

# ВІСНИК

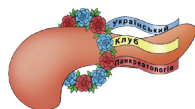
№2-3 (55-56)  
ТРАВЕНЬ 2022

## КЛУБУ ПАНКРЕАТОЛОГІВ

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



УКРАЇНСЬКИЙ КЛУБ  
ПАНКРЕАТОЛОГІВ



УКРАИНСКИЙ КЛУБ  
ПАНКРЕАТОЛОГОВ  
UKRAINIAN  
PANCREATIC CLUB



IAP  
INTERNATIONAL  
ASSOCIATION  
OF PANCREATOLOGY

ДИСПЕПСІЯ ПРИ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ТА  
ОРГАНІЧНИХ ЗАХВОРУВАННЯХ ОРГАНІВ  
ТРАВЛЕННЯ: МІЖ СЦІЛЛОЮ І ХАРІБДОЮ

Н. Б. Губерґріц

DYSPEPSIA IN FUNCTIONAL AND ORGANIC  
DISEASES OF THE DIGESTIVE SYSTEM:  
BETWEEN SCYLLA AND CHARYBDIS

N. B. Gubergrits

ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ:  
ПРО МОЖЛИВІ ОСОБЛИВОСТІ  
ПЕРЕБІГУ У ПОСТКОВІДНОМУ  
ПЕРІОДІ

Т. М. Христинч, Д. О. Гонцарюк

CHRONIC PANCREATITIS: POSSIBLE  
FEATURES OF POST-COVID COURSE

T. M. Hristich, D. O. Hontsariuk

СПОГАДИ ПРОФЕСОРА  
Я. С. ЦИММЕРМАНА  
ПРО СВОГО ВЧИТЕЛЯ

Я. С. Циммерман

MEMOIRS OF PROFESSOR  
YA. S. TSIMMERMAN  
ABOUT HIS TEACHER

Ya. S. Tsimmerman



# ЛАКЛІН

## ... В МЕНЕ ВИЙШЛО!

комфортний послаблюючий засіб  
з подвійною дією при закрепі

- ✓ М'яка послаблююча дія (осмотичний ефект)
- ✓ Підтримка корисної мікрофлори кишечника
- ✓ Без ризику звикання (можливий тривалий регулярний прийом)



ПЕРШИЙ  
УКРАЇНСЬКИЙ  
ПОСЛАБЛЮВАЛЬНИЙ  
ЗАСІБ НА ОСНОВІ  
ЛАКТИТОЛУ\*\*

\*\*За даними КОМПЕНДУМ на 1.1.2022



1+ місяць прийому = **399.00 грн**  
30 саше ~~600.00 грн~~

**ЯК ЗАОЩАДИТИ НА ТРИВАЛОМУ ПРИЙОМІ? Заовте ЕКОНОМ-набори БЕЗ аптечної націнки.**  
omnishop.com.ua (095) 668-54-38/(096) 258-28-42 ОПЕРАТИВНА ДОСТАВКА. СУТТЄВА ЕКОНОМІЯ. ГАРАНТІЯ ЯКОСТІ.

Добавка дієтична.  
Виробник: ТОВ ОМНІФАРМА

OMNIFARMA  
omnifarma.com.ua

Інформація для спеціалістів



### Одобрено Вченою Радою Донецького національного медичного університету МОЗ України, Протокол № 8 від 21 березня 2022 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 3000 прим.

Підписано до друку: 06.06.2022 р.

№ замовлення: 22642/2022

Ціна договірна

#### 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. Gubergrits), 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

(багатопрофільна лікарня «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. Дорофеев (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)

РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ ВИСЛОВАЄ ПОДЯКУ СПОНСОРАМ ВИПУСКУ



Після перемоги царя Ассирії Sargon над уратріанськими і зикертіанськими силами в 718 р. до н. е. і помсти за образу, заповідяну троном Mannean, ймовірно, Sargon хотів утихомирити богів, приносячи в жертву тварин; при цьому він вивчав їхню печінку для пророцтв. Хоча усвідомлення підшлункової залози сягає корінням у далекі часи, про що свідчать коментарі haruspexes і жерців, знання про функції органів вислизали від людства аж до робіт данських фізіологів Sylvius і de Graaf. До їх досліджень панкреатичної секреції та з'ясування ролі підшлункової залози у травленні, описаної van Helmont та Haller, більшість учених фокусували увагу на анатомічному описі органу. У цьому найбільшого успіху досягли Vesalius та Wirsung. Зіткнувшись із неможливістю визначення фізичного місця знаходження людської душі, ранні цивілізації, такі як ассирійська, припустили її перебування у глибині черевної порожнини. Представники школи Galen вважали, що душа може розташовуватись у сонячному сплетінні. Справді, хіба людська душа не покидає тіло під час удару в область сонячного сплетіння? Стародавній ассирійський цар Sargon, який стоїть перед жертвним деревом (модифіковане зображення із Saint-Elme Gautier), висловлюючи повагу до божественності життя, тримає в руках лотос — символ родючості та знання. Чи можуть бути проведені паралелі між цією тисячолітньою гравюрою та протоковою системою, а також ацинусами підшлункової залози? Адже в той час відомості про неї були вкрай невизначені... Якщо древні ассирійці і месопотамці не вірили, що печінка передбачає майбутнє, а вважали, що це робить підшлункова залоза, то, можливо, панкреатологія має більш ранні витоки.

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 Шмідта (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](mailto:redmed.dm@gmail.com).**

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

# 54<sup>TH</sup> MEETING OF THE EUROPEAN PANCREATIC CLUB

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



# Зміст

- 5 ПЕРЕДМОВА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА  
ОГЛЯДИ
- 6 Диспепсія при функціональних та органічних захворюваннях органів травлення: між Сциллою і Харібдою  
Н. Б. Губергриц
- 16 Деякі аспекти реабілітації хворих на рак підшлункової залози та інших онкологічних хворих  
Н. Б. Губергриц, В. Г. Бондар, В. В. Васильєв, О. В. Кайряк
- 21 Значення патогенетичних механізмів, що сприяють коморбідному, мультиморбідному перебігу хронічного панкреатиту з хронічним обструктивним захворюванням легень  
Д. О. Гонцарюк, Т. М. Христин, Е. О. Жигульова
- ЛЕКЦІЇ ДЛЯ ЛІКАРІВ
- 28 Синдром Труссо — зловісна «маска» раку підшлункової залози  
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва
- 36 Роль і місце препаратів урсодезоксихолевої кислоти у схемах лікування захворювань гепатобіліопанкреатичної зони, асоційованих з метаболічним синдромом  
К. О. Просолєнко
- 46 Хронічний панкреатит: про можливі особливості перебігу у постковідному періоді  
Т. М. Христин, Д. О. Гонцарюк
- 51 Гіперпаратиреоз: панкреатит та інші гастроентерологічні прояви  
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва
- 57 Хронічний панкреатит: значення ураження жовчного міхура та жовчовивідних шляхів у його розвитку  
Т. М. Христин
- ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
- 63 Зміни у диспансерному спостереженні за пацієнтами високого ризику раку підшлункової залози, пов'язані з COVID-19  
B. W. Katona, N. Mahmud, M. Dbouk, N. Ahmad, A. Chhoda, B. Dudley, U. Hayat, R. S. Kwon, L. S. Lee, A. K. Rustgi, C. Ukaegbu, L. Vasquez, S. Volk, R. E. Brand, M. I. Canto, A. Chak, J. J. Farrell, F. Kastrinos, E. M. Stoffel, S. Syngal, M. Goggins
- 69 Обґрунтування використання комбінації симвастатину з езетимібом у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу  
К. В. Ферфецька, Л. О. Піц, Є. С. Стефанюк
- 73 Хронічний панкреатит у коморбідності з ішемічною хворобою серця: загальні етіологічні, патогенетичні ланки розвитку і прогресування (огляд літератури і власні дані)  
Д. О. Гонцарюк
- РЕЦЕНЗІЯ
- 79 Рецензія на монографію Христин Т. М., Телеки Я. М., Гонцарюка Д. О., Олінки О. Ю., Жигульової Е. О. «Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості розвитку поєднаних захворювань та методи медикаментозної корекції» (друге видання, перероблене, доповнене)  
НЕ ТІЛЬКИ ПАНКРЕАТОЛОГІЯ
- 80 Спогади професора Я. С. Циммермана про свого вчителя  
З книги «Яків Циммерман» (серія «Портрет інтелекту»). СПб.: Людовік, 2021. С. 62–71

