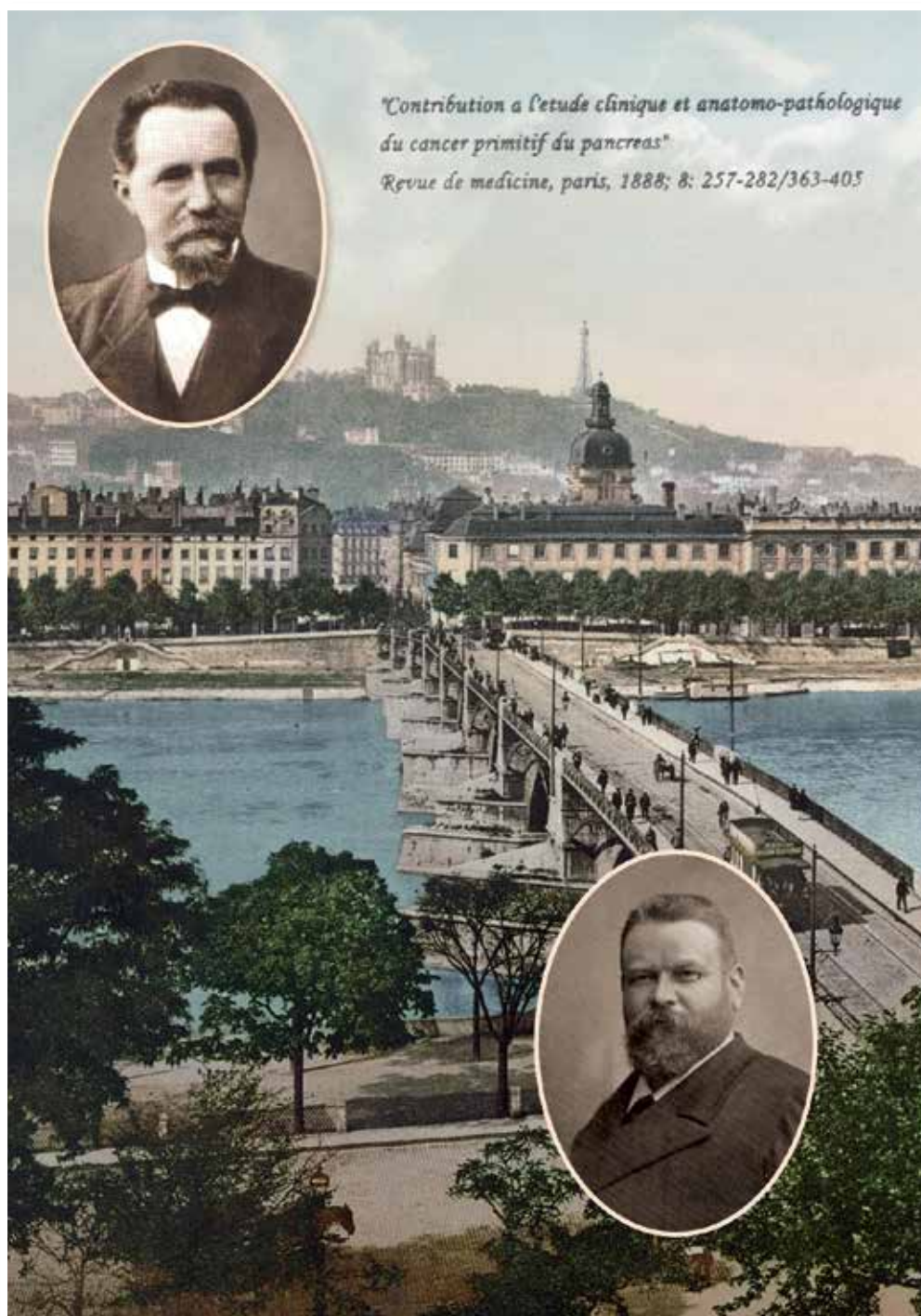


ВІСНИК

№3 (52)
СЕРПЕНЬ 2021

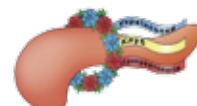
КЛУБУ ПАНКРЕАТОЛОГІВ

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ • ISSN 2077-5067 • vkp.org.ua



*"Contribution a l'etude clinique et anatomo-pathologique
du cancer primitif du pancreas"*
Revue de medecine, paris, 1888; 8: 257-282/363-405

УКРАЇНСЬКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГІВ



УКРАИНСКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГОВ
UKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ВАРІАНТИ
ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ
ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

T. M. Христич, Д. О. Гонцарюк

MODERN VIEWS ON THE OPTIONS
FOR THE COURSE OF CHRONIC
PANCREATITIS IN DIABETES MELLITUS

T. N. Khristich, D. O. Hontsariuk

СТЕАТОЗ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ
НА КОМП'ЮТЕРНІЙ ТОМОГРАМІ –
РАННЯ ПРОГНОСТИЧНА ОЗНАКА РАКУ
ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ: ПОПЕРЕДНЄ
ДОСЛІДЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ
ІЗ НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА

S. A. Hoogenboom, C. W. Bolan, A. Chuprin,
M. T. Raimondo, J. E. van Hooft,
M. B. Wallace, M. Raimondo

PANCREATIC STEATOSIS
ON COMPUTED TOMOGRAPHY
IS AN EARLY IMAGING FEATURE
OF PRE-DIAGNOSTIC PANCREATIC
CANCER: A PRELIMINARY STUDY
IN OVERWEIGHT PATIENTS

S. A. Hoogenboom, C. W. Bolan, A. Chuprin,
M. T. Raimondo, J. E. van Hooft,
M. B. Wallace, M. Raimondo

ЧУЖИЙ СЕРЕД СВОЇХ, АБО ЯК
ДІАГНОСТУВАТИ АУТОІМУННИЙ
ПОЛІЕНДОКРИННИЙ СИНДРОМ

Н. Б. Губерґріц, Н. В. Бєляєва,
Т. Л. Можина

STRANGER AMONG FRIENDS,
OR HOW TO DIAGNOSE AUTOIMMUNE
POLYENDOCRINE SYNDROME

N. B. Gubergrits, N. V. Vyelyayeva,
T. L. Mozhyzna



IAP
INTERNATIONAL
ASSOCIATION
OF PANCREATOLOGY

агепта®

адеметіонін

Сублінгвальний прийом адеметіоніну (SAM-e) забезпечує тривалу високу концентрацію активної речовини в крові, перевищуючи показники для традиційних кишковорозчинних таблеток адеметіоніну*

ПОЗИЦІЯ УКРАЇНСЬКИХ ЕКСПЕРТІВ

Адеметіонін є гепатопротектором вибору для пацієнтів з медикаментозно-індукованими ураженнями печінки, зокрема для тих, хто проходив лікування з приводу респіраторних вірусних інфекцій

НЕАЛКОГОЛЬНИЙ
СТЕАТОГЕПАТИТ НА ТЛІ
ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ
ТИПУ 2

Антонів А. А., Хухліна О. С., Мандрик О. Є. (2017)

АГЕПТА® у дозі 600 мг на добу сублінгвально дозволяє зменшити інтенсивність прогресування захворювання, гальмує фіброзування печінкової тканини, покращує печінковий кровообіг та усуває загрозу ускладнень.

ЛІКАРСЬКІ УРАЖЕННЯ
ПЕЧІНКИ У
ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНИХ
ПАЦІЄНТІВ

Зак М. Ю., Шинкаренко Ю. Н. (2018)

Застосування АГЕПТА® у дозі 400 мг на добу 21 день (між курсами поліхіміотерапії) сприяє покращенню самопочуття пацієнтів та позитивній динаміці біохімічних показників активності гепатиту.

НЕАЛКОГОЛЬНИЙ
СТЕАТОГЕПАТИТ
У ПОЄДНАННІ З
ОЖИРІННЯМ ІЗ НАЯВНИМ
АЛКОГОЛЬНИМ
ФАКТОРОМ

Бабінець Л. С. (2019)

Застосування препарату адеметіоніну сублінгвального АГЕПТА® сприяє достовірному покращенню клінічних синдромів, нормалізації структурного стану печінки і підшлункової залози.

СОЦІАЛЬНА ЦІНА ЕКОНОМ-НАБОРУ

- (1) в мережах аптек «БАЖАЄМО ЗДОРОВ'Я» та «АПТЕКА ТВОЄЇ РОДИНИ» +
- (2) можливість замовлення на

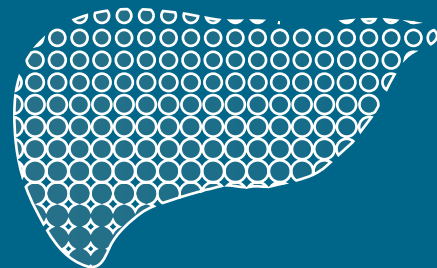
omnishop.com.ua

з доставкою на НОВУ ПОШТУ

Захист активності SAM-e
двобічним алюмінієвим блістером

ПЕРШІ в Україні СУБЛІНГВАЛЬНІ таблетки адеметіоніну

за звітами СДР ФАРМСТАНДАРТ



OMNIFARMA

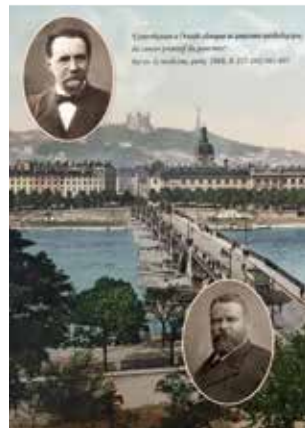
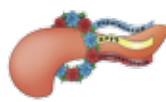
www.omnifarma.com.ua

натуральні засоби
з доведеною ефективністю



грн.
1177
таблеток
60

Добавка дієтична. Вироблено в Італії на замовлення ТОВ ОМНІФАРМА КИЇВ



Одобрено Вченою Радою Донецького національного медичного університету МОЗ України, Протокол №9 від 29.04.2021 р.

ЗАСНОВНИКИ:

Громадська організація «Український
Клуб Панкреатологів»

Донецький національний медичний
університет МОЗ України

Свідоцтво

про державну реєстрацію

КВ №15708 – 4180Р

від 08.10.2009

ISSN 2077 – 5067

Журнал включено до Переліку
наукових періодичних спеціалізованих
видань з медичних наук згідно
з Додатком 1 до Наказу Міністерства
освіти і науки України №409
від 17.03.2020 р.

Журнал включено до електронного
архіву наукових періодичних видань
України «Наукова Періодика України»
Національної бібліотеки України
ім. В. І. Вернадського, до електронної
наукової бази Index Copernicus

ВИДАВЕЦЬ:

ТОВ «РедБіз Лабораторія

Медичного Бізнесу»

Керівник проекту: Труш О. М.

Періодичність: 4 рази на рік

Тираж 2000 прим.

Підписано до друку: 11.08.2021 р.

№ замовлення: 4037/2021

Ціна договірної

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ, ВИДАВЦЯ:

вул. Сім'ї Степенків, 1, оф. 1

03148, м Київ, Україна.

тел / факс +38 044 383 68 45

e-mail: redbiz.ltd@gmail.com

ВІДДІЛ МАРКЕТИНГУ ТА РЕКЛАМИ:

моб. 050 500 67 03

e-mail: redmed.dm@gmail.com

Матеріали рекламного характеру позначаються знаком *. Відповідальність за їхній зміст несе рекламодавець. Він також самостійно відповідає за достовірність реклами, за дотримання авторських прав і інших прав третіх осіб, за наявність в рекламній інформації необхідних посилань, передбачених законодавством. Передачею матеріалів рекламодавець підтверджує передачу Видавництву прав на їх виготовлення, тиражування та розповсюдження. Усі зазначені в публікації торгові марки є власністю їх власників.

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР CHIEF EDITOR

Д.мед.н., проф. Н. Б. Губергітц (N. B. Gubergits), Одеса, Україна
(ТОВ «Медичний центр «Медікап»)

ЗАСТУПНИКИ ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Д.мед.н., проф. О. А. Бондаренко (O. A. Bondarenko), Львів, Україна

(Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького)

Д.мед.н., проф. І. В. Хомяк (I. V. Khomiak), Київ, Україна

(Національний інститут хірургії і трансплантології

ім. О. О. Шалімова НАМН України)

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР EXECUTIVE SECRETARY

А. М. Агібалов (A. M. Agibalov), Запоріжжя, Україна

(багатопротилікарня «Вітацентр»)

ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ РАДИ EDITORIAL COUNCIL MEMBERS

Д.мед.н., проф. Л. С. Бабінець (L. S. Babinets), Тернопіль, Україна
(Тернопільський державний медичний університет

ім. І. Я. Горбачевського)

Професор А. В. Тепікін, Ліверпуль, Великобританія

(Університет Ліверпуля)

Д.мед.н. К. В. Копчак (K. V. Korchak), Київ, Україна

(Національний інститут раку МОЗ України)

Д.мед.н., проф. Т. М. Христин (T. M. Khristich), Чернівці, Україна

(Буковинський державний медичний університет)

К.мед.н., доцент О. В. Швець (O. V. Shvets), Київ, Україна

(Державний науково-дослідний центр

з проблем гігієни харчування МОЗ України)

ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ EDITORIAL BOARD MEMBERS

Д.мед.н., проф. О. Ю. Губська (O. Y. Gubskaya), Київ, Україна

(Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ)

Д.мед.н., проф. А. Е. Дорофєєв (A. E. Dorofeev), Київ, Україна

(Національний університет охорони здоров'я України

імені П. Л. Шупика, Київ)

Д.мед.н., проф. О. О. Дядик (O. O. Dyadyk), Київ, Україна

(Національний університет охорони здоров'я України

імені П. Л. Шупика, Київ)

Д.мед.н., проф. Н. М. Железнякова (N. M. Zheleznyakova), Харків,

Україна (Харківський національний медичний університет)

Д.мед.н., проф. М. М. Карімов (M. M. Karimov), Ташкент, Узбекистан

(Республіканський спеціалізований науково-практичний

медичний центр терапії та медичної реабілітації,

Ташкент, Узбекистан)

Д.мед.н., проф. Л. М. Пасієшвілі (L. M. Pashieshvili), Харків, Україна

(Харківський національний медичний університет)

Д.мед.н. В. С. Рахметова (V. S. Rakhmetova), Астана, Казахстан

(Медичний університет Астана, Казахстан)

К.мед.н., доцент О. В. Ротар (O. V. Rotar), Чернівці, Україна

(Буковинський державний медичний університет)

К.мед.н., доцент О. О. Супрун (O. O. Suprun), Лиман, Україна

(Донецький національний медичний університет МОЗ України)

Д.мед.н., проф. Г. С. Такташов (G. S. Taktashov), Лиман, Україна

(Донецький національний медичний університет МОЗ України)

Д.мед.н., проф. С. М. Ткач (S. M. Tkach), Київ, Україна

(Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,

трансплантації ендокринних органів і тканин, Київ)

У 1888 р. **Луїс Бард** (справа внизу) та **Едрієн Пік** (зліва вверху), які працювали в госпіталі **Hotel Dieu** у Ліоні (задній план), описали симптоми раку підшлункової залози (заголовок статті вверху). Хоча термін «синдром Bard – Pic» тепер вважається застарілим, він є згадуванням про суттєвий внесок двох лікарів у вивчення новоутворень підшлункової залози, який не був оцінений належним чином. Одноименна діагностична тріада, патогномонічна для раку головки підшлункової залози, включає прогресуючу обструктивну жовтяницю, доступний пальпаторно збільшений жовчний міхур (тепер ця ознака відома як симптом Courvoisiers) з блокуванням загальної жовчної протоки і швидко прогресуючу кахексію. Bard і Pic відзначили, що на це захворювання переважно страждають чоловіки, а анорексія, швидка втрата маси тіла, глинистий колір випорожнень, нічні болі є типовими симптомами з неминучим смертельним кінцем протягом 6–8 місяців.

Louis Bard завершив свою медичну освіту в Ліоні і отримав докторський ступінь у 1877 р., а потім почав академічну кар'єру. У 1882 р. він став лікарем в Ліоні, і чудові академічні навички дозволили йому в 1895 р. стати завідувачем кафедри гігієни. Його досягнення незабаром були помічені за межами Франції, і в 1899 р. він прийняв запрошення переїхати в Женеву та обійняти посаду професора клінічної медицини. У 1920 р. Bard став головою кафедри клінічної медицини в Strassbourg. Вивчав захворювання дихальної, серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту і нирок. Його гігієнічні дослідження були спрямовані на вивчення шляхів передачі кору, профілактику і лікування дифтерії.

Adrien Pic народився в 1863 р. в Algeria, а після закінчення університету залишився в Ліоні, де він став професором клінічної медицини. Крім вивчення патології підшлункової залози, Pic також цікавився туберкульозом і опублікував багато робіт з хірургічних втручань при абдомінальному туберкульозі, а також із серцево-судинних ускладнень цього захворювання.

Докладні клінічні спостереження Bard і Pic при різних новоутвореннях підшлункової залози, а також опис клінічного перебігу цих захворювань, на жаль, не були удостоєні належної уваги, оскільки вони були зосереджені тільки на терапевтичних аспектах проблеми.

РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ ВИСЛОВАЄ ПОДЯКУ СПОНСОРАМ ВИПУСКУ



Шановні колеги, читачі
журналу «Вісник Клубу Панкреатологів»!



Видавництво «РедБіз»
пропонує до вашої уваги книжкову новинку

ПАНКРЕАТОЛОГИЯ: ТРУДНЫЕ БОЛЬНЫЕ

Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич, О. Є. Клочков,
Т. Л. Можина, К. М. Бородій, Н. В. Беляєва,
під загальною редакцією професора,
доктора медичних наук **Н. Б. Губергриц**

Рік видання — 2021.
400 ст.

Присвята

Автори присвячують свою працю світлій пам'яті видатного вченого-гастроентеролога, геніальної і благородної людини — **Якова Сауловича Циммермана**. Схиляємося перед його широким кругозором, високою інтелігентністю, порядністю, принциповістю, чесністю, винятковими моральними принципами.

У монографії детально описано і проаналізовано власні складні клінічні спостереження пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою підшлункової залози, хворобою Гіппеля — Ліндау, муковісцидозом з переважанням ураження підшлункової залози у вигляді атак гострого панкреатиту у молодій жінки, з ідіопатичним рецидивуючим панкреатитом на тлі дисплазії сполучної тканини, з множинним спленозом черевної порожнини в поєднанні з макроамілаземією, з синдромом Шміда (автоімунним поліендокринним синдромом), з паранеопластичними дерматологічними проявами при патології підшлункової залози, зі стресовим панкреатитом. Всі клінічні спостереження супроводжуються докладним описом сучасних уявлень про захворювання, зокрема описано етіологію, патогенез, діагностику, лікування відповідно до міжнародних поглядів і консенсусів. В описі кожного пацієнта проведено логічне обґрунтування діагнозу від безпосереднього обстеження до попереднього діагнозу, інтерпретації даних додаткових обстежень, диференціальної діагностики, остаточного діагнозу і лікування. Представлено результати візуалізації, в ряді випадків — гістологічного дослідження, які отримані в описаних пацієнтів.

Окрема глава присвячена патології підшлункової залози у видатних особистостей (монархів, полководця, художників, письменників). У монографії вміщено історії хвороби Олександра Македонського, Петра Першого, Н. В. Гоголя, Ф. Шопена, Л. Бетховена та ін.

Книга багато ілюстрована. Використаний повнокольоровий друк.

Монографія є корисною сімейним лікарям, терапевтам, гастроентерологам, хірургам, ендоскопістам, лікарям променевої діагностики, студентам старших курсів медичних вишів, інтернам.

**З питань придбання звертайтеся до редакції за телефоном 050 500 67 03,
пишіть на пошту redmed.dm@gmail.com.**

**Вартість 500 грн. Доставка по Україні «Новою поштою».
ТЕЛЕФОНУЙТЕ, ЗАМОВЛЯЙТЕ!**

Зміст

Содержание

Contents

4	ПЕРЕДМОВА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА ОГЛЯДИ	ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА ОБЗОРЫ	PREFACE FROM THE EDITOR-IN-CHIEF REVIEWS
5	Терапевтична ефективність мікротаблетованого ферментного препарату Ерміталь у клінічній практиці <i>Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва</i> ЛЕКЦІЇ ДЛЯ ЛІКАРІВ	Терапевтическая эффективность микротаблированного ферментного препарата Эрмиталь в клинической практике <i>Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева</i> ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ	Therapeutic efficacy of the microtableted enzyme preparation Hermital in clinical practice <i>N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva</i> LECTURES
12	Синдром Жильбера і панкреатит: сучасні уявлення про патогенез, діагностику і лікування <i>Н. Б. Губергриц</i>	Синдром Жильбера и панкреатит: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении <i>Н. Б. Губергриц</i>	Gilbert's syndrome and pancreatitis: modern concepts of pathogenesis, diagnosis and treatment <i>N. B. Gubergrits</i>
21	Сучасні погляди на варіанти перебігу хронічного панкреатиту при цукровому діабеті <i>Т. М. Христин, Д. О. Гонцарюк</i> ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	Современные взгляды на варианты течения хронического панкреатита при сахарном диабете <i>Т. Н. Христин, Д. А. Гонцарюк</i> ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	Modern views on the options for the course of chronic pancreatitis in diabetes mellitus <i>T. N. Khristich, D. O. Hontsariuk</i> ORIGINAL RESEARCH
28	Мальнутриція на тлі замісної ферментної терапії у хворих на хронічний панкреатит: фактори ризику у реальній світовій практиці <i>М. Arutla, S. Sarkar, M. Unnisa, P. Sarkar, M. A. Raj, M. R. Mrudula, G. Deepika, S. Pasham, A. Jakkampudi, A. Prasanna, D. N. Reddy, R. Talukdar</i>	Мальнутриция на фоне заместительной ферментной терапии у больных с хроническим панкреатитом: факторы риска в реальной мировой практике <i>М. Arutla, S. Sarkar, M. Unnisa, P. Sarkar, M. A. Raj, M. R. Mrudula, G. Deepika, S. Pasham, A. Jakkampudi, A. Prasanna, D. N. Reddy, R. Talukdar</i>	Malnutrition after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: risk factors in real world practice <i>M. Arutla, S. Sarkar, M. Unnisa, P. Sarkar, M. A. Raj, M. R. Mrudula, G. Deepika, S. Pasham, A. Jakkampudi, A. Prasanna, D. N. Reddy, R. Talukdar</i>
39	Стеатоз підшлункової залози на комп'ютерній томограмі — рання прогностична ознака раку підшлункової залози: попереднє дослідження пацієнтів із надмірною масою тіла <i>S. A. Hoogenboom, C. W. Bolan, A. Chuprin, M. T. Raimondo, J. E. van Hooft, M. B. Wallace, M. Raimondo</i> КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ	Стеатоз поджелудочной железы на компьютерной томограмме — ранний прогностический признак рака поджелудочной железы: предварительное исследование пациентов с избыточной массой тела <i>S. A. Hoogenboom, C. W. Bolan, A. Chuprin, M. T. Raimondo, J. E. van Hooft, M. B. Wallace, M. Raimondo</i> КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ	Pancreatic steatosis on computed tomography is an early imaging feature of pre- diagnostic pancreatic cancer: a preliminary study in overweight patients <i>S. A. Hoogenboom, C. W. Bolan, A. Chuprin, M. T. Raimondo, J. E. van Hooft, M. B. Wallace, M. Raimondo</i> CLINICAL CASES
47	Чужий серед своїх, або Як діагностувати аутоімунний поліендокринний синдром <i>Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва, Т. Л. Можина</i>	Чужой среди своих, или Как диагностировать аутоиммунный полиэндокринный синдром <i>Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Т. Л. Можина</i>	Stranger among friends, or How to diagnose autoimmune polyendocrine syndrome <i>N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, T. L. Mozhyina</i>
67	Дві королеви — протистояння з сумними наслідками... <i>Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва</i> НЕ ТІЛЬКИ ПАНКРЕАТОЛОГІЯ	Две королевы — противостояние с печальным исходом... <i>Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева</i> НЕ ТОЛЬКО ПАНКРЕАТОЛОГИЯ	Two Queens — a confrontation with a sad outcome... <i>N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva</i> NOT ONLY PANCREATOLOGY
70	Лікарське кредо Я. С. Циммерман	Врачебное кредо Я. С. Циммерман	Medical credo Ya. S. Tsimmerman



Шановні колеги!

Третій номер Вісника відкривається оглядовою статтею про терапевтичні можливості ферментного мікротаблетованого препарату Ерміталь. Європейські рекомендації з діагностики та лікування хронічного панкреатиту передбачають можливість лікування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози як мінімікросферичними, так і мікротаблетованими препаратами. Ерміталь є одним з кращих мікротаблетованих препаратів, що мають надійну доказову базу.

У журналі опубліковано дві лекції: про синдром Жильбера і його участь в патогенезі панкреатиту, а також про особливості перебігу хронічного панкреатиту на тлі цукрового діабету. Обидві лекції представляються нам важливими і корисними для клінічної практики.

Цікавими є результати оригінального дослідження про причини збереження мальнутриції при хронічному панкреатиті незважаючи на замісну ферментну терапію. Основну причину автори бачать в нераціональному харчуванні і вказують на необхідність консультації дієтолога. Також

відзначено недостатню тривалість проведення замісної ферментної терапії.

Звертають на себе увагу результати дослідження про стеатоз підшлункової залози як першу ланку «фатального ланцюжка»: стеатоз — стеатопанкреатит — тяжкий фіброз підшлункової залози і, нарешті, рак органа.

Ми описали клінічне спостереження синдрому Шмідта як варіанта поліендокринного синдрому. Велику увагу приділено й огляду літератури.

В історичному аспекті представляє інтерес опис хвороби і смерті Марії Луїзи Орлеанської.

І, нарешті, завершують журнал роздуми корифея гастроентерології професора Я. С. Циммермана, який нещодавно пішов від нас, про лікарське кредо, які слід прочитати кожному лікарю.

Головний редактор журналу
«Вісник Клубу Панкреатологів»,
Президент Українського Клубу Панкреатологів,
професор **Н. Б. Губергіц**

Терапевтична ефективність мікротаблетованого ферментного препарату Ерміталь у клінічній практиці

Н. Б. Губергіц, Н. В. Бєляєва

Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: замісна ферментна терапія, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, мікротаблетки, трофологічний статус, якість життя

— Його звали Джо, він мій єдиний брат.
— Він є для вас важливим, я зрозумів.
Отже, жодних плацебо, використовуватимемо справжні ліки.

Доктор Хаус

Ферментні препарати (ФП) — одні з тих, що найчастіше призначаються у клінічній практиці. Вони мають різнобічну дію і широке коло показань до використання. Ці препарати часто застосовуються хворими та здоровими людьми без призначення лікаря. Тобто, з одного боку, лікар і пацієнт мають великий вибір ФП, що неухильно збільшується, а з іншого — величезний спектр ФП, що використовуються нерационально і, отже, не реалізують своїх можливостей [4].

Але все ж таки основне показання до призначення ФП — замісна терапія зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗНПЗ), яка розвивається при низці захворювань, і насамперед при хронічному панкреатиті (ХП) та муковісцидозі. ХП — тривале запальне захворювання підшлункової залози, що проявляється необоротними морфологічними змінами, які викликають біль та/або стійке зниження функції органа. Поширеність в Європі становить 25,0–26,4 випадку на 100 тис. населення, в Росії — 27,4–50 випадків на 100 тис. населення. Захворюваність на ХП у розвинених країнах коливається в межах 5–10 випадків на 100 тис. населення; у світі в цілому — 1,6–23 випадки на 100 тис. населення на рік. Всюди спостерігається тенденція до збільшення захворюваності на ХП і гострий панкреатит: за останні 30 років — більше ніж у 2 рази. Первинна інвалідизація хворих сягає 15%. Летальність після первинного діагнозу становить до 20% протягом перших 10 років і понад 50% через 20 років, у середньому 11,9%. Близько 15–20% хворих гинуть від ускладнень, що виникають під час загострень панкреатиту, інші — внаслідок вторинних порушень травлення та інфекційних ускладнень. ЗНПЗ призводить до зниження якості життя хворих і вимагає

ретельного вибору препарату для замісної ферментної терапії та його дози [18, 22–24].

Усі ФП мають відповідати таким вимогам [16]:

- нетоксичність;
- стійкість до дії хлористоводневої кислоти та пепсину;
- добра переносимість хворими;
- відсутність істотних побічних ефектів;
- оптимальна дія при рН≈5,5–6,0;
- швидке вивільнення діючої речовини в тонкій кишці при рН≈5,5–6,0 зі збереженням її активності не менше ніж протягом 2 годин;
- висока активність ферментів;
- відповідність складу, заявленому на етикетці;
- висока серійна однорідність препарату;
- відсутність неприємного запаху і смаку.

Надзвичайно важливою є форма випуску ФП для замісної терапії. Необхідно, щоб препарат був двохоболонковим (див. вище). При цьому капсула, що містить мікросфери, мікротаблетки, гранули, розчиняється в кислому середовищі та вивільняє ці частинки вже у порожнині шлунка. Цим забезпечується добре змішування з хімусом вже у шлунку. Принциповим є невеликий розмір частинок панкреатину (менше ніж 2 мм — Креон, Креазим, Ерміталь та ін.), оскільки є необхідною їх безперешкодна евакуація зі шлунка разом із хімусом. Доведено, що при діаметрі частинок понад 2,5 мм вони затримуються в шлунку, тобто виникає асинхронізм хімусу та ФП [6]. Невеликий розмір частинок панкреатину, крім адекватного змішування ФП з хімусом, забезпечує велику площу стикання ферментів із харчовим субстратом. Частинки повинні мати власну кислотостійку оболонку для збереження активності ферментів у порожнині шлунка.

Водночас ця оболонка має бути ентросолюбільною, тобто розчинятися та звільняти ферменти при рН 5,5–6,0. Саме такий показник рН є характерним для дуоденального просвіту, де ферменти й повинні вступати у процес травлення.

Важливим показником є швидкість вивільнення ферментів із мікрочастинок при дуоденальному рН. Таким чином забезпечується фізіологічний шлях проходження ФП для замісної терапії через шлунок з вивільненням ферментів у дванадцятипалій кишці, що забезпечує їх оптимальний коефіцієнт корисної дії та ефективність [4].

Зупинімось на мікротаблетованому ФП Ерміталь. У 1987 р. компанія Nordmark Arzneimittel (Німеччина) розробила інноваційну технологію мікротаблетування, із розміром мікротаблетки до 2 мм (як сірникова головка), у кислотостійкій оболонці, та передала технологію для виробництва препарату Панцитрат, що того часу виготовлявся компанією «Кноль». У 1988 р. ця технологія мікротаблетування потрапила до «Книги рекордів Гіннеса». Тепер препарат під назвою Ерміталь є доступним на пострадянському просторі, зокрема в Україні.

Мікротаблетований Ерміталь відповідає усім вимогам до ФП для замісної терапії та має суттєві переваги [16]:

- виробляється в Німеччині за стандартами GMP;
- розмір частинок менше ніж 2 мм;
- велика площа стикання з хімузом;
- кислотостійка оболонка;
- розчинення оболонки при рН 5,5 і вище;
- висока активність ферментів;
- лінійка варіантів препарату за активністю ліпази включає 3 варіанти (36 тис. ОД FIP, 25 тис. ОД FIP, 10 тис. ОД FIP), що забезпечує зручність дозування;
- добра переносимість;
- застосовується дорослими і дітьми, у період вагітності та лактації;
- призначається при ХП, після гострого панкреатиту при поновленні ентерального харчування, при муковісцидозі;
- сприяє поліпшенню якості життя;
- загальна вартість терапії на 30% нижча порівняно з таблетками.

В європейських рекомендаціях з діагностики та лікування ХП зазначено, що мікротаблетовані ФП, поряд з мінімікросферичними, можуть застосовуватися для лікування ЗНПЗ [18, 23]. Подвійне сліпе рандомізоване проспективне мультицентрове перехресне дослідження продемонструвало, що відмінності у клінічній ефективності, зокрема вплив на коефіцієнт абсорбції жиру, між мікротаблетованими та мінімікросферичними препаратами є невірогідними [20]. Хоча, на думку професора E. Domínguez-Muñoz, мінімікросферичні препарати є ефективнішими на 25% [17].

В одному з останніх порівняльних досліджень встановлено, що за активністю ферментів, рН розчинення оболонки мікротаблеток і швидкістю її розчинення Ерміталь відповідає стандартам і його можна

порівняти з мінімікросферичним препаратом. Відмінності у розмірі частинок є, але вони повинні бути *a priori*. Водночас властивості деяких інших мікротаблетованих препаратів (Пангрол) значно варіюють за низькою параметрів, зокрема за швидкістю розчинення при дуоденальному рН [24].

Характеристики Ерміталю *in vitro* реалізуються в його високій клінічній ефективності.

О. В. Швець із співавт. провели мультицентрове дослідження, до якого було включено 41 пацієнта з підтвердженим діагнозом ХП з ЗНПЗ. При включенні до дослідження кожного хворого консультували з рекомендаціями відмовитися від куріння та вживання алкоголю і персональною корекцією дієти. Для компенсації недостатності власних ферментів підшлункової залози призначали прийом препарату Ерміталь 25 000 під час основного прийому їжі та препарату Ерміталь 10 000 під час перекусу. Ефективність терапевтичних інтервенцій оцінювали за динамікою клінічних симптомів (абдомінальний біль, дискомфорт, здуття живота, флатуленція та діарея), індексу маси тіла та лабораторних показників (альбумін, глікозильований гемоглобін, трансферин і магній). Через 31 день після початку комплексної дієтотерапії та застосування препарату Ерміталь для корекції панкреатичної мальабсорбції відзначено вірогідну позитивну динаміку клініко-лабораторних показників — зниження інтенсивності симптомів, збільшення індексу маси тіла, вмісту альбуміну, трансферину і магнію в крові пацієнтів, зменшення рівня глікозильованого гемоглобіну. Автори дійшли висновку, що адекватна за калорійністю та збалансована за кількістю основних поживних речовин дієта в комплексі із сучасною замісною ферментною терапією препаратом Ерміталь приводить до компенсації ЗНПЗ, що підтверджується позитивною динамікою клініко-лабораторних показників [15].

У дослідженні І. К. Ашерової, Н. Ю. Каширської та співавт. у 36 хворих на муковісцидоз віком від 3 до 53 років, які спостерігаються у 4 спеціалізованих центрах, вивчали ефективність і безпеку препарату Ерміталь при переведенні з оригінального мінімікросферичного препарату в еквівалентних дозах за ліпазою. За весь період спостереження (курс терапії новим препаратом становив від 10 до 60 днів) не було виявлено вірогідних змін абдомінальних симптомів, включаючи вираженість больового синдрому та метеоризму, частоту і консистенцію випорожнень, а також показники клінічного та біохімічного аналізів крові. При копрологічному дослідженні відзначалася тенденція до зниження вираженості стеатореї при прийомі Ерміталю. Суб'єктивно, на думку пацієнтів, батьків і лікарів, при переході на прийом Ерміталю клінічна ефективність терапії не змінилася. Приріст маси тіла на фоні прийому Ерміталю відзначено у 10 учасників (від 0,2 до 3,0 кг), у 18 пацієнтів маса тіла залишалася без змін, у 6 (18%) знизилася за час спостереження (від 0,1 до 3,0 кг). У середньому по групі до кінця дослідження не виявлено вірогідних змін нутритивного статусу хворих. При прийомі Ерміталю у 5 (14%) пацієнтів відзначалися небажані явища, але

однозначно зв'язати зміну вираженості абдомінального синдрому з досліджуваним препаратом не представлялося можливим [1, 8].

На думку Д. І. Трухан із співавт., у пацієнтів з біліарним панкреатитом адекватно підібрані дози препарату Ерміталь забезпечують повноцінне порожнинне травлення і функціональний спокій ПЗ, що супроводжується зменшенням тиску в дванадцятипалій кишці, що сприяє поліпшенню відтоку жовчі та панкреатичного секрету. Протеаза (трипсин), яка входить до складу препарату, руйнує рилізінг-пептиди, відповідальні за вироблення потужних стимуляторів панкреатичної секреції — холецистокініну, панкреозиміну та секретину. За механізмом зворотного зв'язку це приводить до зменшення панкреатичної секреції та болювого синдрому, створює функціональний спокій ПЗ, який є важливою умовою ефективного лікування при загостреннях ХП [8, 13].

Задля справедливості слід зазначити, що в європейських рекомендаціях з діагностики та лікування ХП зазначено, що застосування ФП для купірування болю є недоцільним [23].

Т. Є. Полуніна із співавт. проводили дослідження ефективності препарату Ерміталь при загостренні ХП із ЗНПЗ і болювим синдромом. Були обстежені 32 пацієнти, середній вік яких становив 52 роки. Пацієнти отримували дозу Ерміталю від 50 000 до 150 000 ОД ліпази на добу. Результати дослідження показали, що вже на третій день терапії болювий синдром було купіровано у 93% пацієнтів, діарея зменшилася у 87%, здуття живота — у 84%. Неоднорідність паренхіми ПЗ, розміри та ехопровідність нормалізувалися у 84% хворих. Таким чином, Ерміталь є ефективним препаратом для лікування загострень ХП із ЗНПЗ [8, 11].

Важливо відзначити, що Ерміталь є ефективним при ХП із ЗНПЗ різної етіології, зокрема при автоімунному панкреатиті, що є значно складним для терапії [9].

Окрему категорію щодо тяжкості ЗНПЗ становлять пацієнти, які перенесли операції на ПЗ із резекцією та панкреатектомію. З цього боку переконливими є результати мультицентрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, до якого було включено 304 пацієнти, які перенесли панкреатодуоденектомію. 151 хворий отримував ферментну терапію (Pankreatan, Nordmark, Німеччина; в Україні на фармацевтичному ринку представлений аналогічний препарат Ерміталь) по 36 тис. ОД FIP 3 рази на добу протягом трьох місяців — основна група, 153 хворі включені до групи контролю. Оцінювали динаміку маси тіла, клінічних проявів, нутритивних параметрів, якості життя до операції, незабаром після операції та через

3 місяці після хірургічного втручання. Отримане вірогідне збільшення маси тіла і підвищення рівня преальбуміну в крові у хворих, які отримували замісну терапію (рис. 1, 2). Виявлено також тенденцію до поліпшення якості життя у хворих, які отримували мікротаблетований препарат (рис. 3) [21].

Найважливішим показником ефективності будь-якого лікування, зокрема замісної ферментної терапії, є вплив на якість життя. Позитивні результати із цього боку при лікуванні Ерміталем отримали не тільки Н. Kim et al., але і Л. В. Винокурова із співавт. [2, 3]. Метою дослідження була оцінка якості життя хворих на ХП з наявністю ускладнень, які отримували консервативне та хірургічне лікування. За допомогою опитувальника MOS SF-36 анкетовано 80 пацієнтів з ХП: із них 15 пацієнтів — після операції панкреатодуоденальної резекції, 10 хворим проведено дренажні операції, у 15 хворих в анамнезі був панкреонекроз, у 20 хворих ХП перебігав із ускладненнями (кісти, кальциноз, калькульоз, псевдотуморозна форма ХП, цукровий діабет) і хірургічні втручання не проводили, у 20 хворих ХП перебігав без ускладнень. Отримано вірогідні відмінності за всіма шкалами опитувальника з групою контролю у всіх хворих на ХП. Оцінка купірування болювого синдрому у віддалений термін після різних операцій виявила вірогідно кращі результати і стійке позбавлення болю в групі хворих з ускладненим перебігом, яким проводилося оперативне втручання, 23 хворі на ХП з ускладненим перебігом як замісну ферментну терапію отримували Ерміталь у дозі 20 000 ОД ліпази 3–4 рази на добу протягом 3 тижнів. Проведено оцінку якості життя до і після терапії препаратом Ерміталь. За інтенсивністю болювого синдрому вірогідних змін у досліджуваних групах не отримано. Утім, відзначено поліпшення загального стану здоров'я, фізичного та соціального функціонування.

Ефективність Ерміталю продемонстрована у дітей не тільки при муковісцидозі, але й при функціональних гастродуоденальних порушеннях із ЗНПЗ [7], при atopічному дерматиті на фоні ЗНПЗ [12], при харчовій непереносимості [14].

Обговорюється доцільність призначення ФП, зокрема Ерміталю, при синдромі подразненої кишки та неспецифічному виразковому коліті [5].

Дуже важливими є фармакоенкономічні характеристики ФП. У Ерміталю співвідношення вартість/ефективність є вигідним як для конкретного пацієнта, так і для держави, що забезпечує замісну терапію пацієнтам із муковісцидозом [2, 10, 19].

Звичайно, ідеального ФП не існує, але згадаємо, як казав доктор Хаус: «Не можна завжди отримувати все, що хочеш, але якщо спробувати, то виявиться, що іноді можна».

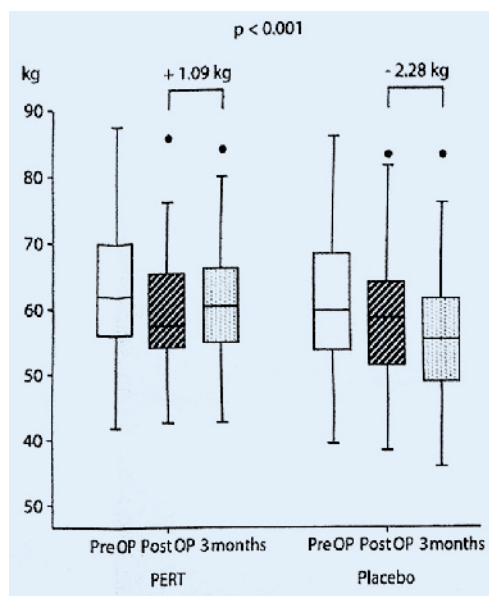


Рис. 1. Динаміка маси тіла у хворих після панкреатодуоденектомії (за Н. Kim et al., 2020 [21]). PreOP – перед операцією, PostOP – незабаром після операції, PERT – панкреатична ферментна замісна терапія, Placebo – плацебо.

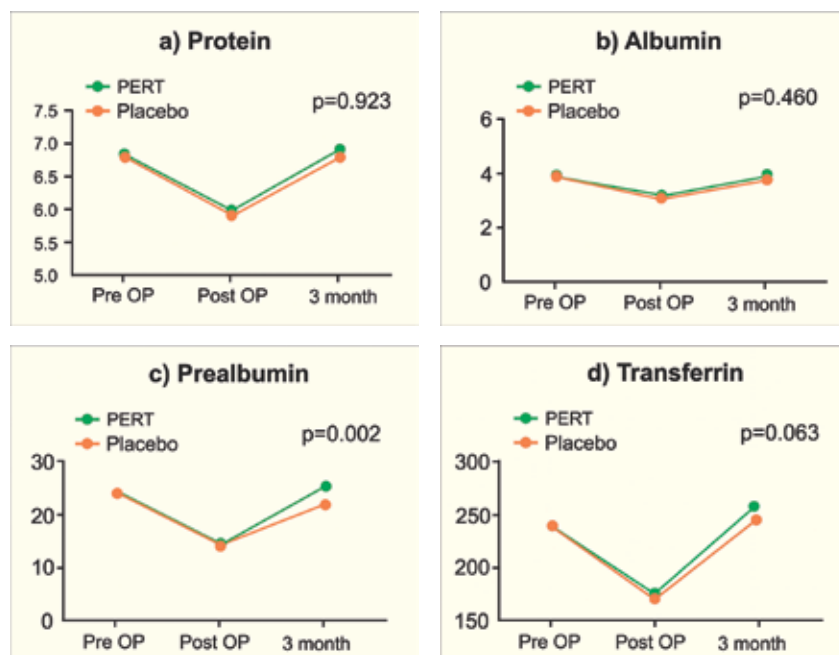


Рис. 2. Динаміка нутритивних параметрів у хворих після панкреатодуоденектомії (за Н. Kim et al., 2020 [21]). PreOP – перед операцією, PostOP – незабаром після операції, PERT – панкреатична ферментна замісна терапія, Placebo – плацебо, Protein – білок, Albumin – альбумін, Prealbumin – преальбумін, Transferrin – трансферин.

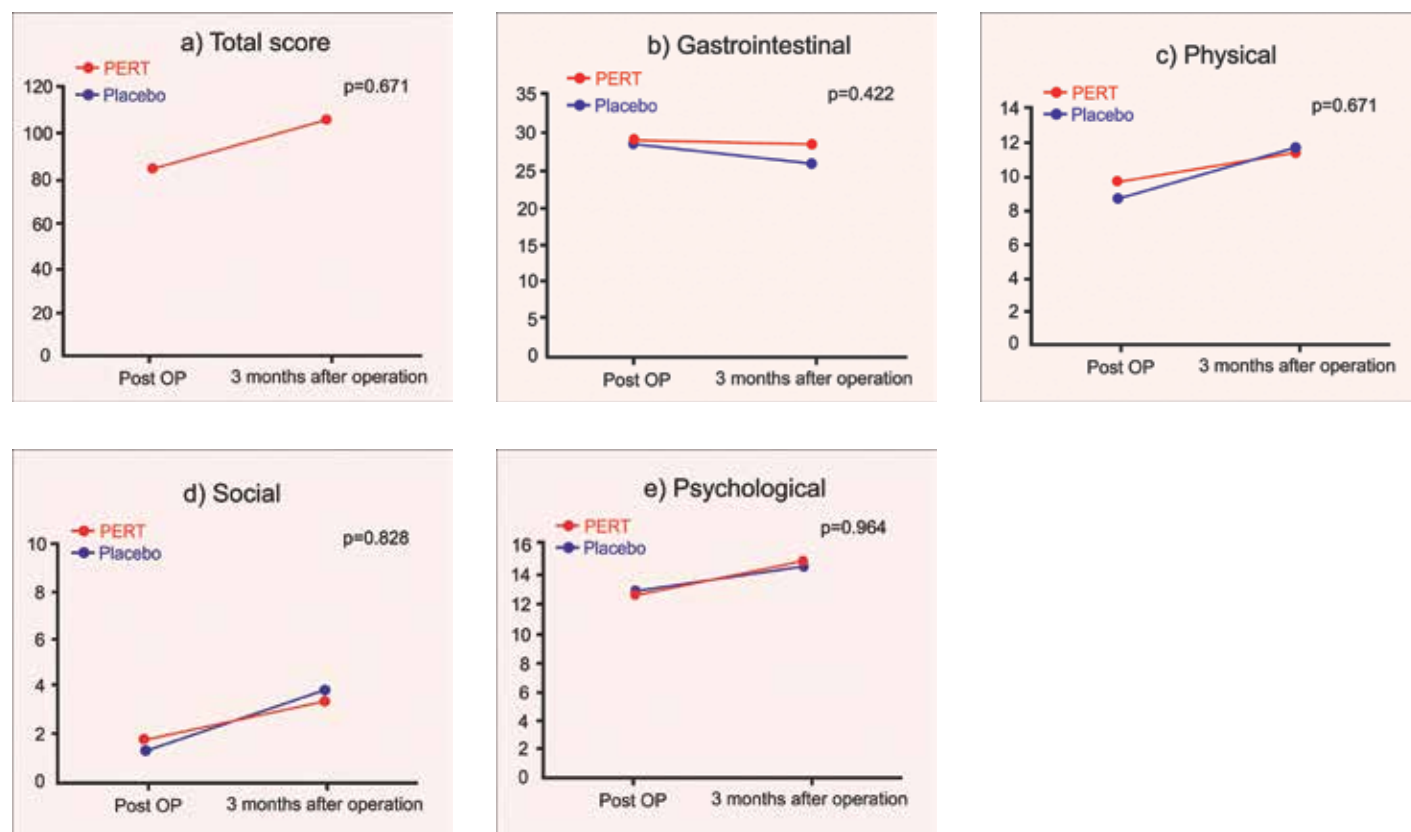


Рис. 3. Динаміка якості життя у хворих після панкреатодуоденектомії (за Н. Kim et al., 2020 [21]). PreOP – перед операцією, PostOP – незабаром після операції, PERT – панкреатична ферментна замісна терапія, Placebo – плацебо, Total score – загальна кількість балів, Gastrointestinal – якість життя, пов'язана зі станом органів травлення, Physical – фізичні показники, Social – соціальні показники, Psychological – психологічні показники.

