціонування та структуру м'язів, жирової тканини та кісток і призводять до розвитку саркопенії та остеосаркопенії (що вважається ризиком летальності). Крім того, зменшення маси серцевого м'яза, дефіцит мікроелементів (цинку і магнію) та електролітів, які відбуваються у пацієнтів із ХП із синдромом мальнутриції, призводять до зниження серцевого викиду, ниркової перфузії та швидкості клубочкової фільтрації. Дефіцит цинку впливає на формування ендокринної недостат-

24. Maev I. V., Kucheriavyi Iu. A. Sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniu khronicheskogo pankreatita. *Klin. meditsina*. 2013. Vol. 9. P. 10–16.
25. Martinchik A. N., Maev I. V., Petukhov A. B. (eds.). *Pitanie cheloveka (osnovy nutritsiologii)*. M.: GOU VUNMTs MZ RF, 2002.
26. Saunders J., Smith T. Malnutrition: causes and consequences. *Clinical Medicine*. 2010. Vol. 10, No 6. P. 624–627.
27. Yoo B. M., Oh T. Y., Kim Y. B., Yeo M., Lee J. S., Surh Y. J., Ahn B. O., Kim W. H., Sohn S., Kim J. H., Hahm K. B. Novel antioxidant ameliorates the fibrosis and inflammation of cerulean-induced chronic pancreatitis in a mouse model. *Pancreatology*. 2005. Vol. 5, No 2–3. P. 165–176.

ності підшлункової залози, цукрового діабету, а дефіцит магнію, крім порушення функціональної здатності міокарду, — на зростання психологічних розладів, що впливає на якість життя. Вказується на значення порушень функції діафрагми та дихальних м'язів, кишкового кровотоку, архітектоніки ворсинок, кишкової проникності, втрати здатності товстої кишки реабсорбувати воду та електроліти. У хірургічних пацієнтів із ХП і наявністю мальнутриції уповільнюється загоєння ран через порушення у діяльності імунної системи. Крім того, розвивається апатія, депресія, тривога та нехтування собою, що значно знижує якість життя.

EN Chronic pancreatitis: the mechanisms of development and progression that are taken into account during treatment and rehabilitation

D. O. Hontsariuk¹, T. M. Hristych²

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²Kamyanets-Podilsky Ivan Ohienko National University, Kamyanets-Podilsky, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, malnutrition, malabsorption, oxidative stress, low-grade chronic systemic inflammation, intestinal permeability syndrome, dysbiosis

The article reveals the mechanisms that determine the clinical picture and severity of chronic pancreatitis. These include the intensity of oxidative processes (peroxidation of lipids and proteins), the activity of the antioxidant defense system, the intensity of low-grade chronic systemic inflammation, impaired permeability of the mucous barrier of the small intestine, and the degree (stage) of intestinal dysbiosis. The authors draw attention to the importance of malnutrition and malabsorption during chronic pancreatitis, since the syndrome is characterized by an imbalance between the body's needs and the supply of nutrients from food and may be a consequence of a combination of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency, chronic pain syndrome, constant alcohol abuse, delayed gastric emptying, and metabolic disorders. Symptoms appear months (or even years) after the first symptoms of chronic pancreatitis. Malnutrition and malabsorption significantly impact the function and structure of muscles, fat, and bone tissue, resulting in the develop-

ment of sarcopenia and osteosarcopenia, which are considered risk factors for mortality. In addition, a decrease in myocardial mass, a deficiency of microelements (zinc and magnesium) and electrolytes in patients with chronic pancreatitis with malnutrition syndrome contribute to a decrease in the ejection fraction, a decrease in perfusion and a decrease in glomerular filtration rate. Zinc deficiency affects the formation of endocrine pancreatic insufficiency and diabetes mellitus, while magnesium deficiency, in addition to impairing the functional ability

of the myocardium, determines the increase in mental disorders, which affects the quality of life. Dysfunction of the diaphragm and respiratory muscles, intestinal circulation, villi architecture, intestinal permeability, and loss of the colon's ability to reabsorb water and electrolytes are significant factors. In surgical patients with chronic pancreatitis and malnutrition, wound healing slows down due to disturbances in the functioning of the immune system. In addition, apathy, depression, anxiety, and indifference develop, which significantly reduces the quality of life.