# Содержание

- ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА  
ОБЗОРЫ
- Диспепсия при функциональных и органических заболеваниях органов пищеварения: между Сциллой и Харибдой  
Н. Б. Губергриц
- Некоторые аспекты реабилитации больных раком поджелудочной железы и других онкологических больных  
Н. Б. Губергриц, В. Г. Бондарь, В. В. Васильев, О. В. Кайряк
- Значение патогенетических механизмов, способствующих коморбидному, мультиморбидному течению хронического панкреатита с хронической обструктивной болезнью легких  
Д. А. Гонцарюк, Т. Н. Христин, Э. А. Жигулёва
- ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
- Синдром Труссо — зловещая «маска» рака поджелудочной железы  
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева
- Роль и место препаратов урсодезоксихолевой кислоты в схемах лечения заболеваний гепатобилиопанкреатической зоны, ассоциированных с метаболическим синдромом  
К. А. Просолєнко
- Хронический панкреатит: о возможных особенностях течения в постковидном периоде  
Т. Н. Христин, Д. А. Гонцарюк
- Гиперпаратиреоз: панкреатит и другие гастроэнтерологические проявления  
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева
- Хронический панкреатит: значение поражения желчного пузыря и желчевыводящих путей в его развитии  
Т. Н. Христин
- ОРИГИАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
- Изменения в диспансерном наблюдении за пациентами высокого риска рака поджелудочной железы, связанные с COVID-19  
B. W. Katona, N. Mahmud, M. Dbouk, N. Ahmad, A. Chhoda, B. Dudley, U. Hayat, R. S. Kwon, L. S. Lee, A. K. Rustgi, C. Ukaegbu, L. Vasquez, S. Volk, R. E. Brand, M. I. Canto, A. Chak, J. J. Farrell, F. Kastrinos, E. M. Stoffel, S. Syngal, M. Goggins
- Обоснование использования комбинации симвастатина с эзетимибом у больных хроническим панкреатитом в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа  
К. В. Ферфецкая, Л. О. Пиз, Е. С. Стефанюк
- Хронический панкреатит в коморбидности с ишемической болезнью сердца: общие этиологические, патогенетические звенья развития и прогрессирования (обзор литературы и собственные данные)  
Д. А. Гонцарюк
- РЕЦЕНЗИЯ
- Рецензия на монографию Христин Т. М., Телеки Я. М., Гонцарюка Д. А., Олинки О. Ю., Жигульовой Э. А. «Хронический панкреатит: клинически-патогенетические особенности развития сочетанных заболеваний и методы медикаментозной коррекции» (второе издание, переработанное, дополненное)  
НЕ ТОЛЬКО ПАНКРЕАТОЛОГИЯ
- Воспоминания профессора Я. С. Циммермана о своём учителе  
Из книги «Яков Циммерман» (серия «Портрет интеллекта»). СПб.: Людовік, 2021. С. 62–71

# Contents

- PREFACE FROM THE EDITOR-IN-CHIEF  
REVIEWS
- Dyspepsia in functional and organic diseases of the digestive system: between Scylla and Charybdis  
N. B. Gubergrits
- Some aspects of the rehabilitation of patients with pancreatic cancer and other cancer patients  
N. B. Gubergrits, V. G. Bondar, V. V. Vasiliev, O. V. Kajryak
- The significance of pathogenetic mechanisms in chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease comorbid and multimorbid courses  
D. O. Hontsariuk, T. M. Hristich, E. O. Zhyhulova
- LECTURES
- Trousseau syndrome: an ominous “mask” of pancreatic cancer  
N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva
- The role of ursodeoxycholic acid preparations in treatment regimens of hepatobiliary-pancreatic diseases associated with metabolic syndrome  
K. O. Prosolenko
- Chronic pancreatitis: possible features of post-COVID course  
T. M. Hristich, D. O. Hontsariuk
- Hyperparathyroidism: pancreatitis and other gastrointestinal manifestations  
N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva
- Chronic pancreatitis: the significance of gallbladder and biliary tract lesions in its onset  
T. M. Hristich
- ORIGINAL RESEARCH
- COVID-19 related pancreatic cancer surveillance disruptions amongst high-risk individuals  
B. W. Katona, N. Mahmud, M. Dbouk, N. Ahmad, A. Chhoda, B. Dudley, U. Hayat, R. S. Kwon, L. S. Lee, A. K. Rustgi, C. Ukaegbu, L. Vasquez, S. Volk, R. E. Brand, M. I. Canto, A. Chak, J. J. Farrell, F. Kastrinos, E. M. Stoffel, S. Syngal, M. Goggins
- Rationale for using the combination of simvastatin and ezetimib in patients with chronic pancreatitis combined with type 2 diabetes mellitus  
K. V. Ferfetska, L. O. Pits, E. S. Stefanyuk
- Chronic pancreatitis in comorbidity with ischemic heart disease: common etiological and pathogenetic links of development and progression (literature review and own data)  
D. O. Hontsariuk
- BOOK REVIEW
- Review of the monograph Hristich T. M., Teleki Y. M., Hontsariuk D. O., Olinyk O. Y., Zhyhulova E. O. "Chronic pancreatitis: clinical and pathogenetic features of comorbidities development, and methods of drug correction" (2nd edition, revised, supplemented)
- NOT ONLY PANCREATOLOGY
- Memoirs of Professor Ya. S. Tsimmerman about his teacher  
From the book «Yakov Tsimmerman» ("Portrait of intelligence" series). St. Petersburg: Ludovik, 2021. P. 62–71

## Шановні колеги!

Черговий номер нашого журналу виходить в складні часи для України. Але ми обов'язково вистоймо у ці часи з гідністю та переможемо! А зараз я разом із однодумцем та другом — видавцем журналу Оленою Труш — робимо, мабуть, неможливе — продовжуємо випускати Вісник. Ми демонструємо, що навіть у таких умовах наш Клуб і наш журнал активні. І сподіваємося, що ніщо, навіть війна, не зупинить прагнення медичної спільноти до нових знань, до втілення найкращого досвіду лікарів та науковців заради порятунку людського життя та покращення його якості.

Зовсім близько зустріч Європейського Клубу панкреатологів. І хоча вона буде проводитися онлайн, тим не менш, вона відбудеться і трансляція буде проходити саме з України. Ми зможемо це і покажемо, що ми гідні проводити Європейський Конгрес.

А тепер щодо Вісника. До номеру включені декілька важливих для науки та практики оглядів: про схожість та відміни функціональної та органічної патології органів травлення та диференційовані підходи до лікування; про реабілітацію хворих на рак підшлункової залози після оперативного втручання; про патогенез і лікування коморбідності хронічного панкреатиту та хронічної обструктивної хвороби легень. Ці проблеми важливі для практики, пацієнтів з такою патологією багато, і ми, лікарі, повинні глибоко розумітися на цих питаннях.

На наш погляд, ми обрали для публікації інформативні та актуальні лекції. Я вирішила розібратися у даних літератури щодо, здається, рідкісного захворювання — гіперпаратиреозу. Але з власного досвіду мені відомо, що такі захворювання можуть «вислизати» з-під уваги лікаря, а пацієнти тривалий час не мати правильного діагнозу і, відповідно, лікування.

Синдром Труссо — ще один недостатньо відомий лікарям стан, який відноситься до паранеопластичних синдромів. Цей синдром має спонукати лікаря до пошуку раку підшлункової залози та злоякісних пухлин іншої локалізації. Ми виклали незвичайну історію вивчення, складний патогенез, клініку та підходи до лікування синдрому Труссо.

Безумовний інтерес представляє лекція молодого доктора медичних наук К. О. Просоленко про терапевтичні можливості урсодезоксихолевої кислоти при поєднанні захворювань гепатобіліопанкреатичної ділянки з метаболічним синдромом. Таких пацієнтів не так вже й мало, а їх лікування є складним завданням.