Література:

1. Ашерова И. К., Каширская Н. Ю., Капранов Н. И. Сравнение эффективности и безопасности препаратов «Эрмиталь» и «Креон» в эквивалентных дозах у больных муковисцидозом с недостаточностью экзокринной функции поджелудочной железы. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012. № 2. С. 94–96.
2. Винокурова Л. В., Березина О. И., Трубицына И. Е., Дроздов В. Н., Варванина Г. Г. Влияние ферментозаместительной терапии препаратом Эрмиталь на качество жизни больных хроническим панкреатитом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. № 8. С. 118–122.
3. Винокурова Л. В., Березина О. И., Трубицына И. Е., Дроздов В. Н., Варванина Г. Г. Качество жизни и ферментная заместительная терапия препаратом Эрмиталь у больных с хроническим панкреатитом. *Вестник Клуба панкреатологов*. 2011. № 2. С. 29–31.
4. Губергриц Н. Б., Беяева Н. В., Клочков А. Е., Лукашевич Г. М., Фоменко П. Г. Дифференцированный подход к заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. *Вестник Клуба панкреатологов*. 2020. № 2. С. 37–49.
5. Звягинцева Т. Д., Чернобай А. И. Целесообразность и необходимость назначения полиферментных препаратов у больных СРК и НЯК. *Здоров'я України*. 2016. № 7. С. 28–32.
6. Коротько Г. Ф. Постпрандиальная секреция поджелудочной железы. Краснодар: ЭДВИ, 2017. 115 с.
7. Крючко І. О., Несіна І. М., Ткаченко О. Я., Пода О. А. До питання корекції зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у дітей з функціональними та органічними гастродуоденальними захворюваннями. *Здоровье ребенка*. 2016. № 2. С. 126–130.
8. Молчанов Д. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы: выбор ферментного препарата. *Здоров'я України*. 2014. № 4 (34). С. 17.
9. Охлобыстин А. В. Трудно ли диагностировать аутоиммунный панкреатит? Современные представления, подходы к лечению и исходы. *РМЖ*. 2015. № 21. С. 1281–1286.
10. Плавинский С. Л. Использование препарата Креон® Микро в терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы у детей с муковисцидозом. Анализ влияния на бюджет. *Медицина*. 2017. № 2. С. 1–13.
11. Полунина Т. Е. Алгоритм диагностики и лечения дисфункций билиарного тракта. *Фарматека*. 2013. № 18.
12. Солодовниченко И. Г., Волошина Л. Г., Бабаджанян Е. Н., Савицкая Е. В. Коррекция панкреатической недостаточности у детей младшего возраста с панкреатической недостаточностью. *Здоровье ребенка*. 2016. № 74. С. 37–43.
13. Трухан Д. И., Тарасова Л. В., Киселева Д. С. Актуальные аспекты коррекции нарушений пищеварения при хроническом билиарном панкреатите в клинической практике врача первого контакта. *Гастроэнтерология: Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2013. № 2. С. 27.
14. Шадрін О. Г., Марушко Т. Л., Радущинська Т. Ю. Недостатність травлення та шляхи його корекції у дітей раннього віку з харчовою непереносимістю. *Здоровье ребенка*. 2016. № 1. С. 42–49.
15. Швец О. В., Агибалов А. Н., Бондаренко О. А., Гедражко В. Н., Дорофеев А. Э., Ижа А. Н., Крылова Е. А., Романенко О. В. Клиническая эффективность заместительной ферментной терапии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при хроническом панкреатите: результаты мультицентрового исследования. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 1 (87). С. 97–103.
16. Brennan G. T., Saif M. W. Pancreatic enzyme replacement therapy: a concise review. *JOP*. 2019. Vol. 20, No 5. P. 121–125.
17. Domínguez-Muñoz J. Management of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2019. Vol. 35, No 5. P. 455–459.
18. Domínguez-Muñoz J.E., Drewes A.M., Lindkvist B., Ewald N., Czako L., Rosendahl J., Löhr J.-M., HaPanEU/UEG Working Group Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2018. Vol. 18, No 8. P. 847–854.
19. Gardner T. B., Munson J. C., Morden N. E. The FDA and Prescription Pancreatic Enzyme Product Cost. *American Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 109, No 5. P. 624–625.
20. Halm U., Löser C., Löhr M., Katschinski M., Mössner J. A double-blind, randomized, multicentre, cross-over study to prove equivalence of pancreatin minimicrospheres versus microspheres in exocrine pancreatic insufficiency. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999. Vol. 13. P. 951–957.
21. Kim H., Yoon Y. S., Han Y., et al. Effects of pancreatic enzyme replacement therapy on body weight and nutritional assessments after pancreatoduodenectomy in a randomized trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 18, No 4. P. 926–934. e4.
22. Layer P. Kashirskaya N., Gubergrits N. Contribution of pancreatic enzyme replacement therapy to survival and quality of life in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *World J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 25, No 20. P. 2430–2441.
23. Löhr J.-M., Domínguez-Muñoz E., Rosendahl J., et al. United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterology Journal*. 2017. Vol. 5, No 2. P. 153–199.
24. Maev I. V., Kucheryavyy Y. A., Gubergrits N. B., Bonacker I., Shelest E. A., Van Solingen J. P. Y., Domínguez-Muñoz E. Differences in in vitro properties of pancreatin preparations for pancreatic exocrine insufficiency as marketed in Russia and CIS. *Drugs in R&D*. 2020. Vol. 20, No 4. P. 369–376.

UA **Терапевтична ефективність мікротаблетованого ферментного препарату Ерміталь у клінічній практиці**

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва

Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: замісна ферментна терапія, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, мікротаблетки, трофологічний статус, якість життя

Ферментні препарати найчастіше призначають у клінічній практиці. Вони мають різнобічну дію і широко коло показань до застосування.

Мікротаблетований ферментний препарат Ерміталь відповідає усім вимогам до ферментних препаратів для замісної терапії і має суттєві переваги: вироблений у Німеччині за стандартами GMP; розмір часток менш ніж 2 мм; велика площа дотику з хімусом; кислотостійка оболонка; розчинення оболонки при pH 5,5 і вище; висока активність ферментів; лінійка варіантів препарату за активністю ліпази включає 3 варіанти (36 тис. ОД FIP, 25 тис. ОД FIP, 10 тис. ОД FIP), що забезпечує зручність дозування; добра переносимість; застосовується дорослими і дітьми, при вагітності і лактації; призначається при хронічному панкреатиті, після гострого панкреатиту при поновленні ентерального харчування, при муковісцидозі; сприяє поліпшенню якості життя; загальна вартість терапії на 30% нижче у порівнянні з таблетками.

В Європейських рекомендаціях з діагностики та лікування хронічного панкреатиту зазначено, що мікротаблетовані ферментні препарати, поряд із мінімікросферичними, можуть застосовуватися для лікування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози. Подвійне сліпе рандомізоване проспективне мультицентрове перехресне дослідження продемонструвало, що відмінності у клінічній ефективності, зокрема вплив на коефіцієнт абсорбції жиру, між мікротаблетованими і мінімікросферичними препаратами недостовірні. В одному з останніх порівняльних досліджень встановлено, що за активністю ферментів, pH розчинення оболонки мікротаблеток і швидкості її розчинення Ерміталь відповідає стандартам і його можна порівняти з мінімікросферичним препаратом. Є відмінності у розмірі частинок, але вони повинні бути *a priori*.

Характеристики Ерміталю *in vitro* реалізуються у його високій клінічній ефективності. Ерміталь ефективний при зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози внаслідок хронічного панкреатиту різної етіології, муковісцидозу, а також у дітей з гастродуоденальною патологією, атопічним дерматитом, порушеннями травлення, у пацієнтів, які перенесли операції на підшлунковій залозі.

Препарат має вигідну фармакоекономічну характеристику.

RU **Терапевтическая эффективность микротаблетированного ферментного препарата Эрмиталь в клинической практике**

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева

Многопрофильная клиника «Инто-Сана», Одесса, Украина

Ключевые слова: заместительная ферментная терапия, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, микротаблетки, трофологический статус, качество жизни

Ферментные препараты — одни из наиболее часто назначаемых в клинической практике. Они обладают разносторонним действием и широким кругом показаний к применению.

Микротаблетированный ферментный препарат Эрмиталь отвечает всем требованиям к ферментным препаратам для заместительной терапии и имеет существенные преимущества: производится в Германии по стандартам GMP; размер частиц менее 2 мм; большая площадь соприкосновения с химусом; кислотостойкая оболочка; растворение оболочки при pH 5,5 и выше; высокая активность ферментов; линейка вариантов препарата по активности липазы включает 3 варианта (36 тыс. ЕД FIP, 25 тыс. ЕД FIP, 10 тыс. ЕД FIP), что обеспечивает удобство дозирования; хорошая переносимость; применяется у взрослых и детей, при беременности и лактации; назначается при хроническом панкреатите, после острого панкреатита при возобновлении энтерального питания, при муковисцидозе; способствует улучшению качества жизни; общая стоимость терапии на 30% ниже по сравнению с таблетками.

В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению хронического панкреатита указано, что микротаблетированные ферментные препараты, наряду с минимикросферическими, могут применяться для лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Двойное слепое рандомизированное проспективное мультицентровое перекрестное исследование продемонстрировало, что различия в клинической эффективности, в частности влияние на коэффициент абсорбции жира, между микротаблетированными и минимикросферическими препаратами недостоверны. В одном из последних сравнительных исследований установлено, что по активности ферментов, pH растворения оболочки микротаблеток и скорости её растворения Эрмиталь соответствует стандартам и сравним с минимикросферическим препаратом. Отличия в размере частиц имеют место, но они должны быть *a priori*.

Характеристики Эрміталю *in vitro* реалізуються в його високій клінічній ефективності. Ерміталь ефективний при зовнішньосекреторній недостаточності піджелудочної залози внаслідок хронічного панкреатиту різної етіології, муковісцидоза, а також у дітей з гастродуоденальною патологією, ато-

пическим дерматитом, нарушениями пищеварения, у пациентов, перенесших операции на поджелудочной железе.

Препарат имеет выгодную фармакоэкономическую характеристику.

EN Therapeutic efficacy of the microtableted enzyme preparation Hermital in clinical practice

N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva

Multifield Clinic "Into-Sana", Odessa, Ukraine

Key words: enzyme replacement therapy, exocrine pancreatic insufficiency, microtablets, trophological status, quality of life

Enzyme preparations are among the most commonly prescribed in clinical practice. They have a diverse effect and a wide range of indications.

The microtableted enzyme preparation Hermital meets all the requirements for enzyme preparations for replacement therapy and has significant advantages: it is produced in Germany according to GMP standards; particle size less than 2 mm; large area of contact with chyme; acid resistant coat; dissolution of the coat at pH 5.5 and higher; high enzyme activity; lipase activity options include 3 types (36 000 FIP units, 25 000 FIP units, 10 000 FIP

units), which provides convenient dosing; good tolerance; used in adults and children, during pregnancy and lactation; it is prescribed for chronic pancreatitis, after acute pancreatitis with the resumption of enteral nutrition, in cystic fibrosis; helps to improve the quality of life; the total cost of therapy is 30% lower as compared with pills.

United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis indicate that microtableted enzyme preparations, along with minimicrospherical ones, can be used to treat exocrine pancreatic insufficiency. A double-blind, randomized, prospective, multicenter cross-study demonstrates that the differences in clinical efficacy, namely the effect on the fat absorption rate between microtableted and minimicrospherical drugs, are not significant. One of the latest comparative studies has found out that in terms of enzyme activity, pH of the microtablets' coat dissolution and the rate of its dissolution, Hermital corresponds to the standards and is comparable to a minimicrospherical preparation. The differences in particle size must be present a priori.

The characteristics of Hermital in vitro are realized in its high clinical efficiency. Hermital is effective for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis of various etiologies, cystic fibrosis, as well as in children with gastroduodenal pathology, atopic dermatitis, digestive disorders, in patients who have undergone pancreatic surgery.

The drug has profitable pharmacoeconomic characteristics.

Синдром Жильбера і панкреатит: сучасні уявлення про патогенез, діагностику і лікування

Н. Б. Губергіц

Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: функціональні гіпербілірубінемії, синдром Жильбера, синдром Мейленграхта, патогенез, діагностика, лікування

*Те, що нам написано на роду,
треба ще правильно прочитати.*

Микола Левицький,
радянський кінорежисер

Діагностика функціональних гіпербілірубінемій викликає складності у практичного лікаря, тому нерідкі випадки, коли пацієнтів зі спадковими особливостями обміну білірубину довго лікують з приводу необґрунтовано і неправильно діагностованих хронічного гепатиту або гемолітичної жовтяниці. І хоча прогноз функціональних гіпербілірубінемій сприятливий (крім синдромів Криглера – Найяра 1-го типу, Байлера), а лікування деяких із них не розроблено (у низці випадків у ньому просто немає необхідності), слід прагнути до доказового діагнозу цих станів. Необхідність цього пов'язана з тим, що:

- несвоєчасна діагностика функціональних гіпербілірубінемій призводить до численних обстежень, прийому різних препаратів, які не показані пацієнту, і, як наслідок, до невиннованої витрати коштів і часу;
- правильний діагноз як функціональних гіпербілірубінемій, так і хронічного гепатиту дозволяє правильно вирішувати питання експертизи працездатності, служби в армії тощо;
- точний діагноз важливий для усунення тривоги хворого і його родичів, запобігання фіксуванню пацієнта на своєму здоров'ї, розвитку іпохондричного стану.

Одна з головних причин діагностичних помилок — незнання лікарів про високу частоту зустрічальності функціональних гіпербілірубінемій. Частота різних варіантів становить 3–15% в різних країнах [2, 7, 13].

Доброякісні (функціональні) гіпербілірубінемії (пігментні гепатози) — захворювання, пов'язані зі спадковими порушеннями обміну білірубину (ензимопатії), які проявляються хронічною або переміжною жовтяницею без вираженої первинної зміни структури і функції печінки і без явних ознак

гемолізу і холестазу [1, 10]. До функціональних гіпербілірубінемій відносять [7, 13]:

- синдром Криглера — Найяра 1-го і 2-го типів;
- синдром Дабіна — Джонсона;
- синдром Ротора;
- синдром Люсі — Дрісколла;
- синдром Аагенеса;
- синдром Байлера;
- синдром Жильбера;
- синдром Мейленграхта;
- первинну гіпербілірубінемію (?).

Найчастіший варіант функціональної гіпербілірубінемії — синдром Жильбера. Він описаний в 1901 р. французькими терапевтами А. Gilbert (рис. 1) і P. Lereboullet.

На молекулярному рівні дефект локалізується в одному з 5 екзонів (1A-5) гена уридиндифосфатглюкуронілтрансферази (УДФГТ) 1*1. Генетичний



Рис. 1. Августин Ніколас Жильбер (1858–1927).

дефект полягає в наявності на промоторній ділянці A(TA)₆TAA гена, що кодує УДФГТ, додаткового динуклеотиду ТА, тобто утворюється ділянка A(TA)₇TAA [13] (рис. 2). Тип успадкування — авто-сомно-домінантний.

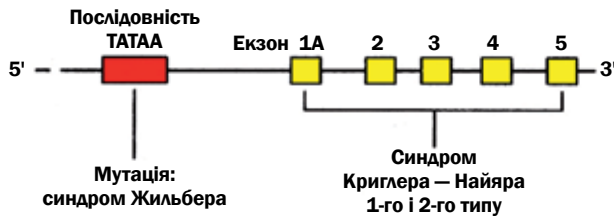


Рис. 2. Будова гена УДФГТ 1*1, що містить 5 екзонів і промоторну ділянку (послідовність ТАТАА). Усього може бути 10 екзонів (показаний тільки один). Екзон 1А (також зветься екзон 1*1) бере участь у експресії УДФГТ 1*1 (основний активний фермент), екзон 1D (або 1*4) — в експресії УДФГТ 1*2 [14].

При синдромі Жильбера порушуються захват, транспорт і кон'югація білірубину. Мають місце (рис. 3) [2, 5]:

- недостатність білітранслокази, що відповідає за захват білірубину із крові і його транспорт в гепатоцит;
- дефіцит Y- і Z-протеїнів-лігандів (ферменту глутатіон-S-трансферази), що відповідають за перенесення білірубину до мікосом;
- дефіцит УДФГТ, що забезпечує перенесення глюкуронової кислоти до білірубину.

Знижений захват білірубину гепатоцитами

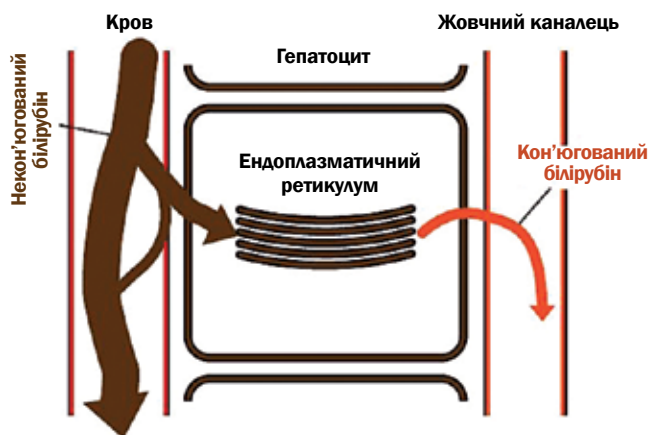


Рис. 3. Патогенез синдрому Жильбера.

Розрізняють «вроджений» варіант синдрому Жильбера, коли клінічні прояви розвиваються у віці 12–30 років без попереднього гострого вірусного гепатиту, і синдром Жильбера, клінічні прояви якого маніфестують після перенесеного гострого вірусного гепатиту. У цьому випадку є так звана пост-гепатитна гіпербілірубінемія. Причому вона може бути пов'язана не тільки з ініціацією клінічних проявів генетичного дефекту (з істинним синдромом

Жильбера), але і з розвитком хронічного вірусного гепатиту. Тобто хворі з постгепатитною гіпербілірубінемією потребують ретельного контролю та проведення диференціальної діагностики між синдромом Жильбера і хронічним вірусним гепатитом [1].

При синдромі Жильбера співвідношення чоловіків і жінок становить 3–4:1. Августин Жильбер описував характерну тріаду клінічних проявів: «печінкова маска» (жовтяниця), ксантелазми повік, періодичність симптомів. Характерно посилення жовтяниці після інфекцій, емоційного і фізичного навантаження, прийому анаболічних стероїдів, глюкокортикоїдів, андрогенів, рифампіцину, циметидину, левоміцетину, стрептоміцину, саліцилату натрію, ампіциліну, кофеїну, етинілестрадіолу, парацетамолу, сульфаніламідів, діакарбу, ментолу, тобто після прийому тих препаратів, у метаболізмі яких бере участь УДФГТ. Ці препарати називають аглюконами. Крім того, жовтяниця може посилюватися після голодування, блювання. Натепер доведено, що жовтяниця не є обов'язковою ознакою синдрому Жильбера. Вона лише верхівка айсберга, тобто у більшості хворих жовтяниця виникає тільки після провокації, наприклад після прийому зазначених вище препаратів. Цю обставину надзвичайно важливо брати до уваги при проведенні клінічних випробувань різних нових лікарських засобів. Підвищення рівня білірубину може бути прийняте за побічну реакцію, тоді як насправді є ймовірність того, що хворий страждає на синдром Жильбера, а препарат спровокував некон'юговану гіпербілірубінемію. Подібні ситуації були відзначені при клінічних випробуваннях токсилізумабу (препарату для лікування ревматоїдного артриту), рибавіріну, а також препарату, який застосовується для лікування акромегалії у хворих, стійких до соматостатину [11].

Хворі чутливі до холоду, у них легко виникає гусяча шкіра. Рідко проявляється пігментація обличчя, пігментні плями на шкірі. Звичайними є тяжкість у правому підребер'ї, диспептичні явища, астеновегетативні розлади [5]. Так, А. І. Шатіхін зі співавт. (1997) [13] при обстеженні 7 хворих відзначив, що у всіх пацієнтів виявлялися підвищена реактивна і особистісна тривожність, погане самопочуття і зниження активності. Відзначено збільшення відсоткової представленості D-сну; вегетативні показники нічного сну і неспання не розрізнялися. Такі зміни психологічної сфери і організації нічного сну, на думку авторів, виникали первинно у відповідь на підвищення вмісту некон'югованого білірубину внаслідок його впливу на гіпоталамус. Підвищення рівня некон'югованого білірубину призводило також до біоритмологічних зрушень, перебудови мотиваційної сфери, що супроводжувалося підвищеним рівнем тривожності та сприяло розвитку астеничного синдрому.

У 20% випадків при синдромі Жильбера виявляють помірне збільшення печінки; у 30% випадків — холецистит, зокрема калькульозний, холангіт; у 42% випадків — дисфункцію жовчного міхура і сфінктера Одді; у 12,5% випадків — хронічний гепатит алкогольної, вірусної етіології, а також

реактивний; у 7,4% випадків — жирову дистрофію печінки; у 0,7% випадків — гемангіоми печінки [5].

За даними М. А. Коновалової зі співавт. (1999) [6], при ультразвуковій холецистографії нормальна функція жовчного міхура відзначається в 29,3%, дискінезія за гіпермоторним типом — в 20,7%, за гіпомоторним типом — в 50% випадків. При багатоментному дуоденальному зондуванні ті ж автори констатували наявність у хворих дискінезії жовчовивідних шляхів у 88% випадків (з переважанням гіпомоторної дискінезії жовчного міхура — в 51,7% випадків); порушення функції сфінктера Одді — у 72,2% випадків (гіпотонус сфінктера — 39,7% спостережень, гіпертонус — у 34,5% обстежених). У 96% хворих виявлено зміни біохімічного складу жовчі, зміни показників, що характеризують літогенність жовчі: зниження холево-холестеринового коефіцієнта і холато-холестеринового індексу, підвищення індексу літогенності. Автори вважають, що пацієнтів із синдромом Жильбера слід віднести до групи ризику розвитку холелітіазу.

Дійсно, хворі з синдромом Жильбера мають більше шансів захворіти на жовчнокам'яну хворобу (ЖКХ). Так, при обстеженні 198 пацієнтів з ЖКХ і 152 здорових без ЖКХ виявилось, що ЖКХ вірогідно частіше розвивається саме при синдромі Жильбера [20].

Цей же факт підтверджений метааналізом, який включив 2816 пацієнтів з ЖКХ і 1617 пацієнтів без ЖКХ. Виявилось, що за наявності синдрому Жильбера ризик ЖКХ підвищений на 21,2%, причому серед чоловіків [15].

Ми спостерігали наявність біліарного сладжу в 42,3% випадків синдрому Жильбера. Причому саме з біліарним сладжем при синдромі Жильбера пов'язане підвищення ризику рецидивуючих панкреатичних атак, які, за нашими даними, розвиваються в третині випадків. У зв'язку з цим наголошуємо на необхідності профілактичного призначення урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) при цій патології.

Виділяють «печоринський варіант» синдрому Жильбера, описаний в повісті М. Ю. Лермонтова. Дійсно, у Печоріна була інтермітуюча жовтяниця, яка провокувалась нервово-психічним збудженням і не впливала на загальний стан («Я повернувся додому... отруйна злість мало-помалу заповнювала мою душу... Я не спав усю ніч. До ранку я був жовтий, як померанець»). Крім того, Печорін — молодий чоловік, чий пригоди не викликають сумнівів у міцному здоров'ї, і поява жовтяниці, судячи з подальших подій, аж ніяк не знижує його подальшого тону. Печоріна турбували диспептичні явища. Дія повісті «Княжна Мері» відбувається в місцевості, де «шумлять цілющі ключі» (Кисловодськ, П'ятигорськ); Печорін приймає «встановлену максимальну кількість склянок нарзану» («...у мене препоганий шлунок»). Йому притаманна емоційна лабільність — нерівність поведінки, схильність до депресії, імпульсивність бажань та вчинків [4].

У літературі є ще один опис синдрому Жильбера — у автобіографічному творі княгині М. К. Тенишевої «Враження мого життя. Спогади».

М. К. Тенишева виховувалася без батька, причому його ім'я трималося в глибокій таємниці. Сама М. К. Тенишева так описує обставини, за яких вона вперше дізналася про свого батька з розмови з подружкою:

— Але ж той, кого ти називаєш татом, тобі зовсім не тато.

— А хто ж він?

— Теперішній тато — чоловік твоєї мами, але ти не його дочка.

— А хто ж мій тато?

— Твій справжній тато не був чоловіком мами, вона його просто так любила.

Серце застигло в мені, в скронях застучало... Я намагалася зрозуміти таємний сенс, але я була занадто мала, щось вислизало... Я майже кричала, допитуючи: «Скажи, хто він?»

— Твій батько був князь В... Твоя мати розлюбила його і кинула...

Моє здивування переходило в жах...

— А він... мій тато, де він?

— Він помер. Ти сирота.

Я застигла, навколо мене все померкло... Тремтіння пробігло по тілу. Очі горіли без сліз... У мене, яку ніхто не любив, ніколи навіть не пестив, — у мене був свій рідний тато, який любив мене і навіть плакав за мною, і цього тата більше немає, він у могилі... Я сирота...

Увечері після вечері почали шукати мене. Усюди шукали, перелякалися до смерті: річка така близька. Чи довго до біди?

Пізно, після довгих пошуків, мене нарешті знайшли на одному з горбків, зарослому травою, у глибокій непритомності.

На другий день я захворіла на жовтяницю. Обличчя, руки, навіть білки очей пожовтіли.

Як і у випадку з Печоріним, ми бачимо, що у практично здорової людини (дитини) на висоті психоемоційного напруження розвинулася жовтяниця. З великою ймовірністю можна думати про синдром Жильбера [8].

При синдромі Жильбера в 30% випадків гемоглобін підвищений понад 160 г/л, у 15% пацієнтів виявляється легкий ретикулоцитоз, у 12% — зниження осмотичної стійкості еритроцитів. Збільшення вмісту гемоглобіну в крові пов'язують з його надмірним синтезом при підвищеному рівні білірубину в крові і тканинах. Питання про наявність прихованого гемолізу при синдромі Жильбера (ретикулоцитоз, зниження осмотичної стійкості еритроцитів) є темою багаторічного обговорення. Гіпербілірубінемія не перевищує 80–100 мкмоль/л, із значним переважанням непрямой фракції. Можливе невелике порушення виведення бромсульфалеїну, збільшення вмісту в крові кишкової фракції лужної фосфатази. У низці випадків синдром Жильбера поєднується з синдромами Марфана, Елерса — Данло [7, 10].

Розроблені і спеціальні тести для діагностики синдрому Жильбера. Так, обмеження калорійності їжі до 400 ккал/добу або голодування протягом двох діб приводить до підвищення показника вільного білірубину в крові. Внутрішньовенне введення

40 мг нікотинової кислоти сприяє зниженню осмотичної стійкості еритроцитів і підвищенню рівня білірубину в крові. Прийом фенобарбіталу 3 мг/кг/добу протягом 5 днів при синдромі Жильбера ініціює зниження рівня білірубину в крові, тому що препарат індукує активність УДФГТ. Застосовують також рифампіциновий тест: після введення 900 мг рифампіцину у пацієнтів із синдромом Жильбера рівень білірубину в крові значно підвищується [9]. Морфологічно характерно накопичення пілоподібного золотисто-коричневого ферменту ліпофусцину переважно в центрі часточок. Посилене утворення ліпофусцину вважають пристосувальним механізмом, тому що цей пігмент є результатом реакції автооксидації металофлавопротеїдів і є одним із джерел енергії у гепатоциті [7]. Крім того, під час гістологічного дослідження у 20–24% хворих виявляють супутню патологію печінки різної тяжкості. Ці факти змушують вважати синдром Жильбера не таким вже нешкідливим захворюванням. На це ж вказує висока частота біліарної патології (див. вище). Більш точно можна встановити діагноз за допомогою генетичного тестування, яке все більше входить у клінічну практику і на сьогодні стало основним і найбільш інформативним методом діагностики синдрому Жильбера.

Перебіг синдрому Жильбера докладно описаний А. Ф. Блюгер зі співавт. (1975) [1] і схематично представлений на рис. 4.



Рис. 4. Схема динаміки клінічних і лабораторних проявів синдрому Жильбера зі збільшенням тривалості захворювання [1].

АЛАТ — аланінамінотрансфераза, ЛФ — лужна фосфатаза, ДФА — дифеніламінова проба.

Синдром Мейленграхта до недавнього часу вважали майже синонімом синдрому Жильбера, який нерідко навіть називали «синдром Жильбера — Мейленграхта». Однак пізніше було доведено, що це різні синдроми з подібною клінічною картиною. Загальним для двох синдромів є зниження рівня білірубину при призначенні активаторів ферментів печінки, вік маніфестації, інтермітуючий характер жовтяниці, рівень білірубину в крові не більше ніж 80–100 мкмоль/л за рахунок некон'югованої фракції, клінічні прояви у вигляді іктеричності шкіри і слизових оболонок, диспепсії, астенії. Але при

синдромі Мейленграхта є тільки ізольоване зниження активності УДФГТ, а мембрана гепатоцитів, на відміну від синдрому Жильбера, активно бере участь у захваті білірубину [7].

Надзвичайно важлива диференційна діагностика синдрому Жильбера з іншими захворюваннями, що супроводжуються некон'югованою гіпербілірубінемією (табл. 1). Коло цих захворювань досить широке, а тяжкість клінічного перебігу і прогнозу далекі від доброякісності синдрому Жильбера. Так, А. І. Шатіхін (1997) [12] при обстеженні хворих з некон'югованою гіпербілірубінемією довів, що в 46% випадків вона пов'язана з вірусним гепатитом; у 30% випадків — з алкогольним ураженням печінки; у 20% випадків — з постгепатитною гіпербілірубінемією, яка поступово зникала при тривалому спостереженні за хворими; у 2% випадків — з гемолітичною анемією і тільки у 2% пацієнтів — з синдромом Жильбера.

Основним засобом лікування синдрому Жильбера і синдрому Мейленграхта до недавнього часу вважали фенобарбітал. Його ефективність пояснюється тим, що препарат індукує активність УДФГТ, сприяє проліферації гладкого ендоплазматичного ретикулуму, збільшенню пулу Y- і Z-лігандів. Недоліками фенобарбіталу є седативний ефект, спотворення метаболізму препаратів, що екскретуються у вигляді глюкуронідів, стимуляція метаболізму стероїдних гормонів. Властивість індукції активності УДФГТ має також флумацинол, який більш відомий практичним лікарям під торговою назвою Зиксорин. Однак препарат давно зник з аптек.

Представляється перспективним лікування синдромів Жильбера і Мейленграхта УДХК. Як і рифампіцин, УДХК підвищує експресію MRP3 (multidrug-resistance protein 3) на базолатеральній мембрані гепатоцита, що сприяє нормалізації рівня білірубину у дорослих [16] і новонароджених [3, 17].

А. Р. Рейзіс (2011) навела цікаві дані про застосування УДХК для лікування дітей із синдромом Жильбера. Пацієнтів розділили на дві групи відповідно до двох десятиліть спостереження: 1992–2000 рр. і 2001–2010 рр. Ці десятиліття відрізнялися тим, що на першому етапі пацієнти не отримували препаратів УДХК або отримували за показаннями, коли вже була розгорнута картина ураження біліарного тракту. Нормальний стан біліарного тракту був тільки у 11,8% дітей із синдромом Жильбера, що спостерігалися в 1992–2000 рр. У 76,5% була дискінезія жовчовивідних шляхів, майже у половини з них зі сладж-синдромом. Майже у 12% дітей діагностували вже розвинену ЖКХ. На другому етапі (2001–2010 рр.) обстежені 105 пацієнтів. Починаючи з перших кроків, як тільки встановлювали діагноз синдрому Жильбера, проводили превентивні курси УДХК 2 рази на рік. У цих пацієнтів майже в 65% випадків відзначено нормальний стан біліарного тракту. Кількість хворих із ЖКХ скоротилася в 4,5 раза (до 2,8%) [11].

УДХК показана не тільки з погляду профілактики формування біліарного сладжу і ЖКХ. Показано, що препарат регулює білірубін-індукований

Таблиця 1. Диференціальна діагностика функціональних гіпербілірубінемій (за А.С. Кузнецовим зі співавт., 2001 [7])

Синдром	Тип успадкування	Патогенез	Клінічні прояви	Лікування
Кригера — Найяра 1-го типу	Автосомно-рецесивний	Відсутність УДФГТ	Маніфестація в перші години життя, ядерна жовтяниця тяжкого перебігу, білірубінова енцефалопатія. Білірубін >200 мкмоль/л	Фототерапія, трансплантація печінки
Кригера — Найяра 2-го типу	Автосомно-рецесивний	Зниження активності УДФГТ	Маніфестація в перші місяці життя, ядерна жовтяниця середнього ступеня тяжкості. Білірубін <200 мкмоль/л	Фенобарбітал, фототерапія
Жильбера	Автосомно-домінантний	Зниження активності УДФГТ, порушення захвату білірубину гепатоцитом	Найчастіше у хлопчиків, маніфестація у віці від 7 до 30 років. Інтермітуюча іктеричність склер і шкіри, рідко диспепсія, астенізація	Фенобарбітал
Дабіна — Джонсона	Автосомно-домінантний	Порушення транспорту білірубину в гепатоцит і з нього	Найчастіше у чоловіків у віці 25–30 років. Жовтяниця, біль у правому підребер'ї, збільшення печінки і селезінки	Немає
Ротора	Автосомно-домінантний	Той же, що при синдромі Дабіна — Джонсона, й порушення кон'югації білірубину	Найчастіше у хлопчиків у пубертатному періоді. Жовтяниця, диспепсія, біль у правому підребер'ї	Немає
Люсі — Дрисколл	Невідомо	Наявність інгібітору УДФГТ у молоці матері	У дітей перших днів життя, що знаходяться на грудному вигодовуванні. Білірубінова енцефалопатія	Відмова від грудного вигодовування
Аагенеса	Автосомно-рецесивний	Гіперплазія лімфатичних судин печінки з розвитком холестазу	Маніфестація в неонатальному періоді. Інтермітуючий перебіг жовтяниці. Можуть бути дегенеративні процеси центральної нервової системи	Немає
Байлера	Невідомо	Перипортальний фіброз із порушенням відтоку жовчі	Маніфестація в перші тижні життя. Виражена жовтяниця, білірубін до 300 мкмоль/л	Немає

апоптоз астроцитів у центральній нервовій системі. Цей механізм дії є принципово важливим при гіпербілірубінемії, тому що підвищений рівень білірубину в крові токсично діє на центральну нервову систему. В експерименті продемонстровано, що УДХК здатна зменшити чутливість нервових клітин до уражуючої дії непрямого білірубину. Культуру нервових клітин щура (астроцити і нейрони) інкубували з непрямим білірубіном або з непрямим білірубіном в присутності УДХК. У разі інкубації без УДХК було підвищення апоптозу цих клітин в 4–7 разів. У разі, коли вони інкубувались з непрямим білірубіном у присутності УДХК, відбувався істотний захист (60%), зниження рівня апоптозу менше ніж 7% [11, 18, 19].

А. Р. Рейзіс (2011) пропонує наступний алгоритм лікування синдрому Жильбера [11].

- Дієта.
- Щадний режим:
 - відсутність фізичних і емоційних перевантажень;
 - мінімізація прийому медикаментів.
- Фенобарбітал:
 - при рівні білірубину понад 4–5 норм — фенобарбітал;

– при рівні білірубину до 2–3 норм — валокордин.

- УДХК 10–12 мг/кг/добу:
 - профілактичний курс по 3 місяці 2 рази на рік;
 - при підвищенні рівня прямого білірубину (до нормалізації);
 - за наявності біліарного сладжу (до ліквідації і 1–2 місяці після).

Ми вважаємо, що за наявності біліарного сладжу для профілактики панкреатиту необхідні не короткі, а тривалі регулярні курси УДХК, наприклад, по 3 місяці в дозі 10 мг/кг кожні півроку.

Одним із кращих препаратів УДХК, який ми застосовуємо на практиці, є Урсоност (компанія «Органосін»). Переваги Урсоносту:

- більша кількість діючої речовини;
- зручний прийом завдяки дозуванням 300 мг і 150 мг;
- європейська якість;
- конкурентна ціна.


Закінчимо статтю словами шведської журналістки Карін Бойс: «*Біологічна спадщина різнобічна. Погане йде у комплекті з хорошим. Хороше — у комплекті з поганим. Так завжди в генетиці*».


УРСОНОСТ

Урсодеоксихолева кислота

Печінка від
хвороб страждає,
з Урсоностом розквітає



 **Склад¹:** 1 капсула містить 150 мг або 300 мг кислоти урсодеоксихолевої.

 **Показання¹:**
УРСОНОСТ призначають пацієнтам із рентгеннегативними, некальцифікованими каменями жовчного міхура <20 мм у найбільшому діаметрі, для яких може бути проведена факультативна холецистектомія, включаючи пацієнтів з високим хірургічним ризиком через системне захворювання, пацієнтів літнього віку, осіб з індивідуальною непереносимістю загальної анестезії або пацієнтів, які відмовляються від операції.

УРСОНОСТ призначають для запобігання утворенню жовчних каменів у пацієнтів з ожирінням, які планують швидко скинути вагу.

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Урсоност. Інформація (реклама) для розповсюдження серед медичних та фармацевтичних працівників на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. РП. UA/12572/01/01, UA/12572/01/02. Термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 17.11.2017.

Література:

1. Блюгер А. Ф., Крупникова Э. З. Наследственные пигментные гепатозы. Л.: Медицина, 1975. 134 с.
2. Гончарик И. И., Кравченко Ю. С. Синдром Жильбера: патогенез и диагностика. *Клиническая медицина*. 2001. № 4. С. 40–44.
3. Григорьева И. Н. Урсодезоксихолевая кислота во внутренней медицине. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2012. 152 с.
4. Еселев М. М., Сцепуро П. Г. Печорин больной синдромом Жильбера? Опыт реконструкции диагноза по литературному тексту. *Клиническая медицина*. 1991. № 4. С. 121–122.
5. Еселев М. М., Сцепуро П. Г. Синдром Жильбера. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1991. 68 с.
6. Коновалова М. А., Подымова С. Д. Нарушения желчевыделительной системы у больных с синдромом Жильбера. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1999. № 5, Прил. 8. С. 90.
7. Кузнецов А. С., Фомина И. Г., Тарзиманова А. И., Оганесян К. А. Дифференциальная диагностика доброкачественных гипербилирубинемий. *Клиническая медицина*. 2001. № 3. С. 8–13.
8. Литвинов А. В., Литвинова И. А. Медицина в литературно-художественном пространстве. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 272 с.
9. Маев И. В., Орлов Л. Л., Овчинникова Н. И., Черемушкин С. В. Доброкачественные гипербилирубинемии. *Клиническая медицина*. 1999. № 6. С. 9–14.
10. Подымова С. Д. Болезни печени. М.: Медицина, 2005. 768 с.
11. Рейзис А. Р. Синдром Жильбера. Современные воззрения, исходы и терапия. Internist.ru Всероссийская образовательная интернет-программа для врачей: Гепатология. URL: http://www.internist.ru/articles/gepatologiya/gepatologiya_557.html
12. Шатихин А. И. Так ли доброкачественна неконъюгированная гипербилирубинемия? *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1997. № 5, Прил. 4. С. 303.
13. Шатихин А. И., Куликовский В. В. Психофизиологические нарушения у больных с синдромом неконъюгированной гипербилирубинемии. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1997. № 5, Прил. 4. С. 303–304.
14. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Пер. с англ. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. М.: Гэотар Медицина, 1999. 864 с.
15. Buch S., Schafmayer C., Volzke H., et al. Loci from a genome-wide analysis of bilirubin levels are associated with gallstone risk and composition. *Gastroenterology*. 2010. Vol. 139. P. 1942–1951.
16. Corpechot C., Ping C., Wendum D., et al. Identification of a novel 974C →G nonsense mutation of the MRP2/ABCC2 gene in a patient with Dubin-Johnson syndrome and analysis of the effects of rifampicin and ursodeoxycholic acid on serum bilirubin and bile acids. *Am. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 101, No 10. P. 2427–2432.
17. Regev R. H., Stolar O., Raz A., Dolfen T. Treatment of severe cholestasis in neonatal Dubin-Johnson syndrome with ursodeoxycholic acid. *J. Perinat. Med.* 2002. Vol. 30, No 2. P. 185–187.
18. Rodrigues C. M., Stieers C. L., Keene C. D., et al. Tauroursodeoxycholic acid partially prevents apoptosis induced by 3-nitropropionic acid: evidence for a mitochondrial pathway independent of the permeability transition. *J. Neurochem.* 2000. Vol. 75, No 6. P. 2368–2379.
19. Silva R. F., Rodrigues C. M., Brites D. Bilirubin-induced apoptosis in cultured rat neural cells is aggravated by chenodeoxycholic acid but prevented by ursodeoxycholic acid. *J. Hepatol.* 2001. Vol. 34, No 3. P. 402–408.
20. Tsezou A., Tzetis M., Giannatou E., et al. Gilbert syndrome as a predisposing factor for cholelithiasis risk in the Greek adult population. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* 2009. Vol. 13, No 1. P. 143–146.

УДК 616.36-008.52 + 616.37-002]-092-07-08"312"

doi: 10.33149/vkr.2021.03.02

UA Синдром Жильбера і панкреатит: сучасні уявлення про патогенез, діагностику і лікування

Н. Б. Губергіці

Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: функціональні гіпербілірубінемії, синдром Жильбера, синдром Мейленграхта, патогенез, діагностика, лікування

Діагностика функціональних гіпербілірубінемій є складною для практичного лікаря, тому трапляються випадки, коли пацієнтів зі спадковими особливостями обміну білірубину довго лікують з приводу необґрунтовано і неправильно діагностованих хронічного гепатиту або гемолітичної жовтяниці.

Найчастіший варіант функціональної гіпербілірубінемії — синдром Жильбера. На молекулярному рівні дефект локалізується в одному з 5 екзонів (1А–5) гена уридиндифосфатглюкуронілтрансферази (УДФГТ) 1*1. Генетичний дефект полягає у наявності на промоторній ділянці А(ТА)6ТАА гена, що кодує УДФГТ, додаткового динуклеотиду ТА, тобто утворюється ділянка А(ТА)7ТАА. Тип успадкування — аутосомно-домінантний. При синдромі Жильбера порушуються захоплення, транспорт і кон'югація білірубину. Мають місце недостатність білітранслокази, що відповідає за захоплення білірубину з крові і його транспорт у гепатоцит; дефіцит Y- і Z-протеїнів-лігандів (ферменту глутатіон-S-трансферази), які відповідають за перенесення білірубину до мікросом; дефіцит УДФГТ, що забезпечує перенесення глюкуронової кислоти до білірубину.

У пацієнтів з синдромом Жильбера підвищена частота жовточкам'яної хвороби. Ми спостерігали наявність біліарного сладжа у 42,3% випадків синдрому Жильбера. Причому саме з біліарним сладжем при синдромі

Жильбера пов'язане підвищення ризику рецидивуючих панкреатичних атак, які, за нашими даними, трапляються у третині випадків. У зв'язку з цим наголошуємо на необхідності профілактичного призначення урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) при цій патології. Представляється перспективним лікування синдрому Жильбера УДХК і під іншим кутом зору. УДХК, як і рифампіцин, підвищує експресію MRP3 (multidrug-resistance protein 3) на базолатеральній мембрані гепатоцита, що сприяє нормалізації рівня білірубину у дорослих і новонароджених.

Ми вважаємо, що за наявності біліарного сладжа для профілактики панкреатиту необхідні тривалі регулярні курси УДХК, наприклад по 3 місяці у дозі 10 мг/кг кожні півроку.

Одним з найкращих препаратів УДХК, який ми застосовуємо на практиці, є Урсоност (компанія «Органосін»).

УДК 616.36-008.52 + 616.37-002]-092-07-08"312"

doi: 10.33149/vkr.2021.03.02

RU Синдром Жильбера и панкреатит: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении

Н. Б. Губергриц

Многопрофильная клиника «Инто-Сана», Одесса, Украина

Ключевые слова: функциональные гипербилирубинемии, синдром Жильбера, синдром Мейленграхта, патогенез, диагностика, лечение

Диагностика функциональных гипербилирубинемий вызывает сложности у практического врача, поэтому нередки случаи, когда пациентов с наследственными особенностями обмена билирубина длительно лечат по поводу необоснованно и неправильно диагностированных хронического гепатита или гемолитической желтухи.

Самый частый вариант функциональной гипербилирубинемии — синдром Жильбера. На молекулярном уровне дефект локализуется в одном из 5 экзонов (1А–5) гена уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФГТ) 1*1. Генетический дефект состоит в наличии на промоторном участке А(ТА)6ТАА гена, кодирующего УДФГТ, дополнительного динуклеотида ТА, т. е. образуется участок А(ТА)7ТАА. Тип наследования — аутосомно-доминантный. При синдроме Жильбера нарушаются захват, транспорт и конъюгация билирубина. Имеют место недостаточность билитранслоказы, отвечающей за захват билирубина из крови и его транспорт в гепатоцит; дефицит Y- и Z-протеинов-лигандов (фермента глутатион-S-трансферазы), отвечающих за перенос билирубина к микросомам; дефицит УДФГТ, обеспечивающей перенос глюкуроновой кислоты к билирубину.

У пациентов с синдромом Жильбера повышена частота желчнокаменной болезни. Мы наблюдали наличие билиарного сладжа в 42,3% случаев синдрома Жильбера. Причем именно с билиарным сладжем при синдроме

Жильбера связано повышение риска рецидивирующих панкреатических атак, которые, по нашим данным, развиваются в трети случаев. В связи с этим подчеркиваем необходимость профилактического назначения урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) при этой патологии. Представляется перспективным лечение синдрома Жильбера УДХК и с другой точки зрения. УДХК, как и рифампицин, повышает экспрессию MRP3 (multidrug-resistance protein 3) на базолатеральной мембране гепатоцита, что способствует нормализации уровня билирубина у взрослых и новорожденных.

Мы считаем, что при наличии билиарного сладжа для профилактики панкреатита необходимы длительные регулярные курсы УДХК, например по 3 месяца в дозе 10 мг/кг каждые полгода.

Одним из лучших препаратов УДХК, который мы применяем на практике, является Урсоност (компания «Органосін»).

EN Gilbert's syndrome and pancreatitis: modern concepts of pathogenesis, diagnosis and treatment

N. B. Gubergrits

Multifield Clinic "Into-Sana", Odessa, Ukraine

Key words: functional hyperbilirubinemia, Gilbert's syndrome, Meulengracht's syndrome, pathogenesis, diagnosis, treatment

Diagnosis of functional hyperbilirubinemia causes certain difficulties for a practitioner. It is common for patients with hereditary features of bilirubin metabolism to be treated for a long time because of unreasonably and incorrectly diagnosed chronic hepatitis or hemolytic jaundice.

The most common variant of functional hyperbilirubinemia is Gilbert's syndrome. At the molecular level, the defect is localized in one of 5 exons (1A–5) of the gene for uridine diphosphate glucuronyl transferase (UDPGT) 1*1. The genetic defect presupposes an additional dinucleotide TA on the A(TA)6TAA promoter section of the gene encoding UDPGT, i.e. section A(TA)7TAA appears. The type of inheritance is autosomal dominant. In Gilbert's syndrome, the seizure, transport and conjugation of bilirubin are impaired. There is a deficiency of bilitranslocase, which is responsible for the capture of bilirubin from the blood and its transport to the hepatocyte; deficiency of Y- and Z-protein ligands (glutathione-S-transferase enzyme), which are responsible for the transfer of bilirubin to microsomes; deficiency of UDPGT, which ensures the transfer of glucuronic acid to bilirubin.

Patients with Gilbert's syndrome have an increased incidence of gallstone disease. We observed a biliary sludge in 42.3% of cases of Gilbert's syndrome. Moreover, it is the biliary sludge in Gilbert's syndrome that increases the risk of recurrent pancreatic attacks, which, according to our data, occur in a third of cases. In this regard, we emphasize the need for prophylactic prescription of ursodeoxycholic acid (UDCA) in this

pathology. Treatment of Gilbert's syndrome with UDCA seems promising from another point of view. UDCA, like rifampicin, increases the expression of MRP3 (multidrug-resistance protein 3) on the basolateral membrane of the hepatocyte, which contributes to the normalization of bilirubin in adults and newborns.

We believe that long-term regular courses of UDCA are required in the presence of biliary sludge to prevent pancreatitis, e.g. 3 months at a dose of 10 mg/kg every six months.

One of the best UDCA drugs that we use in practice is Ursonost (Organosyn LTD).

Сучасні погляди на варіанти перебігу хронічного панкреатиту при цукровому діабеті

Т. М. Христин¹, Д. О. Гонцарюк²

¹Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, Чернівці, Україна

²Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, підшлункова залоза, ендокринна та зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози, метаболічний синдром, цукровий діабет

Цукровий діабет (ЦД) може розвинути на тлі хронічного панкреатиту (ХП) (при певному терміні його перебігу). У такому випадку він буде кваліфікуватися як панкреатогенний (за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, він позначається як ЦД3с, в американській літературі він позначається як ЦД4). При цьому підкреслюється значення хронічного системного запалення, яке призводить до ушкодження паренхіми підшлункової залози (ПЗ) (зокрема острівцевого апарату ПЗ), печінкової інсулінорезистентності і, насамкінець, до формування ЦД3с. При цьому ЦД, у свою чергу, сприяє формуванню зовнішньосекреторної недостатності, яка посилює активність хронічного системного запалення локально у ПЗ і призводить до розвитку ендокринної недостатності і ЦД.

З іншого боку, клінічна практика показує, що ЦД 1-го і 2-го типу при прогресуванні супроводжується зниженою зовнішньосекреторною функцією ПЗ, що вважається вторинним процесом [13, 14]. Встановлено, що при ЦД 2-го типу панкреатична недостатність частіше буває легкого або помірного ступеня [8]. Зміщення максимуму абсорбції нутрієнтів у дистальні відділи тонкої кишки, що характерно для екзокринної недостатності ПЗ, є однією з ланок механізму розвитку зовнішньосекреторної недостатності у таких випадках. Обсяг нутрієнтів, які надходять у клубову кишку, збільшується, порушується її моторика та секреція, виникають симптоми кишкової диспепсії (спастичні кишкові больові симптоми, метеоризм, гурчання, порушення властивостей калу). Вони сприймаються як діабетична гастро-, ентеро-, колопатія, що тягне за собою запізнення призначення замісної ферментної терапії і негативно впливає на перебіг захворювання, відображається на тактиці лікування та якості життя пацієнтів [6, 10].

Фіброз залози та розвиток її атрофії є одним із важливих механізмів розвитку зовнішньосекреторної недостатності [2, 13]. На цьому процесі при ЦД

2-го типу може відбиватися зниження трофічного впливу інсуліну на ацинарну тканину ПЗ (через зменшення його надходження до ацинусів). З іншого боку, інгібування базальної та холецистокінін-стимульованої секреції ферментів ПЗ за умов гіперглікемії сприяє зменшенню об'єму органа. При цьому відбувається проліферація та активація зірчастих клітин, що призводить до утворення колагену і фіброзу ПЗ. При ЦД 2-го типу за умов тривалої гіперінсулінемії та дисбалансу інших гормонів острівців ПЗ послаблюється синтез травних ферментів. Підтвердженням може бути той факт, що соматостатин завдяки прямій пригнічуючій дії зменшує секрецію холецистокініну та базальну панкреатичну секрецію на 50%. Існує гіпотеза про вплив глюкагону на розвиток атрофії ПЗ. Характерним є зниження секреції трипсину та ліпази при малих рівнях глюкагону, а при великих дозах підвищується секреція амілази [5].