Наш патріарх професор Т. М. Христич представила дві лекції: про особливості перебігу хронічного панкреатиту в постковідному періоді та про патогенез біліарного панкреатита. Як завжди, порушені в лекціях питання глибоко проаналізовані та викладені в доступній формі для лікарів практичної медицини.

До розділу «Оригінальні дослідження» включені результати аналізу змін диспансерного нагляду за пацієнтами із високим ризиком рака підшлункової залози, пов'язаним із COVID-19. Отримані цікаві дані, які потрібно враховувати на практиці.

Д. О. Гонцарюк надав статтю про різні аспекти поєднання хронічного панкреатиту із ішемічною хворобою серця. В статті проведений огляд літератури та викладені власні дані. Ми не змогли залишити поза увагою факт нещодавнього виходу в світ монографії професора Т. М. Христич із співавторами про хронічний панкреатит у коморбідності з іншою патологією внутрішніх органів. Своїми враженнями ми поділилися в рецензії: блискуче! Поєднання знань та досвіду.

Завершується номер спогадами класика гастроентерології професора Я. С. Циммермана про свого вчителя — професора О. Я. Губергріца. В цих спогадах — безмежна повага і навіть поклоніння. Спогади відбивають взаємовідносини учня та вчителя в такому чистому та класичному варіанті, якого, на жаль, зараз і не зустрінеш...

Отже, дорогі колеги, ми в очікуванні Зустрічі Європейського Клубу панкреатологів у Києві. Нам обов'язково все вдасться!

Головний редактор журналу «Вісник Клубу Панкреатологів», Президент Європейського Клубу панкреатологів 2022, Президент Українського Клубу панкреатологів, професор **Н. Б. Губергріц**

# Диспепсія при функціональних та органічних захворюваннях органів травлення: між Сціллою і Харібдою

**Н. Б. Губергриц**

Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

**Ключові слова:** диспепсія, функціональні та органічні захворювання органів травлення, хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, Креон<sup>®</sup>, Дуспаталін<sup>®</sup>

*Спасіння наше — поміж двох вогнів,  
Між двох високих скель стежинку проторило.  
Якщо ж ми хочемо пройти по ній,  
То знати повинні: слабкість в чому й сила.*

Юнна Моріц

Почнемо нашу статтю з того, що згадаємо Гомера та його великий твір «Одіссея» [11]. Сцілла (давньогрець. Σκύλλα) і Харібда (давньогрець. Χάρυβδις) — морські чудовиська з давньогрецької міфології. Харібда в давньогрецькому епосі — уособлене уявлення про всепоглинаючу морську безодню (вир). В «Одіссей» Харібда зображується як морське боже-ство, що мешкає в протоці під скелею на відстані польоту стріли від іншої скелі, яка служила місцем перебування Сцілли [11].

Ось як описує Гомер Сціллу: «Скеля Сцілли високо здіймалася гострою вершиною до неба і вічно була вкрита темними хмарами та сутінком; доступ до неї був неможливий через її гладку поверхню та крутість. Посередині її, на висоті, недосяжній навіть для стріли, зяяла печера, обернена темним жерлом на захід: у цій печері жила страшна Сцілла. Без утаву гавкаючи, чудовисько оголошувало околиці пронизливим вереском. Спереду у Сцілли рухалося дванадцять лап, на кудлатих плечах піднімалося шість довгих гнучких ший, і на кожній шії стирчало по голові; у пащі у неї виблискували часті, гострі, розташовані в три ряди зуби. Всувшись задом углиб печери і виставивши груди назовні, вона всіма головами вистежувала здобич, шарячи лапами навколо по скелі і виловлюючи дельфінів, тюленів та інших морських тварин. Коли проходив корабель повз печеру, Сцілла, роззявивши всі пащі, разом викрадала з корабля по шість людей» [11].

Харібда, навпаки, у Гомера не має індивідуальності: це просто морський вир, що тривожиться незримою водяною богинею, яка тричі на день поглинає і стільки ж разів вивергає морську воду під другою зі згаданих скель [11].

Коли Одіссей зі своїми супутниками проходив тісною протокою між Сціллою та Харібдою, остання жадібно поглинала солону вологу. Розрахувавши, що

смерть від Харібди загрожує неминуче всім, тоді як Сцілла могла схопити своїми лапами лише шестеро людей, Одіссей, втративши шість своїх товаришів, яких зжерла Сцілла, уникає жажливої протоки [11].

Географічно місцезнаходження Сцілли і Харібди відносилось у стародавньому світі до Мессінської протоки між Сицилією та Калабрією.

Аналогами вислову «Між Сціллою і Харібдою» є фрази «З вогню та в полум'я», «Між двох вогнів», «Між молотом і ковадлом».

Але приступимо до суті питання, що полягає у складності диференціальної діагностики між синдромом диспепсії функціонального та органічного походження. Історично раннім і традиційним є поняття органічної диспепсії, тобто такої, що виникає внаслідок органічних захворювань органів травлення. При цьому диспепсія відповідає буквальному перекладу (від грец. δυσ- — префікс, що заперечує позитивний сенс слова, і πέψις — травлення; просторіч. — нетравлення), тобто порушення перетравлення. Функціональна диспепсія означає наявність одного симптому або більше: відчуття повноти після їжі, швидкої насиченості, епігастрального болю або печіння, які не можна пояснити після звичайного клінічного обстеження [13].

Функціональна диспепсія відноситься до первинних дисфункцій, коли немає органічного захворювання травного тракту, а органічна диспепсія — до вторинних дисфункцій, що розвиваються внаслідок органічних захворювань органів травлення. З одного боку, дуже важливо провести наших пацієнтів між Сціллою та Харібдою, тобто провести диференціальну діагностику між первинною та вторинною дисфункцією, тому що їх лікування принципово різне. З іншого боку, важливо в кожному конкретному випадку проаналізувати, чи не є первинна дисфункція причиною вторинної (наприклад, дисфункція сфінктера Одді — причиною

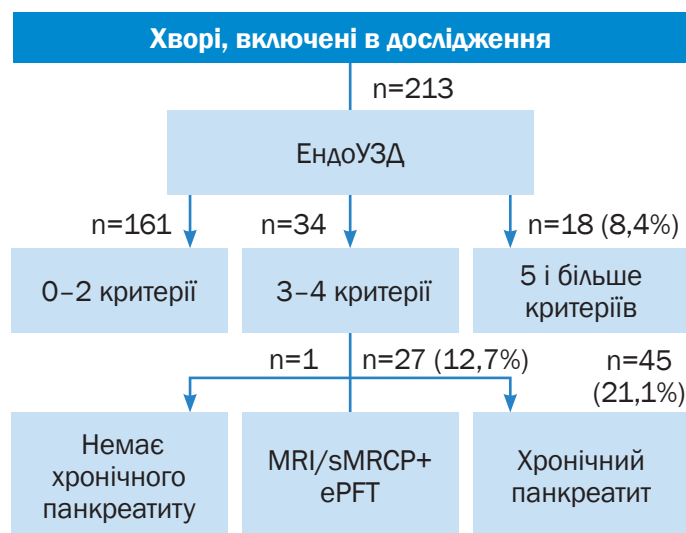
розвитку хронічного панкреатиту (ХП) і надалі зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ПЗ) з цілим «букетом» вторинних диспептичних явищ). Слід також брати до уваги, що первинні та вторинні дисфункції можуть бути одночасно в одного і того ж хворого, наприклад при ХП із СПК-подібним синдромом, тобто подібним до синдрому подразненої кишки. Загалом можливі різні патогенетичні зв'язки та послідовність розвитку подій. У будь-якому випадку ми повинні розібратися для визначення правильної тактики лікування.

Отже, почнемо із традиційного поняття шлункової диспепсії. Під нею мають на увазі тяжкість, дискомфорт в епігастрії, раннє насичення, відрижку, печію, нудоту, блювання, зниження апетиту. Звичайно, не обов'язкова наявність усіх цих диспептичних явищ. Можливе різне поєднання та вираженість скарг.

J. Iglesias-García та ін. (2009) [18] при обстеженні 900 хворих зі шлунковою диспепсією встановили, що у 54% випадків вона обумовлена функціональною диспепсією, у 2% — гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ), у 14% — пептичною виразкою шлункової та/або дуоденальної локалізації, у 15% — ерозіями гастродуоденальної зони, в 1% — раком шлунка, у 10% — жовчнокам'яною хворобою (ЖКХ), у 3% — ХП та в 1% — екстраабдомінальними причинами. Отже, спектр диференціальної діагностики досить широкий. Ми вважаємо за важливе звернути увагу на ХП як причину диспепсії, адже 3% пацієнтів з диспептичними скаргами — це на практиці величезна кількість хворих, які потребують спеціального лікування.

Нашу увагу привернуло проспективне обсерваційне перехресне дослідження J. Lariño-Noia et al. (2018) [19]. Автори обстежили 213 хворих з імовірною функціональною диспепсією за типом епігастрального болю. Виключено пацієнтів, які мають «червоні прапори», СПК, постпрандіальний дистрес-синдром, ГЕРХ, ЖКХ, пухлини, запальні захворювання кишечника, проведені раніше оперативні втручання на шлунково-кишковому тракті. Схема проведення дослідження та його результати наведені на рис. 1. Усім хворим виконано ендоскопію. У 18 (8,4%) хворих виявлено 5 і більше критеріїв Rosemont, що відповідає ХП, у 161 (75,6%) хворого виявлено лише 1–2 критеріїв Rosemont, що дозволило виключити ХП. У 34 (16,0%) хворих виявлено 3–4 критеріїв Rosemont (сумнівний ХП); їм провели магнітно-резонансну томографію, зокрема холангіо-панкреатографію з секретинном, та ендоскопічний функціональний панкреатичний тест. При цьому 27 (12,7% від усіх обстежених) встановлено діагноз ХП. Таким чином, при спеціальному обстеженні у 45 (21,1%) хворих з епігастральним болем був діагностований ХП. При багатофакторному аналізі з ним асоціювалися чоловіча стать (відношення шансів 2,97; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,39–6,37), а також вживання алкоголю та куріння (відношення шансів 6,56; 95% ДІ 1,97–21,85).

Зрозуміло, що традиційного клінічного обстеження для диференціальної діагностики виявилось недостатньо. Якби на ньому зупинилися, то діагноз ХП

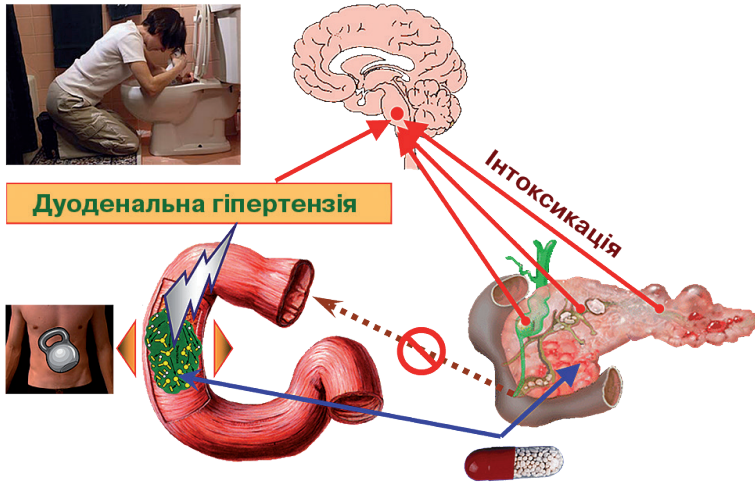


**Рис. 1.** Схема проведення обстеження 213 хворих з диспепсією за типом епігастрального болю та його результати (за J. Lariño-Noia et al., 2018 [19]).

не був би встановлений, а хворі не отримали б правильного лікування.

Чому ХП із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ (ЗНПЗ) при звичайному клінічному обстеженні може бути подібним до функціональної диспепсії та ГЕРХ?

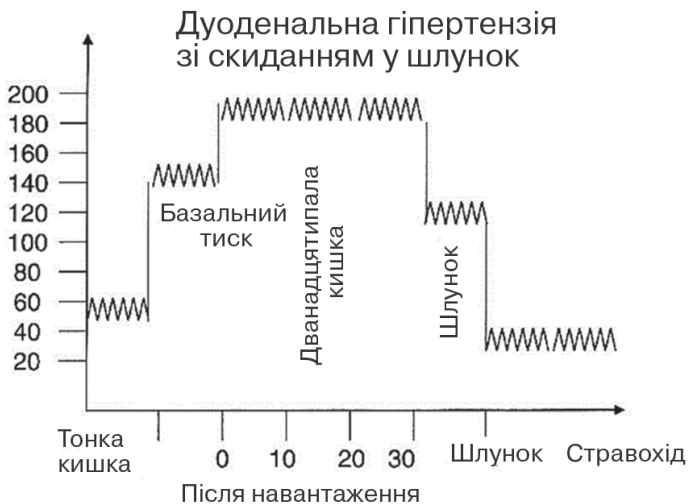
Який патогенез органічної шлункової диспепсії при ХП, тобто при ЗНПЗ (рис. 2)? Природно, що при зменшенні кількості функціонально активних ацинарних клітин ПЗ (атрофія, фіброз) вона не може забезпечити надходження до дванадцятипалої кишки (ДПК) необхідної кількості ферментів, тобто такої, яка необхідна для повного гідролізу нутрієнтів. Негідролізовані нутрієнти затримуються в ДПК, щоб компенсувати нестачу ферментів часом, тобто в очікуванні того, що панкреатичні ферменти, які надходять у недостатній кількості, але протягом тривалого часу, все ж таки забезпечать необхідний гідроліз компонентів хімусу. Саме таким шляхом формуються дуоденостаз та дуоденальна гіпертензія при ХП із ЗНПЗ. Клінічний результат — тяжкість, розпирання, дискомфорт у верхніх відділах живота, тобто диспепсія (рис. 2). Крім того, дуоденостаз рефлєкторним шляхом викликає збудження блювотного центру для зниження тиску в ДПК, що призводить до нудоти і блювання, яке не приносить полегшення, оскільки подразнення центру продовжується. Рефлєкторному збудженню блювотного центру сприяють також розтягнення стінок головної панкреатичної протоки (характерно для обструктивного панкреатиту), загальної жовчної протоки (наприклад, у разі ЖКХ при біліарному ХП), інтоксикація, типова для вираженого загострення ХП. У результаті нудота посилюється, збільшується ймовірність блювання (рис. 2). Так виглядає дисгармонія травлення при ХП. Зважаючи на описані вище патогенетичні механізми диспепсії, стає очевидним, що основний шлях її усунення — призначення препарату Креон® як золотого стандарту ферментної терапії (рис. 2). Евакуювавшись у ДПК зі шлунка разом із хімусом, мінімікросфери® Креон® забезпечать швидкий та повний гідроліз його



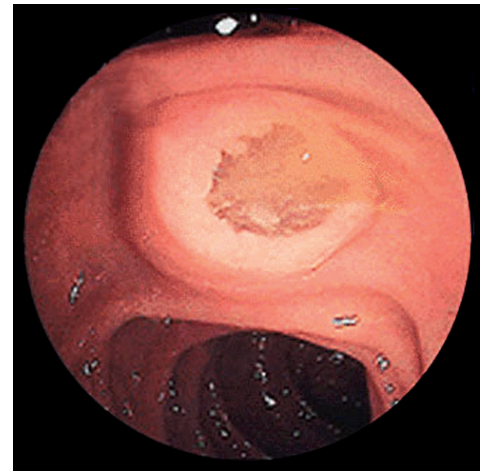
**Рис. 2.** Патогенез виникнення тяжкості, розпирання в епігастрії, нудоти та блювання при ХП.

компонентів у ДПК, що сприятиме ліквідації дуоденостазу. Якщо ж використовувати таблетовані ферментні препарати, то внаслідок асинхронізму вони затримуються в шлунку, а хіму, який потрапив у ДПК, як і раніше, «очікуватиме» ферменти, щоб гідролізуватися і надійти далі в тонку кишку. Звичайно, зважаючи на патогенез, зменшенню вираженості тяжкості в епігастрії, нудоти, блювання також сприяють забезпечення безперешкодного відтоку жовчі та панкреатичного секрету, зменшення інтоксикації при усуненні загострення ХП. У купіруванні загострення панкреатиту, звичайно ж, одне з центральних місць займає Креон® (при цьому слід пам'ятати, що ферментні препарати не можна призначати за наявності гіперферментемії) [6].