Роль автоімунних механізмів у розвитку панкреатичної недостатності вивчена недостатньо, також залишається не встановленою роль вірусів як тригерних факторів автоімунного процесу. Передбачається, що ці механізми сприяють одночасному зниженню ендо- та екзокринної функції залози. Вважається, що автоімунний процес може спочатку задіяти екзокринну паренхіму із подальшим переходом на ендокринну. Припускається, що зниження зовнішньосекреторної функції ПЗ прогресує при утворенні антитіл, специфічних для ЦД 1-го типу. У пацієнтів із ЦД 1-го типу частіше зустрічається атрофія залози в ділянці тіла, ніж при ЦД 2-го типу, доведені наявність антитіл до клітин острівців і розвиток трофічних змін у системі проток, діагностується фіброз і жирова інфільтрація [19]. Особливою діагностичною ознакою є наявність антитіл у плазмі крові (антитіла до β -клітин ПЗ, антитіла до глутаматдекарбоксилази та інсуліну), що вважається передвісником ЦД 1-го типу. А зниження продукції

панкреатичних ферментів може бути предиктором розвитку і прогресування ЦД 1-го типу [3].

Інсулінорезистентність часто асоційована з ознаками ЦД 2-го типу. Крім змін у протоках, при ЦД 2-го типу встановлено фіброз та жирову інфільтрацію тканини ПЗ, атрофію ацинарних клітин, які знаходяться біля острівців (можливо, завдяки зниженню трофічної функції інсуліну при ЦД).

Отже, при ЦД 1-го та 2-го типу поряд із ендокринними порушеннями (або спочатку) може розвиватися зовнішньосекреторна недостатність ПЗ. Розвиток екзокринної недостатності у даної групи хворих сприяє формуванню мальдигестії та мальабсорбції, порушенню секреції регуляторних інтестинальних гормонів [14].

Більшість авторів знаходять зв'язок між тривалістю ЦД і частотою зовнішньосекреторної недостатності ПЗ [4, 5]. Розглядається гіпотеза про роль діабетичної ангіопатії у формуванні недостатності панкреатичної секреції. Діабетична мікроангіопатія бере участь у формуванні недостатності перфузії через локальне мікроциркуляторне русло, а отже, і у розвитку ішемії екзокринної частини, фіброзу, атрофії ацинарної частини органа та у формуванні і прогресуванні зовнішньосекреторної недостатності ПЗ у таких хворих.

Автономна нейропатія при ЦД 2-го типу порушує реакцію панкреатичної секреції на холецистокінін та його аналоги. Так, при ЦД 2-го типу продукція ферментів знижується у відповідь на стимуляцію холецистокініном і амінокислотами. Тобто автономна нейропатія порушує ентеропанкреатичні рефлекси [21].

На сьогодні у патогенезі хронічного системного запалення, що бере участь у формуванні та прогресуванні недостатності зовнішньої секреції ПЗ, ХП, більше уваги приділяється значенню сигнальної функції білків [1]. Припускається, що вони відповідають за знижений синтез ферментів і розвиток атрофії залози. Отримані дані вказують, що рівень протеїнкінази В (загальної PKB), білків p70S6K, 4E-BP1, Erk1/2 та NF-κB у ПЗ при цьому знижується. Відомо декілька молекулярних сигнальних шляхів, які відіграють ключову роль в активації панкреатичних зірчастих клітин. До них відносять Rh0-кіназний, мітоген-активуючий протеїнкіназний (MAPK), трансформуючий фактор росту β, асоційований з білком, який кодується у людини геном SMAD (TGF-β/SMAD), фосфатидилінозитол-3-кіназний (PI3K), JAK-STAT-кіназний сигнальний шлях (JAK – Janus-кіназа; STAT – сигнальний трансдуктор та активатор транскрипції) [15].

Білки сімейства Rh0 (Rh0A, Rac та Cdc42) відносяться до молекул ядра і викликають стрес-індуковане утворення фіброзних волокон, регулюють клітинну адгезію, ремоделюють цитоскелет панкреатичних зірчастих клітин, регулюють активацію та виділення трипсиногену з ацинусів із подальшим формуванням хронічного системного запалення, кінцевим механізмом якого є розвиток фіброзу ПЗ.

Мітоген-активуючий шлях було продемонстровано при алкогольному тесті, де сам етанол та його

метаболіт ацетальдегід активували протеїн-1 і MAPK у зірчастих клітинах ПЗ. PI3K відповідає за зниження активації трипсиногену та активності прозапальних цитокінів при гострому панкреатиті [22]. TGF-β бере участь у патогенезі ХП та гострого панкреатиту і розвитку фіброзних змін у ПЗ [16, 17].

JAK-STAT-кіназний сигнальний шлях бере участь у регуляції проліферації, диференціації клітин, у формуванні хронічного та гострого запалення у ПЗ (за участі інтерлейкіну-6). Вважається, що JAK-1-STAT-1 бере участь у патогенезі ранніх змін у тканині ПЗ при формуванні панкреатиту [15]. Останнім часом активно вивчаються клінічні, функціональні, морфологічні ознаки раннього ХП (так, за даними угорських дослідників, для розвитку раннього ХП має бути 2–3 попередні атаки гострого панкреатиту). На сучасному етапі значення у діагностиці раннього ХП надається ендоехотравму вимірюванню з еластографією.

Отже, механізм розвитку ХП, недостатності зовнішньої секреції ПЗ при ЦД 1-го і 2-го типу є багатфакторним.

У розвитку ХП, ферментної недостатності ПЗ значення має не тільки ЦД, але й інші складові метаболічного синдрому (МС). Особливістю перебігу МС можна вважати формування неалкогольної жирової хвороби ПЗ (НАЖХПЗ) поряд із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), що частіше спостерігається при супутньому ожирінні [7, 12].

Значення для розвитку МС гормонального дисбалансу у роботі ПЗ (зокрема інтестинального механізму регуляції) обговорюється з 2004 року [9]. Концепцію Х. У. Клера (Німеччина) про механізми розвитку зовнішньосекреторної недостатності при МС (де ЦД є складовою МС) вважаємо важливою. Він розвинув цю концепцію у своїй лекції під час V Національної школи гастроентерологів, гепатологів України у 2003 році. У своїй концепції він приділив увагу порушенню гормонального профілю із підвищенням у крові пацієнтів рівня естрогенів або андрогенів, що може вказувати на формування антиатерогенного ліпідного профілю. Тобто автор припускає наявність механізму, який пов'язаний із дисліпідемією. При підвищенні рівня андрогенів у крові виникає атерогенна дисліпідемія, прогресує атеросклероз, порушується трофіка ПЗ ще й унаслідок порушення мікроциркуляції та гіпоксії тканини органа та інших органів черевної порожнини. Прискорюється фіброзування, прогресує панкреатична недостатність. У цьому випадку сформований ЦД (не виключено, що у деяких випадках і панкреатогенний) погіршує прояви МС.

При цьому (як вважає автор) екзогенний холестерин (у більшості) виділяється у жовч. Жовч перенасичується холестерином, формуються мікроліти, конкременти, викликаючи травмування великого дуоденального сосочка, папілостеноз. При довготривалому травмуванні розвивається внутрішньопотокова панкреатична гіпертензія, хронічний обструктивний панкреатит, прогресує панкреатична недостатність (зокрема ендокринна). Вона виступає в ролі певної ланки патогенезу МС, погіршуючи прояви ЦД [8].

Отже, ХП (який у такому випадку може бути як первинним, так і вторинним) самостійно бере участь не тільки у формуванні ЦД 2-го типу, але й у складі МС шляхом розвитку зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, впливаючи на характер абдомінального болю, диспептичного синдрому, ступінь зовнішньосекреторної недостатності, а також на формування НАЖХП, НАЖХПЗ у хворих на ЦД.

Але висунута концепція не бере до уваги роль хронічного системного запалення у формуванні ХП, ЦД як механізму, який визначає коморбідність цих захворювань у складі МС. Крім того, ожиріння як компонент МС викликає зниження зовнішньої секреції ПЗ, про що свідчить розвиток панкреатичної недостатності у третини пацієнтів з ожирінням. Панкреатична недостатність при МС з ожирінням і ЦД визначатиме характер абдомінального болю, диспептичного синдрому, порушення структури калу. Крім того, чеські дослідники при вивченні стану зовнішньосекреторної функції ПЗ при МС майже у 60% випадків діагностували НАЖХПЗ (гіперехогенність, гіпертригліцеридемія) [3], підтверджуючи наші припущення [10, 12]. Отже, ожиріння як компонент МС викликає зниження зовнішньої секреції (мабуть, унаслідок жирової дистрофії ацинарних клітин та/або ліпоїдозу ПЗ).

В умовах ожиріння надлишок вживання простих цукрів, які стимулюють секрецію інсуліну, викликає гіперінсулінемію з подальшою гіперсекрецією панкреатичних ферментів. При цьому захисний механізм утилізації глюкози за участі кишкової амілази не перекриває рівень вільного інсуліну в крові, що формує інсулінорезистентність, яка прогресує при підвищенні рівня протеїназу у крові. Подальша гіперстимуляція ферментів ПЗ, виснаження ацинарно-інсуло-ацинарної осі супроводжується різким зниженням продукції травних ферментів і бікарбонатів у ПЗ та відсутністю реакції ацинусів на інсулін. Усе це може спровокувати порушення функції ацинусів і вплинути на чутливість рецепторів до інсуліну, що призведе до розвитку ендокринної та екзокринної недостатності (можливо, за зменшення секреції ферментів ПЗ). Такий механізм розвитку ХП, стеатозу, стеатопанкреатиту разом із накопиченням ліпідів, інфільтрацією ними клітин ПЗ можливий за наявності інсулінорезистентності, яка є одним із головних механізмів розвитку МС і, можливо, НАЖХПЗ (зокрема при ЦД) [11, 19].

Але ми не маємо права нехтувати таким етіологічним і патогенетичним механізмом, як жовчнокам'яна хвороба, що формується на тлі ожиріння. Встановлено, що частота виникнення ХП у хворих із надлишковою масою тіла становила близько 27%, при цьому найвищий показник реєструвався при ожирінні III ступеня. Формування жовчнокам'яної хвороби залежало від ступеня ожиріння пропорційно. Характерним є той факт, що крива захворюваності на ХП не змінювалася пропорційно ступеню ожиріння. Тобто біліарна патологія посідає своє місце у механізмі розвитку хронічного біліарного панкреатиту та стеатозу ПЗ при ожирінні (що є складовою МС і часто супроводжує ЦД) [6].

На сьогодні термінологія, патогенез стеатозу ПЗ чітко не визначені [20]. Термін «стеатоз» означає накопичення внутрішньоклітинного жиру у паренхімі органа. Цей стан вважається таким, що може бути ліквідований. Синонімами можуть бути такі терміни, як «ліпоматоз», «жирова хвороба ПЗ». НАЖХПЗ визначається як накопичення жирової тканини у ПЗ, пов'язане з ожирінням або МС без ознак запалення. Значення надається окисному стресу, при якому розвивається хронічне локальне низькоінтенсивне імунне запалення (за участі цитокінів) та дисбаланс у синтезі прозапальних (лептин) та протизапальних адипокінів (адипонектин), що сприяє проникненню ще й моноцитів у тканину ПЗ [6]. Після надходження макрофаги посилюють синтез інтерлейкіну-1 β і мієлопероксидази, що з часом призводить до розвитку неалкогольного жирового стеатопанкреатиту. Тобто він розвивається на тлі вираженої інсулінорезистентності, дисліпідемії, накопичення жирової тканини у ПЗ, пов'язаний з ожирінням, ЦД або МС і характеризується розвитком і прогресуванням хронічного системного запалення із формуванням у низці випадків аденокарциноми ПЗ [12].

У верифікації діагнозу значення мають ультразвукові критерії діагностики стеатозу ПЗ [20]:

- при нормі щільність ПЗ відповідає щільності кортикального шару нирки;
- при легкому ступені щільність ПЗ вища від щільності кортикального шару нирки, але нижча від щільності заочеревинної клітковини;
- при помірному ступені щільність ПЗ відповідає щільності заочеревинної клітковини;
- при тяжкому ступені щільність ПЗ вища від щільності заочеревинної клітковини.

На сьогодні пропонується виокремлювати три ступеня тяжкості стеатозу ПЗ згідно з ультрасонографічним методом діагностики :

- I ступінь характеризується рівномірною ехогенністю жирової тканини в ділянці верхньої брижової артерії. Розміри ПЗ не збільшені, ехогенність рівномірно підвищена, контур гладкий, добре візуалізуються селезінкова вена, верхня брижова артерія, панкреатична протока;
- II ступінь характеризується підвищеною ехогенністю на тлі послабленого сигналу у віддаленій, дорсальній частині ПЗ (зниженою провідністю акустичного сигналу, затуханням ультразвукового сигналу за задньою поверхнею ПЗ), нечіткістю краю селезінкової вени та протоки ПЗ із практичною відсутністю візуалізації ділянки брижової артерії;
- III ступінь характеризується зниженням ультразвукової провідності ПЗ, хвилеподібністю, відсутністю чіткого зображення контурів ПЗ, візуалізації селезінкової артерії, ділянки брижової артерії і проток ПЗ.

Щодо скарг, то вони при НАЖХПЗ неспецифічні. Характерним є абдомінальний біль низької та помірної інтенсивності, превалюють диспептичні явища. Іноді відмічається чергування запорів із кашкоподібним характером калу. Стеаторея

зустрічається рідко [8]. Із метою ранньої діагностики НАЖХПЗ рекомендується обстежити осіб із ожирінням, ЦД 2-го типу, ознаками МС. У план обстеження необхідно включати біохімічний аналіз крові з визначенням відповідного ліпідного профілю, активності аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, гамма-глутамілтрансептидази, ліпази, рівня глюкози і проведення ультразвукового дослідження органів черевної порожнини. З метою визначення стану ПЗ використовують магнітно-резонансну томографію, комп'ютерну томографію ПЗ. Сучасні методики магнітно-резонансної томографії дозволяють значно підвищити специфічність і чутливість діагностики стеатозу ПЗ (він діагностується, якщо вміст жирової тканини у залозі більше ніж 10,4%) [7].

У патогенезі екзокринної недостатності, НАЖХПЗ, стеатопанкреатиту при ЦД, МС значення має і порушення складу мікробіоти у тонкій кишці. При ожирінні, НАЖХП простежується підвищення рівня ароматичних амінокислот із розгалуженим ланцюгом та вмісту *Prevotella copri*, *Bacteroides vulgates*, що асоціюється із резистентністю до інсуліну. При цьому, крім кишкової мікробіоти, суттєву роль відіграє кишкова проникність, ендотоксемія. Вони відіграють важливу роль у метаболічній регуляції глюкози та ліпідів, формуючи НАЖХП, стеатопанкреатит. Вважається, що це може зумовлюватися тісним анатомічним та функціональним зв'язком між печінкою і кишечником завдяки портальному кровотоку.

Унаслідок існування дисбалансу мікробіоти тонкої кишки при ЦД, МС підвищується проникність кишкової стінки, бактеріальна транслокація, підвищується абсорбція моносахаридів із кишечника, розвивається гіперглікемія та інсулінорезистентність. Усе це сприяє формуванню системного хронічного запалення, що асоціюється з порушенням метаболізму глюкози, дисліпідемією та дисбіозом. Як відомо, прогресуюча інсулінорезистентність при ожирінні сприяє розвитку значимого ліполізу у жировій тканині з надлишковим надходженням вільних жирних кислот у печінку. У результаті розвивається стеатоз печінки, що сприймається як «перший удар», характерний для патогенезу НАЖХП. Подальший розвиток процесу пов'язаний з формуванням та активним розвитком оксидативного стресу, який є підґрунтям для «другого удару» у механізмі розвитку неалкогольного стеатогепатиту. «Третім ударом» пропонується вважати розвиток дисбіозу.

Більше того, зміни кишкового мікробіотичного пейзажу призводять до підвищення кишкової проникності, ендотоксемії, яка є ланкою патогенезу хронічного системного запалення, може сприяти розвитку ожиріння, НАЖХП, стеатозу ПЗ у пацієнтів із ХП на тлі ЦД, МС. Знання механізмів участі мікробіоти, порушення кишкової проникності у процесах розвитку ХП, НАЖХП, неалкогольного стеатогепатиту та стеатозу ПЗ із подальшим розвитком у низці випадків неалкогольного стеатопанкреатиту важливі для тактики ведення таких хворих, включаючи диференційоване застосування пре-, пробіотиків та синбіотиків у терапії й медикаментозну профілактику такого поєднання станів у пацієнтів із метаболічними порушеннями.

Кишкова мікробіота має здатність контролювати кишкову проникність. Разом із епітелієм кишечника вона являє імунологічний бар'єр, який відкривається і закривається залежно від сигналів, що запускають цитокіни та бактеріальні антигени з просвіту кишечника. Кишкова проникність характеризує ступінь щільності між дендритними клітинами слизової оболонки кишки, при порушенні якої у портальний кровоток можуть надходити різні бактеріальні продукти у підвищеній кількості і досягати печінки (наприклад, бактеріальна ДНК, пептидоглікани (молекули з класу патоген-асоційованих молекулярних структур), ліпополісахариди грамнегативних бактерій (рівень ліпополісахариду грамнегативних бактерій є високим), а у деяких випадках — й інтактні бактерії). Важливо, що ступінь проникності кишкового слизу, продукція муцину регулюються специфічним складом кишкової мікробіоти і через активацію толл-рецепторів (TLR). У свою чергу, проникність кишки регулюється зв'язком між системою мікробіоти кишечника та печінкою, мозком, жировою тканиною й іншими системами організму [5].

Отже, у розвитку ожиріння (як одного із порушень обміну речовин, що впливає на якість життя та його тривалість при ЦД) важливе значення надається вивченню взаємодії осі «кишечник — мозок — мікрофлора». Одним із механізмів такого зв'язку вважають інгібування активності інтерстиціальних клітин Кахалія, які регулюють перистальтику кишечника та роботу ентєральної нервової системи. При цьому змінюється частота вивільнення медіаторів у ентєральній нервовій системі, порушується моторика кишечника. Разом із цим змінюється секреція інтєстинальних гормонів, а отже, послаблюється зв'язок мікробіоти із сигнальними механізмами кишково-мозкової осі. Встановлено цікавий факт, що після хірургічного лікування ожиріння збільшується популяція ендокринних клітин кишечника. Це сприяє збільшенню продукції пептидів, поліпшенню нейрональної комунікації, підвищенню секреції гормонів після приймання їжі. Такий факт потребує детального вивчення ролі кишково-мозкової осі.

Ефективним методом регулювання енергетичного балансу може стати збільшення енерговитрат завдяки активації симпатичних гілок вегетативної нервової системи та осі «кишечник — мозок — бура жирова тканина» (разом із функціонуванням нейрогуморальної системи). Необхідним є також дослідження ролі блукаючого нерва та інших соматосенсорних шляхів, що надасть можливість зрозуміти роль кишково-мозкової осі, тим більше беручи до уваги її наявність уздовж травного тракту.

Існує гіпотеза, згідно з якою вважається, що мікрофлора кишечника може безпосередньо впливати на сигнальні механізми в ЦНС, на формування хронічного стресу, тривоги. Припускається, що патогенні бактерії, кількість яких збільшується при стресі, харчуванні з високим вмістом жирів, вивільняють ліпополісахарид, активуючи TLR4 у аферентних волоках блукаючого нерва. Тим самим у гіпоталамусі та інших центрах головного мозку посилюється сигнал, який активує відповідну харчову поведінку і не тільки. Детальне вивчення гіпотетичних механізмів

впливу мікробіоти кишечника має перспективи у розробці тактики і стратегії лікування, профілактики розвитку і прогресування МС, ожиріння, ЦД, хронічної НАЖХП та НАЖХПЗ, що є важливим для прогнозу і життя пацієнтів.

Мікрофлора шлунково-кишкового тракту може бути важливим фактором, який регулює розвиток ЦД, МС, НАЖХП, НАЖХПЗ, стеатогепатиту, що важливо для проведення реабілітаційних заходів. Тим більше, що існують докази участі деяких бактерій у захисті від ожиріння і формування НАЖХП (грамнегативна бактерія *Akkermansia muciniphila*). Наявність цієї бактерії прямо пропорційно корелює зі здоровим метаболічним статусом в осіб із надлишковою масою тіла та ЦД [11, 12].

Література:

1. Ахмедов В. А., Гаус О. В. Новые аспекты формирования и прогрессирования фиброза поджелудочной железы при панкреатите. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. № 2 (43). С. 20–24.
2. Винокурова Л. В., Варварина Г. Г., Дубцова Е. А. Хронический панкреатит как фактор риска развития сахарного диабета. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2018. № 3. С. 42–44.
3. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Лукашевич Г. М. Новости Европейской панкреатологии (по материалам 50-й встречи Европейского Клуба Панкреатологов). *Вестник клуба панкреатологов*. 2018. № 4 (41). С. 4–15.
4. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Лукашевич Г. М., Фоменко П. Г., Бережная Э. В. Доказательная панкреатология 2017/2018 (обзор результатов исследований по хроническому панкреатиту и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы). *Вестник клуба панкреатологов*. 2018. № 2 (39). С. 12–20.
5. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Клочков А. Е., Фоменко П. Г. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете: частота, патогенез, диагностика и лечение. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. № 3 (44). С. 7–22.
6. Журавлева Л. В., Шеховцова Ю. А. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика хронического панкреатита и его коморбидность с сахарным диабетом. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2019. № 3. С. 47–51.
7. Стародубова А. В., Косюра С. Д., Ливанцова Е. Н., Вараева Ю. Р., Красилова А. А. Диагностика стеатоза поджелудочной железы у лиц с ожирением. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. № 4 (45). С. 30–33.
8. Ферфецька К. В. Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного панкреатиту, поєданого з ожирінням та цукровим діабетом 2 типу з урахуванням поліморфізму генів : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ужгород, 2017. 23 с.
9. Христин Т. М., Кендзерська Т. Б. Патогенетична роль підшлункової залози в розвитку і прогресуванні метаболічного синдрому (Частина I. Інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози, дисліпидемія, активація вільнорадикального окиснення). *Досягнення біології та медицини*. 2004. № 1 (3). С. 20–27.
10. Христин Т. М., Пишак В. П., Кендзерська Т. Б. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы. Черновцы, 2006. 280 с.
11. Христин Т. М., Федів О. І., Телекі Я. М., Оліник О. Ю., Гончарюк Д. О. Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості поєднання з захворюваннями внутрішніх органів та методи медикаментозної корекції. Чернівці, 2017. 248 с.
12. Христин Т. М., Гончарюк Д. О. Хронічний панкреатит за коморбідного перебігу з метаболічним синдромом. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. № 2 (43). С. 15–19.
13. Ewald N., Kaufman C., Raspe A., et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic disease (type 3c). *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. Vol. 28. P. 338–342.
14. Cummings M. H., Chong L. V., Kar P. S., Meeking D. R., Cransron I. C. Gastrointestinal symptoms and pancreatic exocrine insufficiency in type 1 and 2 diabetes. *Practical Diabetes*. 2015. Vol. 32. P. 54–58.
15. Chen P., Huang L., Zhang Y., Qiao M. The antagonist of the JAK-1/STAT-1 signaling pathway improves the severity of cerulean-stimulated pancreatic injury via inhibition of NF-kB activity. *Int. J. Mol. Med*. 2011. Vol. 27. P. 731–738.
16. Deng S., Zu S., Deng, S., Wang B. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer demonstrate active epithelial-mesenchymal transition profile, regulated by miR-217-SIRT1 pathway. *Cancer Let*. 2014. Vol. 355. P. 184–191.
17. Garcia-Carracedo D., Garip G., Yu C. C., Akhavan N. Smad4 loss synergizes with TGF α overexpression in promoting pancreatic metaplasia, PanIN development, and fibrosis. *PLoS One*. 2015. Vol. 10. P. e0120851.
18. Garip G., Sarand E., Kaya E. Effects disease severity and necrosis on pancreatic dysfunction after acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol*. 2013. Vol. 19, No 44. P. 8065–8070.
19. Keller J., Keller J., Layer P. Acinar-islet interactions: pancreatic exocrine insufficiency I diabetes mellitus.

Pancreatic disease: basic science and clinical management. London, 2004. Vol. 21. P. 267–278.

20. Smits M. M., van. Geenen E. J. M. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2011. Vol. 8, No 3. P. 169–177.

УДК 616.37-002.2-036.1-092-06:616.379-008.64

doi: 10.33149/vkp.2021.03.03

UA Сучасні погляди на варіанти перебігу хронічного панкреатиту при цукровому діабеті

Т. М. Христин¹, Д. О. Гонцарюк²

¹Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, Чернівці, Україна

²Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, підшлункова залоза, ендокринна та зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози, метаболічний синдром, цукровий діабет

У статті проаналізовані зв'язки між екзокринною та ендокринною паренхімою підшлункової залози, які можуть спричинити розвиток хронічного панкреатиту та цукрового діабету (зокрема «панкреатогенного»). Представлено літературні дані щодо механізму розвитку зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при цукровому діабеті 1-го і 2-го типу, що є свідченням фіброзу та атрофії залози (через хронічне системне запалення). Воно є єдиним патогенетичним механізмом, характерним як для формування хронічного панкреатиту, так і цукрового діабету. Акцент зроблено на ролі ацинарно-острівцево-ацинарної вісі у розвитку стеатозу та стеатопанкреатиту при метаболічному синдромі, складовою якого є цукровий діабет і ожиріння. Увага акцентується на значенні для розвитку метаболічного синдрому як гормонального дисбалансу у функціонуванні підшлункової залози, так і дисбалансу у діяльності адипокінів (лептину, адипонектину). Розглядається можливість існування гіпотези про роль діабетичної ангиопатії у формуванні і прогресуванні недостатності панкреатичної секреції через розвиток ішемії екзокринної частини, фіброзу, атрофії підшлункової залози у таких хворих.

Підкреслюється значення сигнальної функції білків, яке полягає в утворенні фіброзних волокон, регуляції клітинної адгезії, ремоделюванні цитоскелету панкреатичних зірчастих клітин, активації та виділенні трипсиногену з ацинусів, розвитку та персистуванні з наступним формуванням хронічного системного запалення (JAK-STAT-кіназний сигнальний шлях). Детально представлені можливі механізми розвитку стеатозу підшлункової залози при метаболічному синдромі (цукровому діабеті). Підкреслюється, що

21. Ross J. J., Wasserfall C., Ross J. J., Perry D. J. Exocrine pancreatic function as a novel biomarker in pre-T1D. *Diabetes.* 2018. Vol. 67. P. A412–A413.

22. Xu P. Wang J., Yang Z. W. Regulatory roles of the PI3K/Akt signaling pathway in rats with severe acute pancreatitis. *PLoS One.* 2013. Vol. 8. P. e81767.

механізм розвитку хронічного панкреатиту, недостатності зовнішньої секреції підшлункової залози при цукровому діабеті 1-го і 2-го типу, метаболічному синдромі є багатофакторним.

УДК 616.37-002.2-036.1-092-06:616.379-008.64

doi: 10.33149/vkp.2021.03.03

RU Современные взгляды на варианты течения хронического панкреатита при сахарном диабете

Т. Н. Христин¹, Д. А. Гонцарюк²

¹Черновицкий национальный университет имени Юрия Федьковича, Черновцы, Украина

²Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, поджелудочная железа, эндокринная и внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, метаболічний синдром, сахарный диабет

В статье проанализированы взаимосвязи между эндокринной и экзокринной паренхимой поджелудочной железы, которые могут обеспечить развитие хронического панкреатита и сахарного диабета (в том числе «панкреатогенного»). Представлены литературные данные относительно механизма развития внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при сахарном диабете 1-го и 2-го типа, что является свидетельством фиброза и атрофии железы (в результате хронического системного воспаления). Хроническое системное воспаление является единственным патогенетическим механизмом формирования хронического панкреатита и сахарного диабета. Акцентируется внимание на роли ацинарно-островково-ацинарной оси в развитии стеатоза и стеатопанкреатита при метаболіческом синдроме, составной частью которого является сахарный диабет и ожирение. Внимание акцентируется на значении для развития метаболіческого синдрома как гормонального дисбаланса в работе поджелудочной железы, так и дисбаланса в деятельности адипокинов (лептина, адипонектина). Рассматривается возможность существования гипотезы о роли диабетической ангиопатии в формировании и прогрессировании недостаточности панкреатической секреции в результате развития ишемии экзокринной части, фиброза, атрофии поджелудочной железы у таких больных. Подчеркивается значение сигнальной функции белков, которая заключается в образовании фиброзных волокон, регуляции клеточной адгезии, ремодулировании цитоскелета панкреатических звездчатых клеток, актива-

ции и выделении трипсинагена из ацинусов, развитии и персистенции хронического системного воспаления (JAK-STAT-киназный сигнальный путь). Детально представлены возможные механизмы развития стеатоза поджелудочной железы, стеатопанкреатита при метаболическом синдроме (сахарном диабете). Подчеркивается, что механизм развития хронического панкреатита, внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при сахарном диабете 1-го и 2-го типа является многофакторным.

EN Modern views on the options for the course of chronic pancreatitis in diabetes mellitus

T. N. Khristich¹, D. O. Hontsariuk²

¹Yuriy Fedkovych National University, Chernivtsi, Ukraine

²Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, pancreas, endocrine and exocrine pancreatic insufficiency, non-alcoholic pancreas fatty disease, metabolic syndrome, diabetes mellitus

The article analyzes the relationship between the endocrine and exocrine pancreatic parenchyma, which can provide the development of chronic pancreatitis and diabetes mellitus (including “pancreatogenic” one). The literature data on the mechanism of development of exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type

2 diabetes mellitus are presented, which is evidence of fibrosis and atrophy of the pancreas (due to chronic systemic inflammation). Chronic systemic inflammation is the same pathogenetic mechanism for both chronic pancreatitis and diabetes mellitus. Attention is paid to the role of the acinar-islet-acinar axis in the development of steatosis and steatopancreatitis in metabolic syndrome, which includes diabetes mellitus and obesity. Attention is drawn to the importance of hormonal imbalance for the development of metabolic syndrome both in the functioning of the pancreas and imbalance in the activity of adipokines (leptin, adiponectin). The possibility of the hypothesis about the role of diabetic angiopathy in the formation and progression of pancreatic secretion insufficiency through the development of ischemia of the exocrine part, fibrosis, atrophy of the pancreatic cavity in such patients is considered.

The significance of the signaling function of proteins, which consists in the formation of fibrous fibers, regulation of cell adhesion, remodeling of the cytoskeleton of pancreatic stellate cells, activation and release of trypsinogen from acini, development and persistence of chronic systemic inflammation (JAK-STAT-kinase signaling pathway), is emphasized. Possible mechanisms of development of pancreatic steatosis, steatopancreatitis in metabolic syndrome (diabetes mellitus) are presented in detail. It is emphasized that the mechanism of development of chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and 2 diabetes mellitus is multifactorial.

Мальнутриція на тлі замісної ферментної терапії у хворих на хронічний панкреатит: фактори ризику у реальній світовій практиці

M. Arutla¹, S. Sarkar², M. Unnisa², P. Sarkar², M. A. Raj¹, M. R. Mrudula¹, G. Deepika³, S. Pasham⁴, A. Jakkampudi², A. Prasanna², D. N. Reddy⁵, R. Talukdar^{2,5}

¹Відділення клінічного харчування, Азіатський інститут гастроентерології, Хайдарабад, Індія

²Лабораторія Wellcome DBT, Інститут фундаментальних і трансляційних досліджень, Азіатський фонд охорони здоров'я, Азіатський інститут гастроентерології, Хайдарабад, Індія

³Відділення біохімії, Азіатський інститут гастроентерології, Хайдарабад, Індія

⁴Лікарня імені Гатрі Роберта Пакера, Пенсильванія, США

⁵Відділення медичної гастроентерології, Азіатський інститут гастроентерології, Хайдарабад, Індія

Стаття опублікована у журналі *Pancreatology*. 2021. Vol. 21. P. 34–41

Ключові слова: хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, замісна терапія панкреатичними ферментами, харчування, мальнутриція

Вступ

Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози (ЗНПЗ) є значущим проявом хронічного панкреатиту (ХП). Панкреатична недостатність може проявлятися вираженою стеатореєю, дефіцитом нутрієнтів, прогресуючою втратою маси тіла, неспецифічними абдомінальними симптомами, а також ускладнюватися остеопорозом, серцево-судинними та інфекційними захворюваннями [13, 14, 21, 33]. Незважаючи на те, що основою лікування ЗНПЗ є замісна терапія панкреатичними ферментами (ЗТПФ), ідеальна доза і тривалість терапії є спірними [9]. Основним складним фактором у веденні хворого з панкреатичною недостатністю є відсутність «ідеального» тесту для діагностики ЗНПЗ і оцінки відповіді на ферментну терапію в повсякденній клінічній практиці [20]. Прямі тести оцінки функції підшлункової залози (ПЗ) доступні в окремих дослідницьких центрах, водночас як кількісна оцінка фекального жиру і коефіцієнта абсорбції жиру/азоту (КАЖ/КАА) зазвичай не виконується через технічні складнощі.

Незважаючи на широке застосування фекального еластазного тесту, результати мають велику варіабельність, і неможливо оцінити відповідь на ЗТПФ [30]. ¹³С-тригліцеридний дихальний тест, хоча і здатний оцінити відповідь на ЗТПФ, проте його застосування обмежене його недостатньою доступністю [12].

Кілька рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) показали ефективність ферментної

терапії щодо поліпшення показників, таких як КАЖ і КАА, а також маси фекалій. Однак у більшості цих досліджень об'єктивне поліпшення нутритивного статусу як основного показника ефективності терапії оцінювалося рідко [9, 15, 16, 29, 31]. Два РКД, які проводилися протягом 6 місяців, продемонстрували поліпшення біохімічних показників трофологічного статусу і маси тіла [28, 32]. Навпаки, у недавньому РКД пацієнтів після панкреатоудоденектомії не було виявлено збільшення маси тіла при застосуванні ферментної терапії на підставі аналізу зі стратегією «діагностуй і лікуй» [18]. Аналогічні результати індексу маси тіла (ІМТ) спостерігалися в іншому РКД за участю пацієнтів з неоперабельним раком ПЗ [25]. Більше того, існують дослідження, у яких повідомляється про неправильне лікування пацієнтів із ЗНПЗ і необізнаність лікарів щодо ведення таких пацієнтів [2, 26]. Недостатнє розуміння динаміки ЗНПЗ і нутритивного статусу послаблює впровадження результатів цих досліджень у реальну клінічну практику. Таким чином, ґрунтуючись на вищевикладеному, ми провели це дослідження, у якому оцінили взаємозв'язок між замісною ферментною терапією і нутритивним статусом у пацієнтів з ХП. Також ми оцінили фактори, що впливають на збереження мальнутриції при проведенні замісної ферментної терапії.

Матеріали і методи

Місце дослідження й набір пацієнтів. Це перехресне обсерваційне дослідження було проведене

у великій кількості академічних центрів. У січні 2017 року було отримане схвалення Експертної ради Азіатського інституту гастроентерології; письмову інформовану згоду пацієнтів та контрольної групи було отримано до включення в дослідження. Протокол дослідження відповідає етичним принципам Гельсінської декларації 1975 року, що відображено в попередньому затвердженні комітетом досліджень у людини Азіатського інституту гастроентерології. Пацієнти, які відвідали клініку Інституту з вивчення захворювань ПЗ із діагнозом ХП, були перевірені на відповідність критеріям включення, і при їх відповідності надали згоду і були включені в дослідження. Набір пацієнтів проводився протягом двох періодів. Перша група пацієнтів (когорти 1) була набрана в період з 1 березня 2017 року по 31 жовтня 2017 року, а друга група (когорти 2) була набрана в період з 1 квітня 2019 року по 15 листопада 2019 року.

Найближчі родичі пацієнтів з когорти 2, які не мали гострих і хронічних захворювань, не курили і не зловживали алкоголем, становили контрольну групу здорових.

Критерії включення. Основними критеріями включення були наявність документально підтвердженого ХП, особи обох статей віком від 18 до 60 років з тривалістю захворювання не менше ніж три роки.

Критерії виключення: недавнє загострення; виражений больовий синдром під час і протягом останніх 4 тижнів після включення в дослідження; інші хронічні супутні захворювання, такі як хронічне захворювання печінки, хронічне захворювання нирок, серцево-судинні захворювання, ожиріння і ускладнення, пов'язані з цукровим діабетом; позапанкреатичні злоякісні новоутворення; вагітність і період лактації. Пацієнти й особи контрольної групи з непідтвердженими попередніми результатами обстежень також були виключені з дослідження.

Діагностика, визначення та клінічна оцінка. Детально наведені в «Додаткових методах» з огляду на обмеження на обсяг статті [1, 6–8].

Групи дослідження. Для первинного аналізу пацієнти з ХП були розділені на три групи. Група А складалася з пацієнтів, які в даний час приймали ферменти ПЗ у кількості не менше ніж 25 000 МО мінімікросфер ліпази з кишковорозчинним покриттям свинячого походження під час їжі протягом не менше ніж 3 місяці. Група В складалася з пацієнтів, які приймали дозу панкреатичних ферментів, аналогічну такій групі А, але не дотримувалися режиму дозування і тривалості курсу терапії. Група С складалася з пацієнтів, які не приймали препарати панкреатичних ферментів протягом не менше ніж 3 останніх місяці. У цю групу увійшли пацієнти, які взагалі не отримували ферментну замісну терапію або які раніше приймали ферменти ПЗ, але припинили лікування більше ніж на 3 місяці. Аналіз підгруп проводився між пацієнтами з різними ступенями мальнутриції відповідно до суб'єктивної глобальної оцінки (СГО) [10]. СГО — це багатопараметрична система оцінки харчування, деталі якої були згадані в «Додаткових методах». Пацієнти із групи А згідно із СГО мали нормальне харчування,

у той час як пацієнти із груп В і С згідно із СГО мали помірну і тяжку мальнутрицію відповідно. При зіставленні деяких даних хворі груп А і В були об'єднані в групу приймаючих замісну ферментну терапію, а пацієнти груп В і С були об'єднані як такі, що мають мальнутрицію.

Оцінка харчового статусу. Оцінка нутритивного статусу включала антропометричні, клінічні, дієтичні і біохімічні показники, які оцінювалися клінічними дієтологами. Антропометричні дані і прийом їжі протягом доби/частота прийому їжі реєструвалися в структурованих анкетах [5].

Антропометрична оцінка включала зріст, масу тіла, ІМТ, втрату маси тіла, масу тіла до і після прийому ферментної терапії, окружність середньої частини плеча (mid arm circumference — MAC), товщину шкірної складки трицепса (triceps skin fold thickness — TSF), окружність м'язів середньої третини плеча (mid upper arm muscle circumference — MAMC) і м'язову площу середньої третини плеча (mid arm muscle — MAM). Зріст вимірювався за допомогою вагів Sknol і записувався з точністю до сантиметра, для вимірювання маси тіла використовували ваги Omron з точністю до 100 г. ІМТ розраховували за формулою: маса тіла в кілограмах, поділена на зріст у метрах квадратних. MAC вимірювали в положенні стоячи за допомогою рулетки. TSF при згинанні вимірювалася за допомогою штангенциркуля Harpenden з точністю до міліметра. MAMC розраховувалася за формулою: $MAC - (3,14 \times \text{товщина TSF})$, а MAM розраховувалася за формулою: $MAMC [13]/12,56$.

24-годинний опитувальник з харчування/частоти прийому їжі містив інформацію про продукти харчування, що споживаються протягом дня, тижня або щомісяця, споживання алкоголю, види та кількість споживаних рослинних і тваринних жирів. Розрахунок споживання поживних речовин (калоражу, процентного вмісту вуглеводів, білків і жирів) проводився виходячи з кількості харчових одиниць, використовувалася стандартна харчова цінність індійських продуктів [22]. Потреба в калоріях була розрахована виходячи із загальної щоденної витрати енергії (на основі калькулятора Harris Benedict), помноженої на коефіцієнт 1,2 для пацієнтів, які ведуть малорухливий спосіб життя, і 1,357 для пацієнтів з легкою і помірною фізичною активністю [17].

Якість життя. Якість життя оцінювали тільки для пацієнтів когорти 1, використовуючи шкалу SF36 [4].

Статистичний аналіз

База даних була створена в Excel для Mac (версія 16.37, Річмонд, Вірджинія, США), а статистичний аналіз виконувався з використанням статистичного пакета SPSS (версія 23, SAS Institute, США). Поточні дані були виражені як медіана з міжквартильним розмахом (interquartile range — IQR). Дані за категоріями були виражені у відсотках. Нормальний розподіл поточних даних порівнювався з використанням t-критерію Стьюдента або однофакторного дисперсійного аналізу залежно від кількості груп. Ненормальний розподіл поточних даних аналізувався з використанням

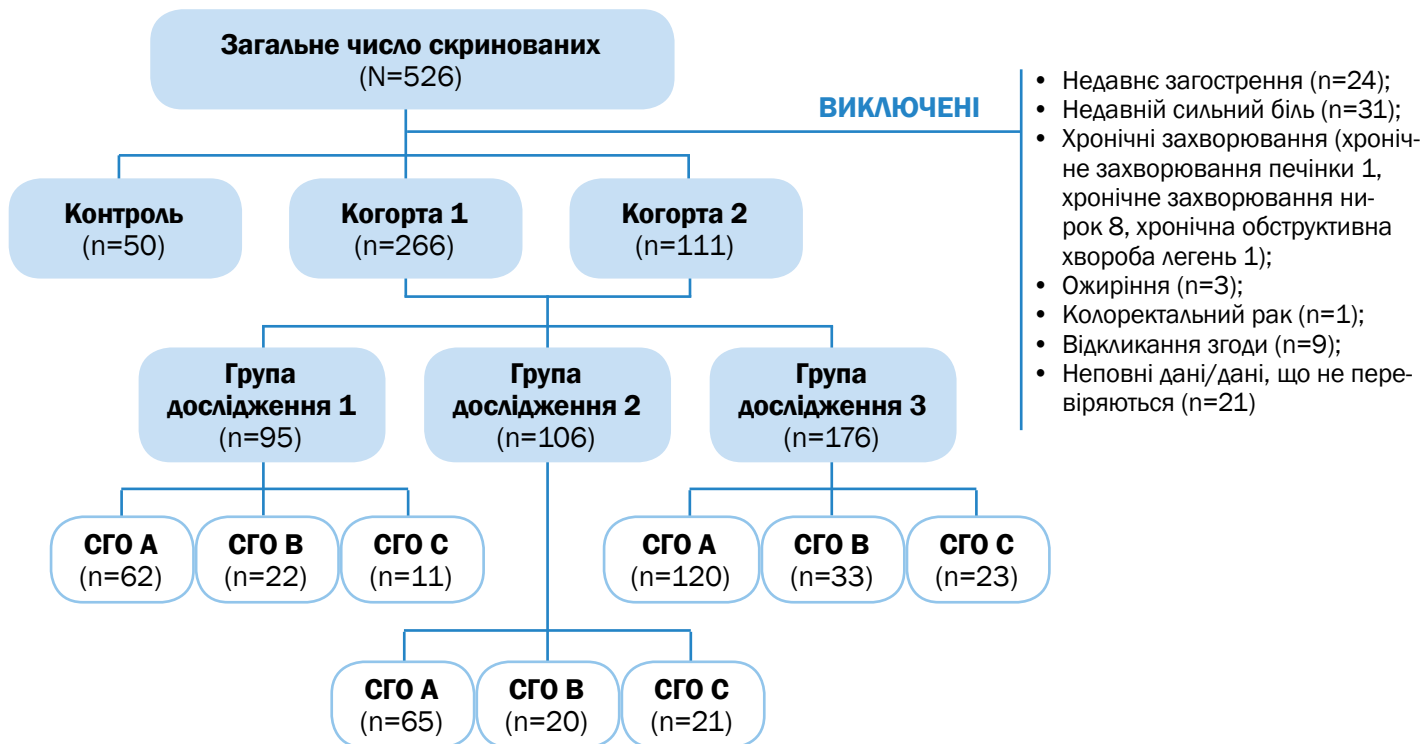


Рис. 1. Блок-схема, що показує критерії виключення та розподіл пацієнтів із досліджуваних груп та підгруп.

критерію U Mann – Whitney або критерію H Kruskal – Wallis залежно від кількості досліджуваних груп. Для категоріальних змінних в міру необхідності використовувалися критерії хі-квадрат або точний критерій Fischer. Покрокова логістична регресія використовувалася для виявлення незалежних асоціацій факторів ризику з мальнутрицією під час дослідження. Результати були виражені як відношення шансів (ВШ) із 95% довірчим інтервалом (ДІ). Скрипкові графіки для візуалізації міжгрупових відмінностей для поточних даних у цілому були згенеровані в пакеті ggplot2 для R Studio (версія 1, 1.3.1073) [24], а гістограми для відображення пропорцій з 95% ДІ були створені в Excel для Mac (версія 16.40).

Статистична значимість була встановлена на двосторонньому значенні p нижче від 0,05.

Результати

Характеристика пацієнтів. На рис. 1 показано розподіл пацієнтів по групах і підгрупах. Ми обстежили 526 осіб, 50 із яких були здоровими добровольцями групи контролю і 377 пацієнтів з ХП. Демографічні характеристики осіб, виключених з даної роботи, були подібними між групами дослідження і контролю.

Оскільки ми включали пацієнтів в два етапи, перед проведенням подальшого аналізу ми порівняли клінічні характеристики обох досліджуваних груп пацієнтів. Як показано в таблиці 1, демографічні та клінічні характеристики, включаючи біль, наявність цукрового діабету, нутритивний статус, морфологічні особливості, такі як атрофія ПЗ, кальцифікати і каменеутворення, стриктура головної панкреатичної протоки і перенесені хірургічні втручання, можна було порівняти в обох групах. Подібному відсотку пацієнтів було потрібно хірургічне втручання,

найбільш часто – ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія з ударно-хвильовою терапією або без неї (199 (52,8%)), потім йде операція латеральної панкреатоеюностомії за Frey у 21 (5,6%), операція Whipple – у 5 (1,3%) і дистальна панкреатектомія зі спленектомією у 2 пацієнтів (0,5%). 289 (76,6%) пацієнтів були чоловічої статі, найбільш часта етіологія панкреатиту була ідіопатичною (280; 74,2%), алкогольною у 76 (20,1%), куріння – 10 пацієнтів (2,6%), поєднання впливу алкоголю і куріння як етіологічних чинників виявлено в 11 пацієнтів (2,9% випадків). Медіана (IQR) щоденного обсягу споживання алкоголю становила 150 (60–195) мл, у той час як медіана кількості сигарет, що були вичурені, становила 15 (10,4–15,3) пачко-років.

У цілому 95 пацієнтів (25,2%) регулярно приймали замісну ферментну терапію протягом не менше ніж 3 місяці (група А), 106 (28,1%) приймали замісну терапію, однак не дотримувалися режиму дозування (група В), а 176 (46,7%) не приймали замісну ферментну терапію протягом останніх 3 місяців (група С). Серед пацієнтів, які приймали замісну ферментну терапію (групи А і В разом), 160 (79,6%) пацієнтів отримували дозу 25 000 одиниць ліпази з кожним прийомом їжі, інші отримували 40 000 і 10 000 одиниць ліпази – 16 (7,9%) і 20 (9,9%) пацієнтів відповідно. Замісна ферментна терапія призначалася на підставі фекального еластазного тесту 66 пацієнтам (32,8%), в інших випадках – на підставі наявності стеатореї, і/або макроскопічних морфологічних змін ПЗ, і/або наявних ознак мальнутриції на тлі ХП. Причини відсутності комплаєнсу щодо прийому ЗТПФ включали обмеження щодо витрат і відсутність поліпшення щодо больового синдрому та інших особливостей.

Таблиця 1. Оцінка харчування пацієнтів досліджуваних груп (медіана, IQR)

Показник	Група А (n=95)	Група В (n=106)	Група С (n=176)	Значення Р
ІМТ (у кг/м ²)	20,4 (17,9–23,0)	20,1 (17,5–23,3)	20,5 (17,9–23,4)	0,83
TSF (у мм)	20,0 (16,0–23,3)	19,0 (15,0–24,0)	20,3 (16,4–23,3)	0,56
МАС (у см)	24,0 (21,6–26,0)	24,0 (21,5–27,0)	24,5 (22,0–27,0)	0,56
МАМС (у мм)	177,2 (156,5–197,2)	180,5 (153,6–209,0)	183,1 (158,2–207,2)	0,65
МАМ (у см ²)	2499,9 (1951,2–3006,2)	2592,8 (1878,2–3479,5)	2668,1 (1973,2–3418,8)	0,65
Гемоглобін (у г%)	13,4 (11,6–14,3)	12,7 (11,6–13,7)	13,1 (11,3–14,4)	0,47
Альбумін сироватки крові (у мг%)	3,9 (3,7–4,3)	4,0 (3,6–4,3)	3,9 (3,4–4,3)	0,76
Преальбумін сироватки крові (у мг%)	24,5 (20,5–29,1)	23,0 (21,7–29,3)	25,7 (20,0–29,9)	0,88
Трансферин сироватки крові (у мг%)	266,0 (222,0–310,0)	250,0 (228,0–293,2)	240,0 (207,0–267,0)	0,03*
Вітамін D сироватки крові (у МО)	14,7 (8,9–22,9)	16,8 (9,9–27,8)	15,8 (10,0–22,5)	0,71
Вітамін В ₁₂ сироватки крові (у МО)	459,0 (244,7–586,7)	351,0 (226,0–593,0)	418,0 (241,2–625,5)	0,79
Кальцій сироватки крові (у мг%)	9,5 (9,0–9,7)	9,5 (9,3–9,8)	9,4 (9,0–9,7)	0,11

*Вказує на статистично значущі зв'язки.

Оскільки характеристики перебігу захворювання пацієнтів в обох групах були подібними, ми об'єднали дані обох когорт для того, щоб провести подальший аналіз. У таблиці 2 показано порівняння антропометричних параметрів і раціону харчування у пацієнтів з ХП і здорових добровольців із групи контролю. Було відмічено значне зниження ІМТ, показників TSF, МАС, МАМС, МАМ серед пацієнтів з ХП. У цих пацієнтів також був значно знижений щоденний калораж.

Нутритивний статус і замісна ферментна терапія в досліджуваних групах пацієнтів. Усього 213 (56,6%) пацієнтів отримували замісну ферментну терапію (групи А і В), у той час як 130 пацієнтів (34,5%) мали мальнутрицію (ступеня В і С відповідно до СГО).