При розвитку дуоденостазу у хворих з ХП він нерідко є причиною не лише компенсованої, а й суб- і навіть декомпенсованої дуоденальної гіпертензії. Виснаження процесів адаптації, гіперфункція м'язових утворень клапанних структур змінюються їх недостатністю, спочатку відносною, а потім абсолютною. Відбувається регургітація дуоденального вмісту в органи, пов'язані з ДПК вивідними протоками або прямим сполученням (рис. 3, 4).



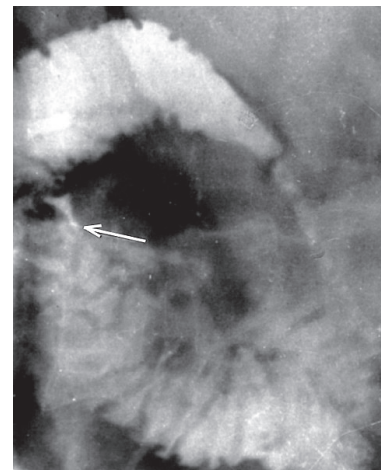
**Рис. 3.** Субкомпенсована дуоденальна гіпертензія при ЗНПЗ (Л. І. Буторова, 2005 [3]).



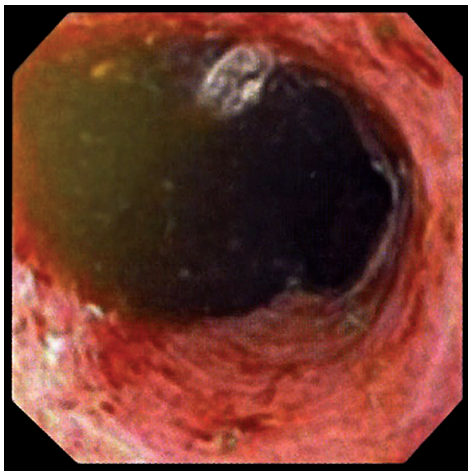
**Рис. 4.** Зяяння сфінктера Одді при ХП (власне спостереження).

Рефлюкс у вірсунгіановій протоці призводить до посилення ХП (ентерокіназа, потрапляючи в ПЗ, викликає внутрішньоорганну активацію трипсиногену); рефлюкс у загальну жовчну протоку призводить до розвитку холециститу (рис. 5); рефлюкс у шлунок, а потім і в стравохід — до формування рефлюкс-гастриту, жовчного дуоденогастроезофагеального рефлюксу (рис. 6). Надалі останній стійкий рефлюкс сприяє формуванню діафрагмальної грижі, яка буває при ХП досить часто (рис. 7). У разі суб- або декомпенсації дуоденальної гіпертензії, крім препарату Креон®, обґрунтованим буде призначення гастрокінетиків, урсодезоксихолевої кислоти, препаратів, що захищають слизову оболонку стравоходу. Звичайно, рефлюксні явища клінічно виливаються у відрижку, печію.

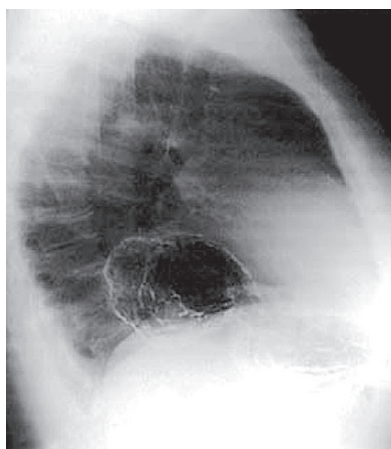
Розглянемо фізіологічні взаємозв'язки між ДПК та шлунком. Щодо цього необхідно згадати про два рефлексів, що регулюють взаємини моторики шлунка та ДПК. Перший із цих рефлексів — ентоерогастритичний. Він зводиться до того, що розтягування ДПК після надходження до неї вмісту зі шлунка вимикає моторику шлунка, що супроводжується закриттям воротаря і стимуляцією дуоденальної моторики [10, 17].



**Рис. 5.** Недостатність сфінктера Одді, що розвинулася у хворого на ЗНПЗ. Стрілкою показаний рефлюкс сульфату барію в біліопанкреатичну ампулу, видні устя холедоуху та вірсунгіанова протока (власне спостереження).

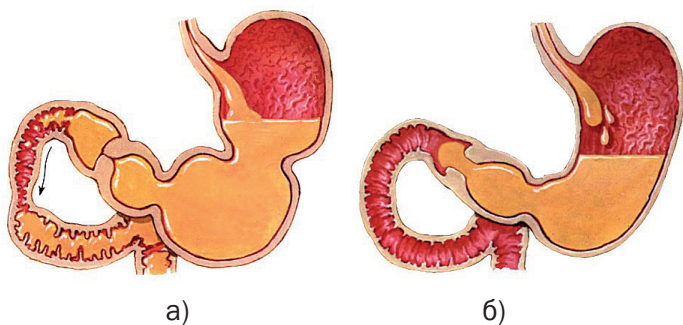


**Рис. 6.** Жовчний дуоденогастроезофагеальний рефлюкс при панкреатичній недостатності (власне спостереження).



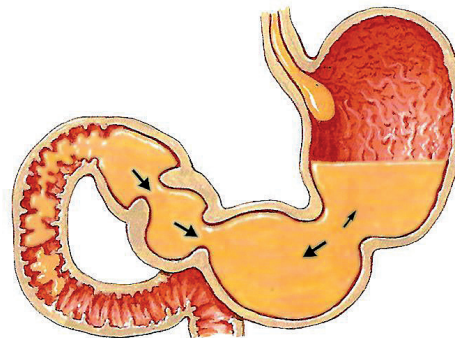
**Рис. 7.** Діафрагмальна грижа у хворого із ЗНПЗ (A. Forbes et al., 2005 [14]).

Цей рефлекс був описаний раніше в лабораторії І. П. Павлова С. І. Лінтваревим і названий дуоденопilorичним замикальним рефлексом (рис. 8). Так, С. І. Лінтварев показав, що уповільнення евакуації зі шлунка при прийомі жирної їжі є результатом цього замикального рефлексу, тому що жирна їжа потребує більш тривалої обробки ліпази в ДПК [8].



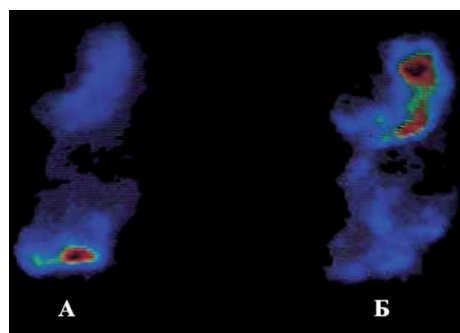
**Рис. 8.** Дуоденопilorичний замикальний рефлекс (F. H. Netter, 2001 [22]):  
а) за наявності великої кількості хімусу і розтягнення стінок ДПК воротар закритий;  
б) хімус з ДПК евакуювався, стінки ДПК не розтягуються, воротар відкрився.

У тій же лабораторії П. А. Арбеков описав другий рефлекс — закидання в шлунок жиру, що надходить у ДПК [1]. В. Н. Болдирев спостерігав регургітацію дуоденального вмісту в шлунок, при якій панкреатична ліпаза потрапляє до шлунка і вже в ньому бере участь у початковому перетравленні жиру (рис. 9). Це є ще однією причиною уповільненої евакуації жирної їжі зі шлунка у ДПК [2].



**Рис. 9.** Фізіологічний дуоденогастральний рефлюкс (F. H. Netter, 2001 [22]).

Через дефіцит ліпази при ХП гідроліз жиру в ДПК сповільнюється, знижується ефективність фізіологічного дуоденогастрального рефлюксу для початкового перетравлення жиру, що і призводить до уповільнення евакуації зі шлунка при ЗНПЗ у хворих на ХП, сприяє посиленню тяжкості, розпирання [5] (рис. 10).



**Рис. 10.** Сцинтиграми шлунка здорового (А) та хворого на ХП із ЗНПЗ (Б) після прийому однакового сніданку (A. Forbes et al., 2005 [14]). Визначається значне уповільнення евакуації із шлунка у хворого.

Коригувати диспепсію необхідно препаратом Креон®. Тільки цей препарат зможе забезпечити своєчасне надходження панкреатину в ДПК, що відповідає фізіологічному, та поліпшення ситуації. Висока активність ліпази в ДПК при лікуванні препаратом Креон® є запорукою підвищення ефективності, а можливо, й досягнення фізіологічного рівня дуоденогастрального рефлюксу ліпази. При цьому ліпаза не інактивується, оскільки хімус, що знаходиться в шлунку, вже значною мірою нейтралізував соляну кислоту.

Креон® визнаний у всьому світі золотим стандартом замісної ферментної терапії [15, 21]:

- висока активність ферментів;
- мінімікросфери® → евакуація зі шлунка разом із хімусом, велика площа контакту із хімусом;
- надійна кислотостійка оболонка мінімікросфер®;

- швидке розчинення оболонки у дуоденальному просвіті;
- відповідність фізіологічній панкреатичній секретії;
- велика доказова база — висока ефективність при дозі 40–50 тис. FIP на основний прийом їжі та 20–25 тис. FIP при перекушуванні;
- схвалення FDA (The United States Food and Drug Administration).

Перейдемо до біліарної диспепсії. Вона характеризується наявністю однієї або кількох скарг: зниження апетиту; відчуття гіркоти у роті; відчуття дискомфорту, тяжкості, розпирання у правому підребер'ї. Нерідко біліарна диспепсія супроводжується кишковою диспепсією: нестійкими випорожненнями, тобто чергуванням діареї та запорів, метеоризмом, флатуленцією.

Зв'язок органічної та функціональної біліарної диспепсії чітко простежується при дисфункції біліарного та особливо панкреатичного сфінктера Одді. У 30% хворих на ХП виявляють дисфункцію сфінктера Одді. Дисфункція сфінктера Одді розвивається у переважній частині хворих після холецистектомії, тобто з постхолецистектомічним синдромом — ПХЕС (близько 90%) [1, 24]. Функціональний розлад сфінктера Одді сприяє утрудненню відтоку панкреатичного секрету, особливо у разі дисфункції I типу, коли є стенозуючий папіліт (табл. 1). При цьому підвищується внутрішньопротоковий тиск та формується обструктивний панкреатит.

У розвитку ХП має значення і протилежний варіант дисфункції сфінктера Одді — його недостатність, коли кишковий вміст з ДПК потрапляє у вірсунгіанову протоку (рис. 5), що призводить до внутрішньоорганної активації трипсिनогену при контакті з ентерокиназою.

**Таблиця 1.** Типи дисфункції сфінктера Одді (за W. J. Hogan et al., 1988 [16])

Тип I	Тип II	Тип III
Дисфункція із структурними порушеннями сфінктера Одді	Дисфункція із наявністю або відсутністю структурних порушень сфінктера Одді	Дисфункція без структурних порушень сфінктера Одді
Напад болю біліарного типу в поєднанні з двома ознаками: 1) Розширена загальна жовчна протока — понад 8 мм (УЗД). 2) Підвищення рівня аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, білірубину або лужної фосфатази понад 2 норми при 2 нападах і більше	Напад болю біліарного типу в поєднанні з однією із ознак: 1) Розширена загальна жовчна протока — понад 8 мм (УЗД) 2) Підвищення рівня аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, білірубину або лужної фосфатази понад 2 норми при 2 нападах і більше	Напад болю біліарного типу

У Римському консенсусі IV зазначено такі докази зв'язку дисфункції панкреатичного сфінктера Одді з панкреатитом [13]:

- обструкція сфінктера призводить до панкреатиту в експерименті на тваринах;
- обструкція сфінктера призводить до панкреатиту в кількох клінічних ситуаціях: пухлини фатерового соска, камені проток та слизисті пробки при інтрапанкреатичних муцинозних пухлинах;
- підвищення тиску сфінктера під впливом опіатів та причетність їх до атак панкреатиту;
- часті випадки підвищеного тиску панкреатичного сфінктера у пацієнтів із незрозумілими атаками панкреатиту;
- повторення епізодів панкреатиту при збереженні підвищеного тиску сфінктера: без лікування ймовірність у 3,5 раза більша.

При ПХЕС ще більш імовірним, ніж при ЖКХ, є розвиток та прогресування ЗНПЗ (рис. 11). Справа в тому, що при ПХЕС вмикаються одночасно кілька механізмів її формування. При дисфункції сфінктера Одді, папілостенозі, характерних для ЖКХ та ПХЕС, розвивається асинхронізм надходження хімусу та жовчі у ДПК. Це є основою для біліогенної ЗНПЗ. Через секреторну хологенну діарею, синдром надлишкового бактеріального росту в кишечнику формується ентерогенна ЗНПЗ. За наявності вторинного біліарного цирозу печінки виражений холестаза призводить до гепатогенної ЗНПЗ. І, нарешті, біліарний ХП, який діагностується у більшості хворих на ПХЕС, — причина первинного зниження продукції ферментів ПЗ. У підсумку, ЗНПЗ різного ступеня є практично в усіх випадках ПХЕС.



**Рис. 11.** Патогенез первинної та вторинної панкреатичної недостатності при ПХЕС.

Чому ХП із ЗНПЗ при звичайному клінічному обстеженні може бути подібним до функціонального розладу панкреатичного сфінктера Одді?

- Обидва захворювання патогенетично тісно пов'язані між собою, особливо у разі біліарного ХП, розвитку стенозуючого папіліту у хворих з біліарним сладжем.
- При обох захворюваннях — панкреатичний біль, підвищення рівня ферментів крові.
- Неможливість практично провести манометрію сфінктера Одді.
- Не завжди на практиці можна провести ендоскопію.
- Часто обидва захворювання супроводжують одне одного, наприклад при ПХЕС.

Лікувальні заходи при поєднанні біліарної дисфункції та ХП із ЗНПЗ повинні включати не тільки Креон<sup>®</sup>, а й Дуспаталін<sup>®</sup>. Препарат має цілу низку переваг перед іншими спазмолітичними засобами (висока ефективність, пролонгована дія), проте при ХП особливе значення має селективність дії препарату Дуспаталін<sup>®</sup> на сфінктер Одді (Дуспаталін<sup>®</sup> у цьому відношенні у 20–40 разів селективніший за папаверин). Принциповою перевагою є та особливість препарату, що він, усуваючи спазм, не викликає гіпотонію, тобто нормалізує тонус як сфінктера Одді, так і товстої кишки. Доведено, що Дуспаталін<sup>®</sup> поєднує спазмолітичні та прокінетичні властивості, що особливо важливо при складних порушеннях моторики ДПК, сфінктера Одді, воротаря, характерних для ХП.

Ефективність та безпека препарату Дуспаталін<sup>®</sup> доведена в багатьох дослідженнях (рівень доказовості А). Одним із останніх досліджень є ODYSSEY, у якому вивчали вплив Дуспаталіну на клінічні прояви ПХЕС [9]. Показано, що Дуспаталін<sup>®</sup> приводить до ефективного припинення клінічної симптоматики, асоційованої з ПХЕС. При лікуванні препаратом Дуспаталін<sup>®</sup> відзначається вірогідна позитивна динаміка у вигляді купірування спазму, абдомінального болю та симптомів диспепсії, а також нормалізації частоти та консистенції випорожнень. Більш виражена зміна вищезгаданих показників відзначається при пролонгованому (до 6 тижнів) прийомі препарату. При цьому як 2-, так і 6-тижневі курси терапії препаратом приводять до нормалізації якості життя пацієнтів.

Звернемося до кишкової диспепсії. Це поняття включає метеоризм, флатуленцію, бурчання у животі, діарею чи запор або нестійкі випорожнення.

Ці скарги можуть бути як при функціональних кишкових розладах, зокрема при СПК, так і при ХП із ЗНПЗ.