Серед пацієнтів з мальнутрицією (n=130) 76 (58,5%) пацієнтів продовжували отримувати замісну ферментну терапію. Як показано на рис. 2а, 56 (31,5%) пацієнтів, які не отримували замісну ферментну терапію протягом не менше ніж 3 місяці (група С), мали ознаки мальнутриції. Цікаво, що навіть 33 (34,7%) пацієнти групи А (які регулярно приймали замісну ферментну терапію протягом не менше ніж 3 місяці) мали ознаки мальнутриції, що було аналогічно пацієнтам групи В. Після цього ми оцінили розподіл пацієнтів на підставі отриманої замісної терапії на підгрупи відповідно до ступеня мальнутриції, тобто А, В і С відповідно до СГО. Як показано на рис. 2б, 32 (58,2%) пацієнти з тяжкою мальнутрицією (СГО С) приймали замісну ферментну терапію, 11 (20%) із них дотримувалися режиму лікування. Ці значення були аналогічні таким

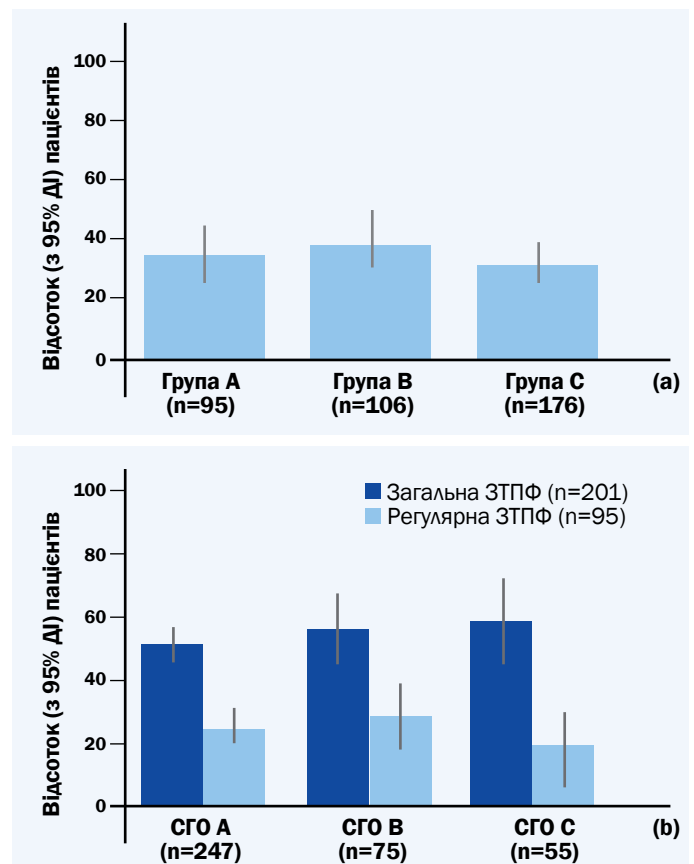


Рис. 2. (а) Діаграма, що показує відсоток пацієнтів (з 95% ДІ) з мальнутрицією в різних групах дослідження на основі моделей ЗТПФ, тобто групах А, В і С. (б) Гістограма, що показує відсоток пацієнтів (з 95% ДІ) в підгрупах мальнутриції, які регулярно або нерегулярно приймали ЗТПФ.

у пацієнтів, які отримували замісну ферментну терапію в підгрупах легкої (СГО А) і помірної (СГО В) мальнутриції.

Як показано в таблиці 3, прояви, пов'язані з мальнутрицією, включаючи утворення афт у роті, випадіння волосся, шкірні зміни, діарею, сонливість, порушення зору і біль у суглобах, були подібними в усіх трьох групах пацієнтів, що приймали замісну ферментну терапію.

На рис. 3 показані дані щодо зміни маси тіла після замісної ферментної терапії, які були аналогічні серед досліджуваних груп. Медіана зміни маси тіла 0,00 (-4,0-2,0) кг спостерігалася у пацієнтів, які дотримувалися рекомендацій із прийому замісної ферментної терапії (група А), -1,2 (-4,6-2,9) кг у пацієнтів, які не дотримувалися рекомендацій з прийому замісної ферментної терапії (група В), і 0,00 (-6,3-2,5) кг у пацієнтів, які не приймали замісну ферментну терапію (група С). При аналізі нутритивного статусу досліджуваних пацієнтів не було виявлено відмінностей у показниках ІМТ, TSF, МАС, МАМС, МАМ, рівня гемоглобіну, сироваткових маркерів харчування, альбуміну, преальбуміну, вітаміну D, вітаміну B₁₂, кальцію в групах пацієнтів А, В і С, які отримували замісну ферментну терапію (табл. 1). З іншого боку, всі ці параметри, за винятком сироваткового кальцію і вітаміну B₁₂, мали значні відмінності серед підгруп мальнутриції А, В і С відповідно до СГО (табл. 2).

Споживання поживних речовин у різних групах дослідження. При порівнянні статусу

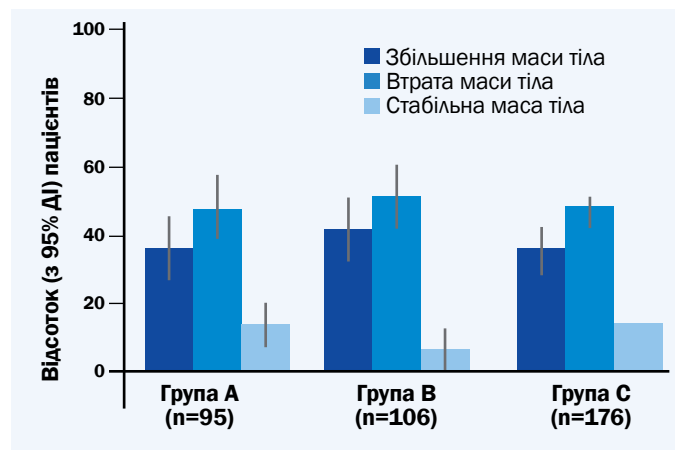


Рис. 3. Столпчасті діаграми, що відображають статус зміни маси тіла (з 95% ДІ) у різних групах дослідження на основі моделей ЗТПФ, тобто в групах А, В і С.

харчування серед груп дослідження і в підгрупах ми оцінювали споживання їжі пацієнтами щодо ЗТПФ і статусу харчування. Щоденне споживання калорій і дефіцит калорій були однаковими у пацієнтів, які приймали ЗТПФ як відповідно, так і не відповідно до вимог (рис. 4а, b, d, e). З іншого боку, пацієнти з мальнутрицією споживали значно менше енергії (рис. 4с) і мали більш високий дефіцит калорій (рис. 4f) порівняно з пацієнтами без мальнутриції. Так само добове споживання білків (рис. 4g, h), вуглеводів (рис. 4j, k) і жирів (рис. 4m, n) було однаковим у пацієнтів з різним статусом ЗТПФ, а також

Таблиця 2. Оцінка харчування пацієнтів за категоріями СГО (медіана, IQR)

Показник	СГО А (n=247)	СГО В (n=75)	СГО С (n=55)	Значення P
ІМТ (у кг/м ²)	21,5 (19,6-24,2)	18,9 (17,1-21,3)	16,8 (14,8-17,9)	<0,0001*
TSF (у мм)	22,6 (20,0-25,0)	16,3 (14,3-18,3)	13,4 (12,3-14,3)	<0,0001*
МАС (у см)	25,5 (23,0-28,0)	23,0 (20,0-25,0)	21,5 (19,0-23,0)	<0,0001*
МАМС (у мм)	184,5 (160,1-215,8)	175,1 (153,9-202,9)	170,6 (145,9-186,6)	0,003*
МАМ (у см ²)	2709,6 (2040,6-3537,9)	2441,3 (1887,3-3277,7)	2317,7 (1694,7-2772,7)	0,03*
Гемоглобін (у г%)	13,3 (11,6-14,6)	12,7 (11,3-13,6)	12,4 (10,9-13,7)	0,03*
Альбумін сироватки крові (у мг%)	4,1 (3,8-4,4)	3,8 (2,8-4,1)	3,5 (2,7-3,9)	<0,0001*
Преальбумін сироватки крові (у мг%)	25,4 (22,0-29,9)	25,7 (21,2-30,7)	21,8 (17,6-25,5)	0,006*
Трансферин сироватки крові (у мг%)	250,0 (216,0-290,0)	265,0 (225,7-309,3)	222,5 (167,5-254,5)	0,003*
Вітамін D сироватки крові (у МО)	14,5 (9,2-21,8)	16,9 (9,6-25,3)	22,9 (10,6-29,8)	0,04*
Вітамін B ₁₂ сироватки крові (у МО)	385,5 (216,7-565,2)	477,0 (260,0-858,0)	459,5 (248,2-862,7)	0,09
Кальцій сироватки крові (у мг%)	9,4 (9,1-9,7)	9,3 (8,9-9,7)	9,3 (8,9-9,8)	0,55

*Вказує на статистично значущі зв'язки.

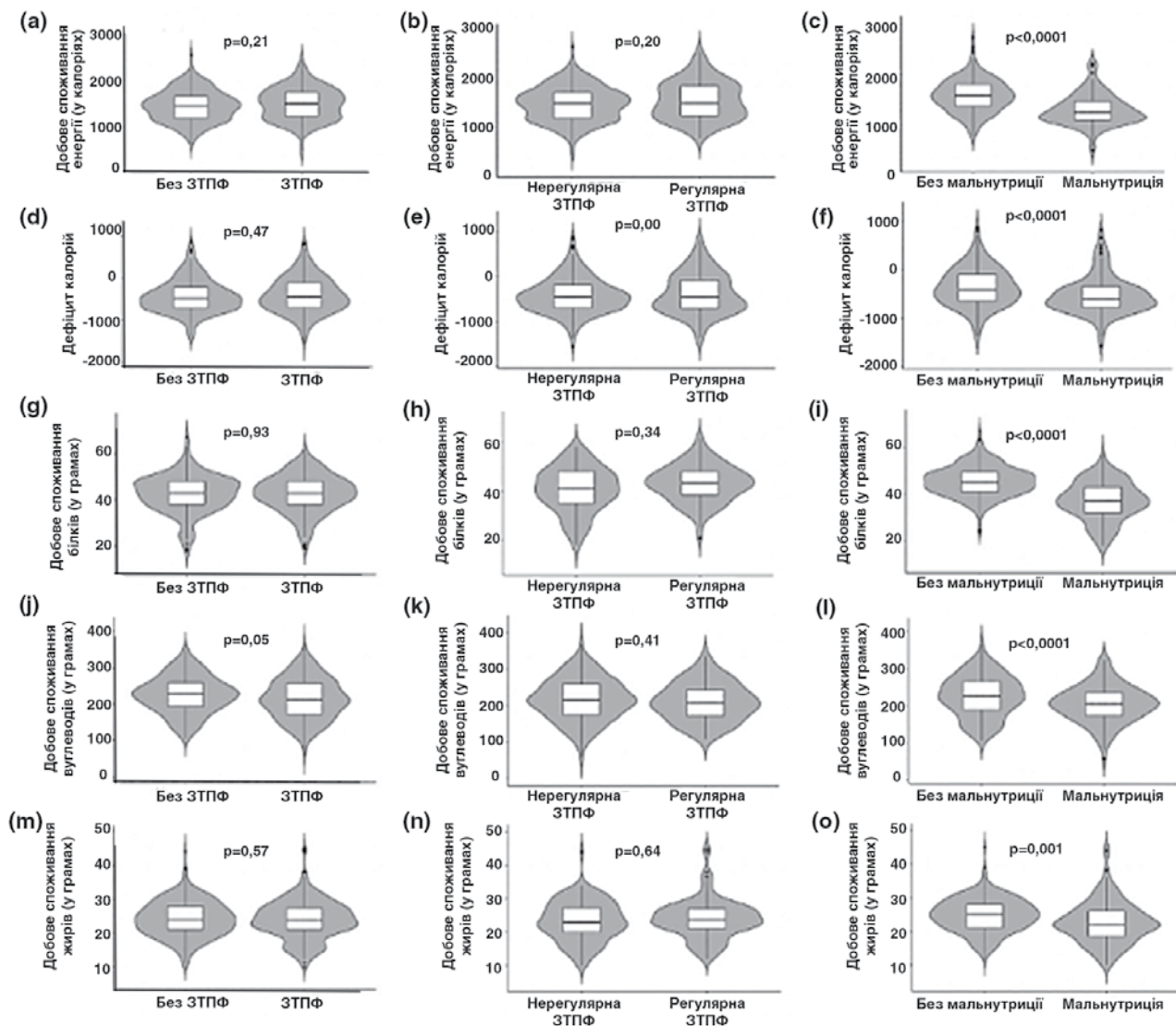


Рис. 4. Скрипкові графіки, що показують розходження в дефіциті калорій, добовому споживанні калорій, білків, вуглеводів і жирів між пацієнтами із ЗТПФ і без неї (a, d, g, j, m), між пацієнтами, які регулярно і нерегулярно приймали ЗТПФ (b, e, h, k, n), а також між пацієнтами з мальнутрицією і без неї (c, f, i, l, o). Значення $p < 0,05$ вказує на статистичну значущість.

було значно нижчим у пацієнтів з мальнутрицією (рис. 4i, l, o).

Якість життя описано в «Додаткових результатах».

Незалежні фактори ризику, пов'язані з мальнутрицією. Нарешті, ми оцінили зв'язок вживання психоактивних речовин і режиму харчування (вегетаріанське/невегетаріанське), калорійності (нормальна/низька), абдомінального болю, зовнішньосекреторної недостатності ПЗ (стеаторея), цукрового діабету і статусу зовнішньосекреторної недостатності при мальнутриції. Як показано в таблиці 3, споживання алкоголю (ВШ (95% ДІ) 1,86 (1,11–3,12); $p=0,02$) і низький калораж (ВШ (95% ДІ) 2,07 (1,34–3,22); $p=0,001$) були незалежними чинниками ризику, пов'язаними з мальнутрицією. З іншого боку, не було виявлено зв'язку між прийомом ЗТПФ і розвитком мальнутриції.

Обговорення

У цьому дослідженні ми показали, що: а) мальнутриція зберігається майже у третини пацієнтів з ХП,

Таблиця 3. Покрокова логістична регресія для факторів ризику мальнутриції після ЗТПФ

Показники ризику	ВШ (95% ДІ)	Значення P
Споживання алкоголю	1,86 (1,11–3,12)	0,02*
Куріння сигарет	2,63 (0,89–7,76)	0,08
Вегетаріанська дієта	1,19 (0,69–2,07)	0,57
Низьке споживання калорій	2,07 (1,34–3,22)	0,001*
Рецидивні болі в животі	1,56 (0,92–2,62)	0,09
Стеаторея	1,24 (0,67–2,29)	0,52
Цукровий діабет	0,99 (0,65–1,51)	1,00
Застосування ЗТПФ	1,13 (0,73–1,73)	0,59

*Вказує на статистично значущі зв'язки.

які отримують ЗТПФ, що відповідає показнику у пацієнтів, які припинили лікування; б) основною причиною збереження мальнутриції, незважаючи на прийом ЗТПФ, є недостатній щоденний калораж. Ці дані підтверджують важливість ретельного підбору лікувального харчування та моніторингу пацієнтів, які отримують ЗТПФ, що часто упускається в реальній клінічній практиці.

Переваги ЗТПФ для лікування ХП, муковісцидозу, стану після хірургічних втручань на ПЗ і злоякісних новоутворень ПЗ. Деякі з досліджень були проведені з щоденним споживанням 100 г жирів, і основні критерії ефективності були так чи інакше пов'язані з впливом на КАЖ, КАА і об'ємом випорожнень [9, 23, 28, 32]. У реальній практиці пацієнти зазвичай не споживають велику кількість жиру, особливо на тлі явищ ХП. У дослідженні за участю понад 2000 пацієнтів було показано, що стеаторея через 1, 5, 10 і 20 років у пацієнтів з ХП становила 4,27% (95% ДІ: 3,42–5,34%), 12,53% (95% ДІ: 10,74–14,59%), 20,44% (95% ДІ: 17,37–23,98%) і 30,82% (95% ДІ: 20,20–45,21%) відповідно [19]. Це означає, що більшість пацієнтів можуть не мати явної стеатореї, незважаючи на серйозні необоротні морфологічні зміни ПЗ. Також відомо, що стеаторея проявляється тільки після зниження екскреції ліпази до <10% [11]. Таким чином, ЗНПЗ при ХП розвивається поступово і може проявлятися субклінічно або іншим чином, крім стеатореї.

З біохімічного погляду, достатнє вживання нутрієнтів є обов'язковим для досягнення оптимальної ефективності замісної терапії, тому що відповідний субстрат піддається впливу відповідних травних ферментів. На жаль, більшість досліджень, включаючи РКД, у яких оцінюється ефективність ЗТПФ, не містять вичерпних даних про оцінку харчування і споживання поживних речовин. Отже, дані щодо ефективності з багатьох досліджень не обов'язково можуть бути перенесені на клінічне поліпшення нутритивного статусу і, отже, можуть не мати відношення до повсякденної реальної клінічної практики. Навпаки, у недавньому РКД у пацієнтів, які перенесли панкреатодуоденектомію, не спостерігалось збільшення маси тіла при використанні ЗТПФ [18]. Аналогічні результати щодо ІМТ спостерігалися в іншому РКД за участю пацієнтів з неоперабельним раком ПЗ [25]. Більше того, є також опитування, у яких повідомляється про недостатнє лікування пацієнтів із додаванням ЗТПФ і необізнаність лікарів про її застосування [2, 26].

Виходячи з вищевикладеного, ми провели це дослідження, у якому всебічно оцінили нутритивний статус пацієнтів із різними схемами ЗТПФ і зв'язок із харчуванням і споживанням поживних речовин

пацієнтами. Наші цифри говорять про важливість харчування для пацієнтів, які отримують і не отримують ЗТПФ. Незважаючи на те, що ефективність ЗТПФ при ЗНПЗ незаперечна, у реальній практиці абсолютні показання для ЗТПФ неясні за відсутності явної стеатореї і легкодоступних тестів з оцінки функції ПЗ. Навіть у доступних ферментних препаратах є свої обмеження. Отже, деяким пацієнтам з ХП ЗТПФ призначають на підставі клінічних та біохімічних змін, пов'язаних із дієтичними особливостями харчування, морфологічних змін або просто діагнозу ХП [9]. Можливо, деяким із цих пацієнтів вдалося б поліпшити нутритивний статус тільки після ретельного консультування з питань харчування і адекватних харчових добавок, заснованого на всебічній оцінці. Декілька факторів, включаючи біль, що не купірується, хронічне запалення, втрату апетиту, боязнь повноцінної їжі і рекомендації лікаря щодо дієти з обмеженням жирів, можуть бути причиною недостатнього споживання поживних речовин і, отже, мальнутриції. Таким чином, за цих обставин призначення навіть високих доз ЗТПФ навряд чи поліпшить нутритивний статус, тому що призначені ферменти не мають точки прикладання у вигляді оптимальної кількості субстрату. Більше того, деякі нутритивні компоненти, такі як вітаміни B₁–B₅, фолієва кислота, вітамін С, йод і мідь, не потребують ферментів ПЗ для травлення. А такі мікронутрієнти, як вітаміни Е, А, С, преальбумін, трансферин, ретинол-зв'язуючий білок, селен і цинк, призначають як антиоксидантний захист при окиснювальному стресі, що пов'язаний з патогенезом ХП навіть за відсутності явної ЗНПЗ [3, 27]. Отже, якщо пацієнти не споживають ці поживні елементи або не отримують добавок, у них, як і раніше, спостерігатиметься дефіцит поживних речовин, незважаючи на дотримання оптимальних доз ЗТПФ.

Дозування і обмеження описані в «Додатковому обговоренні».

На закінчення, мальнутриція може зберігатися навіть після оптимальної ЗТПФ при ХП і незалежно пов'язана з неоптимальним споживанням поживних речовин. Незважаючи на те, що ЗТПФ ефективна при ЗНПЗ, обов'язковою є комплексна оцінка харчування, індивідуальне консультування з харчування та терапії разом із ЗТПФ і ХП у цілому.

Додаток А. Додаткові дані

Додаткові дані, що відносяться до цієї статті, можна знайти в Інтернеті за адресою <https://doi.org/10.1016/j.pan.2020.11.027>

*Переклад канд. мед. наук Л. О. Ярошенко
Редагування проф. Н. Б. Губергриц*

ДІГЕСТ 365



Склад:

Амілаза	1200 МО
Протеаза	300 МО
Лактаза	200 МО
Ліпаза	50 МО
Целюлаза	10 МО

Чому ДІГЕСТ 365?

Ферментує їжу вже у шлунку

Безпечний при тривалому застосуванні

Легке засвоєння в кишечнику

Активний в діапазоні рН від 1,5 до 9

Розщеплює білки, жири, вуглеводи, лактозу і клітковину

Початок ефекту через 15 хвилин

Застосовують при:

недостатній екзокринній функції підшлункової залози при хронічному панкреатиті

диспепсії, відрижці, болісних відчуттях в епігастральній ділянці, відчутті дискомфорту і переповненості у шлунку

метеоризмі, нудоті

порушенні режиму раціонального харчування, непереносимості молока і молочних продуктів

при виразковому коліті, синдромі подразненого кишечника

хронічному ентериті й ентероколіті, а також після резекції шлунку

Спосіб застосування та дози:

Від 12 років 1-2 капсул./д. (не більше 6 капсул./д.), **від 6 до 12 років по 1 капсул./д.** (не більше 4 капсул./д.) перед кожним прийманням їжі.

Без ГМО. Не є лікарським засобом. Перед прийомом необхідно проконсультуватися з лікарем.

Застереження: Не рекомендовано приймати при гострому панкреатиті, загостренні хронічного панкреатиту, вагітним, жінкам-годувальницям та при індивідуальній чутливості до компонентів продукту, не перевищувати рекомендовану добову дозу. Дієтичну добавку не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Доцільність вживання добавки дітьми від 6-ти років визначається лікарем. Курс застосування визначає лікар індивідуально. Дієтичну добавку не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування.

Умови зберігання: зберігати в оригінальній упаковці виробника, в сухому, недоступному для дітей місці при температурі не вище 25°C - 36 місяців від дати виготовлення.

Література:

1. American Diabetes Association. (2) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes. Care.* 2015. Vol. 38, Suppl. S. 8–16.
2. Barkin J. A., Westermann A., Hoos W., et al. Frequency of appropriate use of pancreatic enzyme replacement therapy and symptomatic response in pancreatic cancer patients. *Pancreas.* 2019. Vol. 48. P. 780–786.
3. Bhardwaj P., Garg P. K., Maulik S. K., et al. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2009. Vol. 136. P. 149–159. e2.
4. Brazier J. E., Harper R., Jones N. M., et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ.* 1992. Vol. 305, No 6846. P. 160–164.
5. Carroll R. J., Freedman L. S., Hartman A. M. Use of semiquantitative food frequency questionnaires to estimate the distribution of usual intake. *Am. J. Epidemiol.* 1996. Vol. 143. P. 392–404.
6. Catalano M. F., Sahai A., Levy M., et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest. Endosc.* 2009. Vol. 69. P. 1251–1261.
7. Conwell D. L., Lee L. S., Yadav D., et al. American pancreatic association practice guidelines in chronic pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas.* 2014. Vol. 43. P. 1143–1162.
8. Cote G. A., Yadav D., Slivka A., et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 9. P. 266–273.
9. de la Iglesia-Garcia D., Huang W., Szatmary P., et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2017. Vol. 66. P. 1354–1355.
10. Detsky A. S., McLaughlin J. R., Baker J. P., et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN — J. Parenter. Enter. Nutr.* 1987. Vol. 11. P. 8–13.
11. DiMagno E. P., Go V. L., Summerskill W. H. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N. Engl. J. Med.* 1973. Vol. 288. P. 813–815.
12. Dominguez-Munoz J. E. Pancreatic enzyme replacement therapy: exocrine pancreatic insufficiency after gastrointestinal surgery. *HPB.* 2009. Vol. 11. P. 3–6.
13. Duggan S. N., Smyth N. D., Murphy A., et al. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 2014. Vol. 12. P. 219–228.
14. Gullo L., Tassoni U., Mazzoni G., et al. Increased prevalence of aortic calcification in chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 1996. Vol. 91. P. 759–761.
15. Halgreen H., Pedersen N. T., Worning H. Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 1986. Vol. 21. P. 104–108.
16. Halm U., Loser C., Lohr M., et al. A double-blind, randomized, multicentre, crossover study to prove equivalence of pancreatin minimicrospheres versus microspheres in exocrine pancreatic insufficiency. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999. Vol. 13. P. 951–957.
17. Harris-Benedict Calculator (Total Daily Energy Expenditure). Last updated: Mar 19, 2021. URL: <https://www.omnicalculator.com/health/bmr-harris-benedict-equation>.
18. Kim H., Yoon Y.-S., Han Y., et al. Effects of pancreatic enzyme replacement therapy on body weight and nutritional assessments after pancreatoduodenectomy in a randomized trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 2020. Vol. 18. P. 926–934. e4.
19. Li B.-R., Pan J., Du T.-T., et al. Risk factors for steatorrhea in chronic pancreatitis: a cohort of 2,153 patients. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 21381.
20. Lieb J. G., Draganov P. V. Pancreatic function testing: here to stay for the 21st century. *World. J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14. P. 3149–3158.
21. Martinez-Monee E., Stigliano S., Hedstrom A., et al. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatol. Off. J. Int. Assoc. Pancreatol. IAP. AI.* 2016. Vol. 16. P. 988–994.
22. National Institute of Nutrition (India). Nutritive value of Indian foods. National Institute of Nutrition, Indian Council of Medical Research, 1978. 2009 p.
23. Ramesh H., Reddy N., Bhatia S., et al. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2013. Vol. 13. P. 133–139.
24. RStudio Team. RStudio: integrated development for R. RStudio, PBC, Boston, MA. 2020. URL: <http://www.rstudio.com/>.
25. Saito T., Nakai Y., Isayama H., et al. A multicenter open-label randomized controlled trial of pancreatic enzyme replacement therapy in unresectable pancreatic cancer. *Pancreas.* 2018. Vol. 47. P. 800–806.
26. Sikkens E. C. M., Cahen D. L., van Eijck C., et al. The daily practice of pancreatic enzyme replacement therapy after pancreatic surgery: a northern European survey: enzyme replacement after surgery. *J. Gastrointest. Surg. Off. J. Soc. Surg. Aliment. Tract.* 2012. Vol. 16. P. 1487–1492.
27. Siriwardena A. K., Mason J. M., Sheen A. J., et al. Antioxidant therapy does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis: the ANTICIPATE study. *Gastroenterology.* 2012. Vol. 143. P. 655–663. e1.
28. Thorat V., Reddy N., Bhatia S., et al. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis—a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 36. P. 426–436.
29. Toskes P. P., Secci A., Thieroff-Ekerdt R., ZENPEP Study Group. Efficacy of a novel pancreatic enzyme product, EUR-1008 (Zenpep), in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2011. Vol. 40. P. 376–382.
30. Vanga R. R., Tansel A., Sidiq S., et al. Diagnostic performance of measurement of fecal elastase-1 in

detection of exocrine pancreatic insufficiency: systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 2018. Vol. 16. P. 1220–1228. e4.

31. Vecht J., Symersky T., Lamers C. B. H. W., et al. Efficacy of lower than standard doses of pancreatic enzyme supplementation therapy during acid inhibition in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *J. Clin. Gastroenterol.* 2006. Vol. 40. P. 721–725.

УДК: 616.37-002.2-085.355-06 : 616.393-008.64]-037(100)
doi: 10.33149/vkr.2021.03.04

UA Мальнутриція на тлі замісної ферментної терапії у хворих на хронічний панкреатит: фактори ризику у реальній світовій практиці

M. Arutla¹, S. Sarkar², M. Unnisa², P. Sarkar², M. A. Raj¹, M. R. Mrudula¹, G. Deepika³, S. Pasham⁴, A. Jakkampudi², A. Prasanna², D. N. Reddy⁵, R. Talukdar^{2,5}

¹Відділення клінічного харчування, Азіатський інститут гастроентерології, Хайдарабад, Індія

²Лабораторія Wellcome DBT, Інститут фундаментальних і трансляційних досліджень, Азіатський фонд охорони здоров'я, Азіатський інститут гастроентерології, Хайдарабад, Індія

³Відділення біохімії, Азіатський інститут гастроентерології, Хайдарабад, Індія

⁴Лікарня імені Гатрі Роберта Пакера, Пенсильванія, США

⁵Відділення медичної гастроентерології, Азіатський інститут гастроентерології, Хайдарабад, Індія

Стаття опублікована у журналі *Pancreatology*. 2021. Vol. 21. P. 34–41

Ключові слова: хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, замісна терапія панкреатичними ферментами, харчування, мальнутриція

Вступ. Рандомізовані клінічні дослідження, які показали поліпшення коефіцієнта абсорбції жиру при замісній терапії панкреатичними ферментами (ЗТПФ), рідко оцінювали вплив на загальний статус харчування.

Мета. У даному дослідженні ми оцінили фактори, відповідальні за збереження мальнутриції на тлі ЗТПФ.

Методи. До цього перехресного обсерваційного дослідження були включені пацієнти відповідно до заздалегідь визначених критеріїв включення. Пацієнти були поділені на тих, хто отримував ЗТПФ регулярно (група А), нерегулярно (група В), і тих, хто не отримував (група С) її протягом не менше 3 місяців. Була проведена оцінка антропометричних показників, нутритивної підтримки і раціону харчування. Мальабсорбція визначалася за допомогою шкали суб'єктивної глобальної оцінки. Взаємозв'язок між замісною

32. Whitcomb D. C., Lehman G. A., Vasileva G., et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: a double-blind randomized trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. P. 2276–2286.

33. Yadav D., Timmons L., Benson J. T., et al. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 106. P. 2192–2199.

ферментною терапією, харчовим раціоном і нутритивним статусом оцінювався з використанням стандартних статистичних методів. Для виявлення факторів, пов'язаних зі збереженням мальнутриції на тлі ЗТПФ, використовувалася логістична регресія.

Результати. До дослідження було включено 377 пацієнтів з хронічним панкреатитом і 50 пацієнтів контрольної групи. 95 (25,2%) пацієнтів з хронічним панкреатитом були включені до групи А, 106 (28,1%) — до групи В і 176 (46,7%) — до групи С. 130 (34,5%) пацієнтів мали мальнутрицію, з яких 76 (58,5%) отримували ЗТПФ. Не було виявлено відмінностей клінічних та біохімічних показників, пов'язаних з дієтичними особливостями харчування, між групами А, В і С. Дефіцит калорій і щоденне споживання калорій, вміст білків, вуглеводів і жирів не відрізнялися між учасниками, які отримували і не отримували ЗТПФ, але були значно нижче у осіб з мальнутрицією. Логістична регресія продемонструвала недостатнє споживання їжі як незалежний фактор ризику збереження мальнутриції.

Висновок. Незважаючи на те, що ЗТПФ ефективна при панкреатичній недостатності, повна нутритивна підтримка, індивідуальні консультації з харчування і тривалості терапії хворих з екзокринною недостатністю підшлункової залози є обов'язковими.

УДК: 616.37-002.2-085.355-06 : 616.393-008.64]-037(100)
doi: 10.33149/vkr.2021.03.04

RU Мальнутриция на фоне заместительной ферментной терапии у больных с хроническим панкреатитом: факторы риска в реальной мировой практике

M. Arutla¹, S. Sarkar², M. Unnisa², P. Sarkar², M. A. Raj¹, M. R. Mrudula¹, G. Deepika³, S. Pasham⁴, A. Jakkampudi², A. Prasanna², D. N. Reddy⁵, R. Talukdar^{2,5}

¹Отделение клинического питания, Азиатский институт гастроэнтерологии, Хайдарабад, Индия

²Лаборатория Wellcome DBT, Институт фундаментальных и трансляционных исследований, Азиатский фонд здравоохранения, Азиатский институт гастроэнтерологии, Хайдарабад, Индия

³Отделение биохимии, Азиатский институт гастроэнтерологии, Хайдарабад, Индия

⁴Больница имени Гатри Роберта Пакера, Пенсильвания, США

⁵Отделение медицинской гастроэнтерологии, Азиатский институт гастроэнтерологии, Хайдарабад, Индия

Статья опубликована в журнале *Pancreatology*. 2021. Vol. 21. P. 34–41

Ключевые слова: хронический панкреатит, внешне-секреторная недостаточность поджелудочной железы, заместительная терапия панкреатическими ферментами, питание, мальнутриция

Введение. Рандомизированные клинические исследования, которые показали улучшение коэффициента абсорбции жира при заместительной терапии панкреатическими ферментами (ЗТПФ), редко оценивали влияние на общий статус питания.

Цель. В данном исследовании мы оценили факторы, ответственные за сохранение мальнутриции на фоне ЗТПФ.

Методы. В данное перекрестное обсервационное исследование были включены пациенты в соответствии с заранее определенными критериями включения. Пациенты были разделены на тех, кто принимал ЗТПФ регулярно (группа А), нерегулярно (группа В), и тех, кто не принимал (группа С) ее в течение не менее 3 месяцев. Была проведена оценка антропометрических показателей, нутритивной поддержки и рациона питания. Мальабсорбция определялась с помощью шкалы субъективной глобальной оценки. Взаимосвязь между заместительной ферментной терапией, пищевым рационом и нутритивным статусом оценивалась с использованием стандартных статистических методов. Для выявления факторов, связанных с сохранением мальнутриции на фоне ЗТПФ, использовалась логистическая регрессия.

Результаты. В исследование было включено 377 пациентов с хроническим панкреатитом и 50 пациентов контрольной группы. 95 (25,2%) пациентов с хроническим панкреатитом были включены в группу А, 106 (28,1%) — в группу В и 176 (46,7%) — в группу С. 130 (34,5%) пациентов имели мальнутрицию, из которых 76 (58,5%) принимали ЗТПФ. Не было выявлено различий клинических и биохимических показателей, связанных с диетическими особенностями питания, между группами А, В и С. Дефицит калорий и ежедневное потребление калорий, содержание белков, углеводов и жиров не различались между участниками, получавшими ЗТПФ и нет, но были значительно ниже у лиц с мальнутрицией. Логистическая регрессия продемонстрировала недостаточное потребление пищи как независимый фактор риска сохранения мальнутриции.

Несмотря на то, что ЗТПФ эффективна при панкреатической недостаточности, полная нутритивная поддержка, индивидуальное консультирование по питанию и продолжительности терапии больных с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы являются обязательными.

EN Malnutrition after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: risk factors in real world practice

M. Arutla¹, S. Sarkar², M. Unnisa², P. Sarkar², M. A. Raj¹, M. R. Mrudula¹, G. Deepika³, S. Pasham⁴, A. Jakkampudi², A. Prasanna², D. N. Reddy⁵, R. Talukdar^{2,5}

¹Dept. of Clinical Nutrition, Asian Institute of Gastroenterology, Hyderabad, India

²Wellcome DBT Labs., Institute of Basic and Translational Research, Asian Healthcare Foundation, Asian Institute of Gastroenterology, Hyderabad, India

³Dept. of Biochemistry, Asian Institute of Gastroenterology, Hyderabad, India

⁴Guthrie Robert Packer Hospital, Pennsylvania, USA

⁵Dept. of Medical Gastroenterology, Asian Institute of Gastroenterology, Hyderabad, India

Pancreatology. 2021. Vol. 21. P. 34–41

Key words: chronic pancreatitis, pancreatic exocrine insufficiency, pancreatic enzyme replacement therapy, nutrition, malnutrition

Background. Randomized controlled trials that have shown improvement in coefficient of fat absorption with pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) have seldom evaluated the impact on overall nutritional status.

Objective. In this study we evaluated factors responsible for persistence of malnutrition after PERT.

Methods. In this cross-sectional observational study, patients were enrolled based on predefined enrolment criteria. Patients were divided into those taking PERT regularly (Group A), irregularly (Group B) and not taking (Group C) for at least 3 months. Comprehensive evaluation of anthropometric measurements, nutritional assessment and dietary intake was performed. Malnutrition was measured using the Subjective Global Assessment tool. Relationship between PERT status, dietary intake and nutritional status were evaluated using standard statistical methods. Logistic regression was performed to identify factors associated with persistence of malnutrition after PERT.

Results. 377 patients with CP and 50 controls were included. 95 (25.2%) patients with CP were in Group A, 106 (28.1%) in Group B and 176 (46.7%) in Group C. 130 (34.5%) patients were malnourished, of which 76 (58.5%) were continuing PERT. There were no differences in clinical and biochemical nutritional markers between Groups A, B, and C. Calorie deficit and daily intake of calorie, protein, carbohydrates and fats were not different between those with and without PERT, but was significantly less in those with malnutrition. Logistic regression demonstrated inadequate dietary intake as independent risk factor for persistence of malnutrition.

Conclusion. Even though PERT is effective in pancreatic exocrine insufficiency, comprehensive nutritional assessment, personalized nutritional counselling and therapy along with PERT is mandatory.

Стеатоз підшлункової залози на комп'ютерній томограмі — рання прогностична ознака раку підшлункової залози: попереднє дослідження пацієнтів із надмірною масою тіла

S. A. Hoogenboom^{1,3}, C. W. Bolan², A. Chuprin², M. T. Raimondo¹, J. E. van Hooft⁴, M. B. Wallace¹, M. Raimondo¹

¹Відділення гастроентерології та гепатології, клініка Мейо, Джексонвілл, Флорида, США

²Відділення радіології, клініка Мейо, Джексонвілл, Флорида, США

³Відділення гастроентерології та гепатології, Медичний центр Амстердамського університету, Центр гастроентерології, ендокринології та метаболізму, Нідерланди

⁴Відділення гастроентерології та гепатології, Медичний центр Лейденського університету, Нідерланди

Стаття опублікована у журналі *Pancreatology*. 2021. Vol. 21, No 2. P. 428–433.

Ключові слова: стеатоз підшлункової залози, візуальний біомаркер, ожиріння, протокова аденокарцинома підшлункової залози, комп'ютерна томографія

Вступ

Протокова аденокарцинома підшлункової залози (ПАПЗ) — невиліковне захворювання, 5-річна виживаність при якому становить усього 9% [20]. Низька виживаність здебільшого обумовлена пізньою діагностикою. Щоб поліпшити виживання при ПАПЗ, стратегії виявлення повинні бути зосереджені на ранній діагностиці, яка дозволяє досягти виліковування. Оскільки загальна поширеність ПАПЗ є низькою і скринінг населення не проводиться, ідентифікація осіб з високим ризиком є обов'язковою для поліпшення раннього виявлення та підвищення виживаності при ПАПЗ [24].

У кількох дослідженнях були встановлені модифіковані фактори ризику розвитку ПАПЗ, включаючи куріння, цукровий діабет (ЦД) і ожиріння [3, 4, 10, 16]. Останніми роками стеатоз підшлункової залози (ПЗ) викликав новий інтерес до патофізіології ПАПЗ, оскільки було продемонстровано, що він значною мірою корелює з ожирінням і розвитком інтраепітеліальної неоплазії ПЗ (PanIN), виявленої у зразках після резекції ПЗ [5, 19, 23, 26]. «Стеатоз ПЗ» використовується як загальний термін для позначення накопичення жиру в ПЗ різної етіології; він позитивно пов'язаний з ожирінням, віком і ЦД [15, 21, 22, 25]. Оскільки поширеність ожиріння зростає з поточною глобальною поширеністю 39%, проводяться дослідження природного перебігу

і довгострокових ефектів стеатозу ПЗ і його зв'язку з метаболічним синдромом [28].

Дослідження показали, що стеатоз ПЗ є значним і незалежним чинником, що визначає розвиток ПАПЗ, і що патологічні зміни, характерні для стеатозу ПЗ, корелюють зі зниженням щільності ПЗ при комп'ютерній томографії (КТ) [2, 5, 8, 19, 23]. Одне з цих досліджень показало, що низьке співвідношення щільності ПЗ до селезінки на КТ було сильним предиктором розвитку ПАПЗ і що його можна використовувати як опцію візуалізації для виявлення ПАПЗ. Однак усі ці дослідження були виконані, коли діагноз ПАПЗ вже був встановлений. Оскільки стеатоз ПЗ може бути викликаний жировою інфільтрацією через ожиріння і метаболічний синдром, а також обструкцію проток пухлиною, що веде до загибелі ацинарних клітин із заміщенням жиром, переважаючий характер і динаміка зниження щільності ПЗ при КТ під час розвитку ПАПЗ залишаються неясними [18, 27].

Метою цього дослідження типу «випадок — контроль» було визначення, чи є стеатоз ПЗ, виявлений на КТ, ранньою ознакою у пацієнтів і переддіагностичним симптомом раку ПЗ. Ми прагнули з'ясувати інформативність стеатозу ПЗ як ранньої ознаки ПАПЗ: чи може він використовуватися для ідентифікації осіб з високим ризиком або як ознака високого ризику в осіб, які вже включені в скринінг ПАПЗ.

МетодиДизайн дослідження

Одноцентрове ретроспективне обсерваційне дослідження за типом «випадок – контроль» було проведене для оцінки стеатозу ПЗ під час переддіагностичних КТ-досліджень у пацієнтів, яким у кінцевому підсумку був встановлений діагноз ПАПЗ, порівняно з контрольною групою без діагнозу ПАПЗ.

Вибір випадків

Були ретроспективно переглянуті електронні медичні картки всіх пацієнтів з підтвердженою ПАПЗ, діагностованою в період з 2010 по 2016 р. у клініці Мейо у Флориді. У дослідження були включені пацієнти, яким проводилася КТ без підсилення за 1 місяць – 3 роки до встановлення діагнозу ПАПЗ. Ми припустили, що ранні візуалізаційні ознаки ПАПЗ буде видно за 3 роки до встановлення діагнозу ПАПЗ. Якщо у пацієнта була доступна більше ніж одна КТ у даний період часу, вибиралося дослідження КТ, найбільш близьке за часом до діагнозу ПАПЗ. Пацієнти виключалися, коли: (1) попередня КТ виявляла очевидне новоутворення ПЗ; (2) КТ була проведена протягом 4 тижнів після абдомінальної операції; (3) ПАПЗ була рецидивом або виникла в результаті малігнізації муцинозно-кістозного новоутворення; (4) пацієнти мали в анамнезі операцію на ПЗ або спленектомію.

Вибір контролю

До групи контролю відбиралися практично здорові особи в співвідношенні 4:1 щодо випадків. Контрольною групою вважалися пацієнти з КТ-візуалізацією без підсилення, у яких ПАПЗ не розвинулася протягом 3 років після візуалізації. Пацієнти групи контролю були порівнянні з випадками за статтю, віком і датою візуалізації (± 3 місяці) і були відібрані випадковим чином шляхом пошуку у внутрішній радіологічній базі даних Illuminate Insight™ [7]. Були переглянуті електронні медичні записи, щоб переконатися в не менше ніж 3 роках спостереження у контрольних пацієнтів після візуалізації, протягом яких у них не виявилася ПАПЗ. З контролю

виключали пацієнтів, якщо: (1) вони були втрачені для подальшого спостереження протягом 3 років після візуалізації; (2) КТ була проведена протягом 4 тижнів після абдомінальної операції; (3) пацієнти мали в анамнезі злоякісні новоутворення ПЗ або позапечінокових жовчних проток; (4) пацієнти мали в анамнезі операції на ПЗ або спленектомію.

Збір інформації

Клінічні змінні віку, статі, індексу маси тіла (ІМТ), ліпідного профілю сироватки крові, історії ЦД, зловживання алкоголем, куріння, захворювань ПЗ і сімейного анамнезу ПАПЗ були зібрані ретроспективно з електронних медичних карт. КТ-зображення були відібрані як для випадків, так і для контролю. За даними Американського об'єднаного комітету з раку (AJCC, 8-ме видання), стадія раку ПЗ на момент встановлення діагнозу вказувалася для випадків захворювання.

Протоколи КТ й оцінка стеатозу ПЗ

Жирова тканина на КТ без підсилення характеризується від'ємним загасанням, що вимірюється в одиницях Хаунсфілда (HU) (тобто -150 і -30 HU). Один абдомінальний рентгенолог з 7-річним досвідом (C.W.B) оцінював усі КТ-дослідження, не маючи інформації про статус «випадок – контроль». Загасання на КТ було виміряно в неконтрастній фазі на спеціальній робочій станції з використанням системи архівації зображень і зв'язку Visage 7.1 (PACS) (рис. 1). Ослаблення селезінки було виміряно для оцінки ослаблення ПЗ, оскільки коефіцієнт ослаблення ПЗ до селезінки (P/S) і різниця ослаблення ПЗ мінус селезінка (P-S) значно корелюють з гістологічно підтвердженим стеатозом ПЗ [2, 8, 14]. У ПЗ ослаблення було виміряно в дев'яти кругових ділянках інтересу (ROI) площею 1 cm^2 у голівці ($n=3$), тілі ($n=3$) і хвості ($n=3$). Ослаблення селезінки також вимірювалося в кругових ділянках інтересу площею 1 cm^2 і усереднювалося за трьома вимірами. При вимірах уникали судинної мережі, видимих уражень, протоки ПЗ і периферичних країв. Середнє ослаблення як селезінки, так і ПЗ було розраховано

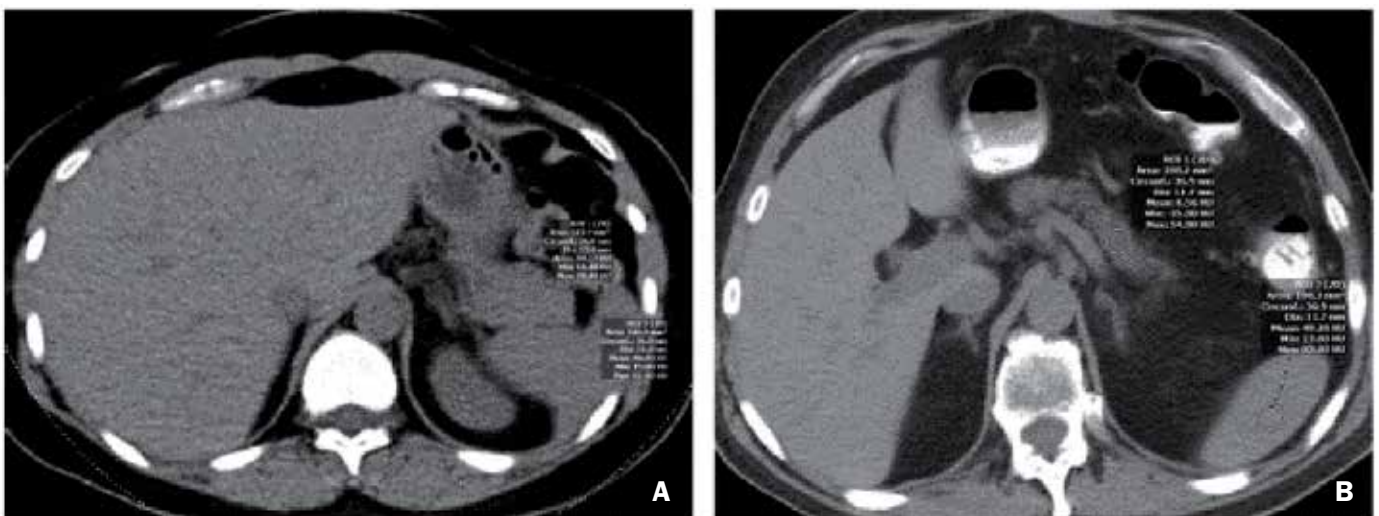


Рис. 1. Вимірювання ослаблення щільності ПЗ і селезінки на КТ-зображеннях без підсилення. Ділянка інтересів (ROI) розміром 1 cm^2 уміщується в паренхіму ПЗ і селезінки. Рис. 1а показує трохи менше ослаблення в одиницях Хаунсфілда (HU) у хвості ПЗ порівняно із селезінкою. Рис. 1б показує більш низьке ослаблення в тілі ПЗ порівняно із селезінкою.

і використано для подальшого аналізу. Відношення ослаблення ПЗ до селезінки (P/S) і різниця між ослабленням ПЗ і селезінки (P-S) були розраховані і порівнювалися між випадками і контролем. Наявність і ступінь стеатозу ПЗ порівнювали між підгрупами пацієнтів, яким виконувалася КТ-візуалізація протягом <6 місяців і >6 місяців до встановлення діагнозу ПАПЗ. У деяких випадках порівнювали співвідношення P/S між ділянками зі злужкисним ураженням ПЗ і без нього. Стеатоз ПЗ був визначений як співвідношення P/S<0,70 [2].

Статистичний аналіз

Програма Microsoft Excel використовувалася для контролю даних і JMP Pro (v14.1.0 SAS Institute Inc, Північна Кароліна, США) — для статистичного аналізу. Безперервні змінні були наведені у вигляді середнього значення (стандартне відхилення; СВ) або медіани (діапазон або міжквартильний діапазон; IQR) і порівнювалися на основі Т-критерію Стьюдента або U-критерію Манна – Уїтні. Порівняння безперервних змінних у пов'язаних вибірках проводилося з використанням парного Т-критерію або знакового рангового критерію Вілкоксона. Категоріальні змінні були наведені у вигляді частот з відсотками і порівнювалися з використанням критерію χ^2 або точного критерію Фішера. Відношення шансів (ВШ) із 95% довірчим інтервалом (ДІ) оцінювалося для стеатозу ПЗ у випадках порівняно з контролем. Двосторонні значення $p<0,05$ вважалися статистично значущими. Для багатовимірного аналізу розглядалися змінні, які були значною мірою пов'язані з ПАПЗ в одновимірному аналізі. Логістична регресія використовувалася для багатовимірного аналізу, і результати були надані у скорегованому ВШ (95% ДІ). Пацієнти, у яких були відсутні дані з однієї зі змінних, включених у логістичну регресію, були виключені з аналізу.

Етичні аспекти

Протокол дослідження був схвалений Наглядовою радою клініки Мейо у Флориді (18-002403). Інформована згода була відхилена через ретроспективний характер дослідження.