J. S. Leeds та ін. (2009) [20] при аналізі результатів фекального еластазного тесту у 314 пацієнтів з клінічною картиною СПК з діареєю за Римськими критеріями II виявили зниження рівня фекальної еластази 1 менше ніж 100 мкг/г, що відповідає тяжкій ЗНПЗ, у 6,1% (у 19 хворих) (95% ДІ 3,7–9,3%) і в жодному випадку в контрольній групі (95% ДІ 0,0–3,8%;  $p < 0,001$ ). При лікуванні пацієнтів зі зниженими показниками фекальної еластази 1 ферментними препаратами відзначили вірогідне зменшення частоти

випорожнень, поліпшення їх консистенції та зменшення інтенсивності абдомінального болю. Автори дійшли висновку, що необхідно призначати ферментні препарати *ex juvantibus* при СПК з діареєю.

N. J. Talley та ін. (2017) [23] обстежили 218 хворих з СПК за Римськими критеріями IV або нез'ясованим болем у животі з діареєю тривалістю понад 3 місяці. Виконували фекальний еластазний тест. ЗНПЗ діагностовано у 10 (4,6%) хворих (95% ДІ 2,2–8,3%), причому тяжка ЗНПЗ — у 5 (2,3%) хворих (95% ДІ 0,8–5,3%). Виявлено кореляцію ЗНПЗ із чоловічою статтю та зловживанням алкоголем. При низькому рівні еластази проводили ендоскопію/мультиспіральну комп'ютерну томографію (за згодою хворого). Із 7 пацієнтів, які погодилися на ендоскопію/мультиспіральну комп'ютерну томографію, у 2 випадках діагностовано ХП. Ці дані підтверджують можливість ЗНПЗ як справжньої причини діареї за неправильної діагностики СПК.

Можливе і поєднання ХП із ЗНПЗ та СПК-подібного синдрому. Так, І. В. Козлова із співавт. (2020) [4] при обстеженні 312 хворих на ХП відзначили у 54 з них СПК-подібний синдром, що було причиною резистентності до терапії. У лікуванні цих хворих поряд із ферментними препаратами включали рифаксимін. Така терапія сприяла усунуванню кишкової дисфункції, абдомінального болю, пов'язаного з кишечником, покращувала показники біоценозу, сприяла зменшенню запальних змін, а також зниженню концентрації цитокінів у слизовій оболонці товстої кишки.

Чому ЗНПЗ при звичайному клінічному обстеженні може бути подібною до функціональних кишкових розладів?

При ЗНПЗ формується так званий ентеропанкреатичний синдром. Потрапляння в товсту кишку залишків недостатньо перетравленої їжі у зв'язку з дефіцитом панкреатичних ферментів стимулює проліферацію в ній бактеріальної флори, за рахунок якої відбувається їх розщеплення (дисбіоз товстої кишки) з можливим подальшим ретроградним проникненням відповідної бактеріальної флори в тонку кишку (яка у нормі містить незначну кількість мікроорганізмів) через баугінієву заслінку. Формуванню цекілеального рефлюксу сприяє підвищення тиску в порожнині товстої кишки у зв'язку зі скупченням у ній газоподібних продуктів розщеплення недостатньо засвоєної їжі. Синдром надмірного обсіменіння бактеріальною флорою тонкої кишки може спостерігатися і за значного зниження шлункової секреції (гастрити, резекція шлунка). Продукти бактеріального розщеплення недостатньо засвоєної їжі (індол, скатол, фенол, крезол, сірководень, вуглекислий газ, водень, аміак та ін.) та ендотоксини бактерій можуть посилювати перистальтичну активність кишечника з прискоренням пасажу по ньому їжі, що зменшує час контакту панкреатичних ферментів з поживними речовинами у сфері порожнинного та мембранного травлення. У результаті погіршується їхнє перетравлення (ентерогенна панкреатична недостатність). Важливу роль у патогенезі цієї недостатності відіграє зниження рН у просвіті кишки при синдромі надмірного бактеріального росту, через що наявні в цьому просвіті панкреатичні ферменти (як власні, так і ті,

що надійшли з ферментними препаратами) частково або навіть повністю інактивуються. Продукти бактеріального розщеплення їжі в кишечнику можуть призводити до органічних змін його слизової оболонки (дистрофія, запалення), унаслідок чого може погіршуватися всмоктування кінцевих продуктів розщеплення харчових речовин під впливом ферментів ПЗ та тонкої кишки. Цьому також сприяють декон'юговані жовчні кислоти, що надлишково утворюються при бактеріальному обміненні початкових відділів тонкої кишки, які справляють ушкоджувальну дію на її слизову оболонку. У зв'язку з порушенням гідролізу жирів страждає всмоктування жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К). На ґрунті дефіциту вітаміну D та надмірного виведення кальцію може розвиватися остеопороз, з'являтися болі у кістках [7].

Порушення складу кишкової мікрофлори можуть брати участь у посиленні мальнутриції ще одним шляхом — через зниження синтезу вітамінів. Так, ешерихії, біфідо- та еубактерії беруть участь у синтезі та всмоктуванні вітамінів К, групи В, фолієвої та нікотинової кислот. Лідером щодо здатності синтезувати вітаміни є кишкова паличка, яка бере участь у продукції 9 вітамінів: тіаміну, рибофлавіну, нікотинової та пантотенової кислот, піридоксину, біотину, фолієвої кислоти, ціанокобаламіну та вітаміну К. Біфідобактерії синтезують аскорбінову кислоту. Біфідо- і лактобактерії мають антирахітичні властивості, оскільки сприяють всмоктуванню кальцію та вітаміну D. Кисле середовище в порожнині товстої кишки, характерне для нормального

складу кишкової мікрофлори, сприяє засвоєнню заліза. Мікрофлора кишечника бере участь у підтримці нормального імунітету. Так, біфідо- та лактобактерії стимулюють лімфоїдний апарат кишки, синтез імуноглобулінів, інтерферону, підтримують активність лізоциму. У зв'язку з цим розвиток кишкового дисбіозу та синдрому надмірного бактеріального росту в кишечнику сприяє прогресуванню мальнутриції [7]. Усі описані вище процеси, що включають розвиток мальабсорбції при панкреатичній недостатності, синдрому надлишкового бактеріального росту, інтоксикації, і поєднуються поняттям «ентеропанкреатичний синдром».

Ми вважаємо, що з результатів наведених вище досліджень та патогенетичного обґрунтування слід винести такі уроки:

- при функціональних захворюваннях органів травлення лише загальноклінічне обстеження не дозволяє виключити ХП та ЗНПЗ;
- більш ймовірна наявність ХП у чоловіків, при зловживанні алкоголем та курінні;
- у резистентних до терапії випадках функціональних захворювань доцільно провести терапію ферментними препаратами *ex juvantibus*.

На закінчення наведемо, але тільки як жарт, вислів: «І в положенні між двома вогнями є своя вигода. Принаймні не замерзнеш». Насправді диференціальна діагностика між функціональними та органічними захворюваннями, зокрема між первинними та вторинними дисфункціями органів травлення, вкрай важлива для призначення правильного лікування.

### Література:

1. Арбеков П. А. Об условиях забрасывания кишечных жидкостей (желчи, панкреатического и кишечного соков) в желудок. СПб., 1904. 129 с.
2. Болдырев В. Н. Поступление в желудок натуральной смеси панкреатического и кишечного соков с желчью. *Русский врач*. 1904. Т. 3, № 39. С. 1305–1310; № 40. С. 1340–1346.
3. Буторова Л. И. Синдром дуоденальной гипертензии; клиническое значение и лечение. *Двенадцатиперстная кишка в норме и патологии: современное состояние проблемы и клинические перспективы (XI Российская гастроэнтерологическая неделя)*. Москва: Б. и., 2005. С. 17–30.
4. Козлова И. В., Быкова А. П., Осадчук М. А. Хронический панкреатит с СРК-подобным синдромом: подходы к терапии. *Тер. архив*. 2020. № 92 (2). С. 61–66.
5. Коротько Г. Ф. Желудочное пищеварение. Краснодар: Группа Б, 2007. 256 с.
6. Коротько Г. Ф. Постпрандиальная секреция поджелудочной железы. Краснодар: ЭДВИ, 2017. 115 с.
7. Линевский Ю. В., Линевская К. Ю., Воронин К. А. Синдром мальабсорбции и его лечение у больных хроническим панкреатитом. *Мистецтво лікування*. 2006. № 4. С. 13–15.
8. Линтварев С. И. О роли жиров в переходе содержимого желудка в кишки. СПб., 1901. 86 с.
9. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Цуканов В. В. и др. Результаты проспективной наблюдательной программы «Одиссей»: эффективность мебеверина у пациентов с постхолецистэктомическими спазмами. *Тер. Архив*. 2018. № 8. С. 40–47.
10. Маев И. В., Самсонов А. А. Болезни двенадцатиперстной кишки. Москва: МЕДпресс-информ, 2005. 512 с.
11. Орлов И. Л. Путь Одиссея. Москва: ИПЦ «Маска», 2009. 613 с.
12. Beger H. G., et al., eds. *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery*. Oxford: Willey Blackwell, 2018. 1173 p.
13. Drossman D. A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150. P. 1262–1279.
14. Forbes A., Misiewicz J. J., Compton C. C., et al. *Atlas of clinical gastroenterology*. 3<sup>rd</sup> ed. Edinburgh et al.: Elsevier Mosby, 2005. 358 p.
15. Gardner T. B., Adler D. G., Forsmark C. E., Sauer B. G., Taylor J. R., Whitcomb D. C. ACG Clinical guideline: chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2020. Vol. 115, No 3. P. 322–339.
16. Hogan W. J., Geenen J. E. Biliary dyskinesia. *Endoscopy*. 1988. Vol. 20, Suppl. 1. P. 179–183.
17. Holzer H. H., Raybould H. E. Vagal and splanchnic sensory pathways mediate inhibition of gastric motility