Отримані результати

Клінічні характеристики на момент візуалізації

У цілому було ідентифіковано 32 випадки ПАПЗ, які були зіставлені з 117 контрольними випадками. І в групі випадків, і в контрольній групі середній ІМТ знаходився в діапазоні надлишкової маси тіла (29,6 кг/м² і 29,2 кг/м² відповідно, $p=0,723$). Клінічні характеристики випадків і контролю наведені в таблиці 1. КТ-зображення були отримані в середньому за 7,6 місяця (діапазон 1,6–30,8 місяця) до встановлення діагнозу ПАПЗ. На момент встановлення діагнозу утворення ПЗ локалізувалися в голівці в 56,3% випадків ($n=18$), у тілі — в 21,9% ($n=7$) і у хвості — в 15,6% ($n=5$). У двох пацієнтів (6,2%) пухлини ПЗ виходили за межі однієї частини ПЗ. Згідно з 8-м виданням AJCC, випадки були діагностовані відповідно на стадії IA (6,2%), стадії ПА (21,9%), стадії ІІВ (37,5%), стадії ІІІ (12,5%) і стадії ІV (21,9%). У контрольній групі середній період спостереження без ПАПЗ становив 5,8 року (діапазон 3,3–12,2 року).

Таблиця 1. Вихідні характеристики обстежених на момент КТ

Характеристика	Випадки (n=32)	Контроль (n=117)	Значення p
Чоловіки (%)	22 (68,8)	83 (70,9)	0,8098 ^c
Вік, роки (СВ)	68,1 (11,6)	68,6 (10,3)	0,8387 ^b
ІМТ (кг/м ²) (СВ)	29,6 (4,9)	29,2 (5,5)	0,7234 ^b
ЦД (%)	18 (56,3)	37 (31,9)	0,0116 ^c
Наявність в анамнезі			
Куріння (%)	20 (62,5)	64 (54,2)	0,4036 ^c
Зловживання алкоголем (%)	3 (9,4)	9 (7,8)	0,7226 ^a
Хронічний панкреатит (%)	2 (6,7)	1 (0,9)	0,1060 ^a
Кістозне ураження ПЗ (%)	4 (13,3)	6 (5,1)	0,3891 ^a
Будь-який тип раку (%)	11 (34,3)	47 (40,2)	0,5513 ^c
Сімейний анамнез раку ПЗ (%)	4 (12,9)	7 (6,0)	0,2430 ^a
Сироваткові ліпіди на момент візуалізації	Випадки (n=14)	Контроль (n=38)	Значення p
Загальний холестерин (мг/дл), медіана (IQR)	151,5 (126,3–289,5)	162,0 (126,3–189,5)	0,5705 ^d
Ліпопротеїди низької щільності (мг/дл), медіана (IQR)	97 (63,3–133,3)	75,8 (61–107,0)	0,2582 ^d
Ліпопротеїди високої щільності (мг/дл), медіана (IQR)	39 (36,0–49)	49 (40,8–60,3)	0,0245 ^d
Тригліцериди (мг/дл), медіана (IQR)	144 (115,5–184)	127 (89,3–154,0)	0,15 ^d

^aТочний критерій Фішера

^bКритерій Стьюдента

^cКритерій χ^2

^dКритерій Манна – Уїтні – Уїлкоксона

Сімейний анамнез раку ПЗ визначається як один або кілька родичів першого ступеня спорідненості з раком ПЗ

Стеатоз ПЗ на КТ як рання ознака ПАПЗ

Стеатоз ПЗ на КТ був виявлений в 71,9% і 45,3% випадків переддіагностичної ПАПЗ і контрольної групи відповідно ($p=0,0094$). Стеатоз ПЗ був пов'язаний з ПАПЗ у переддіагностичній фазі (ВШ 3,09, 95% ДІ 1,3–7,2). Значні відмінності між випадками і контрольною групою були виявлені для

всіх показників стеатозу ПЗ, і результати показані в таблиці 2. Відмінності були найбільш чітко продемонстровані в підгрупі випадків, у яких проводилася КТ-візуалізація менше ніж за 6 місяців до встановлення діагнозу ПАПЗ. ІМТ пацієнтів цієї підгрупи становив $30,1 \text{ кг/м}^2$ (4,8), а контрольної — $28,9 \text{ кг/м}^2$ (5,0) ($p=0,48$). У підгрупі, що пройшла попередню візуалізацію за >6 місяців до встановлення діагнозу, ІМТ становив $29,3 \text{ кг/м}^2$ (5,2) для випадків і $29,5 \text{ кг/м}^2$ (5,9) для контролю ($p=0,91$).

Результати багатофакторного аналізу наведені в таблиці 3. Стеатоз ПЗ був незалежно пов'язаний з ПАПЗ (скориговане ВШ 2,7, 95% ДІ 1,06–6,85). В однофакторному аналізі тільки показники ЦД і стеатозу ПЗ були вірогідно пов'язані з можливим діагнозом ПАПЗ. Щоб уникнути ризику надмірного зіставлення, у логістичну регресію включалося не більше трьох змінних-предикторів [17]. ІМТ був обраний як третій предиктор, беручи до уваги його сильну кореляцію зі стеатозом ПЗ. Багатофакторний аналіз включав 29 випадків і 105 контролів, оскільки в деяких випадках інформація про ІМТ і статус ЦД була відсутня.

Ослаблення злорякисної й доброякисної частини ПЗ

Відношення P/S було трохи вищим у тій частині ПЗ, де пізніше було діагностовано злорякисне ураження, порівняно зі «здоровими» частинами ПЗ, але ці результати були мінімальними і незначними (табл. 4).

Обговорення

Це дослідження демонструє, що стеатоз ПЗ на КТ незалежно пов'язаний з ПАПЗ, коли захворювання все ще знаходиться в переддіагностичній фазі (скориговане ВШ 2,7, 95% ДІ 1,06–6,85). Отже, стеатоз ПЗ може бути раннім візуалізаційним біомаркером ПАПЗ до безпосередньої появи пухлини.

Зв'язок був найбільш чітко продемонстрований у підгрупі випадків, у яких візуалізація проводилася менше ніж за 6 місяців після встановлення діагнозу, і хоча така ж тенденція спостерігалася в групі, у якій візуалізація проводилася більше ніж за 6 місяців до встановлення діагнозу, але вона не була значущою. Ця невірогідність частково може бути пояснена невеликим розміром вибірки і відносно значною поширеністю стеатозу ПЗ у контрольних пацієнтів цієї підгрупи (50,0%). В інших дослідженнях, які вивчали стеатоз ПЗ на КТ при різних доброякисних захворюваннях, стеатоз ПЗ був виявлений у 30–51% пацієнтів, що є зіставним із результатами в нашій контрольній групі і значно нижче, ніж у нашій переддіагностичній популяції ПАПЗ [9]. У цьому дослідженні ІМТ в обох випадках і в контрольній групі був майже в діапазоні ожиріння і, можливо, сприяв значній поширеності стеатозу ПЗ. ІМТ в обох випадках і в контрольній групі в цьому дослідженні був аналогічний середньому ІМТ у США [28].

Як зазначалося раніше, як ПАПЗ, так і стеатоз ПЗ позитивно пов'язані зі старінням, ожирінням і ЦД [4, 10, 15, 21, 22, 25]. Знання про точну роль стеатозу в розвитку ПАПЗ відсутні. Передбачається, що стеатоз ПЗ є наслідком ПАПЗ — загибелі ацинарних клітин і заміщення жировою тканиною через

обструкцію протоковою пухлиною — або відіграє незалежну роль в онкогенезі ПАПЗ. Маючи це на увазі, V. Rebours et al. досліджували 110 зразків ПЗ, резецованої з приводу невеликих доброякисних нейроендокринних пухлин [19]. PanIN була виявлена більше ніж у половині зразків (65%), що було тісно пов'язано з жировою інфільтрацією ПЗ, особливо інтралобулярною, і не залежало від віку або наявності ЦД (ВШ 17,9, 95% ДІ 4,9–88,1). Було виявлено, що ожиріння, об'єм підшкірного і вісцерального жиру значно корелювали з наявністю стеатозу ПЗ і PanIN. Жирова інфільтрація ПЗ була виявлена не тільки навколо PanIN, але і у всьому зразку ПЗ, що дозволяє припустити, що стеатоз ПЗ передував виникненню PanIN. Крім того, стеатоз ПЗ може не тільки виступати як фактор ризику розвитку ПАПЗ, але також збільшує поширення пухлини лімфатичним шляхом і летальність від ПАПЗ [12, 13].

У раніше проведеному гістологічному дослідженні «випадок — контроль» була продемонстрована підвищена інфільтрація адипоцитами в зразках ПЗ у пацієнтів з ПАПЗ порівняно з контролем, незалежно від таких факторів, як ЦД і ожиріння [5]. Дослідження не могло пояснити, чи була викликана жирова інфільтрація обструкцією протоки ПЗ або накопиченням жиру, викликаним ожирінням і метаболічним синдромом. Результати нашого дослідження показують, що стеатоз ПЗ на КТ вже наявний від декількох місяців до декількох років до встановлення діагнозу, що дозволяє припустити, що стеатоз ПЗ при ПАПЗ виникає раніше або до початку злорякисного новоутворення, підтверджуючи раніше обговорювані результати V. Rebours et al. Це ж дослідження показало, що площа і вираженість жирової інфільтрації були пов'язані з локалізацією ракового ураження — зв'язок, який ми не змогли підтвердити в нашій невеликій вибірці (табл. 4) [5]. Попередні дослідження показали, що співвідношення P/S і різниця ослаблення P–S тісно пов'язані з патологічною жировою інфільтрацією, виявленою в ПЗ [2, 8, 14]. Y. Fukuda et al. розраховували порогове значення для $P/S < 0,70$ з високою надійністю прогнозу стеатозу ПЗ, тому це значення використовувалося в цьому дослідженні [2]. У їх дослідженні при використанні цього порогового значення була виявлена чутливість і специфічність 79% для патологічного стеатозу ПЗ, але для підтвердження цих результатів необхідні додаткові дослідження. Вони також продемонстрували, що P/S було низьким незалежно від стадії ПАПЗ, що вказує на те, що стеатоз вже наявний на ранніх стадіях діагностики ПАПЗ. Тільки в одному дослідженні раніше повідомлялося про кореляції між ПАПЗ і стеатозом ПЗ на КТ на момент встановлення діагнозу ПАПЗ [2]. Порівнянне ВШ для стеатозу ПЗ було виявлено у пацієнтів з ПАПЗ до операції порівняно з контрольною групою (ВШ 3,4, 95% ДІ 1,8–6,7). Проте наше дослідження припускає, що стеатоз ПЗ на КТ виявляється у більшості пацієнтів вже за 3 роки до встановлення діагнозу ПАПЗ і що поширеність значно вища, ніж у контрольній групі, порівнянній за віком і статтю.

Таблиця 2. Показники стеатозу ПЗ при КТ у випадках порівняно з контролем

Показники	Випадки (n=32)	Контроль (117)	ВШ (95% ДІ)	Значення p
P/S <0,70	23 (71,9%)	53 (45,3%)	3,09 (1,32–7,24)	0,0094 ^a
≤6 місяців до діагностики	11 (78,6%)	18 (38,3%)	5,91 (1,45–24,9)	0,0081 ^a
>6 місяців до діагностики	12 (66,7%)	35 (50,0%)	2,00 (0,67–5,93)	0,2061 ^a
P/S, медіана (IQR)	0,61 (0,34)	0,73 (0,50)	—	0,0628 ^b
≤6 місяців до діагностики	0,55 (0,29)	0,76 (0,48)	—	0,0388 ^b
>6 місяців до діагностики	0,65 (0,40)	0,69 (0,55)	—	0,4786 ^b
P–S, медіана (IQR)	–19,1 (13,2)	–12,3 (22,4)	—	0,0307 ^b
≤6 місяців до діагностики	–21,2 (9,4)	–11,0 (19,9)	—	0,0372 ^b
>6 місяців до діагностики	–12,9 (25,1)	–15,9 (19,5)	—	0,2530 ^b

^aКритерій χ^2 ;^bКритерій Манна – Уїтні – Уїлкоксона.

Стеатоз ПЗ на КТ визначається як відношення ПЗ до селезінки менше ніж 0,70.

Таблиця 3. Предиктори ПАПЗ в однофакторному і багатофакторному аналізі

Предиктори	Однофакторний аналіз			Багатофакторний аналіз		
	ВШ	95% ДІ	Значення p	Скориговане ВШ	95% ДІ	Значення p
ЦД	3,19	1,36–7,44	0,0060	3,29	1,30–8,33	0,0119
Стеатоз ПЗ	2,74	1,14–6,58	0,0210	2,70	1,06–6,85	0,0369
ІМТ >25 кг/м ²	1,06	0,35–3,14	0,9152	0,48	0,14–1,68	0,2519

Стеатоз ПЗ визначається як відношення ПЗ до селезінки менше ніж 0,70.

Таблиця 4. P/S співвідношення у раковій частині порівняно з доброякісною частиною ПЗ

Локалізація новоутворення ПЗ при встановленні діагнозу	P/S у раковій частині Медіана (IQR)	P/S у нераковій частині Медіана (IQR)	Медіана (IQR) різниці P/S співвідношення у раковій частині порівняно з доброякісною частиною	Значення p
Головка (n=18)	0,63 (0,37)	0,63 (0,43)	0,04 (0,39)	0,52 ¹
Тіло (n=7)	0,69 (0,35)	0,68 (0,35)	0,10 (0,13)	0,27 ¹
Хвіст (n=5)	0,52 (0,70)	0,24 (0,88)	0,08 (0,43)	0,63 ¹

¹Знаковий ранговий критерій Уїлкоксона.

Наше дослідження було обмежене з кількох причин. Ми провели одноцентрове ретроспективне дослідження за типом «випадок – контроль» з обмеженим розміром вибірки і участю одного рентгенолога, який оцінював усі КТ-зображення. У майбутніх дослідженнях слід зосередити увагу на проспективній оцінці і подальшому спостереженні за пацієнтами зі стеатозом ПЗ, щоб підтвердити наші результати і об'єктивізувати перебіг стеатозу ПЗ у процесі прогресування до ПАПЗ. Ще одним потенційним обмеженням нашого дослідження був високий ІМТ серед пацієнтів і в контрольній групі, що може зробити результати менш поширюваними на популяцію з нормальним ІМТ. Крім того, стеатоз ПЗ був

кількісно оцінений з використанням КТ-ослаблення, і патологічна кореляція жирової інфільтрації була неможлива, беручи до уваги ретроспективний дизайн дослідження. До того ж, вимірювання стеатозу ПЗ за допомогою КТ не робить різниці між інтралобулярною й екстралобулярною жировою інфільтрацією і не є біопсією (золотим стандартом). Чутливість і специфічність не є 100% при використанні цього методу, тому результати потрібно інтерпретувати з обережністю. Однак вимірювання об'єму жиру ПЗ *in vivo* утруднене, оскільки біопсія пов'язана з ризиком ускладнень, а точкова біопсія навряд чи буде репрезентативною для оцінки загального вмісту жиру в ПЗ. Інші методи візуалізації,

такі як магнітно-резонансна спектроскопія або ітеративна декомпозиція з ехо-асиметрією і оцінкою найменших квадратів (IDEAL) МРТ, можуть бути кращі, ніж КТ, для оцінки жиру ПЗ без впливу радіації, але ці методи можуть бути недоступні для широкого кола осіб [6, 11].

На закінчення, стеатоз ПЗ, виміряний на КТ, незалежно пов'язаний з ПАПЗ за період до трьох років до встановлення клінічного діагнозу у пацієнтів з надмірною масою тіла. Виявлення особливостей візуалізації при переддіагностичній ПАПЗ має

першорядне значення для підвищення раннього виявлення і виживання. Оскільки скринінг на ПАПЗ рекомендується тільки для осіб з високим ризиком, ця нова функція візуалізації потенційно може бути використана для стратифікації ризику ПАПЗ в осіб, які вже проходять скринінг на ПАПЗ, після підтвердження цих результатів у додаткових дослідженнях.

Переклад канд. мед. наук Л. О. Ярошенко
Редагування проф. Н. Б. Губергіц

Література:

- Amin M. B., Edge S. B., Greene F. L., et al. editors. AJCC Cancer Staging Manual. 8th edition. Switzerland: Springer, 2017.
- Fukuda Y., Yamada D., Eguchi H., Hata T., Iwagami Y., Noda T., et al. CT Density in the Pancreas is a Promising Imaging Predictor for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2017. Vol. 24. P. 2762–2769.
- GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2019. Vol. 4. P. 934–947.
- Gumbs A. A., Bessler M., Milone L., Schrope B., Chabot J. Contribution of obesity to pancreatic carcinogenesis. *Surg. Obes. Relat. Dis*. 2008. Vol. 4. P. 186–193.
- Hori M., Takahashi M., Hiraoka N., Yamaji T., Mutoh M., Ishigamori R., et al. Association of pancreatic fatty infiltration with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clinical and translational gastroenterology*. 2014. Vol. 5. P. e53.
- Hu H. H., Kim H. W., Nayak K. S., Goran M. I. Comparison of fat-water MRI and single-voxel MRS in the assessment of hepatic and pancreatic fat fractions in humans. *Obesity (Silver Spring)*. 2010. Vol. 18. P. 841–847.
- Illuminate S. Illuminate Insight™. Overland Park, Kansas. 2020. URL: <https://goilluminate.com/solution/insight/>.
- Kim S. Y., Kim H., Cho J. Y., Lim S., Cha K., Lee K. H., et al. Quantitative assessment of pancreatic fat by using unenhanced CT: pathologic correlation and clinical implications. *Radiology*. 2014. Vol. 271. P. 104–112.
- Koc U., Taydas O. Investigation of the relationship between fatty pancreas and cholecystectomy using noncontrast computed tomography. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*. 2019. Vol. 50. P. 220–226.
- Larsson S. C., Orsini N., Wolk A. Body mass index and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Int. J. Cancer*. 2007. Vol. 120. P. 1993–1998.
- Lee J. S., Kim S. H., Jun D. W., Han J. H., Jang E. C., Park J. Y., et al. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J. Gastroenterol*. 2009. Vol. 15. P. 1869–1875.
- Mathur A., Hernandez J., Shaheen F., Shroff M., Dahal S., Morton C., et al. Preoperative computed tomography measurements of pancreatic steatosis and visceral fat: prognostic markers for dissemination and lethality of pancreatic adenocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2011. Vol. 13. P. 404–410.
- Mathur A., Zyromski N. J., Pitt H. A., Al-Azzawi H., Walker J. J., Saxena R., et al. Pancreatic steatosis promotes dissemination and lethality of pancreatic cancer. *J. Am. Coll. Surg*. 2009. Vol. 208. P. 989–994.
- Navina S., Acharya C., DeLany J. P., Orlichenko L. S., Baty C. J., Shiva S. S., et al. Lipotoxicity causes multisystem organ failure and exacerbates acute pancreatitis in obesity. *Sci. Transl. Med*. 2011. Vol. 3. P. 107–110.
- Olsen T. S. Lipomatosis of the pancreas in autopsy material and its relation to age and overweight. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. A*. 1978. Vol. 86a. P. 367–373.
- Pang Y., Holmes M. V., Chen Z., Kartsonaki C. A review of lifestyle, metabolic risk factors, and blood-based biomarkers for early diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2019. Vol. 34. P. 330–345.
- Peduzzi P., Concato J., Kemper E., Holford T. R., Feinstein A. R. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J. Clin. Epidemiol*. 1996. Vol. 49. P. 1373–1379.
- Pinnick K. E., Collins S. C., Londos C., Gauguier D., Clark A., Fielding B. A. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. *Obesity (Silver Spring)*. 2008. Vol. 16. P. 522–530.
- Rebours V., Gaujoux S., d'Assignies G., Sauvanet A., Ruzsiewicz P., Levy P., et al. Obesity and fatty pancreatic infiltration are risk factors for pancreatic precancerous lesions (PanIN). *Clinical Cancer Research*. 2015. Vol. 21. P. 3522–3528.
- Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2020. Vol. 70. P. 7–30.
- Smits M. M., van Geenen E. J. M. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2011. Vol. 8. P. 169–177.
- Stamm B. H. Incidence and diagnostic significance of minor pathologic changes in the adult pancreas at autopsy: a systematic study of 112 autopsies in

- patients without known pancreatic disease. *Hum. Pathol.* 1984. Vol. 15. P. 677–683.
23. Tomita Y., Azuma K., Nonaka Y., Kamada Y., Tomoe-da M., Kishida M., et al. Pancreatic fatty degeneration and fibrosis as predisposing factors for the development of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas.* 2014. Vol. 43. P. 1032–1041.
 24. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for pancreatic cancer: recommendation statement. *Am. Fam. Physician.* 2019. Vol. 100.
 25. van Geenen E. J., Smits M. M., Schreuder T. C., van der Peet D. L., Bloemena E., Mulder C. J. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease. *Pancreas.* 2010. Vol. 39. P. 1185–1190.
 26. Wang H., Maitra A., Wang H. Obesity, intrapancreatic fatty infiltration, and pancreatic cancer. *Clinical Cancer Research.* 2015. Vol. 21. P. 3369–3371.
 27. Watanabe S., Abe K., Anbo Y., Katoh H. Changes in the mouse exocrine pancreas after pancreatic duct ligation: a qualitative and quantitative histological study. *Arch. Histol. Cytol.* 1995. Vol. 58. P. 365–374.
 28. World Health Organization (WHO). Global Health Observatory. 2017. URL: https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_obesity/bmi_trends_adults/en/.

УДК 616.37-006.6-073.756.8-02 : 616.37-003.826] : 616-056.52-07
doi: 10.33149/vkr.2021.03.05

UA **Стеатоз підшлункової залози на комп'ютерній томограмі — рання прогностична ознака раку підшлункової залози: попереднє дослідження пацієнтів із надмірною масою тіла**

S. A. Hoogenboom^{1,3}, C. W. Bolan², A. Chuprin², M. T. Raimondo¹, J. E. van Hooft⁴, M. B. Wallace¹, M. Raimondo⁴

¹Відділення гастроентерології та гепатології, клініка Мейо, Джексонвілл, Флорида, США

²Відділення радіології, клініка Мейо, Джексонвілл, Флорида, США

³Відділення гастроентерології та гепатології, Медичний центр Амстердамського університету, Центр гастроентерології, ендокринології та метаболізму, Нідерланди

⁴Відділення гастроентерології та гепатології, Медичний центр Лейденського університету, Нідерланди

Стаття опублікована у журналі *Pancreatology*. 2021. Vol. 21, No 2. P. 428–433.

Ключові слова: стеатоз підшлункової залози, візуальний біомаркер, ожиріння, протокова аденокарцинома підшлункової залози, комп'ютерна томографія

Вступ. Поширеність протокової аденокарциноми підшлункової залози (ПАПЗ) зростає, що обумовлено такими факторами, як старіння населення і зростаюча поширеність ожиріння та цукрового діабету. Для поліпшення виживаності при ПАПЗ життєво важлива рання діагностика. Останнім часом підвищився інтерес до стеатозу підшлункової залози (ПЗ) як фактору ризику розвитку ПАПЗ. Це дослідження було спрямоване на вивчення того, чи є стеатоз ПЗ, виявлений за допомогою комп'ютерної томографії (КТ), ранньою ознакою візуалізації у пацієнтів з ПАПЗ.

Методи. Було проведено ретроспективне дослідження за типом «випадок-контроль». Пацієнтам з діагнозом ПАПЗ (2010–2016 рр.) була виконана неконтрастна КТ черевної порожнини за 1 місяць – 3 роки до встановлення діагнозу. Випадки були зіставлені у спів-

відношенні 1:4 з контролем на основі віку, статі та дати візуалізації. КТ-зображення без контрастування оцінювалися на предмет стеатозу ПЗ (відношення ПЗ до селезінки в одиницях Хаунсфілда <0,70) «засліпленим» методом, і результати порівнювалися між хворими та контрольною групою.

Результати. Усього в дослідження були включені 32 хворих і 117 контрольних випадків з таким самим індексом маси тіла (29,6 кг/м² і 29,2 кг/м² відповідно, $p=0,723$). Стеатоз ПЗ був наявний у 71,9% випадків у хворих в порівнянні з 45,3% у групі контролю (відношення шансів (ВШ) 3,09 (1,32–7,24), $p=0,009$). З поправкою на індекс маси тіла і цукровий діабет стеатоз ПЗ на КТ був значущим незалежним чинником ризику для ПАПЗ (скориговане ВШ 2,70 (1,14–6,58), $p=0,037$).

Висновок. Стеатоз ПЗ, виявлений на КТ, незалежно пов'язаний з ПАПЗ за три роки до встановлення клінічного діагнозу у пацієнтів з надмірною масою тіла. Якщо ці дані підтвердяться, дана нова функція візуалізації може бути використана для виявлення осіб з високим ризиком і для стратифікації ризику ПАПЗ у осіб, що вже проходять скринінг ПАПЗ.

УДК 616.37-006.6-073.756.8-02 : 616.37-003.826] : 616-056.52-07
doi: 10.33149/vkr.2021.03.05

RU **Стеатоз поджелудочной железы на компьютерной томограмме — ранний прогностический признак рака поджелудочной железы: предварительное исследование пациентов с избыточной массой тела**

S. A. Hoogenboom^{1,3}, C. W. Bolan², A. Chuprin², M. T. Raimondo¹, J. E. van Hooft⁴, M. B. Wallace¹, M. Raimondo⁴

¹Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, клиника Мэйо, Джексонвилл, Флорида, США

²Отделение радиологии, клиника Мэйо, Джексонвилл, Флорида, США

³Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, Медицинский центр Амстердамского университета, Центр гастроэнтерологии, эндокринологии и метаболизма, Нидерланды

⁴Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, Медицинский центр Лейденского университета, Нидерланды

Статья опубликована в журнале *Pancreatology*. 2021. Vol. 21, No 2. P. 428–433.

Ключевые слова: стеатоз поджелудочной железы, визуальный биомаркер, ожирение, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, компьютерная томография

Введение. Распространенность протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (ПАПЖ) растет, что обусловлено такими факторами, как старение населения и растущая распространенность ожирения и сахарного диабета. Для улучшения выживаемости при ПАПЖ жизненно важна ранняя диагностика. В последнее время повысился интерес к стеатозу поджелудочной железы (ПЖ) как фактору риска развития ПАПЖ. Настоящее исследование было направлено на изучение того, является ли стеатоз ПЖ, выявленный при компьютерной томографии (КТ), ранним признаком визуализации у пациентов с ПАПЖ.

Методы. Было проведено ретроспективное исследование по типу «случай-контроль». Пациентам с диагнозом ПАПЖ (2010–2016 гг.) была выполнена неконтрастная КТ брюшной полости за 1 месяц – 3 года до установления диагноза. Случаи были сопоставлены в соотношении 1:4 с контролем на основе возраста, пола и даты визуализации. КТ-изображения без контрастирования оценивались на предмет стеатоза ПЖ (отношение ПЖ к селезенке в единицах Хаунсфилда <0,70) «ослепленным» методом, и результаты сравнивались между больными и контрольной группой.

Результаты. Всего в исследование были включены 32 больных и 117 контрольных случаев с сопоставимым индексом массы тела (29,6 кг/м² и 29,2 кг/м² соответственно, $p=0,723$). Стеатоз ПЖ присутствовал в 71,9% случаев у больных по сравнению с 45,3% в группе контроля (отношение шансов (ОШ) 3,09 (1,32–7,24), $p=0,009$). С поправкой на индекс массы тела и сахарный диабет стеатоз ПЖ на КТ являлся значимым независимым фактором риска для ПАПЖ (скорректированное ОШ 2,70 (1,14–6,58), $p=0,037$).

Вывод. Стеатоз ПЖ, выявленный на КТ, независимо связан с ПАПЖ за три года до установления клинического диагноза у пациентов с избыточной массой тела. Если эти данные подтвердятся, данная новая функция визуализации может быть использована для выявления лиц с высоким риском и для стратификации риска ПАПЖ у лиц, уже проходящих скрининг ПАПЖ.

EN Pancreatic steatosis on computed tomography is an early imaging feature of pre-diagnostic pancreatic cancer: a preliminary study in overweight patients

S. A. Hoogenboom^{1,3}, C. W. Bolan², A. Chuprin², M. T. Raimondo¹, J. E. van Hooft⁴, M. B. Wallace¹, M. Raimondo¹

¹Department of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA

²Department of Radiology, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA

³Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam Gastroenterology Endocrinology Metabolism, Amsterdam UMC, Amsterdam, Netherlands

⁴Department of Gastroenterology and Hepatology, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands

Pancreatology. 2021. Vol. 21, No 2. P. 428–433.

Key words: pancreatic steatosis, imaging biomarker, obesity, pancreatic ductal adenocarcinoma, computed tomography

Background. The prevalence of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is on the rise, driven by factors such as aging and an increasing prevalence of obesity and diabetes mellitus. To improve the poor survival rate of PDAC, early detection is vital. Recently, pancreatic steatosis has gained novel interest as a risk factor for PDAC. This study aimed to investigate if pancreatic steatosis on computed tomography (CT) is an early imaging feature in patients with pre-diagnostic PDAC.

Methods. A retrospective case-control study was performed. Patients diagnosed with PDAC (2010–2016) were reviewed for abdominal non-contrast CT-imaging 1 month – 3 years prior to their diagnosis. Cases were matched 1:4 with controls based on age, gender and imaging date. Unenhanced CT-images were evaluated for pancreatic steatosis (pancreas-to-spleen ratio in Hounsfield Units <0.70) by a blinded radiologist and results were compared between cases and controls.

Results. In total, 32 cases and 117 controls were included in the study with a comparable BMI (29.6 and 29.2 respectively, $p=0.723$). Pancreatic steatosis was present in 71.9% of cases compared to 45.3% of controls (odds ratio (OR) 3.09 (1.32–7.24), $p=0.009$). Adjusted for BMI and diabetes mellitus, pancreatic steatosis on CT remained a significant independent risk factor for PDAC (adjusted OR 2.70 (1.14–6.58), $p=0.037$).

Conclusion. Pancreatic steatosis measured on CT is independently associated with PDAC up to three years before the clinical diagnosis in overweight patients. If these data are confirmed, this novel imaging feature may be used to identify high-risk individuals and to stratify the risk of PDAC in individuals that already undergo PDAC screening.

Чужий серед своїх, або Як діагностувати автоімунний поліендокринний синдром

Н. Б. Губерґріц¹, Н. В. Бєляєва¹, Т. Л. Можина²

¹Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

²Центр здорового серця, Харків, Україна

*Удача прокинеться — побачиш, що чужі стали
родичами і братами. Але якщо удача засне,
то родичі і брати стануть чужими.*

Мухаммед Хусейн Шахріяр,
іранський поет

Ключові слова: автоімунний поліендокринний синдром, синдром Шмідта, автоімунний тиреоїдит, хвороба Аддісона, цукровий діабет, AIRE, головний комплекс гістосумісності, аутоантитіла

Багато із нас переконані, що сім'я — це святе, а брати і сестри повинні бути задушевними друзями, які допоможуть один одному в будь-якій непростій життєвій ситуації. Але іноді трапляється так, що найближчі люди стають затятими ворогами, які знищують будь-який натяк на теплі взаємини. Подібна ситуація іноді відбувається всередині організму, коли клітини, будучи істинними «родичами і братами», перетворюються на абсолютно чужих, непримиренних супротивників, які докладають усіх можливих зусиль, щоб знищити «ворога». Так алєгорично можна описати порушення процесів імунної толерантності, що лежать в основі виникнення автоімунних поліендокринних синдромів (АПС).

У цій статті ми наводимо клінічний випадок, який демонструє один із АПС — синдром Шмідта в поєднанні зі спадковим панкреатитом, а також наводимо огляд літератури, що розкриває сучасні дані про механізми виникнення, діагностику та лікування АПС.

Клінічний випадок

Скарги

На початку 2009 р. у гастроентерологічне відділення Донецького обласного клінічного територіального медичного об'єднання (ДОКТМО) надійшла пацієнтка В., 43 років, інвалід 2-ї групи (за загальним захворюванням), яка висувала скарги на болі в лівому підребер'ї, що виникають через 20–30 хвилин після прийому будь-якої їжі. Зрідка пацієнтку турбували болі в животі за типом «лівого напівпояса», нудота, здуття живота, загальна слабкість, швидка стомлюваність, похолодання кінцівок, відчуття тяжкості в ногах, епізоди прискореного серцебиття. Випорожнення 1–2 рази на

добу, з періодичним чергуванням запорів і проносів, а також кашкоподібних випорожнень із залишками неперетравленої їжі. Температура тіла в межах норми. Апетит збережений. Схудла на 5–6 кг за останні 3 місяці.

Анамнез захворювання

Вважає себе хворою з 8 років, коли на тлі загального благополуччя раптово з'явилися напади болю в епігастрії; встановлений діагноз гострого гастриту. У 18 років діагностовано хронічний холецистит, а надалі — холецистопанкреатит, з приводу якого до 25 років пацієнтка періодично (2–3 рази на рік) лікувалася за місцем проживання з тимчасовим поліпшенням. Після пологів (у 1988 р.) частота та інтенсивність загострень зменшилися.

У 2001 р. пацієнтку почав турбувати сухий кашель, відчуття здавлення в ділянці шиї, відчуття нестачі повітря, слабкість, пітливість, підвищена стомлюваність. Під час лабораторно-інструментального обстеження виявлено підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) до 7,4 мкМО/мл (норма 0,3–4,2 мкМО/мл), при ультразвуковому дослідженні (УЗД) виявлено збільшення щитоподібної залози з наявністю вузла в правій частці до 1,2 см. Встановлено діагноз: одновузловий зоб II ступеня, гіпотиреоз середньої тяжкості, декомпенсація. Призначено L-тироксин у дозі 50 мкг на добу. Під час подальшого щорічного УЗД щитоподібної залози відмічено збільшення вузла в розмірах: з 1,2 до 2,7 см у 2009 р. (див. нижче).

У 2003 р. після емоційного стресу пацієнтка звернула увагу на потемніння шкірних покривів, ареоли сосків. Тоді ж посилилася загальна слабкість, стали

турбувати запаморочення, зниження артеріального тиску до 90/60 мм рт. ст. При обстеженні вміст кортизолу в крові відповідав нормативним значенням — 245 нмоль/л (при референтних значеннях 150–606 нмоль/л), але, незважаючи на це, за місцем проживання встановлений діагноз надниркової недостатності (клінічно). Призначена глюкокортикостероїдна терапія з використанням преднізолону в дозі 7,5 мг на добу. Надалі корекція дози препарату не проводилася, стан хворої прогресивно погіршувалася, зростали слабкість і стомлюваність.

У 2005 р. вперше зафіксовано зниження рівня кортизолу до 103 нмоль/л (при нормі 150–606 нмоль/л). Одночасно при контрольному УЗД щитоподібної залози виявлені множинні вузли в обох частках, а також значне збільшення вмісту антитіл до тиреопероксидази — 856,5 МО/мл (при нормі до 30,0 МО/мл); рівень ТТГ становив 5,3 мкМО/мл (норма 0,2–3,4 мкМО/мл) на тлі прийому 50 мкг L-тироксину на добу. Встановлено діагноз: аутоімунний тиреоїдит (АІТ), вузлова форма, гіпотиреоз середньої тяжкості, декомпенсація; хронічна надниркова недостатність, середньої тяжкості. Призначена терапія: L-тироксин 75 мкг на добу, Медрол 4 мг (по 1 таблетці) 2 рази на добу.

У 2006 р. виявлено цукровий діабет (ЦД) 2-го типу (рівень глікемії — 10–12 ммоль/л), для корекції якого призначений Діабетон MR 60 в дозі 2 таблетки на добу. У цьому ж році ендокринологом був встановлений діагноз: синдром Шмідта: хронічна надниркова недостатність, середнього ступеня тяжкості, субкомпенсація; АІТ, вузлова форма, з явищами гіпотиреозу, середньої тяжкості, субкомпенсація; ЦД 2-го типу, середньої тяжкості, субкомпенсація. Пацієнтці рекомендовано продовжувати прийом Медролу по 4 мг 2 рази на добу, а також омепразол 20 мг по 1 капсулі 1 раз на добу, Еутирокс 75 мкг 1 раз на добу, Фезам по 1 таблетці 3 рази на добу, Кальцій-Д3 Нікомед по 1 таблетці 1 раз на добу, Кратал по 1 таблетці 2 рази на добу, Енелбін 100 ретард по 1 таблетці 2 рази на добу. Однак через кілька місяців відзначена декомпенсація ЦД на тлі прийому глюкокортикостероїдів (рівень глікемії — 14–16 ммоль/л). У зв'язку з цим призначена інсулінотерапія: Лантус о 8:00 — 4 ОД, о 21:00 — 8 ОД, з подальшою відміною ранкової ін'єкції, Епайдра — 4 ОД 3 рази на добу.

У липні 2008 р. з'явилися тягучі болі в лівому підребер'ї, нудота, чергування запорів і проносів. При УЗД за місцем проживання виявлено кальцинати підшлункової залози (ПЗ). У вересні 2008 р. пацієнтка консультована гастроентерологом ДОКТМО. Після лабораторно-інструментального обстеження встановлений діагноз: хронічний калькульозний панкреатит із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ, наявністю конкрементів у вірсунгіановій протоці, з вірсунгоектазією до 0,8 см. Призначено Креон® 10 000 ОД 3 рази на добу.

У грудні 2008 р. виконана тонкоголкава аспіраційна біопсія вузла правої частки щитоподібної залози. Під час цитологічного дослідження біоптату атипів клітини не виявлені, відзначені ознаки

колоїдної трансформації вузла. У цьому ж році пацієнтка була визнана інвалідом 2-ї групи (за загальним захворюванням).

Анамнез життя

Туберкульоз, тифи, малярію, венеричні захворювання, дизентерію, ВІЛ, гемотрансфузії, вірусні гепатити заперечує. У 1981 р. перенесла апендектомію. В акушерсько-гінекологічному анамнезі звертає на себе увагу переривання двох із чотирьох вагітностей, дві збережені вагітності закінчилися терміновими пологами. Алергологічний анамнез обтяжений — не переносить анальгін. Спадковий анамнез обтяжений за лінією матері щодо раку матки (у бабусі), хронічного панкреатиту (у дядька), хронічного гепатиту і калькульозного панкреатиту (у двоюрідних брата і сестри). Шкідливих звичок не має. Діти пацієнтки не мають значимих проблем зі здоров'ям.

Дані об'єктивного обстеження на момент звернення (2009 р.)

При об'єктивному огляді стан середнього ступеня тяжкості, положення активне, свідомість ясна. Нормостенік, статура за жіночим типом, достатнього харчування. Шкірні покриви злегка пігментовані, гіперпигментація ареол сосків, видимі слизові оболонки — звичайного кольору. На шкірі нижніх кінцівок є поодинокі петехіальні висипання, відзначається гіпотрофія м'язів гомілок, зниження пульсації на судинах стоп. Слідів позалікарняних ін'єкцій немає. Периферичних набряків немає. Периферичні лімфовузли не збільшені. Температура тіла — 36,7 °С. Щитоподібна залоза при пальпації збільшена в розмірах до II ступеня, переважно її права частина, безболісна. Опорно-руховий апарат без видимої патології, активні і пасивні рухи в суглобах збережені в повному обсязі. Грудна клітка циліндричної форми, при пальпації резистентна, безболісна. Перкуторно над усією поверхнею легень ясний легеневиий звук, аускультативно — везикулярне дихання, хрипів немає. При огляді передсердної ділянки патологічної пульсації не виявлено. Пульс — 74 удари за 1 хвилину, задовільних властивостей, ритмічний. Перкуторно границі відносної серцевої тупості — у межах фізіологічної норми. Діяльність серця ритмічна, тони достатньої гучності, систолічний шум в III міжребер'ї біля лівого краю грудини. Частота серцевих скорочень — 74 удари за 1 хвилину. Артеріальний тиск на правій руці відповідає такому на лівій і становить 125/85 мм рт. ст. Язик рожевий, негусто обкладений білим нальотом, вологий. Живіт симетричний, бере активну участь в акті дихання; у правій клубовій ділянці — післяопераційний рубець без ознак запалення. При поверхневій пальпації живіт м'який, безболісний. Відрізки товстої кишки звичайних пальпаторних властивостей, безболісні. При глибокої пальпації відзначається розлита болісність в епігастральній ділянці, проєкції ПЗ. Нижній край печінки знаходиться у краю правої реберної дуги, безболісний. Селезінка не пальпується. Міхурові симптоми і симптоми подразнення очеревини негативні. Симптом Пастернацького негативний з обох боків.

Дані лабораторно-інструментального обстеження на момент звернення (2009 р.)

У контрольному клінічному аналізі крові і сечі всі показники відповідали нормативним значенням. Біохімічний аналіз крові: глюкоза — 11,8 ммоль/л (при нормі 4,4–6,5 ммоль/л), глікозильований гемоглобін — 13,0% (при нормі до 6,0%), кальцій — 2,14 ммоль/л (при нормі 2,20–2,65 ммоль/л), паратгормон 4,8 пмоль/л (при нормі 1,6–6,9 пмоль/л), рівень кортизолу крові — 72 пмоль/л (норма 150–660 пмоль/л), ТТГ — 2,9 мкМО/мл (на тлі прийому L-тироксину 75 мкг на добу). Копрограма: нейтральний жир +. Констатовано зниження рівня фекальної еластази-1 до 50 мкг/г (норма більше ніж 200 мкг/г), що відповідає тяжкій екзокринній недостатності ПЗ.

При проведенні електрокардіографії виявлені початкові ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. При ехокардіографії виявлена додаткова поперечна трабекула в середньому відділі лівого шлуночка, відзначені ознаки мінімальної мітральної недостатності при збереженні розмірів порожнини серця, товщини міокарда. Лікарем функціональної діагностики висловлено припущення про наявність гемодинамічно незначного дефекту міжшлуночкової перегородки внаслідок візуалізації в товщі мембранозної частини цього анатомічного утворення вузького колірною потоку, гіперкінезії лівого шлуночка.

При проведенні УЗД відмічено збільшення правої частки щитоподібної залози: практично весь об'єм цієї частки займає гіперехогенне утворення (вузол) з неоднорідною структурою, розміром до 27 мм в діаметрі, з ознаками періодулярного кровотоку. Констатовано зменшення розмірів ПЗ, витончення її паренхіми, розширення вірсунгіанової протоки до 6–7 мм у діаметрі з наявністю в її просвіті (дистальному і проксимальному відділах) множинних конкрементів 3–5 мм у діаметрі.

Проведена спіральна комп'ютерна томографія (КТ) органів черевної порожнини і заочеревинного простору з пероральним контрастуванням: підтверджено зменшення розмірів ПЗ, наявність множинних звапнінь 0,7–1,8 см у діаметрі в її паренхімі. Змін розмірів наднирників не зафіксовано. Патологічних утворень в оточуючій жировій клітковині, кісткових структурах, а також змін розмірів і будови селезінки, нирок, сечоводів, лімфатичних вузлів не виявлено. Сформульовано такий висновок: кальцифікуючий панкреатит; даних на користь об'ємної і вогнищевої патології надниркових залоз не виявлено (рис. 1).

При проведенні денситометрії виявлені помірні остеопенічні зміни кісткової тканини, формування яких може бути обумовлене ендокринною патологією, хронічним панкреатитом, прийомом стероїдних гормонів; явища системного остеопорозу виключені (рис. 2).

Пацієнтка консультована ендокринологом. Підтверджено діагноз: синдром Шмідта у вигляді комбінації АІТ і хвороби Аддісона в поєднанні з ЦД 2-го типу.

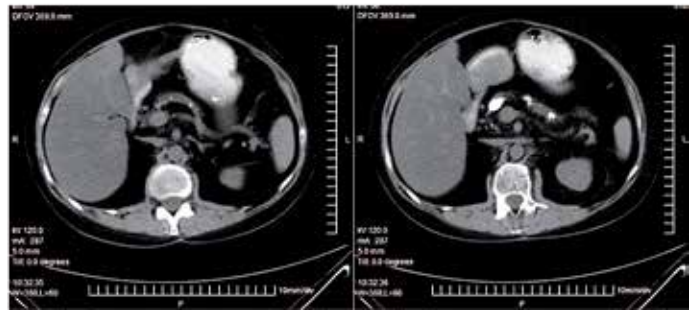
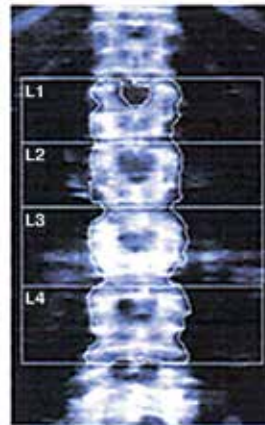


Рис. 1. КТ органів черевної порожнини пацієнтки В., 43 років (власне спостереження). Пояснення у тексті.



DXA Results Summary:

Region	Area (cm ²)	BMC (g)	BMD (g/cm ²)	T-score	Z-score
L1	11,31	9,47	0,838	-0,8	-0,5
L2	13,41	11,48	0,856	-1,6	-1,3
L3	16,20	15,41	0,951	-1,2	-0,9
L4	17,04	14,16	0,831	-2,6	-2,3
Total	57,96	50,52	0,872	-1,6	-1,3

Висновок згідно з класифікацією ВООЗ: остеопенія. Ризик переломів: підвищений

Рис. 2. Результати денситометрії пацієнтки В., 43 років (власне спостереження). Опис у тексті.

Під час огляду суміжних фахівців діагностована далекозорість середнього ступеня з астигматизмом, діабетична ангіопатія сітківки обох очей; підтверджені явища сенсомоторної діабетичної полінейропатії, дисметаболічної енцефалопатії I ступеня, діабетичної ангіопатії судин нижніх кінцівок, ішемії стоп I ступеня.

Пацієнтка оглянута кардіологом, констатована дисметаболічна міокардіодистрофія, недостатність мітрального клапана I ступеня, вроджена вада серця (дефект міжшлуночкової перегородки), серцева недостатність I ступеня зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, фракція викиду 69%, функціональний клас II. Кардіохірург не виявив показань для проведення оперативного лікування і рекомендував повторний огляд через 1 рік.

Також була проведена медико-генетична консультація, під час якої діагностовано спадковий кальцифікуючий панкреатит з автосомно-рецесивним типом успадкування.

На підставі скарг, даних анамнезу захворювання і життя, об'єктивного огляду, результатів лабораторно-інструментального обстеження, консультацій суміжних фахівців сформульований такий заключний діагноз.

Основний: автоімунний поліендокринний синдром 2-го типу — синдром Шмідта (хронічна недостатність надниркових залоз, тяжка форма, стадія декомпенсації; автоімунний тиреоїдит, вузлова форма, гіпотиреоз середньої тяжкості, стадія субкомпенсації). Спадковий кальцифікуючий

обструктивний панкреатит у стадії загострення, з наявністю вірсунгоектазії до 6–7 мм.

Ускладнення: тяжка зовнішньосекреторна недостатність ПЗ; ЦД 2-го типу (на інсуліні), панкреатогенного генезу, середньої тяжкості, субкомпенсація. Діабетична ангіопатія сітківки обох очей. Діабетична ангіопатія судин нижніх кінцівок, ішемія стоп I ступеня. Діабетична полінейропатія із сенсомоторними порушеннями. Дисметаболична енцефалопатія I ступеня. Дисметаболична міокардіодистрофія.

Супутній: недостатність мітрального клапана I ступеня. Вроджена вада серця (дефект міжшлуночкової перегородки), серцева недостатність I ступеня зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, фракція викиду 69%, функціональний клас II. Далекозорість середнього ступеня з астигматизмом.

З метою корекції патологічних проявів пацієнтці рекомендовано раціональне харчування; о 20:00 вводити 16 ОД Лантуса, приймати Новонорм по 2 мг з основними прийомами їжі 3 рази на добу; Медрол 8 мг уранці, 4 мг удень; Кортинефф 0,5 таблетки 1 раз на добу; омепразол 20 мг по 1 капсулі 2 рази на добу; Дуспалатін по 1 капсулі 2 рази на добу; Креон® 50 000 ОД 3 рази на добу з основними прийомами їжі і 25 000 ОД 2 рази на добу під час перекусів; Ріабал по 1 ампулі внутрішньом'язово 2 рази на добу.

На тлі проведеного лікування загальний стан пацієнтки покращився: зменшився абдомінально-больовий синдром, нівельовані слабкість і диспептичні скарги, кал оформлений, без патологічних домішок. Нормалізувалися показники копрограми. Рівень артеріального тиску в межах норми. Рекомендовано обстеження близьких родичів (сестри, брата), дітей пацієнтки, яке, на жаль, не було проведено. З 2011 р. зв'язок з пацієнткою втрачений, тому динаміка її самопочуття, подальші особливості перебігу захворювання нам не відомі.

Огляд літературних даних

Одночасне або поетапне автоімунне ураження декількох ендокринних залоз в одного пацієнта може виявитися проявом АПС. Спектр залоз внутрішньої секреції, що стають органами-мішенями при АПС, досить широкий: порушується імунологічна толерантність до гіпофіза, щитоподібної і паращитоподібної залоз, надниркових залоз, ПЗ, яєчників і яєчок. Природний перебіг будь-якого АПС може супроводжуватися автоімунною неендокринною патологією із залученням до патологічного процесу шкіри і її придатків, шлунка, кишечника, нирок, очей і багатьох інших органів [12, 13, 37, 81].

АПС характеризуються наявністю циркулюючих автоантитіл і лімфоцитарною інфільтрацією

уражених тканин і органів, що в кінцевому підсумку призводить до розвитку поліорганної недостатності. Маніфестація АПС можлива практично в будь-якому віці від періоду новонародженості до глибокої старості, а приєднання нових клінічних ознак відбувається протягом усього життя [12, 13, 37, 81]. Частота виникнення захворювання, спектр клінічних проявів, ймовірність розвитку різної органоспецифічної автоімунної патології значно варіює навіть у членів однієї сім'ї, що, ймовірно, обумовлено комбінацією генетичної схильності і впливом факторів навколишнього середовища [12, 13, 37, 81].

Коротка історична довідка

Перші згадки про АПС можна знайти в роботах Т. Addison, який уперше звернув увагу на наявність у пацієнтів з ідіопатичною наднирковою недостатністю (яка стала згодом відомою як хвороба Аддісона) клінічних проявів інших автоімунних захворювань — перніціозної анемії і вітиліго [4]. Трохи пізніше французькі дослідники Н. Claude і Н. Gourgerot опублікували статтю, у якій описували ймовірні механізми полігландулярної ендокринної недостатності [23]. Слідом за цією роботою М. В. Schmidt демонструє зв'язок між тиреоїдитом і недостатністю кори надниркових залоз [72], а С. J. Carpenter доповнює цей синдром інсулінозалежним ЦД 1-го типу [19]. З плином часу зазначені патології отримали назву синдрому Шміда і синдрому Карпентера відповідно. У 1980 р. М. Neufeld запропонував об'єднати всі відомі ендокринопатії в одну групу — АПС; цей термін існує до сьогодні [54].

Класифікація

Перша класифікація АПС була запропонована в 1980 р. М. Neufeld, який виділив чотири типи АПС залежно від захворювань, що становлять кожний певний тип АПС (табл. 1) [54].

Більш сучасні класифікації АПС передбачають поділ тільки на три типи: АПС 1-го і 2-го типів з додатковим виділенням ІРЕХ-синдрому (синдром імунної дизрегуляції, поліендокринопатії і ентеропатії, зчеплений з Х-хромосомою) (табл. 2) [13, 37].

Поширеність

АПС 1-го типу є рідкісним автосомно-рецесивним захворюванням, обумовленим мутаціями гена автоімунного регулятора (AIRE) [12, 13, 30]. На сьогодні описано 129 різних мутацій гена AIRE у хворих з АПС 1-го типу, які проживають у різних країнах світу [24]. Мутації дещо частіше виявляють у представників деяких генетично ізольованих популяцій, таких як іранські євреї (1:9000) [92], сардинці (1:14 400) [70], фіни (1:25 000) [5], у той час як подібні зміни генотипу у жителів Східної Азії відмічають значно рідше

Таблиця 1. Класифікація АПС (за М. Neufeld, 1980 [54])

АПС 1-го типу	АПС 2-го типу	АПС 3-го типу	АПС 4-го типу
<ul style="list-style-type: none"> Хронічний слизисто-шкірний кандидоз Первинний гіпотиреоз Хвороба Аддісона 	<ul style="list-style-type: none"> Хвороба Аддісона (обов'язковий компонент) АІТ ЦД 1-го типу 	<ul style="list-style-type: none"> АІТ у поєднанні з іншими автоімунними ендокринопатіями, за винятком хвороби Аддісона та/або гіпотиреозу 	<ul style="list-style-type: none"> Комбінація автоімунних захворювань, що не увійшли в інші підгрупи

Таблиця 2. Класифікація й характеристики АПС (за E. S. Husebye et al., 2018 [37])

Характеристика	АПС 1-го типу	АПС 2-го типу	IPEX
Основні клінічні прояви	<ul style="list-style-type: none"> Хронічний слизисто-шкірний кандидоз Хвороба Аддісона Гіпопаратиреоз 	<ul style="list-style-type: none"> Хвороба Аддісона АІТ ЦД 1-го типу 	<ul style="list-style-type: none"> Автоімунна ентеропатія Неонатальний ЦД 1-го типу Екзема
Асоційовані захворювання	Первинна яєчниковка недостатність, АІТ, ЦД 1-го типу, гастрит, ентерит із мальабсорбцією, гепатит, панкреатит, пневмоніт, нефрит, вітиліго, алопеція, дистрофія нігтьових пластинок, гіпоплазія емалі, кератит, ретиніт	Автоімунний гастрит, алопеція, вітиліго, целіакія, первинна яєчниковка недостатність	АІТ, гемолітична анемія, тромбоцитопенія
Вік маніфестації	Молодший шкільний вік, підлітки	Підлітки, дорослі	Діти першого року життя
Поширеність	1:100 000	1:1000	1:1 000 000
Терапія	Гормонозамісна терапія (ГЗТ), проти-грибкові препарати, імуносупресивна терапія при гепатиті, мальабсорбції, нефриті, пневмоніті, кератиті	ГЗТ	ГЗТ, трансплантація кісткового мозку
Ускладнення	Адреналовий і гіпокальціємічний криз, рак порожнини рота й стравоходу	Адреналовий криз, ускладнення ЦД	Інфекції
Гени, тип успадкування	<i>AIRE</i> , автосомно-рецесивний і домінантний	Полігенний: головний комплекс гістосумісності та інші	<i>FOXP3</i> , Х-зчеплений
Імунний фенотип	Автоантитіла до інтерферону α та інтерферону ω , органоспецифічних внутрішньоклітинних білків	Антитіла до 21-гідроксилази, <i>GAD65</i> , антигену острівцевих клітин ПЗ, тиреопероксидази	Антитіла до <i>GAD65</i> , лімфоцитів; еозинофілія, гіперпродукція цитокінів, збільшення кількості IgE

[24]. За приблизними оцінками, захворюваність в Японії становить 1:10 000 000 осіб [71].

Патогенез

Роль мутації *AIRE* в розвитку АПС 1-го типу. Механізми виникнення АПС 1-го типу тісно пов'язані з особливостями функціонування тимуса — органа, у якому відбуваються процеси диференціювання Т-клітин, і змінами гена *AIRE* [12, 13]. Регулятор транскрипції (ген *AIRE*) розташований в регіоні 22q.3 на 21-й хромосомі [18, 37]. Аналіз багатодоменної структури *AIRE* показує, що цей ген належить до групи білків, здатних зв'язуватися з хроматином і регулювати процес транскрипції генів. У будові *AIRE* виділяють кілька значущих регіонів [18, 61]. Якщо починати розглядати його структуру з N-терміналі, то *AIRE* містить домен активації та рекрутування каспаз (CARD), клітинний сигнал внутрішньоядерної локалізації (NLS), SAND-домен, два рослинні гомеодомени (рис. 3) [18, 61]. У середині амінокислотного ланцюжка розташований домен SAND, що містить амінокислотний модуль, який опосередковує зв'язування *AIRE* з фосфатними групами ДНК, хоча, ймовірно, реальна роль SAND полягає в забезпеченні кріплення до гетерогенних білків. Домени CARD, NLS і SAND містять велику кількість залишків лізину, які є сайтами ацетилювання (ключовий момент для правильної

локалізації білків і утворення мультимолекулярних комплексів) [18, 37, 61].

На субклітинному рівні *AIRE* локалізується в дрібних спеклах (компонент ядерцевих організаторів), рівномірно розташованих у нуклеоплазмі. Крім того, він визначається в цитоплазмі різних клітин, де формує білковий каркас, схожий на сітку, утворену проміжними філаментами або мікротрубочками. Гомомеризація в олігомери (димери і тетрамери) є важливою біофізичною властивістю *AIRE*, яка дозволяє зв'язуватися зі специфічними олігонуклеотидними мотивами [18, 37, 61]. Здатність до гомомеризації пов'язують з N-термінальною *AIRE*, що отримала назву завдяки однорідно забарвленому регіону за аналогією з гранулярним білком Sp100. Патологічні варіанти *AIRE* і делеції унеможливають утворення олігомерів і подальшу транскрипцію генів. Крім CARD, який є типовим проапоптотичним білком, бі- або трьохчастковий NLS гарантує вхід і вихід *AIRE* з ядра [18, 61].

На C-терміналі *AIRE* міститься два пальцеві рослинні гомеодомени PHD1 і PHD2, розділені пролін-збагаченим регіоном [61]. Пальці PHD містять велику кількість цистеїну, завдяки якому вони «зчитують» мітки хроматину. На молекулярному рівні протилежні заряди на реципрокних поверхнях полегшують електростатичну взаємодію між PHD1

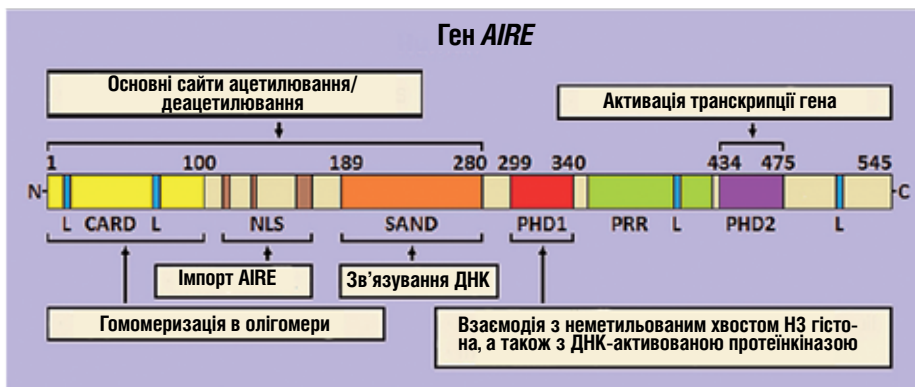


Рис. 3. Схематичне зображення гена *AIRE* (за R. Perniola, 2018 [61]).

На N-терміналі локалізуються домен активзації та рекрутування каспаз (CARD), домен клітинного сигналу внутрішньоядерної локалізації (NLS), SAND-домени. На C-терміналі розташовані два пальцеві рослинні гомеодомени (PHD1 і PHD2), розділені пролін-збагаченим регіоном. L — залишки лейцину.

і H3, а метилювання деяких амінокислотних залишків H3 (в основному Arg2 і Lys4) сприяє їх дисоціації. Незважаючи на структурну подібність з PHD1, PHD2 являє собою позитивно заряджену поверхню, що робить його непридатним для взаємодії з гістонами. Їх структурна цілісність має вирішальне значення в активації транскрипції генів [61].

Імунна толерантність. Існує два основні шляхи формування природної толерантності. Перший забезпечується програмою розвитку лімфоцитів, під час реалізації якої автореактивні клони лімфоцитів елімінуються. Механізми, що забезпечують виконання цієї програми, відповідальні за формування *центральної толерантності*, яка називається так тому, що вона формується в центральних органах адаптивної імунної системи — тимусі і кістковому мозку, де відбувається розвиток T- і B-лімфоцитів [13, 18, 37, 81]. Основна роль у розвитку імунної толерантності відводиться особливій популяції T-клітин — регуляторним T-клітинам (Treg). Treg-клітини подібні хелперним T-клітинам (Th), які беруть участь в імунній відповіді: зазначені різновиди T-клітин несуть специфічний T-клітинний рецептор, здатний зв'язувати конкретний антиген, що сприймається ними як чужорідний, а також CD4-рецептор. На відміну від Th, Treg-клітини на своїй поверхні несуть молекулу CD25 (компонент рецептора інтерлейкіну-2) і білок FOXP3 [13, 18, 37]. При зустрічі з автореактивними клітинами Treg-клітини інактивують їх, пригнічуючи автоімунні реакції проти тканин свого організму. Встановлено, що Treg-клітини не тільки стримують автоімунні реакції, але і допомагають організму протистояти повторному зараженню патогенними мікробами [37].

Другий етап формування імунної толерантності відбувається за допомогою Treg-клітин, які пройшли етап тимічної селекції, і здійснюється вже в периферичних лімфоїдних органах, де відбувається запобігання або обмеження активації автореактивних лімфоцитів, що не були еліміновані механізмами центральної толерантності. Він носить назву *периферичної толерантності*.

Особливості розвитку АПС 1-го типу. Виникнення АПС 1-го типу передбачає порушення процесу центральної толерантності в разі зміни функціонування або відсутності *AIRE*, який експресується переважно в медулярному епітелії тимуса [8] й дещо рідше в периферичних дендритних клітинах [32], ПЗ і надниркових залозах [12]. *AIRE* опосередковує ектопічну експресію безлічі тканинних білків, необхідних для формування T-клітин (рис. 4А). Нонсенс-мутації, які викликають зміну його функції або відсутність самого гена, унеможливають проведення негативного відбору автореактивних тимоцитів, унаслідок чого не утворюються Treg FOXP3+,

що мають здатність пригнічувати автореактивні клітини [12, 48, 51]. У результаті багато автореактивних T-клітин, специфічних до певних антигенів, «вислизають» від елімінації і ініціюють розвиток автоімунних захворювань (рис. 4А) [7, 37].

На сьогодні відомо понад 100 різних мутацій *AIRE*, які опосередковують розвиток АПС [18, 37, 61]. Найбільш поширена так звана велика фінська мутація (p.R257X), що локалізується в SAND-домени (білки Sp100, AIRE-1, NupP41/75, DEAF-1), яку часто виявляють у жителів Фінляндії, Росії та Східної Європи [17, 59]. Інша поширена мутація — делеція 13q (p.C322del13) у гістоновому білку PHD1 — виявляється у жителів Норвегії, Британських островів, Франції, Північної Америки [17, 29, 66]. Нещодавно ідентифіковані пацієнти з унікальними домінуючими негативними мутаціями *AIRE* і автореактивно-домінантною спадковістю. Ці мутації асоційовані з більш легким перебігом захворювання з розвитком перніціозної анемії, вітиліго, АІТ, ЦД 1-го типу [3, 20, 57, 77], які є найбільш типовими проявами АПС 1-го типу.

Крім генетичної схильності до мутації гена *AIRE*, у хворих із АПС 1-го типу часто виявляють інші ознаки зниження імунотолерантності: появу органоспецифічних автоантитіл, спрямованих на внутрішньоклітинні білки, які виконують ключові функції в уражених органах (табл. 2). Багато автоантитіл, що виявляються, досить специфічні для АПС 1-го типу, до них відносяться: антитіла до білка NALP5, основного антигена паразитоподібних залоз (НАСНТ — АТФ-зв'язуючий домен із множинними лейцин-умісними тандемними повторами, експресується в паразитоподібних залозах, іноді в яєчниках); до цитозольного білка NLRP5 (кріопіріну, представника сімейства NOD-подібних рецепторів; білка, що відіграє ключову роль в утворенні зрілої активної форми інтерлейкіну-1β) [6]; ВРІ-складчастого білка-1 (ВРІФВ1, що бере участь у формуванні імунної відповіді на бактеріальну інвазію ротової і носової порожнин, легень) [74]; регулятора збірки калієвих каналів KCNRG (експресується в легенях) [5]; до транслутамінази-4 (експресується

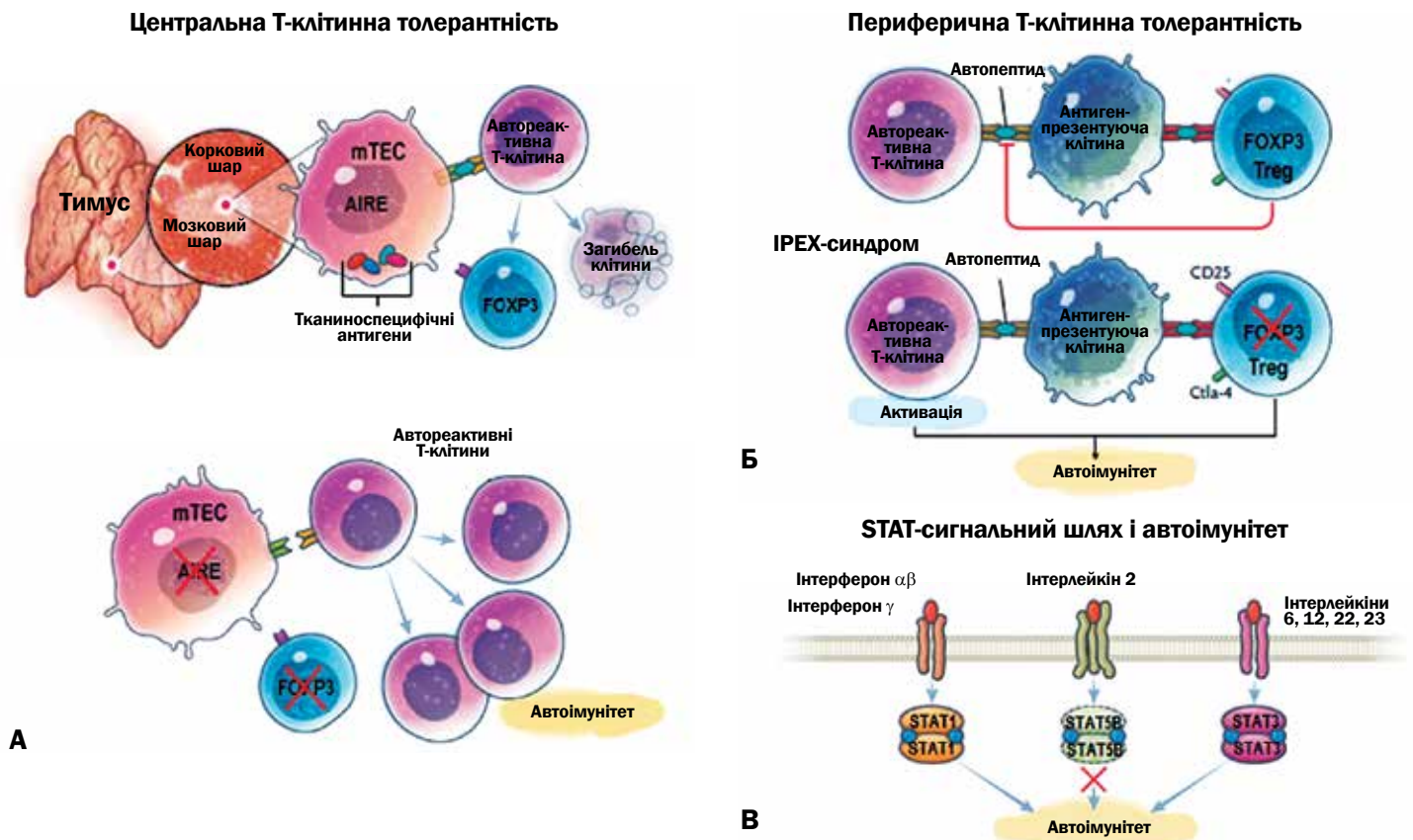


Рис. 4. Основні патогенетичні механізми розвитку АПС (за E. S. Husebye et al., 2018 [37]).
 А — при незмінній центральній імунній толерантності *AIRE*, який експресується в мозкових епітеліальних клітинах тимуса (mTEC), промотує експресію тканиноспецифічних антигенів, які локалізуються на його поверхні. Автореактивні Т-клітини з високою афінністю до автопротеїнів або гинуть внаслідок апоптозу, або трансформуються в Т-регуляторні клітини (Treg), які експресують транскрипційний фактор FOXP3. За умов відсутності *AIRE* тканиноспецифічні антигени не відображаються на поверхні mTEC, autoreактивні клітини потрапляють у системний кровотік і периферичні лімфоїдні органи, де викликають автоімунні реакції і провають розвиток АПС 1-го типу.
 Б — FOXP3⁺ Treg autoreактивні клітини взаємодіють з антигенпрезентуючими клітинами. Мутації FOXP3 або інших генів є основоположними у функціонуванні Treg (цитотоксичний Т-лімфоцитарний антиген 4 (Ctla-4) і CD25): вони перешкоджають інгібуванню autoreактивних Т-клітин, які потім провають активацію автоімунітету і виникнення IPEX і IPEX-подібних синдромів.
 В — перетворювачі сигналу й активатори транскрипції (STAT) перетворюють цитокінові сигнали поверхневих клітин. STAT взаємодіють з рецепторами інтерферону та інтерлейкіну на поверхні клітин. Після фосфорилування янус-кінази STAT піддається димеризації і транслюкується до ядра. Мутації, що призводять до утворення активних форм STAT1 або STAT3, сприяють активації автоімунітету; мутація STAT5, що супроводжується втратою функції, також активує автоімунітет.

переважно в передміхуровій залозі) [46]. Низку автоантитіл, які виявляються при АПС 1-го типу, виявляють і при інших автоімунних захворюваннях: антитіла до глутаматдекарбоксилази-65 (спрямовані проти основного ферменту власних β-клітин ПЗ і ГАМКергічних нейронів, є специфічним маркером ЦД 1-го типу) [10]; 21-гідроксилази (необхідної для початкового етапу стероїдогенезу в надниркових залозах і яєчниках, один із маркерів хвороби Аддісона) [87]; фермента, що розщеплює бічний ланцюг при первинній автоімунній наднирковій недостатності [27]. Така схожість у виробленні різноманітних антитіл між різними нозологічними формами вказує на можливу спільність патогенетичних механізмів цих захворювань.

Однак, крім перерахованих вище антитіл, практично у всіх хворих із АПС 1-го типу виявляють

автоантитіла до інтерферону 1-го типу (інтерферону ω й інтерферону α) [25, 52] (за винятком осіб з доміантною негативною мутацією *AIRE*) [57]. Ці автоантитіла іноді називають специфічними для АПС 1-го типу, але вони виявляються і у хворих на myasthenia gravis, тимому [22, 89], а також у пацієнтів із так званою м'якою мутацією гена, що активує рекомбінацію (RAG) і визначає порушення роботи В- і Т-лімфоцитів [82]. У 90% випадків у хворих із АПС 1-го типу виявляють антитіла до сімейства цитокінів інтерлейкіну-17, зокрема до інтерлейкіну-22 [42, 67].

У недавно опублікованих роботах підкреслюється здатність *AIRE* індукувати розвиток неоплазій у порожнині рота, посилювати експресію ракових генів [55]; розкривається значимість функції вилочкової залози в процесах канцерогенезу,

рецидиву пухлин і формування протипухлинного імунітету [83].

Механізми виникнення АПС 2-го типу. Виникнення АПС 2-го типу пов'язують не тільки з порушенням імунної толерантності, а й з дисфункцією головного комплексу гістосумісності людини (HLA), який представлений у клітинах у таких видах: у вигляді групи генів, розташованих на 6-й хромосомі людини, або у вигляді поліпептидних молекул, що кодуються цими генами і вбудовуються в мембрану клітин у вигляді специфічних рецепторів [2]. Гени HLA умовно поділяють на три класи: I клас включає гени локусів A, B, C; II клас – D-ділянку (D-, DR-, DQ-, DP-сублокуси); III клас – поліморфні гени, які контролюють синтез компонентів комплементу (C2, C4a, C4B), пропердинового фактора [2, 12, 53, 69, 81]. Крім участі в регуляції рівня і синтезу стероїдних гормонів, антигени HLA здійснюють генетичний контроль імунної відповіді, беруть участь у міжклітинній взаємодії, контролюють активність комплементу, обумовлюють стійкість і сприйнятливність організму до низки захворювань. У підтримці імунної толерантності беруть участь вбудовані в мембрану всіх ядерних клітин людини молекули HLA I класу, які, з'єднуючись з процесованими власними цитозольними білками, допомагають імунній системі відрізнити «свої» клітини від «чужих» або виділити власні клітини організму, які трансформувалися в чужорідні внаслідок низки мутацій цитозольних білків [2, 12, 53, 81]. Крім того, молекули HLA I класу здатні презентувати на мембрані клітин чужорідні внутрішньоклітинні антигени, які розпізнаються Т-кілерами, завдяки чому клітина, що стала «чужою», знищується [2, 69, 81]. Значиму роль у процесах автоімунітету відводять також молекулам HLA II класу, які здатні представляти чужорідні позаклітинні антигени, які проникли в організм і були поглинені антигенпрезентуючими клітинами (моноцити-макрофаги, дендритні клітини, В-клітини), відповідними клітинам імунної системи [2, 12, 53, 69, 81].

На відміну від АПС 1-го типу, АПС 2-го типу є полігенним захворюванням, його виникнення зумовлене носійством декількох видів генотипів, наприклад HLA-DQ2, HLA-DQ8, HLA-DRB1*0404 тощо [12, 37, 69]. Проте однієї генетичної схильності для порушення імунної толерантності і виникнення АПС 2-го типу недостатньо. Другою, не менш важливою умовою для синтезу автореактивних антитіл і появи клінічної симптоматики є активація вродженого імунітету під впливом факторів навколишнього середовища (рис. 5), що запускає взаємодію Th0 CD4+ з білками органів-мішеней. Ще однією відмінною рисою АПС 2-го

типу вважається локалізація первинного дефекту – спочатку активація потенційно патогенних автореактивних антитіл відбувається безпосередньо в органах-мішенях, а не в тимусі, як при АПС 1-го типу.

Вивчення патогенезу багатьох автоімунних захворювань ґрунтувалося на ретельному аналізі перебігу одного із компонентів АПС 2-го типу – хвороби Аддісона, прогресування якої умовно поділяють на кілька стадій [26]. Захворювання розвивається у генетично схильних осіб, у яких почали вироблятися автоантитіла до ферменту 21-гідроксилази, унаслідок чого поступово втрачається здатність виробляти кортизол і в кінцевому підсумку з'являються ознаки недостатності надниркових залоз. Імовірність розвитку хвороби Аддісона опосередковують гени, що кодують молекули HLA II класу: зафіксований тісний взаємозв'язок з носійством гаплотипу HLA-DR3 [37, 69]. Визначено генотип максимального ризику виникнення хвороби Аддісона: гаплотип HLA-DR3/4-DQ2/8 виявляють у 30% пацієнтів [53]. У цій підгрупі пацієнтів носійство HLA-DR4 підтипу DRB1*0404 пов'язане з найбільшою ймовірністю формування хвороби Аддісона, у той час як гаплотип HLA-DR3 DQA1*0501, DQB1*0201 асоційований з високим ризиком поєданого перебігу хвороби Аддісона, ЦД 1-го типу, целиакії. Цей факт пояснює, чому кілька автоімунних захворювань (целиакія, АІТ, ЦД 1-го типу, хвороба Аддісона) розвиваються в одного пацієнта. Встановлено такий факт: якщо пацієнт з ЦД 1-го типу є носієм алелі DRB1*0404 і у нього виявлені автоантитіла до 21-гідроксилази, то ризик розвитку хвороби Аддісона зростає в 100 разів [37, 69, 81].

Незважаючи на велику значимість генетичної схильності, вона не є єдиною детермінантою розвитку автоімунної патології при АПС 2-го типу, тому що

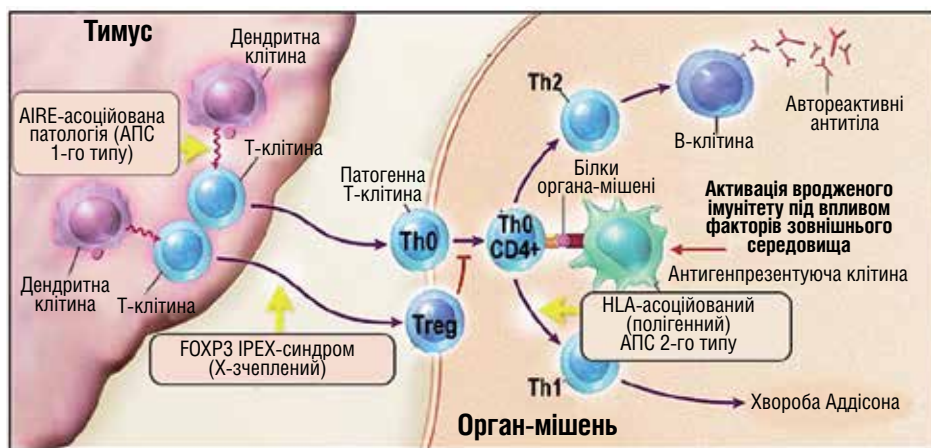


Рис. 5. Модель патогенезу АПС 1-го і 2-го типів (за G. S. Eisenbarth et al., 2004 [26]).

Розвиток АПС 2-го типу визначається утворенням підгрупи Т-клітин, здатних розпізнавати один або кілька білків органа-мішені. Ці білки зв'язуються зі спеціальною борозенкою молекули HLA і потім презентуються рецепторам Т-клітини. В-лімфоцити, стимульовані Т-клітинами, продукують автоантитіла. Експресія «периферичних антигенів» і, отже, білків органа-мішені в тимусі змінює баланс між регуляторними та потенційно патогенними автореактивними Т-клітинами. Другою необхідною умовою розвитку АПС 2-го типу є стимуляція вродженого імунітету і активація Т-лімфоцитів антигенпрезентуючими клітинами.

іншим важливим компонентом є втрата імунної толерантності. На відміну від АПС 1-го типу, при якому мутації в *AIRE* призводять до втрати центральної толерантності, АПС 2-го типу перебігає без зміни цього гена, що вказує на наявність додаткових механізмів, що провокують розвиток захворювання. Іншими можливими механізмами розвитку АПС 2-го типу вважають мутації HLA генів, зокрема гена *MICA* і гена протеїнтирозинфосфатази-22 (*PTPN22*). Ген *MICA* (major histocompatibility complex class I chain-related gene A) розташований в локусі HLA в хромосомі 6. Цей ген кодує трансмембранний білок *MICA*, який служить лігандом для рецептора *NKG2D*, представленого на поверхні лімфоцитів-кілерів (NK-клітин, CD8+ Т-лімфоцитів, $\gamma\delta$ Т-лімфоцитів і CD8+ NKT-клітин). У нормі білок *MICA* відсутній на поверхні клітин, однак під дією факторів зовнішнього середовища (радіація, ультрафіолетове випромінювання, гіпоксія, тепловий шок, вірусна інфекція) відбувається індукція його поверхневої експресії [1, 53]. Клітини, що презентують *MICA*, розпізнаються цитотоксичними лімфоцитами як потенційно небезпечні для організму і елімінуються. Можливу участь *MICA* в патогенезі АПС 2-го типу пояснюють його структурною подібністю з білками HLA I класу: він також містить позаклітинні домени (домени $\alpha 1$, $\alpha 2$ формують сайт зв'язування з рецептором *NKG2D* цитотоксичних лімфоцитів), трансмембранний і цитозольний домени. Мутації гена *MICA* істотно впливають на здатність лімфоцитів-кілерів лізувати клітини, які експресують *MICA* [1, 53]. Носійство алелі *MICA5.1* асоціюється з високим ризиком розвитку хвороби Аддісона [53]. Вважається, що наявність цього поліморфізму призводить до втрати центральної толерантності з наступною появою на периферії автореактивних Т-клітин.

Ген тирозинфосфатази також локалізований на 6-й хромосомі (6q24). Продукт гена *PTPN22* (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22, lymphoid) відомий як лімфоїд-специфічна тирозинфосфатаза, регуляторний фермент, який дефосфорилує фосфотирозини різних білків і є потужним інгібітором активації Т-клітин. Низька активність *PTPN22* може стати причиною зниження порога активації для автореактивних Т-клітин на периферії, і навпаки, висока активність *PTPN22* на рівні тимуса призводить до зменшення негативної селекції і порушення елімінації потенційно автореактивних Т-клітин. Носіям поліморфізму 620R>W гена *PTPN22* властивий високий ризик розвитку різних автоімунних порушень, зокрема ЦД 1-го типу, хвороби Аддісона, ревматоїдного артрити [53].

Таким чином, розвиток АПС 2-го типу опосередковується HLA і не-HLA генами на тлі порушення периферичної толерантності.

ІРЕХ-синдром. Надзвичайно рідкісна спадкова патологія — ІРЕХ-синдром (Х-зчеплений синдром імунної дизрегуляції, поліендокринопатії і ентеропатії) характеризується рецесивним типом успадкування і вираженою автоімунною агресією. Виникнення ІРЕХ-синдрому пов'язують з мутацією гена *FOXP3* — транскрипційного фактора,

локалізованого на Х-хромосомі Хр11.23, що складається з 11 кодуєчих екзонів і специфічно експресується CD4+CD25+ регуляторними Т-клітинами як у тимусі, так і на периферії. На сьогодні відомо понад 70 мутацій гена *FOXP3* [37], більшість з яких перешкоджає зв'язуванню ДНК.

Патогенез ІРЕХ-синдрому вивчали за допомогою лабораторних тварин — мишей лінії Scurfy, що мають природну мутацію, гомологічну гену *FOXP3* людини, і які страждають на захворювання, дуже схоже на ІРЕХ-синдром [53]. Завдяки цим дослідженням стало відомо, що основною функцією *FOXP3* гена є регуляція синтезу скарфіну — специфічного фактора транскрипції, що відповідає за утворення і функцію регуляторних Т-лімфоцитів. У результаті мутації *FOXP3* втрачає здатність зв'язувати ДНК в регуляторних Т-клітинах, що призводить до відсутності або дисфункції регуляторних Т-клітин (рис. 4Б) [37, 50]. Незважаючи на рідкість ІРЕХ-синдрому, аналіз перебігу захворювання дозволив визначити основні механізми автотолерантності, що допомогло зрозуміти функції Трег-клітин і провести дослідження, спрямовані на стимуляцію активності Трег-клітин при виконанні трансплантації і лікуванні автоімунних захворювань [14, 35]. На сьогодні *FOXP3* розглядається як спеціальний генетичний механізм імунної толерантності, що захищає організм від автоімунної патології і хронічних інфекційних захворювань.

У пацієнтів з ІРЕХ-синдромом, так само як і у хворих з АПС 1-го типу, виявляють циркулюючі автоантитіла: у більшості випадків виявляють автоантитіла до гармоніну і віліну (білків, що є частиною молекулярних механізмів, які визначають організацію і стабілізацію мікроворсинок на межі щіткової облямівки) [45]. Ці білки також експресуються в ентероцитах і проксимальних каналцях нирок, що пояснює значну поширеність ентеропатії і нефриту у хворих з ІРЕХ-синдромом [37]. Також реєструють появу антитіл до глутаматдекарбоксилази-65, острівцевих клітин ПЗ; ці автоантитіла виявляють в дуже ранньому віці, буквально через кілька тижнів після народження [37].

Інші спадкові форми АПС. Широке використання сучасних інструментальних методик дослідження, зокрема ДНК-секвенування, дозволило визначити інші унікальні моногенні синдроми з ендокринними компонентами. Характерною рисою цих автоімунних синдромів є порушення функції Трег-клітин з появою ІРЕХ-подібних фенотипів [37]. Визначено деякі мутації, які обумовлюють втрату функції (*STAT5B*, *ITCH* і *VASH2*) і її посилення (*STAT1* і *STAT3*) (рис. 4В). Яскравим прикладом патології, що відноситься до цієї групи, є автосомно-домінантний синдром, обумовлений наявністю рідкого варіанта гена *CTLA4* (цитотоксичний лімфоцитарний білок-4) [44, 73], здатного дестабілізувати функцію і активність Трег-клітин. Клінічно цей синдром характеризується гемолітичною анемією, пневмонією, лімфаденопатією і гіпогаммаглобулінемією, проте тяжкість проявів значно менша, ніж при ІРЕХ-синдромі [37].

Клініка

АПС 1-го типу характеризується розвитком, як мінімум, двох із трьох основних компонентів захворювання в дитячому віці: хронічного кандидозу слизових оболонок, гіпаратиреозу, первинної надниркової недостатності (хвороби Аддісона) [38]. Іншими типовими компонентами, що приєднуються дещо пізніше, є гіоплазія емалі, ентеропатія з хронічною діареєю або запором. Характерна також первинна яєчникова недостатність, що виявляється майже у 60% жінок з АПС 1-го типу (рис. 6).

Інші компоненти, незважаючи на те, що вважаються «класичними», зустрічаються не так часто: двосторонній кератит, що часто поєднується з вираженою світлобоязню, періодична лихоманка з висипаннями (рис. 7), а також автоімунний гепатит, пневмоніт, нефрит, панкреатит, функціональна аспленія [5, 17, 29, 59, 63]. Описана картина може наштотувати клініцистам на думку про АПС 1-го типу, особливо при розвитку автоімунної патології у молодих осіб. Описані випадки ретиніту, метафізарної дисплазії, істинної еритроцитарної аплазії [59], поліартриту [33] у хворих з АПС 1-го типу. За даними Z. Yan et al., найбільш частими другорядними компонентами АПС 1-го типу є АІТ, ЦД 1-го типу та автоімунний гепатит [90].

Слід відзначити кілька характерних рис АПС 1-го типу: навіть у членів однієї і тієї ж сім'ї вік манифестації захворювання, його фенотипові прояви значно варіюють [17, 29, 59], що свідчить про значний вплив факторів навколишнього середовища на природний перебіг захворювання [37]. Наприклад, в одному норвезькому дослідженні показано, що одночасно всі три основні компоненти АПС 1-го типу розвиваються лише в 40% випадків [17]. Зазвичай спочатку в дитячому віці манифестує одна складова, а пізніше з'являється інший компонент синдрому (іноді він приєднується вже в дорослому житті). Така різноманітність клінічної картини і відстрочена поява симптомів ускладнюють ранню діагностику АПС 1-го типу.

За даними деяких авторів, кількість компонентів АПС 1-го типу може значно варіювати: у одних пацієнтів виявляють тільки одну складову, у деяких виявляють 4–5 ознак, іноді їх кількість близько двадцяти. Хронічний кандидоз слизових оболонок, властивий хворим з АПС 1-го типу, часто ускладнюється розвитком сквамозно-клітинної карциноми ротової порожнини, стравоходу. Порівняно із загальною популяцією пацієнтам з АПС 1-го типу властивий високий ризик летального результату від раку, адреналового або гіпокальціємічного кризу, інших супутніх автоімунних патологій (гепатит, нефрит, пневмоніт) [37].

АПС 2-го типу. На відміну від досить рідкісного АПС 1-го типу, АПС 2-го типу діагностують значно частіше [47]. Манифестація АПС 2-го типу зазвичай відбувається пізніше, ніж АПС 1-го типу: ознаки захворювання з'являються в дорослому або підлітковому віці, пік захворюваності припадає на 20–60 років [37]. У гендерній структурі АПС 2-го типу переважають жінки (3:1) [47]. Клінічна картина АПС

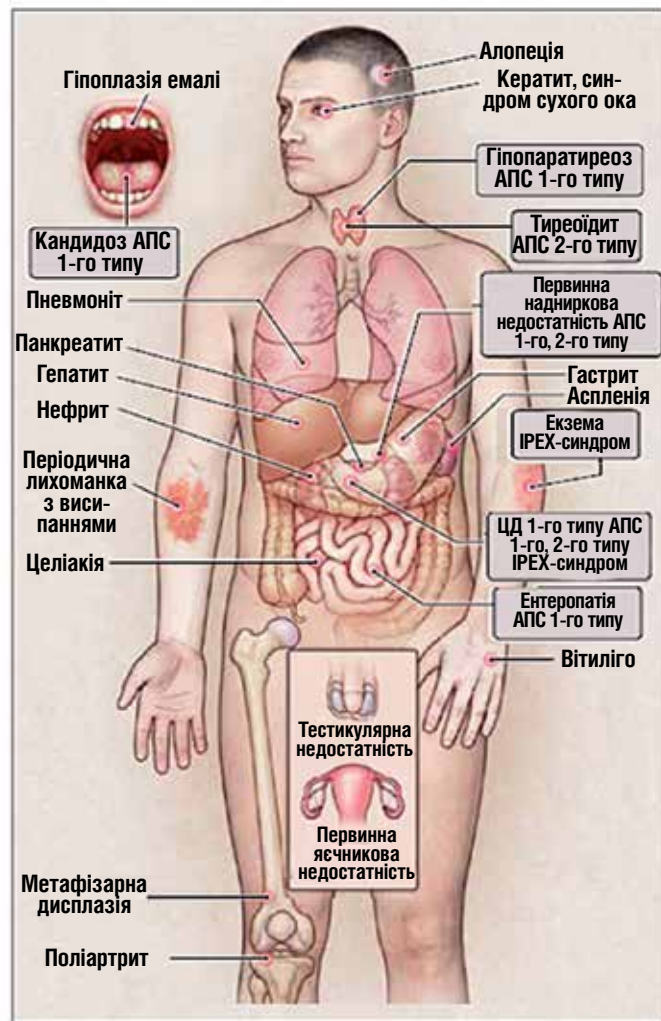


Рис. 6. Органоспецифічні прояви АПС 1-го і 2-го типів, IPEX-синдрому (за E. S. Husebye et al., 2018 [37]).

Первинна недостатність надниркових залоз характерна як для АПС 1-го типу, так і для АПС 2-го типу. На ЦД 1-го типу страждають хворі з АПС 1-го, 2-го типів, IPEX-синдромом; ентеропатія характерна для АПС 1-го типу й IPEX-синдрому.

2-го типу характеризується наявністю, як мінімум, двох із трьох таких ендокринопатій: АІТ (70–75% випадків), ЦД 1-го типу (50–60%), хвороби Аддісона (40%) [15, 26], при цьому деякі автори вважають, що первинна недостатність надниркових залоз є визначальним компонентом цього синдрому [53]. Крім цих нозологічних форм, у більшості пацієнтів розвиваються інші автоімунні захворювання: целиакія, алопеція, вітиліго, первинна яєчникова недостатність, перніціозна анемія, гіпаратиреоз, гіпопітуїтаризм (табл. 2).

Кількість ендокринопатій, що становлять АПС 2-го типу, значно варіює у кожного пацієнта, причому неможливо спрогнозувати, появу якого компонента слід очікувати в першу чергу, адже супутні автоімунні захворювання можуть розвиватися з різницею в роки і десятиліття. У рамках АПС 2-го типу описані випадки комбінації АІТ [15], автоімунного гепатиту і переміжної хореї [91], манифестації захворювання з розвитку кетоацидозу, який став першим проявом хвороби Аддісона [62]. Крім АІТ, надниркової та оваріальної недостатності, АПС 2-го типу



Рис. 7. Дерматологічні прояви АПС 1-го типу (за С. Sonal et al., 2012 [79]).

А — оральний кандидоз; Б — кандидозний оніхомікоз і пароніхія; В — галоневуси; Г — передчасна депігментація (посідіння).

може супроводжуватися тромбоцитозом унаслідок функціональної атрофії селезінки [9]. Незважаючи на те, що аспленізм більше характерний для АПС 1-го типу, в останньому випадку вчені не виявили будь-якої мутації *AIRE*, що дозволило авторам трактувати цей випадок як АПС 2-го типу [9]. Родичі першого ступеня хворих з АПС 2-го типу схильні до високого ризику розвитку аутоімунних захворювань: вважається, що кожен сьомий родич має недіагностоване аутоімунне захворювання, найбільш частим із яких є АІТ [53].

Поєднання двох патологій — АІТ і хвороби Аддісона відоме також як синдром Шмідта [76]. Відносно недавно В. Stahn et al. представили клінічний випадок, у якому описали типову картину синдрому Шмідта: чоловік 22 років, протягом багатьох років страждав на АІТ, почав пред'являти скарги на виражену втому, зниження маси тіла і зміну кольору шкірних покривів. Під час лабораторного обстеження у нього були відзначені ознаки гіпонатріємії і гіперкаліємії, зафіксована зміна рівня кортизолу, адренкортикотропного гормону (АКТГ), виявлені антитіла до надниркових залоз [80].

Багато авторів підкреслюють складність діагностики хвороби Аддісона в безсимптомному періоді захворювання (рис. 8), що, зі свого боку, ускладнює виявлення АПС.

Зазвичай синдром Шмідта діагностують при появі типової клінічної симптоматики хвороби Аддісона з гіперпігментацією шкірних покривів (рис. 9).

Відомий випадок оборотної кардіоміопатії, що виникла на тлі синдрому Шмідта в поєднанні з вітиліго: призначення ГЗТ сприяло оборотному розвитку клініки кардіоміопатії і відновленню розмірів шлуночків, передсердь [40]. К. Hoener et al. вважають, що у хворих, які страждають на АІТ з резистентним гіпотиреозом, слід запідозрити АПС 2-го типу [36]. Такого висновку дослідники дійшли, спостерігаючи за 46-річною жінкою з гіпотиреозом, призначення якій левотироксину

призвело до збільшення вихідної мінімально вираженої гіпонатріємії і гіперкаліємії. Ураження наднирників у даному випадку підтверджено виявленням антитіл до 21-гідроксилази, КТ-ознак гіоплазії наднирників, що, у підсумку, дозволило констатувати синдром Шмідта [36].

Тригером АПС 2-го типу можуть стати вагітність і пологи. У літературі описаний випадок розвитку післяпологового АІТ в поєднанні з наднирковою, яєчникомовою недостатністю [43]. В іншому випадку арабські акушери-гінекологи спостерігали за станом 32-річної пацієнтки, яка протягом багатьох років страждала на гіпотиреоз і отримувала ГЗТ. У перший триместр вагітності у неї виникли виражена артеріальна гіпотензія, запаморочення, синкопальні епізоди. Під час інструментального обстеження підтверджена хвороба Аддісона, а вищевказані ознаки ретроспективно оцінені як наднирковий криз [41].

У низці випадків поштовхом до розвитку клінічних проявів АПС є прийом медикаментів, зокрема протипухлинних препаратів. Відомі випадки, коли на тлі терапії інгібіторами контрольних точок імунної відповіді, такими як ніволумаб, пембролізумаб, атезолізумаб, іпілізумаб, розвивалася клініка аутоімунного гіпофізиту. Наприклад, призначення ніволумабу 69-річній пацієнтці, яка



Рис. 8. Етапи розвитку хвороби Аддісона (за G. S. Eisenbarth et al., 2004 [26]).

Функціональна активність надниркових залоз знижується протягом декількох років. На першому етапі має місце тільки генетична схильність, обумовлена носійством мутантного гена *HLA*. Другий етап формування захворювання пов'язаний із запуском аутоімунного ураження надниркових залоз під впливом зовнішнього фактора. На третій стадії, що включає в себе продромальний період, починають вироблятися антитіла до 21-гідроксилази, що вказує на розвиток захворювання в майбутньому. Потім виникають явні клінічні прояви хвороби Аддісона: перше метаболічне порушення — підвищення рівня реніну в плазмі крові, за яким відбувається послідовний розвиток інших аномалій (зниження рівня кортизолу після стимуляції косинтропіном, підвищення концентрації АКТГ і зменшення базального рівня кортизолу). У результаті з'являються типові симптоми надниркової недостатності: втома, гіперпігментація, артеріальна гіпотензія.



Рис. 9. Гіперпигментація обличчя (переважно періоральної зони), долонь, слизової порожнини рота у жінки із синдромом Шміда (за N. Gaba et al., 2020 [31]).

страждала на аденокарциному легень і була носієм, як виявилось згодом, гаплотипу *DRB1*04:05-DQB1*04:01-DQA1*03:03* і *DRB1*09:01-DQB1*03:03-DQA1*03:02*, призвело до розвитку АПС 2-го типу і аутоімунного гіпофізиту, що клінічно проявилось АГТ, ізольованою адренкортикотропною недостатністю [58]. Інші дослідники описали випадок розвитку АПС 2-го типу у 45-річної жінки, яка отримувала омалізумаб з метою корекції тяжкої бронхіальної астми, хронічної кропив'янки. Через 26 місяців прийому омалізумабу у пацієнтки виник синдром Шміда в поєднанні з аутоімунним атрофічним гастритом [68].

ІРЕХ-синдром. Страждають на цю патологію переважно хлопчики, тому що єдина у них Х-хромосома несе в собі ген. Перші клінічні прояви ІРЕХ-синдрому виникають вже в період новонародженості: розвивається ЦД 1-го типу [65, 86], аутоімунна ентеропатія з некупіруємим проносом і мальабсорбцією, дерматит з екземо-, іхтіозо- і псоріазоподібними змінами шкіри (рис. 10) [34], ураження нирок (мембранозний гломерулонефрит або інтерстиціальний нефрит) [37].

З плином часу приєднуються АГТ, алопеція, різні аутоімунні цитопенії, гепатит, панкреатит [11]. За даними деяких авторів, у пацієнтів з ІРЕХ-синдромом ознаки ЦД з'являються буквально на другий день життя [34]. ІРЕХ-синдром зазвичай закінчується фатально: прогресуючий характер захворювання, аутоімунне ураження різних органів і систем призводить до швидкого летального результату. Відстрочити загибель дитини протягом перших кількох років життя може призначення імуносупресивних препаратів, аlogenна трансплантація кісткового мозку [11].

Діагностика

Зазвичай діагноз АПС 1-го типу встановлюється зі значною часовою затримкою, іноді тільки після смерті пацієнта, надаючи підстави для ретельного обстеження близьких родичів [88]. У разі нетяжких мутацій *AIRE* спочатку в ранньому дитячому віці з'являються лише деякі мінорні компоненти АПС 1-го типу (кератит, періодична лихоманка з висипанням і аутоімунним гепатитом) [29], у той час як інші виникають дещо пізніше (первинна яєчникові недостатності розвивається у пацієнтів молодше 30 років, гіпоплазія емалі – у підлітків) [17]. На сьогодні діагноз АПС 1-го типу підтверджують за допомогою секвенування *AIRE* або за допомогою

виявлення специфічних аутоантител у пацієнтів з легкими і атипичними формами АПС 1-го типу, що не мають двох-трьох основних компонентів (табл. 3) [47, 49]. Понад 95% пацієнтів з АПС 1-го типу є носіями аутоантител до інтерферону 1-го типу: інтерферону ω , інтерферону α [17, 47, 59], їх визначення може використовуватися для підтвердження аутоімунного генезу захворювання при нетиповому перебігу. Дещо рідше виявляють антитіла до інтерферону β , інтерлейкіну-22, інтерлейкіну-17А [47].

На сьогодні специфічні унікальні тести для діагностики АПС 2-го типу не розроблені, захворювання діагностують, підтверджуючи наявність різних аутоантител, які можуть виявлятися протягом декількох років до маніфестації захворювання, або



Рис. 10. Дерматологічні прояви ІРЕХ-синдрому (за M. Halabi-Tawil et al., 2009 [34]).

А – екзематозне ураження нижніх кінцівок з ліхеніфікацією пруритігінозних бляшок; Б – екземоподібна форма пруритігінозу; В, Г – велике ураження шкірних покривів у хлопчика з дифузним утворенням псоріазоподібних бляшок; Д – atopічний дерматит із залученням шкірних покривів обличчя і хейлітом, що кровоточить.

Таблиця 3. Спектр автоантитіл, що часто виявляються у пацієнтів з АПС 1-го типу (за Н. Е. Lebovitz, 2013 [47])

Клінічний прояв	Антиген
Інсуліт (моноклеарна інфільтрація острівців ПЗ)	Глутаматдекарбоксилаза. Острівцевий антиген. Транспортер цинку-8. Інсулін
Гіпопаратиреоз	NALP 5 (мультипротеїновий комплекс, активуючий внутрішньоклітинні кінази й синтез прозапальних цитокінів). Кальцій-чутливий рецептор
Адреналіт	Стероїд-17 α -гідролаза. стероїд-21-гідролаза. Фермент, що розщеплює боковий ланцюг холестерину
Гіпогонадізм	21-гідроксилаза. Фермент, що розщеплює боковий ланцюг холестерину. Тестикулярний специфічний ген
Гіпотиреоз	Тиреоглобулін. Тиреоїдна пероксидаза
Гіпопітuitarизм	Білок-6, що містить Tudor-домен
Перніціозна анемія (гастрит)	Внутрішній фактор Касла
Гепатит	Цитохром P450 1A2
Ентерит	Триптофандекарбоксилаза, гістидиндекарбоксилаза
Целиакія	Трансглутаміназа
Алопеція	Тирозиндекарбоксилаза
Вітіліго	SOX 9, SOX 10

підтверджуючи носійство мутантного гена [28]. Прикладами є антитіла до тиреопероксидази при АІТ [85], глутаматдекарбоксилази-65 при ЦД 1-го типу, 21-гідроксилази при хворобі Аддісона [12, 37].

Таблиця 4. Генетичні аномалії, асоційовані з розвитком АПС 2-го типу (за Н. Е. Lebovitz, 2013 [47])

Ген	Поліморфізм	Асоційована патологія
HLA DR-3-DQ2, DR4-DQ8		ЦД 1-го типу
HLA DR3-DR5		АІТ
HLA DR3-DQ2		Целиакія
HLA DR3-DQ2, DR4-DQ8 (DRB1*0404)		Хвороба Аддісона
MICA	4, 5, 6 і 9-й GCT повтори (5-й екзон)	ЦД 1-го типу
	MICA5.1	ЦД 1-го типу, целиакія, хвороба Аддісона
PTPN22	Заміна триптофану на аргінін у позиції 260	ЦД 1-го типу, системний червоний вовчак, хвороба Грейвса, хвороба Аддісона
CTLA-4	Некодуюча мутація в 3' регіоні	ЦД 1-го типу у поєднанні з АІТ і хворобою Аддісона

Протягом декількох років також активно використовується виявлення специфічних поліморфізмів генів HLA, що викликають схильність до виникнення АПС (табл. 4).

Візуалізуючі дослідження здатні підтвердити вже сформовані органічні зміни, але не в змозі виявити основні причини АПС — утворення автоантитіл або мутацію генів. Тому багато авторів наполягають на ранньому виявленні органоспецифічних автоантитіл ще на стадії латентної дисфункції органів з метою запобігання розвитку розгорнутої клінічної картини АПС [39]. Незважаючи на це, визначення послідовності гена *AIRE* ще поки не вважається стандартом діагностики АПС 1-го типу, і деякі вчені вважають за доцільне проведення досліджень з перевірки його діагностичної ефективності та відповідності клінічним даним [90].

Ведення пацієнтів з АПС

АПС 1-го типу. У цілому лікування АПС засноване на призначенні ГЗТ (за необхідності) і корекції ускладнень. Спостереження за пацієнтами з АПС 1-го типу найкраще здійснювати мультидисциплінарною командою, очолюваною ендокринологом, який спеціалізується на веденні як дітей, так і дорослих. З огляду на складність захворювання пацієнтам рекомендується, як мінімум, два рази на рік робити контрольні візити, а безсимптомним носіям мутацій *AIRE* — не рідше одного разу на рік [37]. Слід наполегливо рекомендувати пройти медичне обстеження всім родичам першої лінії спорідненості, особливо братам і сестрам, навіть якщо вони вже стали дорослими і відчують себе добре. Оцінку ризику розвитку надниркової недостатності і гіпопаратиреозу у таких осіб проводять за допомогою визначення антитіл до 21-гідроксилази і *NALP5* відповідно [37, 87].

Корекцію проявів хронічного кандидозу шкірних покривів і слизових оболонок з ураженням порожнини рота здійснюють зазвичай за допомогою перорального мікостатину й амфотерицину В. Такий вибір препаратів обумовлений прагненням запобігти розвитку резистентності після тривалого прийому препаратів із групи азолів, що пригнічують стероїдогенез (кетоконазол, мікоконазол, сертраконазол,

клотримазол тощо); таке інгібування пов'язане з ризиком виникнення недостатності надниркових залоз, особливо у пацієнтів з латентною хворобою Аддісона. Явища гіпаратиреозу нівелюють за допомогою перорального застосування вітаміну D в поєднанні з кальцій- і магнійумісними дієтичними добавками; але іноді супутня мальабсорбція ускладнює корекцію гіпаратиреозу [37]. Крім того, деякі препарати із групи азолів здатні пригнічувати активність альфакальцидолу (аналога вітаміну D, який використовується в дієтичних добавках). Можливо також внутрішньовенне введення ПТГ за допомогою численних ін'єкцій або спеціальної помпи, але такого виду лікування намагаються уникати у зв'язку з високим потенційним ризиком розвитку остеосаркоми, а також відсутністю даних клінічних досліджень, що підтверджують його ефективність, високою вартістю [16]. Однак терапія паратиреоїдним гормоном може виявитися ефективним способом поліпшення стану пацієнтів, які не відповідають на корекцію гіпокальціємії за допомогою дієтичних добавок унаслідок тяжкої мальабсорбції [37].

Розвиток таких клінічних проявів захворювання, як кератит, пневмоніт, гепатит або ентерит, може бути підставою для призначення імуносупресивного лікування. Топічні глюкокортикоїди і циклоспорин застосовуються при лікуванні кератиту, але у багатьох пацієнтів, які отримують ці препарати, розвиваються необоротні рубці рогівки [21]. У літературі є дані про сприятливий вплив ритуксимабу на перебіг автоімунного пневмоніту і мальабсорбції [64], циклоспорину – на зменшення явищ панкреатичної недостатності [84]. Автоімунний гепатит у пацієнтів з АПС 1-го типу може перебігати агресивно і призводити до розвитку печінкової недостатності, летального результату за відсутності своєчасного призначення високих доз глюкокортикоїдів і азатіоприну [12]. Низка вчених, підкреслюючи високу ймовірність розвитку аспленії у пацієнтів з АПС 1-го типу, на постійно рекомендують проводити вакцинацію проти пневмококу (із застосуванням 13- або 23-валентних пневмококових полісахаридних вакцин), менингококу, *Haemophilus influenzae* типу b, грипу [37].

Розробляються методи імунотерапії АПС 1-го типу, зокрема ведуться роботи з отримання епітеліальної тканини тимуса зі стовбурових клітин [60]. Учені припускають використовувати її для корекції експресії *AIRE* у пацієнтів з АПС 1-го типу, що, на їхню думку, може сприяти регресу імунопатологічних порушень, які обумовлюють автоімунне ура-

ження різних органів.

АПС 2-го типу. Лікування АПС 2-го типу фокусується на проведенні ГЗТ відповідно до чинних рекомендацій з лікування основних компонентів цього синдрому [37]. При веденні пацієнтів з АПС 2-го типу необхідно брати до уваги високу ймовірність розвитку автоімунного ураження інших органів. З огляду на можливе формування АІТ хворим на ЦД 1-го типу і хворобу Аддісона рекомендують визначати рівень ТТГ мінімум 1 раз на рік. Пацієнтам, які страждають на хворобу Аддісона, властивий високий ризик (50%) розвитку додаткової автоімунної патології протягом життя, тому їм радять контролювати наявність автоантитіл до інсуліну, острівцевого антигену, глутамат-декарбоксілази (з метою виключення ЦД 1-го типу), тканинної трансглутамінази (виключення целіакії) [53]. Оптимальний часовий інтервал скринінгу поки ще не визначений, однак, з огляду на здатність утворення автоантитіл в будь-якому віці, обов'язково передбачають проведення повторного обстеження і здійснення пильного спостереження за родичами пацієнтів з АПС 2-го типу [37].

На сьогодні все частіше вдаються до імунотерапії хворих із АПС. Вважається, що модуляція імунної відповіді при ЦД 1-го типу дозволить змінити процеси, що призводять до руйнування β-клітин і, в кінцевому підсумку, до формування залежності від ін'єкцій інсуліну. З цією метою використовується неспецифічна і специфічна імунотерапія. До неспецифічної імунотерапії відносять введення препаратів, спрямованих проти Т-клітин (моноклональні антитіла проти CD3 [26, 27, 78], антитимоцитарні глобуліни [56], циклоспорин [75]) і В-клітин (моноклональні антитіла проти CD20 [37]). Вважають, що методи специфічної імунотерапії опосередковують імунну толерантність до антигенів, що провокує появу автоімунних властивостей у β-клітин ПЗ. Така терапія заснована на введенні спеціальних вакцин, інших інсуліноподібних пептидів [37].

На завершення цієї розповіді ми хотіли б навести відомі слова психотерапевта М. Є. Литвака: «Нерідко дбайливі родичі приносять людині більше шкоди, ніж відверті вороги». Так і перетворення своїх клітин на чужі не проходить безслідно для організму, руйнування, викликані ними, часом перевершують шкоду, що наноситься патогенними мікроорганізмами. У таблиці 5 наведені основні дані щодо АПС 1-го і 2-го типів.

Таблиця 5. Ключові положення

АПС 1-го типу	АПС 2-го типу
<ul style="list-style-type: none"> • Характеризується тріадою патологічних проявів: хронічним кандидозом шкіри та слизових оболонок, гіпопаратиреозом, недостатністю надниркових залоз. • Обумовлений мутаціями в гені <i>AIRE</i> і успадковується переважно за автосомно-рецесивним типом. <i>AIRE</i> кодує білок, що зветься автоімунним регулятором, його дефект призводить до появи автореактивних Т-лімфоцитів і автоімунного ураження різних органів. • Першим клінічним проявом АПС 1-го типу є зазвичай хронічний кандидоз шкіри і слизових оболонок, до якого згодом приєднуються гіпопаратиреоз і недостатність надниркових залоз. Крім цієї тріади, можливий розвиток безлічі інших автоімунних порушень. • АПС 1-го типу складно діагностувати через відносно рідкість захворювання і надзвичайну мінливість його проявів. • Лікування спрямоване на корекцію маніфестних клінічних проявів. Дорослим хворим з АПС 1-го типу необхідно пройти генетичне консультування з метою оцінки ризику передачі дефектного гена. 	<ul style="list-style-type: none"> • Характеризується наявністю, як мінімум, двох із трьох ендокринопатій: АІТ, ЦД 1-го типу, хвороби Аддісона. Поєднання АІТ і хвороби Аддісона відоме як синдром Шмідта. • Виникнення патології обумовлено наявністю генетичної схильності (мутацією кількох генів HLA) і впливом невизначених факторів зовнішнього середовища, що призводять до утворення автореактивних Т-лімфоцитів і автоімунного ураження різних органів. • Черговість появи клінічних ознак не характерна; ураження органів може розвиватися послідовно протягом декількох років. Крім типової комбінації АІТ, ЦД 1-го типу, хвороби Аддісона, можливий розвиток інших різноманітних автоімунних патологій. • АПС 2-го типу діагностують за допомогою виявлення органоспецифічних автоантитіл, поліморфізму генів (<i>HLA</i>, <i>MICA</i> тощо). • Лікування базується на проведенні ГЗТ відповідно до чинних рекомендацій з лікування основних компонентів цього синдрому.

Література:

1. Каневский Л. М., Гречихина М. В., Кузьмина Е. Г., Мушкарина Т. Ю., Спелков А. А., Стрельцова М. А., Коваленко Е. И. Распределение аллелей MICA в российской популяции. *Медицинская иммунология*. 2019. Т. 21, № 5. С. 959–964.
2. Трошина Е. А., Ларина А. А., Терехова М. А. Аутоиммунный полигландулярный синдром взрослых: молекулярно-генетические и клинические характеристики (лекция). *Consilium Medicum*. 2019. Т. 21, № 4. С. 91–96.
3. Abbott J. K., Huoh Y. S., Reynolds P. R., Yu L., Rewers M., Reddy M., Anderson M. S., Hur S., Gelfand E. W. Dominant-negative loss of function arises from a second, more frequent variant within the SAND domain of autoimmune regulator (AIRE). *J. Autoimmun.* 2018. Vol. 88. P. 114–120.
4. Addison T. 1855 on the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. In a collection of the published writing of the late. London: New Sydenham Society, 1868; Reprinted in *Medical Classics*, 1937. P. 244–293.
5. Ahonen P., Myllarniemi S., Sipila I., Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N. Engl. J. Med.* 1990. Vol. 322. P. 1829–1836.
6. Alimohammadi M., Dubois N., Skoldberg F., Hallgren A., Tardivel I., Hedstrand H., Haavik J., Husebye E. S., Gustafsson J., Rorsman F., Meloni A., Janson C., Vialettes B., Kajosaari M., Egnér W., Sargur R., Ponten F., Amoura Z., Grimfeld A., De Luca F., Betterle C., Perheentupa J., Kampe O., Carel J.-C. Pulmonary autoimmunity as a feature of autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and identification of KCNRG as a bronchial autoantigen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009. Vol. 106. P. 4396–4401.
7. Anderson M. S., Su M. A. AIRE expands: new roles in immune tolerance and beyond. *Nat. Rev. Immunol.* 2016. Vol. 16, No 4. P. 247–258.
8. Anderson M. S., Venanzi E. S., Klein L., Chen Z., Berzins S. P., Turley S. J., von Boehmer H., Bronson R., Dierich A., Benoist C., Mathis D. Projection of an immunological self shadow within the thymus by the AIRE protein. *Science*. 2002. Vol. 298. P. 1395–1401.
9. Atquet V., Lienart F., Vaes M. Autoimmune polyendocrine syndrome and thrombocytosis. *Acta Clin. Belg.* 2015. Vol. 70, No 6. P. 457–460.
10. Baekkeskov S., Aanstoot H. J., Christgau S., Reetz A., Solimena M., Cascalho M., Folli F., Richter-Olesen H., De Camilli P. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*. 1990. Vol. 347. P. 151–156.
11. Barzaghi F., Amaya Hernandez L. C., Neven B., Ricci S., Kucuk Z. Y., Bleesing J. J. Long-term follow up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: an international multicenter retrospective study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. Vol. 141, No 3. P. 1036–1049.
12. Bello M. O., Garla V. V. Polyglandular autoimmune syndrome type I. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. PMID: 30725896.
13. Betterle C. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Biomedica*. 2003. Vol. 74. P. 9–33.
14. Bluestone J. A., Buckner J. H., Fitch M., Gitelman S. E., Gupta S., Hellerstein M. K., Herold K. C., Lares A., Lee M. R., Li K., Liu W., Long S. A., Masiello L. M., Nguyen V., Putnam A. L., Rieck M., Sayre P. H., Tang Q. Type 1 diabetes immunotherapy using polyclonal

- regulatory T cells. *Sci. Transl. Med.* 2015. Vol. 7, No 315. doi: 10.1126/scitranslmed.aad4134.
15. Boelaert K., Newby P. R., Simmonds M. J., Holder R. L., Carr-Smith J. D., Heward J. M., Manji N., Allahabadi A., Armitage M., Chatterjee K. V., Lazarus J. H., Pearce S. H., Vaidya B. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am. J. Med.* 2010. Vol. 123, No 2. P. 183.
 16. Bollerslev J., Rejnmark L., Marcocci C., Shoback D. M., Sitges-Serra A., van Biesen W., Dekkers O. M. European Society of Endocrinology clinical guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur. J. Endocrinol.* 2015. Vol. 173, No 2. P. G1–G20.
 17. Bruserud O., Oftedal B. E., Landegren N., Erichsen M. M., Bratland E., Lima K., Jorgensen A. P., Myhre A. G., Svartberg J., Fougner K. J., Bakke A., Nedrebo B. G., Mella B., Breivik L., Viken M. K., Knappskog P. M., Marthinussen M. C., Lovas K., Kampe O., Wolff A. B., Husebye E. S. A longitudinal follow-up of autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 101. P. 2975–2983.
 18. Bruserud O., Oftedal B. E., Wolff A. B., Husebye E. S. AIRE-mutations and autoimmune disease. *Curr. Opin. Immunol.* 2016. Vol. 43. P. 8–15.
 19. Carpenter C. J., Soloman N., Silverberg S. G., Bledsoe T., Northcutt R. C., Klinenberg J. R., Bennett J. L., McGehee H. A. Schmidt's syndrome (thyroid and adrenal insufficiency): a review of the literature and a report of fifteen new cases including ten instances of coexistent diabetes mellitus. *Medicine.* 1964. Vol. 43. P. 153–180.
 20. Cetani F., Barbesino G., Borsari S., Pardi E., Cianferotti L., Pinchera A., Marcocci C. A novel mutation of the autoimmune regulator gene in an Italian kindred with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy, acting in a dominant fashion and strongly cosegregating with hypothyroid autoimmune thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. P. 4747–4752.
 21. Chang B., Brosnahan D., McCreery K., Dominguez M., Costigan C. Ocular complications of autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *J. AAPOS.* 2006. Vol. 10. P. 515–520.
 22. Cheng M. H., Fan U., Grewal N., Barnes M., Mehta A., Taylor S., Husebye E. S., Murphy E. J., Anderson M. S. Acquired autoimmune polyglandular syndrome, thymoma, and an AIRE defect. *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. P. 764–766.
 23. Claude H., Gourgerot H. Insuffisance pluriglandulaire endocrinienne. *J. Physiol. Pathol. Gen.* 1908. Vol. 10. P. 469–480.
 24. Constantine G. M., Lionakis M. S. Lessons from primary immunodeficiencies: autoimmune regulator and autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Immunol. Rev.* 2019. Vol. 287, No 1. P. 103–120.
 25. Dalin F., Eriksson G. N., Dahlqvist P., Hallgren A., Wahlberg J., Ekwall O., Soderberg S., Ronnelid J., Olcen P., Winqvist O., Catrina S.-B., Kristrom B., Laudius M., Isaksson M., Stenlid M. H., Gustafsson J., Gebre-Medhin G., Bjornsdottir S., Janson A., Akerman A. K. Clinical and immunological characteristics of autoimmune Addison's disease: a nationwide Swedish multicenter study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. Vol. 102. P. 379–389.
 26. Eisenbarth G. S., Gottlieb P. A. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350, No 20. P. 2068–2079.
 27. Erichsen M. M., Lovas K., Skinningsrud B., Wolff A. B., Undlien D. E., Svartberg J., Fougner K. J., Berg T. J., Bollerslev J., Mella B., Carlson J. A., Erlich H., Husebye E. S. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94. P. 4882–4890.
 28. Falorni A., Brozzetti A., Perniola R. From genetic predisposition to molecular mechanisms of autoimmune primary adrenal insufficiency. *Front. Horm. Res.* 2016. Vol. 46. P. 115–132.
 29. Ferre E. M., Rose S. R., Rosenzweig S. D., Burbelo P. D., Romito K. R., Niemela J., Rosen L. B., Break T. J., Gu W., Hunsberger S., Browne S. K., Hsu A. P., Rampertaap S., Swamydas M., Collar A. L., Kong H. H., Lee C. R., Chascsa D., Simcox T., Pham A., Lionakis M. S. Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *JCI Insight.* 2016. Vol. 1, No 13. doi: 10.1172/jci.insight.88782.
 30. Finnish-German APECED Consortium. An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. *Nat. Genet.* 1997. Vol. 17. P. 399–403.
 31. Gaba N., Gaba S., Singla M., Gupta M. Type 2 autoimmune polyglandular syndrome presenting with hyperpigmentation and amenorrhea. *Cureus.* 2020. Vol. 12, No 4. doi: 10.7759/cureus.7772.
 32. Gardner J. M., Devoss J. J., Friedman R. S., Wong D. J., Tan Y. X., Zhou X., Johannes K. P., Su M. A., Chang H. Y., Krummel M. F., Anderson M. S. Deletional tolerance mediated by extrathymic AIRE-expressing cells. *Science.* 2008. Vol. 321. P. 843–847.
 33. Gutierrez M. J., Gilson J., Zacharias J., Ishmael F., Bingham C. A. Childhood polyarthritis as early manifestation of autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy syndrome. *Front. Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 377.
 34. Halabi-Tawil M., Ruemmele F. M., Freitag S., Rieux-Laucat F., Neven B., Brousse N., De Prost Y., Fischer A., Goulet O., Bodemer C. Cutaneous manifestations of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. *Br. J. Dermatol.* 2009. Vol. 160, No 3. P. 645–651.
 35. Hippen K. L., Merkel S. C., Schirm D. K., Nelson C., Tennis N. C., Riley J. L., June C. H., Miller J. S., Wagner J. E., Blazar B. R. Generation and large-scale expansion of human inducible regulatory T cells that suppress graft-versus-host disease. *Am. J. Transplant.* 2011. Vol. 11. P. 1148–1157.
 36. Hoener K., Sharma T. Type II polyglandular autoimmune syndrome: a case of Addison's disease precipitated by use of levothyroxine. *BMJ Case Rep.* 2019. Vol. 12, No 8. doi: 10.1136/bcr-2019-230760.

37. Husebye E. S., Anderson M. S., Kampe O. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378, No 12. P. 1132–1141.
38. Husebye E. S., Perheentupa J., Rautemaa R., Kampe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J. Intern. Med.* 2009. Vol. 265. P. 514–529.
39. Kahaly G. J., Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J. Endocrinol. Invest.* 2018. Vol. 41, No 1. P. 91–98.
40. Karavelioglu Y., Baran A., Karapinar H., Kucukdurmaz Z., Yilmaz A. Reversible cardiomyopathy associated with autoimmune polyendocrine syndrome type II. *Intern. Med.* 2013. Vol. 52, No 9. P. 981–985.
41. Khattak A. L., Ali W., Saleem S., Idris M., Khan N. A., Pasha W. Schmidt's syndrome in a 32 years old female. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* 2015. Vol. 27, No 2. P. 467–469.
42. Kisand K., Boe Wolff A. S., Podkrajsek K. T., Tserel L., Link M., Kisand K. V., Ersvaer E., Perheentupa J., Erichsen M. M., Bratanic N., Meloni A., Cetani F., Perniola R., Ergun-Longmire B., Maclaren N., Krohn K. J., Pura M., Schalke B., Strobel P., Leite M. I., Battelino T., Husebye E. S., Peterson P., Willcox N., Meager A. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. *J. Exp. Med.* 2010. Vol. 207. P. 299–308.
43. Krysiak R., Kowalcze K., Okopien B. Postpartum thyroiditis as the first clinical manifestation of autoimmune polyendocrine syndrome type 2 – case report. *Przegl. Lek.* 2017. Vol. 74, No 4. P. 187–189.
44. Kuehn H. S., Ouyang W., Lo B., Deenick E. K., Niemela J. E., Avery D. T., Schickel J.-N., Tran D. Q., Stoddard J., Zhang Y., Frucht D. M., Dumitriu B., Scheinberg P., Folio L. R., Frein C. A., Price S., Koh C., Heller T., Seurogy C. M., Huttenlocher A., Uzel G. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science.* 2014. Vol. 345. P. 1623–1627.
45. Lampasona V., Passerini L., Barzaghi F., Lombardoni C., Bazzigaluppi E., Brigatti C., Bacchetta R., Bosi E. Autoantibodies to harmonin and villin are diagnostic markers in children with IPEX syndrome. *PLoS One.* 2013. Vol. 8, No 11. doi: 10.1371/journal.pone.0078664.
46. Landegren N., Sharon D., Shum A. K., Khan I. S., Fasano K. J., Hallgren A., Kampf C., Freyhult E., Ardesjo-Lundgren B., Alimohammadi M., Rathsmann S., Ludvigsson J. F., Lundh D., Motrich R., Rivero V., Fong L., Giwercman A., Gustafsson J., Perheentupa J., Husebye E. S., Anderson M. S., Snyder M., Kampe O. Transglutaminase 4 as a prostate autoantigen in male subfertility. *Sci. Transl. Med.* 2015. Vol. 7. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa9186.
47. Lebovitz H. E. Autoimmune polyglandular syndromes: interplay between the immune and the endocrine systems leading to a diverse set of clinical diseases and new insights into immune regulation. *Diabetes Technol. Ther.* 2013. Vol. 15, Suppl. 2. P. S2–S28.
48. Leonard J. D., Gilmore D. C., Dileepan T., Nawrocka W. I., Chao J. L., Schoenbach M. H., Jenkins M. K., Adams E. J., Savage P. A. Identification of natural regulatory T cell epitopes reveals convergence on a dominant autoantigen. *Immunity.* 2017. Vol. 47, No 1. P. 107–117.
49. Li D., Streeten E. A., Chan A., Lwin W., Tian L., Pellegrino da Silva R., Kim C. E., Anderson M. S., Hakonarson H., Levine M. A. Exome sequencing reveals mutations in AIRE as a cause of isolated hypoparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. Vol. 102. P. 1726–1733.
50. Lowe C. E., Cooper J. D., Brusko T., Walker N. M., Smyth D. J., Bailey R., Bourget K., Plagnol V., Field S., Atkinson M., Clayton D. G., Wicker L. S., Todd J. A. Large-scale genetic fine mapping and genotype-phenotype associations implicate polymorphism in the IL2RA region in type 1 diabetes. *Nat. Genet.* 2007. Vol. 39. P. 1074–1082.
51. Malchow S., Leventhal D. S., Nishi S., Fischer B. I., Shen L., Paner G. P., Amit A. S., Kang C., Geddes J. E., Allison J. P., Socci N. D., Savage P. A. AIRE-dependent thymic development of tumor-associated regulatory T cells. *Science.* 2013. Vol. 339. P. 1219–1224.
52. Meager A., Visvalingam K., Peterson P., Moll K., Murumagi A., Krohn K., Eskelin P., Perheentupa J., Husebye E., Kadota Y., Willcox N. Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *PLoS Med.* 2006. Vol. 3, No 7. doi: 10.1371/journal.pmed.0030289.
53. Michels A. W., Gottlieb P. A. Autoimmune polyglandular syndromes. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2010. Vol. 6, No 5. P. 270–277.
54. Neufeld M. Polyglandular autoimmune diseases. *Pediatr. Ann.* 1980. Vol. 9, No 4. P. 154–162.
55. Nguyen C. T. K., Sawangarun W., Mandasari M., Morita K.-I., Harada H., Kayamori K., Yamaguchi A., Sakamoto K. AIRE is induced in oral squamous cell carcinoma and promotes cancer gene expression. *PLoS One.* 2020. Vol. 15, No 2. doi: 10.1371/journal.pone.0222689.
56. Noble J. A., Valdes A. M., Cook M., Klitz W., Thomson G., Erlich H. A. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am. J. Hum. Genet.* 1996. Vol. 59. P. 1134–1148.
57. Oftedal B. E., Hellesen A., Erichsen M. M., Bratland E., Vardi A., Perheentupa J., Kemp E. H., Fiskerstrand T., Viken M. K., Weetman A. P., Fleishman S. J., Banka S., Newman W. G., Sewell W. A., Sozaeva L. S., Zayats T., Haugarvoll K., Orlova E. M., Haavik J., Johansson S., Knappskog P. M., Lovas K., Wolff A. S., Abramson J., Husebye E. S. Dominant mutations in the autoimmune regulator AIRE are associated with common organ-specific autoimmune diseases. *Immunity.* 2015. Vol. 42. P. 1185–1196.
58. Ohara N., Kobayashi M., Ohashi K., Ito R., Ikeda Y., Kawaguchi G., Yoneoka Y., Hasegawa G., Takada T. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency and thyroiditis associated with nivolumab therapy in a patient with advanced lung adenocarcinoma: a case report and review of the literature. *J. Med. Case Rep.* 2019. Vol. 13, No 1. P. 88.
59. Orlova E. M., Sozaeva L. S., Kareva M. A., Oftedal B. E., Wolff A. S. B., Breivik L., Zakharova E. Y., Ivanova O. N., Kampe O., Dedov I. I., Knappskog P. M., Peterkova V. A., Husebye E. S. Expanding the phenotypic and genotypic landscape of autoimmune polyendocrine

- syndrome type 1. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. Vol. 102. P. 3546–3556.
60. Parent A. V., Russ H. A., Khan I. S., LaFlam T. N., Metzger T. C., Anderson M. S., Hebrok M. Generation of functional thymic epithelium from human embryonic stem cells that supports host T cell development. *Cell Stem Cell.* 2013. Vol. 13. P. 219–229.
 61. Perniola R. Twenty years of AIRE. *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 98.
 62. Philbin D., Moylett E. Diabetic ketoacidosis may not always be the answer... *BMJ Case Rep.* 2014. Vol. 2014. ID bcr2014206344.
 63. Pollak U., Bar-Sever Z., Hoffer V., Marcus N., Scheuerman O., Garty B. Z. Asplenia and functional hyposplenism in autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Eur. J. Pediatr.* 2009. Vol. 168. P. 233–235.
 64. Popler J., Alimohammadi M., Kampe O., Dalin F., Dishop M. K., Barker J. M., Moriarty-Kelsey M., Soep J. B., Deterding R. R. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: utility of KCNRG autoantibodies as a marker of active pulmonary disease and successful treatment with rituximab. *Pediatr. Pulmonol.* 2012. Vol. 47. P. 84–87.
 65. Powell B. R., Buist N. R., Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy. *J. Pediatr.* 1982. Vol. 100. P. 731–737.
 66. Proust-Lemoine E., Saugier-Verber P., Lefranc D., Dubucquoi S., Ryndak A., Buob D., Lalau J. D., Desailoud R., Weill J., Prin L., Lefebvre H., Wemeau J. L. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in north-western France: AIRE gene mutation specificities and severe forms needing immunosuppressive therapies. *Horm. Res. Paediatr.* 2010. Vol. 74. P. 275–284.
 67. Puel A., Doffinger R., Natividad A., Chrabieh M., Barceñas-Morales G., Picard C., Cobat A., Ouachee-Charadin M., Toulon A., Bustamante J., Al-Muhsen S., Al-Owain M., Arkwright P. D., Costigan C., McConnell V., Cant A. J., Abinun M., Polak M., Bougneres P. F., Kumararatne D., Marodi L., Nahum A., Roifman C., Blanche S., Fischer A., Bodemer C., Abel L., Lilic D., Casanova J. L. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J. Exp. Med.* 2010. Vol. 207. P. 291–297.
 68. Rams A., Zolcinski M., Zastrzezynska W., Polanski S., Serafin A., Wilanska J., Musial J., Bazan-Socha S. Autoimmune polyendocrine syndrome type 2 in patient with severe allergic asthma treated with omalizumab. *J. Asthma.* 2018. Vol. 55, No 12. P. 1384–1386.
 69. Robles D. T., Fain P. R., Gottlieb P. A., Eisenbarth G. S. The genetics of autoimmune polyendocrine syndrome type II. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2002. Vol. 31, No 2. P. 353.
 70. Rosatelli M. C., Meloni A., Devoto M., Cao A., Scott H. S., Peterson P., Heino M., Krohn K. J., Nagamine K., Kudoh J., Shimizu N., Antonarakis S. E. A common mutation in Sardinian autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy patients. *Hum. Genet.* 1998. Vol. 103. P. 428–434.
 71. Sato K., Nakajima K., Imamura H., Deguchi T., Horinouchi S., Yamazaki K., Yamada E., Kanaji Y., Takano K. A novel missense mutation of AIRE gene in a patient with autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis and ectodermal dystrophy (APECED), accompanied with progressive muscular atrophy: case report and review of the literature in Japan. *Endocr. J.* 2002. Vol. 49. P. 625–633.
 72. Schmidt M. B. Eine biglandulare erkrankung (nebenieren und schilddruse) bei morbus Addisonii. *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.* 1926. Vol. 21. P. 212–221.
 73. Schubert D., Bode C., Kenefeck R., Hou T. Z., Wing J. B. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat. Med.* 2014. Vol. 20. P. 1410–1416.
 74. Shum A. K., Alimohammadi M., Tan C. L., Cheng M. H., Metzger T. C., Law C. S., Lwin W., Perheentupa J., Bour-Jordan H., Carel J. C., Husebye E. S., De Luca F., Janson C., Sargur R., Dubois N., Kajosaari M., Wolters P. J., Chapman H. A., Kampe O., Anderson M. S. BPIFB1 is a lung-specific autoantigen associated with interstitial lung disease. *Sci. Transl. Med.* 2013. Vol. 5. doi: 10.1126/scitranslmed.3006998.
 75. Simmonds M. J., Gough S. C. Unravelling the genetic complexity of autoimmune thyroid disease: HLA, CTLA-4 and beyond. *Clin. Exp. Immunol.* 2004. Vol. 136. P. 1–10.
 76. Siniscalchi C., Moretti V., Cataldo S., Rocci A., Basaglia M., Tassoni M. I., Quintavalla R. The Schmidt syndrome. *Acta Biomed.* 2018. Vol. 88, No 4. P. 499–501.
 77. Soderbergh A., Myhre A.G., Ekwall O., Gebre-Medhin G., Hedstrand H., Landgren E., Miettinen A., Eskelin P., Halonen M., Tuomi T., Gustafsson J., Husebye E. S., Perheentupa J., Gylling M., Manns M. P., Rorsman F., Kampe O., Nilsson T. Prevalence and clinical associations of 10 defined autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. P. 557–562.
 78. Sollid L. M., Markussen G., Ek J., Gjerde H., Vartdal F., Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J. Exp. Med.* 1989. Vol. 169. P. 345–350.
 79. Sonal C., Michael M., Daniele T., Paolo R. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2012. Vol. 5, No 12. P. 18–22.
 80. Stahn B., Scheit L. Das Schmidt-syndrom [The Schmidt's syndrome]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2019. Vol. 144, No 24. P. 1741–1744.
 81. Vialettes B., Dubois-Leonardon N. Les syndromes polyendocrinariens autoimmuns de type 2 (APS-2) [Type 2 autoimmune polyendocrine syndromes (APS-2)]. *Bull. Acad. Natl. Med.* 2013. Vol. 197, No 1. P. 31–41.
 82. Walter J. E., Rosen L. B., Csomos K., Rosenberg J. M., Mathew D., Keszei M., Ujhazi B., Chen K., Lee Y. N., Tirosh I., Dobbs K., Al-Herz W., Cowan M. J., Puck J., Bleesing J. J., Grimley M. S., Malech H., De Ravin S. S., Gennery A. R., Abraham R. S., Joshi A. Y., Boyce T. G. Broad-spectrum antibodies against selfantigens and cytokines in RAG deficiency. *J. Clin. Invest.* 2015. Vol. 125. P. 4135–4148.
 83. Wang W., Thomas R., Sizova O., Su D. M. Thymic function associated with cancer development, relapse, and antitumor immunity — a mini-review. *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 773.

84. Ward L., Paquette J., Seidman E., Huot C., Alvarez F., Crock P., Delvin E., Kampe O., Deal C. Severe autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy in an adolescent girl with a novel AIRE mutation: response to immunosuppressive therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 844–852.
85. Wemeau J. L., Proust-Lemoine E., Ryndak A., Vanhove L. Thyroid autoimmunity and polyglandular endocrine syndromes. *Hormones (Athens)*. 2013. Vol. 12, No 1. P. 39–45.
86. Wildin R. S., Smyk-Pearson S., Filipovich A. H. Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome. *J. Med. Genet.* 2002. Vol. 39. P. 537–545.
87. Winqvist O., Karlsson F. A., Kampe O. 21-Hydroxylase, a major autoantigen in idiopathic Addison's disease. *Lancet*. 1992. Vol. 339. P. 1559–1562.
88. Wolff A. S., Erichsen M. M., Meager A., Magitta N. F., Myhre A. G., Bollerslev J., Fougner K. J., Lima K., Knappskog P. M., Husebye E. S. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in Norway: phenotypic variation, autoantibodies, and novel mutations in the autoimmune regulator gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 595–603.
89. Wolff A. S., Karner J., Owe J. F., Oftedal B. E. V., Gilhus N. E., Erichsen M. M., Kampe O., Meager A., Peterson P., Kisand K., Willcox N., Husebye E. S. Clinical and serologic parallels to APS-I in patients with thymomas and autoantigen transcripts in their tumors. *J. Immunol.* 2014. Vol. 193. P. 3880–3890.
90. Yan Z., Gang X., Xie X., Gao Y., Li Z., Wang G. A case report and literature review: identification of a novel AIRE gene mutation associated with autoimmune polyendocrine syndrome type 1 in East Asians. *Medicine (Baltimore)*. 2020. Vol. 99, No 18. doi: 10.1097/MD.00000000000020000.
91. Yu H., Qiu H., Pan J., Wang S., Bao Y., Jia W. Hashimoto's thyroiditis concomitant with sequential autoimmune hepatitis, chorea and polyserositis: a new entity of autoimmune polyendocrine syndrome? *Intern. Med.* 2013. Vol. 52, No 2. P. 255–258.
92. Zlotogora J., Shapiro M. S. Polyglandular autoimmune syndrome type I among Iranian Jews. *J. Med. Genet.* 1992. Vol. 29. P. 824–826.

УДК: 616.831.8-009.11-031.49+616.37-002-056-.7]-07

doi: 10.33149/vkr.2021.03.06

UA Чужий серед своїх, або Як діагностувати аутоімунний поліендокринний синдром

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляєва¹, Т. Л. Можина²

¹Багатопрфільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

²Центр здорового серця, Харків, Україна

Ключові слова: аутоімунний поліендокринний синдром, синдром Шмідта, аутоімунний тиреоїдит, хвороба Аддісона, цукровий діабет, AIRE, головний комплекс гістосумісності, аутоантитіла

У статті представлений клінічний випадок аутоімунного поліендокринного синдрому (АПС) 2-го типу — синдром Шмідта (комбінація аутоімунного тиреоїдита і хвороби Аддісона) у поєднанні зі спадковим кальцифікуючим панкреатитом. На тлі призначення гормональних препаратів і замісної ферментної терапії стан пацієнтки покращився.

Викладені первинна і сучасна класифікації АПС. Проведено огляд літературних даних, що характеризують поширеність, особливості виникнення і перебігу АПС 1-го типу (хронічний слизово-шкірний кандидоз, хвороба Аддісона, гіпаратиреоз), АПС 2-го типу (хвороба Аддісона, аутоімунний тиреоїдит, цукровий діабет 1-го типу), IPEX-синдрому (синдром імунної дисрегуляції, поліендокринопатії і ентеропатії, зчеплений з X-хромосою). Розглянуто механізми формування центральної і периферичної імунотолерантності, охарактеризовані функції регуляторних Т-клітин і механізми синтезу аутоантитіл, а також процеси, що перебігають при порушенні функції регуляторних Т-клітин. Викладено патогенез формування АПС 1-го і 2-го типів, IPEX-синдрому. Описано структуру і мутації гена *AIRE*, властиві для АПС 1-го типу, наведені типи поліморфізмів HLA, MICA, ха-

актерні для АПС 2-го типу, перераховані аутоантитіла, що утворюються при цих двох патологіях. Розглянуто різні комбінації аутоімунних патологій неендокринного характеру, що доповнюють картину АПС. Значну увагу приділено клінічним проявам та сучасній діагностиці АПС 1-го і 2-го типів. Описано терапевтичні методики корекції АПС, перспективи застосування специфічної та неспецифічної імунотерапії.

УДК: 616.831.8-009.11-031.49+616.37-002-056-.7]-07

doi: 10.33149/vkr.2021.03.06

RU Чужой среди своих, или Как диагностировать аутоиммунный полиендокринный синдром

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, Т. Л. Можина²

¹Многопрофильная клиника «Инто-Сана», Одесса, Украина

²Центр здорового сердца, Харьков, Украина

Ключевые слова: аутоиммунный полиендокринный синдром, синдром Шмидта, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Аддисона, сахарный диабет, AIRE, главный комплекс гистосовместимости, аутоантитела

В статье представлен клинический случай аутоиммунного полиендокринного синдрома (АПС) 2-го типа — синдром Шмидта (комбинация аутоиммунного тиреоидита и болезни Аддисона) в сочетании с наследственным кальцифицирующим панкреатитом. На фоне назначенных гормональных препаратов и заместительной ферментной терапии состояние пациентки улучшилось.

Изложены первоначальная и современная классификации АПС. Проведен обзор литературных данных, характеризующих распространенность, особенности возникновения и течения АПС 1-го типа (хрониче-

ский слизисто-кожный кандидоз, болезнь Аддисона, гипопаратиреоз), АПС 2-го типа (болезнь Аддисона, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1-го типа), IPEX-синдрома (синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии и энтеропатии, сцепленный с X-хромосомой). Рассмотрены механизмы формирования центральной и периферической иммунологической толерантности, охарактеризованы функции регуляторных Т-клеток и механизмы синтеза аутоантител, а также процессы, протекающие при нарушении функции регуляторных Т-клеток. Изложен патогенез формирования АПС 1-го и 2-го типов, IPEX-синдрома. Описана структура и мутации гена *AIRE*, свойственные для АПС 1-го типа, приведены типы полиморфизмов HLA, MICA, характерные для АПС 2-го типа, перечислены аутоантитела, образующиеся при этих двух патологиях. Рассмотрены различные комбинации аутоиммунных патологий неэндокринного характера, дополняющие картину АПС. Уделено большое внимание клиническим проявлениям и современной диагностике АПС 1-го и 2-го типов. Описаны терапевтические методики коррекции АПС, перспективы применения специфической и неспецифической иммунотерапии.

EN **Stranger among friends, or How to diagnose autoimmune polyendocrine syndrome**

N. B. Gubergrits¹, N. V. Byelyayeva¹, T. L. Mozhyzna²

¹Multi-field clinic "Into-Sana", Odessa, Ukraine

²Healthy Heart Center, Kharkov, Ukraine

Key words: autoimmune polyendocrine syndrome, Schmidt's syndrome, autoimmune thyroiditis, Addison's

disease, diabetes mellitus, AIRE, major histocompatibility complex, autoantibodies

The article presents a clinical case of autoimmune polyendocrine syndrome (APS) type 2, i. e. Schmidt's syndrome (a combination of autoimmune thyroiditis and Addison's disease) with hereditary calcifying pancreatitis. The patient's status improved against the background of the prescribed hormonal medications and enzyme replacement therapy.

The initial and current classification of APS is described. Review of literature data characterizing the prevalence, peculiarities of the origin and course of APS type 1 (chronic mucocutaneous candidosis, Addison's disease, hypoparathyreosis), APS type 2 (Addison's disease, autoimmune thyroiditis, diabetes mellitus type 1), IPEX-syndrome (immune dysregulation syndrome, polyendocrinopathy and enteropathy linked to X chromosome) has been conducted. Mechanisms of central and peripheral immunotolerance are considered, functions of regulatory T-cells and mechanisms of autoantibodies synthesis, as well as the processes occurring in case of dysfunction of regulatory T-cells are characterized. Pathogenesis of formation of APS type 1 and type 2, IPEX-syndrome is described. Structure and mutations of the AIRE gene typical for APS type 1 are described, the types of HLA and MICA polymorphisms typical for APS type 2 are presented, and autoantibodies formed in these two pathologies are named. Various combinations of autoimmune pathologies of non-endocrine character supplementing the picture of APS are considered. Attention is paid to clinical manifestations and modern diagnostics of APS types 1 and 2. Therapeutic methods of APS correction, prospects of specific and non-specific immunotherapy application are described.

Дві королеви — протистояння із сумними наслідками...

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва

Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

*Підшлункова залоза — королева фізіології
і патології травлення.
Г. Ф. Коротько [1]*

Ключові слова: Марія Луїза Орлеанська, хвороба, ожиріння, жовчнокам'яна хвороба, гострий панкреатит

Продовжуючи серію публікацій про життя і хвороби знаменитих людей, пропонуємо нашим читачам історію про прекрасну й елегантну красуню-принцесу, що заплатила за корону не тільки своєю родою, а й здоров'ям і, ймовірно, життям.

Марія Луїза Орлеанська (франц. Marie Louise d'Orleans, 27 березня 1662 р. – 12 лютого 1689 р.) — іспанська королева-консорт (дружина правлячого короля), перша дружина Карла II, короля Іспанії з 1665 року, останнього представника династії Габсбургів.

Марія Луїза, уроджена французька принцеса з Орлеанського дому, була онукою короля Людовика XIII, дочкою Філіпа Орлеанського, молодшого брата Людовика XIV, і принцеси Генрієтти Стюарт, молодшої дочки короля Англії Карла I і Генрієтти Марії Французької (рис. 1). Вона була старшою дитиною в родині: крім неї, у герцогського подружжя народилися ще дві дочки і син, однак зрілого віку досягли лише сама Марія Луїза і Анна Марія.

Як відомо, в XVII столітті Європа знаходилась у стані постійних воєн. Щоб поліпшити відносини між Францією та Іспанією, Людовик XIV і його міністри зробили блискучий дипломатичний крок: за наявності, здавалося б, непримиренної ворожнечі цих двох держав вони змогли домовитися про шлюб французької принцеси та іспанського короля.

У 1679 році 16-річна красуня Марія Луїза і 18-річний Карл, який прославився в історії як найпотворніший і хворий монарх, повінчалися. Зовнішність була найменшою проблемою останнього із Габсбургів. Карл II, який став одним із найяскравіших прикладів інбридингу (близькоспорідненого шлюбу), мав величезний букет хвороб, що включав дитячий церебральний параліч, недоумство, епілепсію тощо.

Карл II полюбив свою юну дружину без пам'яті. Вона ж згасла за 10 років їх шлюбу, тому що їй погано жилося при іспанському дворі: темний і холодний Алькасар був так не схожий на веселий і сяючий Версаль. Після вільного і яскравого французького

двору вона почувалася так, нібито мешкає в золотій клітці. Строгий до абсурду іспанський етикет буквально зводив її з розуму. Чоловік любив Марію Луїзу, але їй це було байдуже. У політиці Карл нічого не вирішував, виконував тільки суто представницькі функції. Керувала всім королева-мати, Маріанна Австрійська, яка свого часу теж була веселою і життєрадісною, але зуміла підлаштуватися під іспанські устої і загнати себе в рамки. У її невістки цього не вийшло — нестерпна манірність іспанського двору,



Рис. 1. П. Міньяр. Портрет Марії Луїзи Орлеанської.



Рис. 2. С. Муньоз. Карл II біля труни Марії Луїзи Орлеанської.

ворожа атмосфера, неможливість завагітніти, вимушений самотницький і, як наслідок, малорухливий спосіб життя, наростаюча депресія призвели до того, що Марія Луїза стала дуже багато і часто їсти [3].

До 26 років вона набрала неабияку надмірну масу тіла і перетворилася з красивої стрункої дівчини на жінку, яка страждає від ожиріння (переїдання, як сказали б зараз, було «на нервовому ґрунті»). «Королева погладшала такою мірою, — писала пані де Віллар, дружина французького посланника в Іспанії, — що ще трохи, і її обличчя стане зовсім круглим. Чотири рази на день вона їсть м'ясо... На вечерю в неї завжди буває каплун (добре відгодований, дуже жирний півень, що піддався кастрації. — Прим. авт.), варений у супі, і каплун смажений». «Король, — продовжувала пані де Віллар, — дивиться, як їсть королева, і вважає, що вона їсть занадто багато». Також відомо, що Марія Луїза любила напої з корицею і лимоном, у які додавалася велика кількість цукру [3].

Регулярні харчові погрішності врешті-решт дали про себе знати болями в животі, які особливо турбували королеву в серпні 1687 року і в листопаді 1688 року. Сумний кінець настав 11 лютого 1689 року, коли після прогулянки верхи у Марії Луїзи почалося блювання і виникли виражені болі в животі. Покликані до неї лікарі нічим не зарадили. Провівши всю ніч у найсильніших стражданнях, королева наступного дня померла, швидше за все, від нападу жовчної колики і панкреатиту. Останки королеви поховали в пантеоні інфантів абатства Ескоріал [2].

Після смерті Марії Луїзи всі колишні розваги Карла II — полювання, бій биків, аутодафе — стали йому неприємні. Король замикався від усіх у своєму кабінеті або бродив з ранку до ночі піщаною пустелею навколо Ескоріалу. Решту часу він присвячував дитячим іграм або подвигам віри. Він також милувався рідкісними тваринами у звіринці, а ще більше — карликами в палаці. Якщо ні ті, ні інші не розганяли чорних думок, що клубилися у нього в голові, він читав *Ave* або *Credo*, ходив з чернечими процесіями, іноді морив себе голодом, іноді бичував себе [2].

Навіть одруження на Марії Анні Пфальц-Нойбурзькій, істеричній німкені, не зменшило пристрасті, яку відчував до французької принцеси Карл II. Він часто навідувався до Ескоріалу, де навіки упокоїлась Марія Луїза, наказував відкрити труну і, цілуючи напіврозкладені останки, крізь сльози шепотів: «Моя королево! Моя королево!» Це було відображено на картині Себастьяна Муньоза (рис. 2), який зобразив Карла II з коротко підстриженим волоссям, який плаче біля труни Марії Луїзи Орлеанської...

Література:

1. Коротько Г. Ф. Секреция поджелудочной железы. 2-е изд. Куб. гос. мед. университет, 2005. 312 с.
2. Цветков С. Э. Великое неизвестное: Исторические миниатюры. М.: Центрполиграф, 2002. 95 с.
3. Цветков С. Э. Эпизоды истории в привычках, слабостях и пороках великих и знаменитых. М.: АСТ, 2011. 448 с.

УДК 616.89-008.441.12-06 : 616.37-002 : 929
doi: 10.33149/vkr.2021.03.07

UA Дві королеви — протистояння з сумними наслідками...

Н. Б. Губергіц, Н. В. Беяєва

Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: Марія Луїза Орлеанська, хвороба, ожиріння, жовчнокам'яна хвороба, гострий панкреатит

Продовжуючи серію публікацій, що розкривають особливості життя, стану здоров'я та смерті знаменитих людей, представляємо статтю про прекрасну та елегантну красуню-принцесу, котра заплатила за корону королеви не тільки своєю вродою, але й здоров'ям, і, ймовірно, життям.

Юна спокусниця Марія Луїза Орлеанська, племінниця Людовика XIV, з волі свого дядька і перших осіб іспанського королівства, у 16 років стала дружиною Карла II, короля Іспанії. Шлюб з молодим чоловіком, який був повною протилежністю нареченій, — недоумкуватим, потворним, фізично нерозвиненим, котрий мав безліч генетичних захворювань, виявився непростим випробуванням для ніжної лілії, що виросла при французькому королівському дворі, де придворні насолоджувались усіма вигодами життя. Програвши у негласному протистоянні своїй свекрусі, королеві-матері Маріанні Австрійській, юна королева змушена була скоритися манірній атмосфері іспанського двору, вести малорухомиий спосіб життя і старанно маскувати прогресуючу депресію обжерливістю. Рясна жирна їжа і обжерливість, солодкі напої та морбідне ожиріння, ймовірно, стали причиною смерті королеви від жовчної колики та гострого панкреатиту.

EN Two Queens — a confrontation with a sad outcome...

N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva

Multi-field clinic "Into-Sana", Odessa, Ukraine

Key words: Mary Louise of Orleans, disease, obesity, cholelithiasis, acute pancreatitis

Continuing the series of publications, revealing the life, health and death of famous people, we present the story of a charming and elegant beauty-princess, who paid for the crown of queen, not only for her cuteness, but also the health, and probably the life.

УДК 616.89-008.441.12-06 : 616.37-002 : 929
doi: 10.33149/vkr.2021.03.07

RU Две королевы — противостояние с печальным исходом...

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беяева

Многопрофильная клиника «Инто-Сана», Одесса, Украина

Ключевые слова: Мария Луиза Орлеанская, болезнь, ожирение, желчнокаменная болезнь, острый панкреатит

Продолжая серию публикаций, раскрывающих особенности жизни, состояние здоровья и смерти знаменитых людей, представляем историю о прелестной и элегантно красивой-принцессе, заплатившей за корону королевы не только своей миловидностью, но и здоровьем и, вероятно, жизнью.

Юная прелестница Мария Луиза Орлеанская, племянница Людовика XIV, по воле своего дяди и первых лиц испанского королевства, в 16 лет стала супругой Карла II, короля Испании. Брак с молодым человеком, являвшимся полной противоположностью невесте, — слабоумным, уродливым, физически неразвитым, страдавшим множеством генетических заболеваний, оказался непростым испытанием для нежной лилии, выросшей при французском королевском дворе, подданные которого наслаждались всеми прелестями жизни. Проиграв в негласном противостоянии своей свекрови, королеве-матери Марианне Австрийской, юная королева вынуждена была покориться чопорной атмосфере испанского двора, вести малоподвижный образ жизни и старательно маскировать прогрессирующую депрессию обжорством. Обильная жирная еда и чревоугодие, сладкие напитки и морбидное ожирение, вероятно, стали причиной смерти королевы от желчной колики и острого панкреатита.

The young beauty Marie Louise of Orleans, niece of Louis XIV, at the age of 16 became the wife of Charles II, king of Spain at the behest of her uncle and the top of the Spanish kingdom. Marriage to a young man who was the exact opposite of her bride — an intellectually delayed, ugly, physically handicapped groom with different genetic diseases — proved a crucible for the tender lily growing up in a French royal household, where subjects enjoyed all the pleasures of life. Losing out in silent opposition to her mother-in-law, Queen Mother Marianne of Austria, the young queen was forced to submit to the prim atmosphere of the Spanish court, to lead a sedentary lifestyle and carefully mask the progressive depression by a gluttony. Heavy fatty meals and gluttony, sugary drinks and morbid obesity probably caused the queen's death from biliary colic and acute pancreatitis.

Лікарське кредо

Я. С. Циммерман

Пермський державний медичний університет ім. Є. А. Вагнера, Перм, Росія

Завтра, як і сьогодні, лікар збереже свій сан жерця, а разом з ним і свою страшну, дедалі більшу відповідальність, і життя лікаря залишиться таким ж, як сьогодні, тяжким, героїчним і піднесеним.

Андре Моруа. Про покликання лікаря [25]

Ключові слова: лікарське кредо, покликання, клінічне мислення, медична етика та деонтологія, мистецтво лікування

Латинським словом *credo* позначають погляди і переконання людини, основи її світогляду, які відображають сукупність її моральних і професійних принципів, що визначають її ставлення до життя.

Лікарське кредо повинно враховувати специфіку професії лікаря, яка відрізняється особливостями способу мислення і системи поглядів, а також такими неодмінними якостями, як співчуття і милосердя.

Класик вітчизняної літератури, прозаїк і драматург А. П. Чехов (1860–1904), будучи за професією лікарем, стверджував, що «професія лікаря — це подвиг, вона вимагає самовідданості, чистоти душі і чистоти помислів. Не всякий здатний на це. Треба бути ясним розумово, чистим морально і охайним фізично» [49].

Видатний вітчизняний фізіолог В. Я. Данилевський (1852–1939) у своїй знаменитій книзі «Лікар, його покликання і освіта» (1921) писав: «Звання лікаря вимагає гармонійного поєднання знання і співчутливості, розуму і морального обов'язку; всюди і завжди він повинен бути діяльним поборником світла, правди і добра» [15]. Він вважав, що «лікарю недостатньо знати свою науку і правила свого мистецтва, — йому потрібно мати відомі властивості інтелекту і характеру і певний світогляд, щоб зуміти орієнтуватися в кожному конкретному випадку і погоджувати своє ставлення до хворих з правилами науки і етики, з розумними вимогами щодо їхнього благополуччя» [15]. Велика моральна відповідальність лікаря за довірені йому здоров'я і життя конкретної людини.

Покликання. С. П. Боткін (1832–1889) вважав, що «необхідно мати справжнє покликання до діяльності практичного лікаря, щоб зберігати душевну рівновагу при різних несприятливих умовах його життя, не впадаючи при невдачах у зневіру або самооману при успіхах» [7].

Під покликанням слід розуміти схильність, здатність до лікарської професії, до лікування і медичної науки, до того, щоб усе своє життя служити вірою і правдою, серцем і ділом хворим людям.

Видатні діячі вітчизняної медицини в різний час сформулювали основні вимоги, необхідні людині, яка обирає професію лікаря. Спробуємо їх перерахувати.

1. Високі морально-етичні якості.
2. Любов до людини, гуманізм, готовність самовіддано служити людям.
3. Милосердя та співчутливість.
4. Безкорисливість, працьовитість, скромність.
5. Знання досягнень медичної науки свого часу, медичної техніки та її діагностичних можливостей, прагнення до безперервного поповнення своїх медичних знань.
6. Делікатність, такт у спілкуванні з хворими та їхніми родичами; знання психології та вміння впливати на психіку хворого.
7. Спостережливість, проникливість, самовладання, асоціативне мислення.
8. Висока інтелектуальність, широка освіченість, комунікабельність.
9. Знання суспільного життя, його найголовніших напрямів і настроїв, учень, що панують, щоб використовувати їх на благо хворих, для запобігання різним захворюванням і їх лікування, зокрема таких, що мають соціальне походження.

Не випадково стверджують, що професію лікаря можна оцінити як одну з найтяжчих.

Звичайно, при масовому відтворенні лікарів розраховувати на те, що всі вони будуть відповідати перерахованим вище високим вимогам, було б наївно і нерозумно. Серед величезної кількості випускників медичних академій та університетів чимало випадкових людей. Знаменитий хірург С. С. Юдін (1891–1954) був переконаний у тому, що «виробити любов до справи, до обраної спеціальності майже неможливо, як не можна насильно полюбити людину» [50].

Основними вадами людей, які стали лікарями випадково — за збігом життєвих обставин, через непорозуміння, є бездуховність, байдужість і неучтв.

А. П. Чехов вважав, що «байдужість — це параліч душі, передчасна смерть» [49].

Капіталістична громадська система поряд з певними перевагами вносить в людське співтовариство, у систему стосунків між людьми безліч негативних явищ, зокрема користолюбство і корупцію, які охопили чиновників усіх рівнів і, на жаль, не оминули лікарський фах, чому сприяла і низька оплата праці лікарів в бюджетній сфері охорони здоров'я. Періодично в засобах масової інформації з'являються статті про проступки лікарів, які не вкладаються у свідомість розсудливих людей, як, наприклад, кричущий факт побиття лікарем-реаніматологом тільки що прооперованого тяжкого хворого, який ледь прийшов до тями після наркозу, у Пермському центрі серцево-судинної хірургії [6].

Іноді доводиться стикатися з халатністю, з грубістю лікарів у стосунках із хворими, з недбалістю і неухважністю лікаря при обстеженні хворого, з нерішучістю при необхідності діяти швидко в невідкладних ситуаціях; з необґрунтованою впевненістю в своїй правоті в ситуаціях, коли помилка лікаря може привести до загибелі хворого і потрібно колегіальне обговорення і рішення.

Частина випускників медичних вишів, які прийшли в лікарську професію випадково, а не за покликанням, відразу ж після отримання диплома лікаря йдуть у бізнес або іншу професію, і це найкращий із можливих варіантів. Але більшість із них, на жаль, починають працювати лікарями, нерідко дискредитуючи соціальний престиж і статус лікаря.

Лікарський діагноз. С. П. Боткін вважав, що «діагноз хворого є найвищою стадією, творчою частиною діагностичного процесу» [7]. Діагноз хворого повинен бути індивідуалізованим, нозологічним, анатомічним, функціональним, морфологічним, відображати ускладнення основного патологічного процесу і супутні захворювання.

Для взаєморозуміння і наступності в діях лікарів щодо конкретного хворого оформлення індивідуального клінічного діагнозу має здійснюватися на основі загальноновизнаних, єдиних для всіх класифікацій хвороб, що забезпечують об'єктивну оцінку загального стану хворого, відображають ступінь функціональних розладів і характер структурних змін і обґрунтовують лікарський прогноз.

Мабуть, усі це розуміють, проте за більшістю нозологічних форм дотепер не існує загальноновизнаних міжнародних класифікацій. Ми протягом більше ніж півстоліття розробляли робочі класифікації внутрішніх хвороб і публікували їх у провідних науково-практичних медичних журналах і монографіях [40, 47]. У 1984 р. одне із видань класифікацій внутрішніх хвороб було нами презентовано видатному клініцисту і вченому В. Х. Василенко. У відповіді він писав: «Вельмишановний і дорогий Я.С.! Дякую Вам за надіслану книгу. «Класифікації найважливіших внутрішніх хвороб» цікаві. Є Академія медичних наук, а загальноприйнятих класифікацій немає і навіряд чи будуть! Однак не слід, на мою думку, відкидати і Міжнародну класифікацію хвороб ВООЗ, хоча вона дуже проста» (21.04.1984) [39].

Дуже важливо, на нашу думку, висловлювання М. П. Кончаловського (1875–1942): «Діагноз не є стабільним ярликом... Діагноз мінливий унаслідок появи нових ознак; діагноз варіабельний згідно з еволюцією хвороби і її різних етапів; діагноз складний і тривалий через процеси, що приєднуються і ускладнюються» [19].

Нарешті, слід сказати про те, що сучасні класифікації хвороб відображають наші знання тільки на нинішньому етапі розвитку медичної науки і практики, а з розширенням і поглибленням наших знань про конкретні хвороби потребують оновлення або заміни.

Завершуючи розділ статті про клінічний діагноз, наведемо думку видатного клініциста Г. Ф. Ланга (1875–1948): «Лікар спершу аналізує конкретний випадок, визначає різні сторони даного захворювання — симптоматологічну, патофізіологічну, етіологічну; потім він синтезує ці сторони у своєму діагнозі в поняття певної хвороби» [22].

В останні 20–25 років зарубіжні вчені, а слідом за ними і вітчизняні автори стали зловживати синдромними діагнозами, видаючи їх за остаточні назви хвороб (наприклад, синдром функціональної гастродуоденальної диспепсії, синдром подразненого кишечника тощо). Погодитися з цим неможливо [29]. Синдромний діагноз — це проміжний етап на шляху до нозологічного діагнозу. Видатний патолог Д. С. Саркісов (1924–2000) вважав, що «синдромний діагноз — це діагноз незнання» [28], а В. Х. Василенко (1897–1987) стверджував, що «синдромні діагнози відводять нас від суті захворювання» [9]. Такої ж думки дотримувався й інший великий клініцист І. А. Кассирський (1898–1971): «Деякі намагаються ховати своє невміння розібратися в справжній нозології за синдромною діагностикою» [18].

Лікування, лікарське мистецтво. Під лікуванням розуміють розумовий, творчий процес, конкретні дії лікаря, спрямовані на ліквідацію та/або ослаблення симптомів захворювання, що розвивається. Лікування передбачає взаємодію лікаря і хворого, їхнє спілкування, оскільки лікування — це двосторонній процес, але «перша скрипка» завжди повинна знаходитися в руках лікаря [2–4]. Німецький лікар Ернст Швенінгер (1850–1921) стверджував: «Лікарем бути — значить завжди з двох сильнішим бути» [37]. В. Х. Василенко порівнював лікування з водінням корабля в бурхливому морі: лікар повинен знати про «підводні рифи» в перебігу захворювання і можливі грізні ускладнення хвороби [9].

Існує поняття «мистецтво лікування». Що це таке? Під лікарським мистецтвом слід розуміти здатність лікаря мислити певним чином, використовуючи свій клінічний досвід і інтуїцію, що народжується з досвіду; вміння застосовувати свої теоретичні знання в лікарській практиці [35]. Важливу роль відіграє психологічна сумісність лікаря і хворого.

Відомий російський письменник А. А. Крон (1909–1983) вважав, що «інтуїція — це наш несвідомий досвід» [21], а авторитетний швейцарський терапевт Р. Хегглі (1907–1969) стверджував, що «найважливіше біля ліжка хворого — це здатність інтуїтивно, неначе внутрішнім поглядом, охопити

всю клінічну картину цілісно і зв'язати її з аналогічними колишніми спостереженнями» [35].

Лікарський досвід накопичується з часом: лікарю потрібно якомога більше бачити хворих, а в діагностично складних випадках звертатися до старших колег і до книг. Є. М. Тареев (1895–1986) був переконаний, що «відомий тільки один шлях формування лікаря: хворий — книга, книга — хворий» [32]. Ще М. Я. Мудров (1776–1831) вважав: «Лікар без книг, що робочий без рук. У лікарському мистецтві немає лікарів, які закінчили свою науку» [26]. Лікарів, які не заглядають до книги, слід боятися більше хвороби.

Дуже прикро, що в наш час практичні лікарі все рідше і рідше здобувають медичні книги і виписують науково-практичні медичні журнали, тиражі яких впали до критичного рівня: 500–1000 примірників. Більш охоче вони здобувають знання пасивно, відвідуючи лекції на медичні теми заїжджих лекторів, які здійснюють турне по містах і селах коштом фармацевтичних фірм з метою реклами препаратів, що ними випускаються. Користь від таких лекцій мінімальна. Великі тиражі збереглися тільки у тих медичних журналів, які публікують головним чином статті, замовлені авторам фармацевтичними фірмами і проплачені ними. У тексті цих статей зазвичай розміщується і реклама препарату, а журнали існують здебільшого за кошти рекламодавців.

Клінічне мислення. Це творчий процес, який базується на теоретичних знаннях, практичному досвіді, логічній діяльності розуму, загальній культурі й ерудиції. Незважаючи на розвиток медичної техніки, феномен клінічного мислення зберігає своє першорядне значення при встановленні діагнозу і призначенні лікування [5, 20]. Відомий австрійський лікар і письменник Гуго Глязер (1881–1976) вважав, що «клінічне мислення сучасного лікаря слід оцінювати з різних поглядів: думки повинні бути логічними, тобто допустимими, і вони повинні бути правильними, тобто піддаватися контролю і перевірці, бути доступними раціональному способу доказування» [13].

Медична деонтологія, етика професії. Під загальною назвою «медична деонтологія» розуміють вчення про медичний обов'язок — моральний і професійний. При цьому йдеться про те, що лікар заради блага хворого готовий знехтувати особистими інтересами і несприятливими обставинами свого життя, розчаруваннями і настроями, навіть коли стикається з невдячністю з боку хворих та їхніх родичів, що зустрічається не так уже й рідко [2, 9, 10, 15].

До вчення про деонтологію тісно примикає поняття про медичну етику, яке включає в себе, крім медичного обов'язку, почуття відповідальності за здоров'я пацієнта. Медична етика ґрунтується на глибоких медичних знаннях лікаря, включаючи психологію і психотерапію, що забезпечують клімат поваги і довіри між лікарем і хворим [1].

Лікування. Лікар при лікуванні хворих повинен користуватися тільки науково вірогідними методами. Основним методом консервативного лікування є фармакотерапія. Для обґрунтованого й ефективного лікування необхідно знати механізм (теорію) дії

фармакологічних засобів, їхню фармакодинаміку і фармакокінетику, дозування і можливі побічні дії, а при одночасному призначенні декількох препаратів — про їхню взаємодію [1, 11].

Найважливішим принципом лікування при різних захворюваннях є індивідуалізація (персоналізація) кожного випадку. Корифей вітчизняної медицини Г. А. Захар'їн (1829–1897) писав: «Головне правило при призначенні лікування — те ж, що і при інших клінічних заняттях, тобто дотримання методу індивідуалізації» [17].

Механізм дії і ефективність кожних нових ліків спочатку перевіряються в експерименті на тваринах, але вирішальне значення мають тільки клінічні випробування, які проводяться одночасно в декількох авторитетних клініках з дотриманням сучасних принципів доказової медицини.

За кордоном домінує методика дослідження нових фармакологічних засобів з використанням плацебо як контролю, що суперечить основним принципам лікарської етики, про що ми вже неодноразово писали [42]. При використанні плацебо хворий не підозрює, що його обманюють: не лікують, а лише імітують лікування.

До речі, Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації, яка регламентує методику клінічних випробувань нових лікарських засобів, вимагає використовувати як порівняння і контроль не плацебо, а кращий з існуючих фармакотерапевтичних препаратів, отримавши попередньо від хворих, включених у дослідження, письмову інформовану згоду [36].

Найскладніша проблема — дозування ліків: тут теж необхідний індивідуальний підбір дози з урахуванням реакції хворого на прийом тієї чи іншої дози препарату. Видатний американський кардіолог Пол Уайт (1886–1973) вважав: «Завжди розумно використовувати для досягнення бажаної мети якнайменшу кількість лікарських засобів» [34]. Аналогічного погляду дотримувався і відомий російський терапевт і клінічний фармаколог Б. Є. Вотчал (1895–1971): «Сучасна фармакоманія у хворих і лікарів призводить до призначення великої кількості ліків. Сорокарічний досвід заняття клінічною фармакологією змусив мене дійти висновку, що ліків потрібно призначати якомога менше і тільки необхідні ліки... Лікувати потрібно тоді, коли не можна не лікувати» [12].

Між тим нерідко лікарі призначають хворим одночасно велику кількість препаратів, причому без достатніх наукових обґрунтувань і без урахування їх можливої взаємодії, що може стати причиною серйозних ускладнень. Надмірне лікування отримало назву «поліпрагмазія». Є. М. Тареев застерігав лікарів: «Коли хворий отримує в середньому 12–15 ліків щодня, то по суті це свідчення симптоматичної терапії» [33], а не етіотропного або патогенетичного лікування.

Іншою крайністю є пасивність лікаря, млявість лікувальних заходів у розрахунок на те, що організм хворого сам впорається з хворобою. Така лікувальна тактика небезпечна і загрожує

серйозними ускладненнями з непередбачуваним результатом. Ще давньоримський історик Тацит (бл. 58 — бл. 117 р.) попереджав: «Ліки часом діють повільніше, ніж хвороби» [37].

Найважливішим принципом лікування є: «Не нашкодь хворому!» (Primum no nocere!). Останнім часом лікарям доводиться стикатися з безліччю «модних» віань при лікуванні хворих: з недостатньо обґрунтованим призначенням антибіотиків, кортикостероїдів тощо. Так, за даними ВООЗ, безпідставне призначення антибіотиків відзначено в 50–70% випадків. У зв'язку з цим розвивається і постійно зростає вторинна резистентність бактерій до антибактеріальних засобів, яка вже досягла критичного рівня.

Яскравим тому прикладом є рекомендації Маастрихтських консенсусів [38, 51, 54, 55], які регламентують ерадикаційну терапію, спрямовану на знищення інфекції *Helicobacter pylori* (Hр) при Hр-залежних гастроуденальних захворюваннях: хронічному гастриті типу В, виразковій хворобі, мальтомі шлунка, а також після оперативних втручань з приводу раку шлунка. Як відомо, Hр-інфекція значно поширена: до 60% населення земної кулі інфіковано цими бактеріями. Це, однак, неінвазивний, низьковірулентний мікроб, життєдіяльність якого обмежена шлунком. З інфікованих Hр людей 70% — це здорові бактеріоносії, часто протягом усього життя, тому рекомендована стратегія тотального знищення Hр (test and treat strategy) не тільки не має наукових обґрунтувань, а й нереальна [43–47, 51]. Автори-упорядники Маастрихтських консенсусів необґрунтовано розширюють показання для ерадикації Hр, включаючи до них гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу, синдром функціональної (гастроуденальної) диспепсії і хронічний гастрит, індукований тривалим прийомом нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), невдало іменованій НПЗЗ-гастропатією, а також здорових осіб («за бажанням пацієнта») [23]. Зв'язок наведених захворювань з Hр-інфекцією, однак, не підтверджується доказовими дослідженнями, а проведена ерадикація Hр неефективна [52, 53, 56]. Тому ерадикацію Hр при ГЕРХ, синдромі функціональної диспепсії і НПЗЗ-гастриті (типу С) слід розцінювати як надмірне лікування, що сприяє поширенню резистентних штамів Hр і селекції її цитотоксичних штамів [41]. При цьому в 100% випадків розвивається товстокишковий дисбактеріоз, а в частині випадків і його клінічно маніфестні форми: антибіотикоасоційована діарея і псевдомембранозний коліт.

Сліпо прямуючи в фарватері необґрунтованих рекомендацій деяких зарубіжних авторів, некритично сприймаючи їх, лікар може зумовити розвиток у хворих низки негативних явищ. Є. І. Чазов писав з цього приводу: «Кращий суддя в науці — це час. Історія медицини все ставить на своє місце — сьогодні і наносне, “модне”» [48], а відомий російський патолог В. В. Серов не без сарказму зауважив: «Деякі принципові положення вітчизняні вчені розглядають «під гіпнозом» зарубіжних авторів» [30].

Справедливо стверджують, що «мода» не звільняє лікаря від необхідності думати самому [24].

Ще одна важлива проблема — фальсифікація ліків, яка досягла 20%. Бізнес, що ставить під загрозу здоров'я людей, — це злочин.

Медична наука і лікування. Обґрунтована думка, що медицина — це сплав медичної науки і мистецтва лікування. Адже діагностика і лікування хворих — це творча робота, яка спирається на наукові знання і володіння мистецтвом діагностувати і лікувати [18].

Уже згадуваний австрійський лікар і письменник Гуго Глязер вважав, що «медицина, яка служить людині, складається з мистецтва і науки, і над ними простягається чудовий покрив героїзму, без якого не може бути медицини» [13].

Розрізняють фундаментальну медичну науку, що вивчає основні закони діяльності здорової і хворої людини, і прикладну, яка присвячена безпосередньо медичній практиці, діагностиці та лікуванню хворих. Англійський фізик, нобелівський лауреат Вільям Брегг (1890–1971) висловив дуже правильну думку: «Існує величезна і цілком реальна різниця між фундаментальною наукою і прикладною. Але невірною вважати одну із них в будь-якому відношенні більш витонченою і надихаючою» [16]. З цим не можна не погодитися.

Наука — високоморальне заняття, а великі вчені — це зазвичай чесні, порядні і благородні люди.

У зв'язку з цим хотілося б нагадати про один історичний прецедент. Усі знають, що першовідкривачами інсуліну стали в 1922 р. молоді канадські вчені: 31-річний Фредерік Бантинг (1891–1941) і його вірний помічник — студент V курсу 22-річний Чарльз Бест. Відкривши інсулін, вони врятували мільйони життів хворих на цукровий діабет.

У 1923 р. Нобелівський комітет присудив Нобелівську премію з медицини за відкриття інсуліну Ф. Бантингу і професору-ендокринологу Джону Маклеоду, проігнорувавши внесок Ч. Беста в це відкриття. Ще на початку досліджень маститий професор Д. Маклеод з неприхованою іронією відмовив молодому вченому Ф. Бантингу в його проханні виділити йому лабораторію для експериментів. До кінця свого яскравого, але короткого життя (він трагічно загинув у 1941 р. у авіакатастрофі у віці 50 років) Ф. Бантинг був незадоволений Д. Маклеодом, який, на його думку, незаслужено намагався взяти кредит на відкриття інсуліну у нього і Ч. Беста. Згодом Ч. Бест згадував: «У зв'язку з відкриттям інсуліну з'явився значний тиск з боку старших дослідників, які не витратили і години на відкриття, але були вкрай стурбовані отриманням премії».

Ф. Бантинг хотів відмовитися від отримання Нобелівської премії, якщо в число лауреатів не буде включений Ч. Бест. Але його вмовили пом'якшити свою позицію. Однак, не бажаючи змиритися з несправедливістю, він передав половину отриманої премії Ч. Бесту і до кінця свого життя сприяв тому, щоб про внесок Ч. Беста у відкриття інсуліну дізналися найширші кола світової громадськості. Ф. Бантинг ніколи не гнався за прибутком. Свої права на

інсулін він передав університету Торонто за умовну ціну в 1 долар [16, 31].

Будь-яка наука, включаючи наукові медичні дослідження, спрямована на пошуки істини, а медична наука безпосередньо служить людям, їхньому здоров'ю та благополуччю. Тому всі, хто займається медичною практикою, використовуючи позанаукові методи діагностики і лікування (гомеопати, екстрасенси, знахарі тощо), у принципі не можуть бути корисними хворій людині. Ми вже цитували чудового вченого В. Я. Данилевського — пошлемося на нього ще раз: «Біля ліжка хворого лікар ніколи не повинен забувати, що він є представником наукової освіти, медичної науки, а не ремісничого професіоналізму» [15]. Сучасна медична наука спирається на традиції і новаторство. Ми пам'ятаємо і шануємо наших видатних попередників: М. Я. Мудрова, М. І. Пирогова, С. П. Боткіна, Г. А. Захар'їна, І. М. Сеченова, І. П. Павлова, І. І. Мечникова та інших вчених-медиків і лікарів

і пишаємося досягненнями. У. Л. Брегг вважав основними якостями людини, яка присвятила себе науці, ентузіазм, неупередженість та обдарованість (талант) [8]. Видатний російський живописець і філософ Н. К. Реріх (1874–1947) закликав: «З прекрасних каменів минулого складіть шаблі майбутнього. Сьогодні — це вчора, сьогодні — це завтра» [27]. Основними методологічними принципами пізнання є принцип етіології, принцип розвитку і принцип історизму. На жаль, етіологія (причина) захворювань досі залишається найслабшим розділом медичних знань. Видатний вітчизняний патолог І. В. Давидовський (1887–1968) вважав: «Якщо етіологія хвороб стане досить повним знанням, що відображає справжні відносини причин і наслідків, тоді і успіхи медицини перевершать усе її минуле. Терміни «профілактична медицина» і «етіологічна медицина» стануть синонімами [14]. Цими пророчими словами нам би хотілося завершити статтю, присвячену лікарському кредо.

Література:

- Беганський В. Мысли и афоризмы о врачебной этике (на польском яз.). Варшава, 1957.
- Билибин А. Ф. Врачевание и некоторые принципы врачебной деонтологии. *Клиническая медицина*. 1972. № 6. С. 142–146.
- Билибин А. Ф. О врачевании. *Терапевтический архив*. 1981. № 5. С. 8–10.
- Билибин А. Ф. О мышлении клинициста-практика. *Клиническая медицина*. 1981. № 11. С. 104–106.
- Билибин А. Ф. О некоторых философско-психологических аспектах врачебной деонтологии. *Советская медицина*. 1972. № 2. С. 53–57.
- Боброва И. Бывший врач пойдет на повышение. *Московский комсомолец*. 16.01.2014. С. 5.
- Боткин С. П. Общие основы клинической медицины. СПб., 1887.
- Брегг У. Л. Что создает ученого? *Наука и жизнь*. 1970. № 9. С. 80–84.
- Василенко В. Х. Введение в клинику внутренних болезней. М., 1985.
- Василенко В. Х. Метод Гиппократ. *Клиническая медицина*. 1983. № 10. С. 3–12.
- Василенко В. Х. Предисловие. *Пособие по медицинской деонтологии*. Киев, 1974.
- Вотчал Б. Е. Очерки клинической фармакологии. М., 1965.
- Глязер Г. О мышлении в медицине: пер. с нем. М., 1969.
- Давыдовский И. В. Проблемы причинности в медицине. *Этиология*. Москва, 1962.
- Данилевский В. Я. Врач, его призвание и образование. Харьков, 1921.
- Думанский Ю. В., Губергриц Н. Б. Панкреатология в искусстве. Донецк, 2013.
- Захар'їн Г. А. Клинические лекции и избранные статьи. М., 1910.
- Кассирский И. А. О врачевании (проблемы и раздумья). М., 1970.
- Кончаловский М. П. Избранные труды. М., 1961.
- Краковский Н. И. Кто не ошибается... *Медицинская газета*. 1968. № 29/XI.
- Крон А. А. Капитан дальнего плавания: повесть. *Новый мир*. 1983. № 1. С. 96.
- Ланг Г. Ф. Болезни системы кровообращения: учебник. М., 1957.
- Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Н. Г., Андреев Д. Н. Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2012. № 4. С. 17–27.
- Михайлов Ф. А. Вопросы эстетики в медицине. *Клиническая медицина*. 1983. № 12. С. 3–11.
- Моруа А. О призвании врача. *Химия и жизнь*. 1979. № 1. С. 79–86.
- Мудров М. Я. Избранные произведения. М., 1949.
- Рерих Н. К. Письмена. М., 1974.
- Саркисов Д. С. Некоторые особенности развития медико-биологических наук в последние столетия. *Клиническая медицина*. 2000. № 7. С. 4–8.
- Серов В. В. Общая патология — теория клинической медицины. *Клиническая медицина*. 1998. № 10. С. 4–6.
- Серов В. В. Общепатологические подходы познания болезней. Саратов, 1992.
- Сухомлинов К. Медики, изменившие мир. Москва, 2014.
- Тареев Е. М. Предисловие. *Дифференциальная диагностика внутренних болезней*. М., 1965. С. 3–5.
- Тареев Е. М. Проблема ятрогенных заболеваний. *Терапевтический архив*. 1978. № 1. С. 3–12.
- Уайт П. Д. Ключи к диагностике и лечению болезней сердца: пер. с англ. М., 1960.
- Хегглин Р. Дифференциальная диагностика внутренних болезней: пер. с нем. М., 1965.

36. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. *Клиническая фармакология и терапия*. 1997. № 6 (3). С. 63–64.
37. Циммерман Я. С. (авт. композиции). Мудрые мысли о медицине и врачевании: изречения, афоризмы, цитаты. 3-е изд. М., 2010.
38. Циммерман Я. С. «Маастрихтский консенсус-4» (2011): основные положения и комментарии к ним. *Клиническая медицина*. 2012. № 9. С. 28–34.
39. Циммерман Я. С. В.Х. Василенко в письмах и высказываниях (к 100-летию со дня рождения). *Клиническая медицина*. 1997. № 5. С. 63–65.
40. Циммерман Я. С. Классификация важнейших внутренних болезней и комментарии к ним. 5-е изд. Пермь, 1994.
41. Циммерман Я. С. Проблема растущей резистентности микроорганизмов к антибактериальной терапии и перспективы эрадикации *Helicobacter pylori*. *Клиническая медицина*. 2013. № 6. С. 14–20.
42. Циммерман Я. С. Размышления о здравоохранении, медицине и врачевании (несвоевременные мысли старого врача). *Клиническая медицина*. 2011. № 3. С. 4–9.
43. Циммерман Я. С. Рак желудка: современный взгляд на проблему. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2011. № 2. С. 77–88.
44. Циммерман Я. С. Синдром функциональной диспепсии и/или хронический гастрит? *Клиническая медицина*. 2013. № 3. С. 8–15.
45. Циммерман Я. С. Этиология, патогенез и лечение язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*-инфекцией: состояние проблемы и перспективы. *Клиническая медицина*. 2006. № 3. С. 9–19.
46. Циммерман Я. С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения. *Клиническая медицина*. 2012. № 8. С. 11–18.
47. Циммерман Я. С., Циммерман И. Я. Классификация гастроэнтерологических заболеваний и клинических синдромов: 4-е изд. Пермь, 2014.
48. Чазов Е. И. Прекрасная цель. *Знамя*. 1984. № 2. С. 175.
49. Чехов А. П. Собрание сочинений в 12 т. Т. 9: Пьесы. М., 1956.
50. Юдин С. С. Мысли о медицине. М., 1969.
51. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht Consensus Report. *Gut*. 1997. Vol. 41, No 1. P. 8–13.
52. Leest de H., Steen K., Lems W., et al. Eradication of *Helicobacter pylori* has no beneficial effect for prevention of peptic ulcer in patients with long-term NSAID treatment: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2004. Vol. 126. P. 611–616.
53. Maayedi P., Deeks J., Talley N. J., et al. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in non-ulcer dyspepsia. Resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 98. P. 2621–2626.
54. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht-2 2000 Consensus Report. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002. Vol. 16. P. 167–180.
55. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., et al. European *Helicobacter pylori* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht-IV/ Florence consensus report. *Gut*. 2012. Vol. 615. P. 645–664.
56. Weston A. P., Badr A. S., Topolovski M., et al. Prospective evaluation of the prevalence of gastric *Helicobacter pylori* infection in patients with GERD, Barrett's esophagus, Barrett's dysplasia and Barrett's adenocarcinoma. *Amer. J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 95. P. 387–394.

УДК 614.25/.26

doi: 10.33149/vkr.2021.03.08

UA Лікарське кредо

Я. С. Циммерман

Пермський державний медичний університет ім. акад. Є. А. Вагнера, Перм, Росія

Ключові слова: лікарське кредо, покликання, клінічне мислення, медична етика та деонтологія, мистецтво лікування

Основи світогляду, що відображають сукупність моральних і професійних принципів, які визначають ставлення людини до життя, прийнято позначати латинським словом «кредо». Але як можна охарактеризувати кредо лікаря? Безліч компонентів складають лікарське кредо. Особам, які постають на непростий шлях лікарської діяльності, необхідна не тільки здатність зберігати душевну рівновагу у різних непростих ситуаціях, але упродовж життя служити вірою і

правдою, серцем і ділом хворим людям. Покликання до лікарської діяльності визначають високі моральні якості і гуманізм, милосердя і співчуття, спостережливість і комунікабельність. Розумовий, творчий процес, без якого неможливий діагностичний пошук, нівелювання або ослаблення симптомів захворювання, лежить в основі лікування — справжнього мистецтва оцінки цілісної картини стану хворого, застосування лікарського досвіду, клінічного мислення і фундаментальних знань, що містяться в книгах. До необхідних компонентів лікарського кредо слід віднести медичну етику і деонтологію — здатності лікаря заради блага хворого знехтувати особистими інтересами, планами, створити і підтримувати клімат поваги між лікарем і хворим. Найскладніші проблеми призначення науково обґрунтованого лікування, підбору засобів медикаментозної терапії, дозування препаратів з урахуванням можливої міжлікарської взаємодії визначають ефективність дій лікаря у боротьбі з будь-якими недугами.

RU **Врачебное кредо****Я. С. Циммерман**

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

Ключевые слова: врачебное кредо, призвание, клиническое мышление, медицинская этика и деонтология, искусство врачевания

Основы мировоззрения, отражающие совокупность моральных и профессиональных принципов, определяющих отношение человека к жизни, принято определять латинским словом «кредо». Как охарактеризовать кредо врача? Множество компонентов составляют врачебное кредо. Встающему на непростой путь врачебной деятельности необходима не только способность сохранять душевное равновесие в различных непростых ситуациях, но и всю свою жизнь служить верой и правдой, сердцем и делом больным людям. Призвание к врачебной деятельности определяют высокие моральные качества и гуманизм, милосердие и сострадательность, наблюдательность и коммуникабельность. Мыслительный, творческий процесс, без которого невозможен диагностический поиск, нивелирование или ослабление симптомов заболевания, лежит в основе врачевания — настоящего искусства по оценке целостной картины состояния больного, применения врачебного опыта, клинического мышления и фундаментальных знаний, содержащихся в книгах. К необходимым компонентам врачебного кредо следует отнести медицинскую этику и деонтологию — способности врача ради блага больного пренебречь личными интересами, планами, создать и поддерживать климат уважения между врачом и больным. Сложнейшие проблемы назначения научно обоснованного лечения, подбора средств медикаментозной терапии, до-

зирования препаратов с учетом возможного межлекарственного взаимодействия определяют эффективность действия врача по борьбе с любыми недугами.

EN **Medical credo****Ya. S. Tsimmerman**

Perm State Medical University n. a. Ye. A. Vagner, Perm, Russia

Key words: medical credo, vocation, clinical thinking, medical ethics and deontology, the art of healing

The basics of the worldview, reflecting the totality of moral and professional principles that determine a person's attitude to life, are usually defined by the Latin word "credo". How to characterize a doctor's credo? Many components make a medical credo. A person who steps on the difficult path of medical practice needs not only the ability to maintain mental balance in various complicated situations, but also to serve faithfully and truthfully, with one's heart and action, to sick people. The vocation for medical practice is determined by high moral qualities and humanism, mercy and compassion, observation and communication skills. The mental, creative process, without which a diagnostic search, leveling or weakening of the symptoms of the disease is impossible, lies at the basis of healing — a real art in assessing the patient's state by using the medical experience, clinical thinking, and fundamental knowledge from the books. The necessary components of the medical credo should include medical ethics and deontology — the doctor's ability to sacrifice personal interests and plans, to create and maintain mutual respect between the doctor and the patient. The most difficult problems of prescribing evidence-based treatment, the choice of medications for pharmacotherapy, dosing, taking into account possible drug interactions, determine the effectiveness of the doctor's actions to defeat the illnesses.

Шановні колеги, читачі
журналу «Вісник Клубу Панкреатологів»!



Видавництво «РедБіз»
пропонує до вашої уваги книжкову новинку:

«ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ: ТРУДНЫЕ БОЛЬНЫЕ»

авторів Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева,
О. Є. Клочков, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко,
під загальною редакцією професора,
доктора медичних наук **Н. Б. Губергриц**

Рік видання — 2019.
496 ст.

Рецензентами даної книги виступили:

доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки Російської Федерації, почесний професор Російської гастроентерологічної асоціації та Пермської медичної академії ім. акад. Є. А. Вагнера, дійсний член Нью-Йоркської академії наук, лауреат Строгановської премії в номінації «За видатні наукові досягнення», лауреат лікарської премії ім. доктора Ф. Х. Граля, лауреат наукової премії 1-го ступеня ім. проф. П. О. Ясницького, лауреат премії РАМН з терапії та гастроентерології ім. акад. В. Х. Василенко, почесний громадянин м. Перм **Яків Саулович Циммерман**,

а також доктор медичних наук, професор, в 1988–2005 рр. зав. кафедрою внутрішніх хвороб № 1, в 2005–2013 рр. — професор кафедри внутрішньої медицини ім. проф. О. Я. Губергрица Донецького національного медичного університету ім. М. Горького (Україна) **Юрій Володимирович Ліневський**.

У монографії проаналізовано частину складних клінічних випадків захворювань органів травлення (стравоходу, шлунка, печінки, підшлункової залози, тонкої і товстої кишки), які траплялися в клінічній практиці викладачів, науковців і лікарів Донецької школи гастроентерологів. Детально викладені результати безпосереднього і додаткового дослідження пацієнтів, а також логіка клінічного мислення від симптомів до попереднього діагнозу, диференціальної діагностики, остаточного діагнозу і лікування. Представлені етіологія, патогенез, класифікація, діагностика і лікування захворювань відповідно до сучасних міжнародних рекомендацій, заснованих на даних доказової медицини. Книга призначена для гастроентерологів, терапевтів, сімейних лікарів, хірургів, ендоскопістів, лікарів-радіологів, морфологів, лікарів-інтернів.

**З питань придбання звертайтеся до редакції за телефоном 050 500 67 03,
пишіть на пошту redmed.dm@gmail.com.
Вартість 500 грн. Доставка по Україні «Новою поштою».
ТЕЛЕФОНУЙТЕ, ЗАМОВЛЯЙТЕ!**

Умови публікації

1. Статті публікують українською, російською та англійською мовами.
2. Авторський оригінал в електронному вигляді повинен бути спрямований головному редактору (profnbg@ukr.net) і складатися з:
 - тексту – шрифт Times New Roman, 12 пунктів, через 1,5 інтервалу (стаття за результатами оригінального дослідження – до 12 сторінок; огляд, лекція, проблемна стаття – до 15 сторінок; коротка інформація – до 5 сторінок, опис клінічного спостереження – до 7 сторінок);
 - таблиць, рисунків, графіків, фотографій;
 - списку цитованої літератури, оформленого згідно з ДСТУ 8302:2015 (загальна кількість не повинна перевищувати 50, при цьому 50% з них повинні бути не більш ніж п'ятирічної давнини);
 - резюме українською, російською та англійською мовами, яке повинно містити назву статті, прізвища та ініціали авторів, текст обсягом не більше 1800 знаків, включно з ключовими словами, з пробілами і всіма розділами статті (для авторів, які проживають за межами України, реферат на українську мову буде переведений в редакції);
 - ідентифікатор DOI (Digital Object Identifier);
 - індекс УДК.
3. Структура основного тексту статті повинна відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей. Так, статті, що містять результати оригінальних досліджень, в тому числі дисертаційних, повинні складатися з наступних розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Статті повинні включати такі необхідні елементи: постановка проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними задачами; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на яке спирається виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячено зазначену статтю; формулювання цілей статті, невирішених проблем; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки цього дослідження в даному напрямку, перспективи дослідження.
4. На 1-й сторінці тексту поміщають: 1) назву статті; 2) прізвища та ініціали авторів; 3) установу, де працюють автори, місто, країну; 4) ключові слова – від 5 до 10 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті. На останній сторінці тексту поміщають прізвище, ім'я, по батькові, поштову адресу, номери телефонів (службовий, домашній), e-mail автора, з яким може спілкуватися редакція.
5. Рисунки приймають у форматі TIFF (не менше 300 dpi); графіки і схеми – в форматі EPS або AI.
6. Всі одиниці наводять в Міжнародній системі одиниць (SI).
7. Список літератури оформляють на окремих сторінках. Джерела цитують в алфавітному порядку (іноземні джерела окремо). Посилання в тексті зазначають цифрами в квадратних дужках.
8. Процедура рецензування: при надходженні статті в редакцію її перевіряють на відповідність технічним умовам, наявність плагіату, а потім направляють на рецензування одному з членів редакційної ради або редакційної колегії. При позитивному рішенні статтю публікують в порядку черговості надходження. У разі зауважень статтю відправляють автору для доопрацювання.
9. Протидія плагіату. Редакція повідомляє авторам, вони несуть повну персональну відповідальність за достовірність змісту статей. Щоб уникнути некоректних запозичень або використання результатів дослідження третіх осіб, просимо авторів дотримуватися етики наукового цитування. З метою протидії плагіату редакція здійснює наступні кроки:
 - за рішенням відповідального редактора статтю за допомогою комп'ютерної програми перевіряють на наявність запозичень з робіт третіх осіб без відповідних посилань на джерело;
 - рецензент під час рецензування статті робить висновок про відсутність або наявність плагіату у статті.



54TH MEETING OF THE EUROPEAN PANCREATIC CLUB

**KYIV, UKRAINE,
22-25 JUNE
2022**



УВАГА! КОНКУРС!

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

Український Клуб Панкреатологів і компанія World Medicine оголошують конкурс на кращий опис клінічного спостереження за пацієнтом з патологією підшлункової залози. Захворювання може бути як терапевтичного, так і хірургічного характеру.

Основною метою Українського Клубу Панкреатологів є підвищення інформованості лікарів про сучасні можливості діагностики та лікування захворювань підшлункової залози. Ми переконані, що кожен пацієнт щодо діагностики та лікування його хвороби завжди складніше, ніж загальний теоретичний матеріал, який також є важливим і необхідним. Але певна клінічна ситуація, на наш погляд, — це наступний, більш високий ступінь клінічної медицини.

Опис спостереження повинен бути виконаний у вигляді статті відповідно до правил Вісника Клубу Панкреатологів.

Автор кращого клінічного спостереження отримає звільнення від сплати організаційного внеску за участь у Зустрічі Європейського Клубу Панкреатологів, яка відбудеться в червні 2022 року в Києві. Ще три учасника описів клінічних спостережень отримають монографію Н. Б. Губергіц із співавт. «Панкреатология: трудные больные» (Київ, 2021).

Конкурсні статті будуть опубліковані у Віснику Клубу Панкреатологів протягом 2021 року. Рішення про переможців конкурсу буде виноситися на засіданнях редакційної ради.

**Статті просимо надсилати електронною поштою profnbg@ukr.net.
Успіхів!**

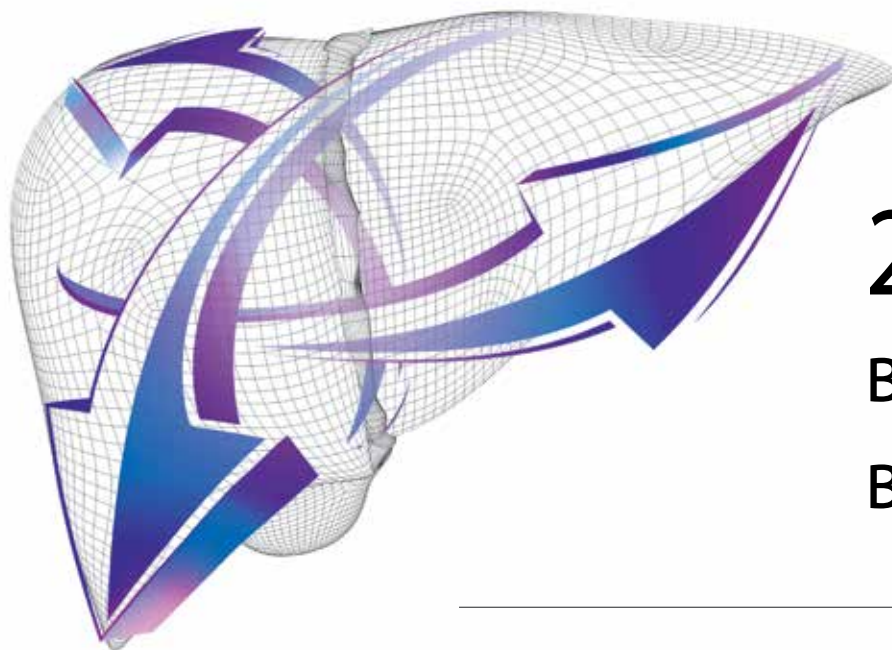


АДЕМТА

Адеметіонін
400 мг

Ліофілізат + Розчинник

Три шляхи до результату²



2 форми
введення
в/в та в/м¹



- Обґрунтоване призначення в якості патогенетичного засобу при холестатичних захворюваннях печінки²
- Ефективність у лікуванні гепатогенної втоми в складі комплексної терапії різних захворювань печінки³

¹Інструкція препарату Адемета. ²«Рокова печенка» и адеметионин. Н. Б. Губергриц. // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – №4(78). ³Хронічні захворювання печінки: сучасні можливості медикаментозної корекції симптомів. // Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». – 2020. – №19(488).

АДЕМТА. Показання. Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у т. ч. у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаз у вагітних; депресивні синдроми. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. Генетичні дефекти, що впливають на метаболічний цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнію (наприклад, недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну В₁₂). **Діти.** Безпека та ефективність застосування адеметионіну дітям не встановлені. **Побічні реакції.** Найчастіше під час застосування адеметионіну повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. **З боку травного тракту:** часто – біль у животі, діарея, нудота; нечасто – сухість у роті, диспепсія, метеоризм, шлунково-кишковий біль, шлунково-кишкова кровотеча, шлунково-кишкова розлада, блювання, езофагіт. **З боку нервової системи:** часто – головний біль; нечасто – запаморочення, парестезія, дисгевзія. **З боку психіки:** часто – тривожність, безсоння. **З боку шкіри та підшкірної клітковини:** часто – свербіж. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Мефар Іпач Сан. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** УОРЛД МЕДІЦИН ЛТД, ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №2417 від 23.10.2020 р. РП №ЦА/18394/01/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Питання та інформація щодо фармаконадгляду за тел.: +38 097 693 71 18 / farmanadzor@biaktina.ua



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Тел.: +38 044 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua

ПАНКРЕАТИН 8000 – працює для Вас!



EU GMP
Ukrainian GMP
ISO 9001:2009

Визнано в Європі!

Тільки в синій упаковці



До уваги лікарів!

У даний час розроблено багато ферментних препаратів, що відрізняються один від одного за складом і активністю тривалих ензимів.

Усі ці лікарські речовини містять ферменти підшлункової залози, але не є взаємозамінними. Кожна група ферментних препаратів має свої показання. Неправильне використання ферментних препаратів призводить не тільки до відсутності бажаного позитивного ефекту, але й до погіршення стану пацієнта. Навіть у рамках однієї групи препарати відрізняються за кількісним складом їх компонентів, способом виробництва і формою (Костюкевич О.И., 2008).

Одним з важливих факторів, що визначають успіх лікування порушень травлення, є правильний вибір ферментного препарату, його дози і тривалості лікування. Вкрай важливо враховувати, що доза ферментних препаратів залежить від ступеня панкреатичної недостатності і вмісту в препараті ліпази (Саблін О.А., Бутенко Е.В., 2008). Тож у разі, коли пацієнту необхідно приймати препарат з високою ферментативною активністю, застосування такого з низькою ферментативною активністю не дасть бажаного результату та навіть може нашкодити, особливо для хворих на хронічний панкреатит.

На фармацевтичному ринку України зареєстровано та реалізується декілька препаратів панкреатину вітчизняного виробництва з меншою фармацевтичною активністю, ніж у лікарському засобі ПАНКРЕАТИН 8000.