# Креон

## МІНІМІКРОСФЕРИ®

Містить панкреатин у  
найефективнішій<sup>2</sup>  
формі випуску<sup>2-4</sup>

Досягає максимальної  
активності в кишечнику  
вже через 15 хвилин<sup>3</sup>

Креон мінімікросфери®  
допомагають перетравлювати  
максимальний обсяг їжі<sup>5</sup>

Підтримує власне  
травлення, не пригнічуючи  
підшлункову залозу<sup>1,6</sup>



UKR2231392

### КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ КРЕОН® 10000, КРЕОН® 25000

Реєстраційні посвідчення МОЗ України № UA/9842/01/01, № UA/9842/01/02, № UA/9842/01/03 від 22.02.2019 р. дійсні безстроково.  
Склад: 1 капсула містить панкреатин в гастрорезистентних гранулах (мінімікросферах™). Креон® 10 000 150 мг панкреатину (ліпази 10000 од. ЕФ, амілази 8000 од. ЕФ, протеази 600 од. ЕФ); Креон® 25 000 – 300 мг панкреатину (ліпази 25000 од. ЕФ, амілази 18000 од. ЕФ, протеази 1000 од. ЕФ). Лікарська форма. Капсули тверді з гастрорезистентними гранулами. Код АТХ A09A A02. Препарати, що поліпшують травлення, включаючи ферменти. Поліферментні препарати. Показання. Лікування екзокринної недостатності підшлункової залози у дорослих і дітей, яка спричинена різними захворюваннями і станами, в тому числі зазначеними нижче, але не обмеженими цим переліком: муковісцидоз; хронічний панкреатит; панкреатектомія; гастректомія; операції з накладенням шлунково-кишкового анастомозу (наприклад, гастростомія за Білоротом II); синдром Швахмана-Даймонда; стан після атаки гострого панкреатиту та відновлення ентерального або перорального харчування. Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Особливості застосування. У хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози препаратів панкреатину, спостерігалися звуження ілеоцекального відділу кишечника і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія). Як запобіжний захід рекомендовано у разі появи незвичайних абдомінальних симптомів або зміни характеру абдомінальних симптомів звернутися за медичною консультацією, щоб виключити можливість фіброзуючої колонопатії, особливо якщо пацієнт приймає більше 10000 од. ліпази/кг/добу. Застосування у період вагітності або годування груддю. При необхідності вагітні або жінки, які годують груддю, можуть приймати Креон® у дозах, достатніх для забезпечення адекватного статусу харчування. Діти. Креон® можна застосовувати дітям. Спосіб застосування та дози. Дозування препарату базується на індивідуальних потребах хворого і залежить від ступеня тяжкості захворювання та складу їжі. Капсули і мінімікросферичні гранули слід ковтати цілими, не розламуючи та не розжовуючи, і запивати достатньою кількістю рідини під час або після прийому їжі. Якщо пацієнт не може проковтнути

капсулу цілою (наприклад, діти і пацієнти літнього віку), її можна розкрити і додати мінімікросферичні гранули до м'якої їжі з кислим середовищем (рН<5,5), що не вимагає розжовування, або до рідини з кислим середовищем (рН<5,5). Це може бути яблучне пюре або йогурт, або фруктовий сік з рН<5,5, наприклад, яблучний, апельсиновий або ананасовий сік. Таку суміш слід зберігати. Під час лікування препаратами Креон® дуже важливим є вживання достатньої кількості рідини, особливо в період її підвищеної втрати. Дефіцит рідини може посилити запори. Дозування при муковісцидозі: початкова доза для дітей віком до 4-х років становить 1000 од. ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі і для дітей віком від 4-х років – 500 од. ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі. Підтримуюча доза для більшості пацієнтів не повинна перевищувати 10000 од. ліпази на кілограм маси тіла на добу або 4000 од. ліпази на грам спожитого жиру. Дозування при інших видах екзокринної недостатності підшлункової залози: дозу слід підбирати індивідуально, залежно від ступеня порушення травлення і жирового складу їжі. При прийомі їжі необхідними є дози від 25000 до 80000 од. ЕФ ліпази та половина індивідуальної дози при легкій закусці. Побічні реакції. Дуже часто відмічалась біль у животі\*, часто – нудота, блювання, запор, здуття живота, діарея\*. \*Розлади шлунково-кишкового тракту головним чином були пов'язані з існуючим захворюванням. Про діарею та біль у животі повідомлялося з частотою, подібною або меншою, ніж при застосуванні плацебо. Нечастими були висипання; з невідомою частотою – свербіж, кропив'янка, гіперчутливість (анафілактичні реакції). Повідомлялося про звуження ілеоцекального відділу кишечника і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія) у хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози препаратів панкреатину. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Дослідження взаємодій не проводилися. Категорія відпуску. Без рецепта. Виробник. Абботт Лабораторізі ГмбХ, Німеччина. Повна інформація про препарати знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату Креон® 10000, Креон® 25000 від 13.09.2019 р.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЧНИХ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ, РОЗПОВСЮДЖУЮТЬСЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ / ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ, МЕДИЧНИХ УСТАНОВ.

1. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И., Корниенко Е.А., Приворотский В.Ф. Болезни поджелудочной железы у детей. М.: ИД «Медпрактика - М», 2019, 528с. 2. Lohr JM et al; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterol J. 2017 Mar 5(2):153-199. 3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. с соавт. Рекомендации Российского гастроэнтерологического ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. РЭГТК, 2018; 28(2): 72-100. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Креон®. 5. Lohr Johannes-Matthias, et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009; 21(9):1024-31 6. Бельмер С.В. Гаслина Т.В. Пищеварительная недостаточность поджелудочной железы у детей. Дифференцированный подход // Гастро News Лайн. - 2008. - №3. - с.7-11.

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

  
Панкреатин

- induced by duodenal distension. *Am. J. Physiol.* 1992. Vol. 262. P. 603.
18. Iglesias-García J., Lariño-Noia J., Nieto L., Macías F., Seijo S., Alvarez-Castro A., Villalba C., Domínguez-Muñoz J. E. Chronic pancreatitis: a frequent cause of pain-predominant dyspepsia. In: Abstracts of 41st European Pancreatic Club (EPC) Meeting. *Pancreatology*. 2009. Vol. 9. P. 439–440.
  19. Lariño-Noia J., de la Iglesia D., Iglesias-García J., Macías F., Nieto L., Bastón I., Villalba C., Domínguez-Muñoz J. E. Morphological and functional changes of chronic pancreatitis in patients with dyspepsia: a prospective, observational, cross-sectional study. *Pancreatology*. 2018. Vol. 18, No 3. P. 280–285.
  20. Leeds J. S., Hopper A. D., Sidhu R., Simmonette A., Azadbakht N., Hoggard N., Morley S., Sanders D. S. Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 8, No 5. P. 433–438.
  21. Löhr J. M., Domínguez-Muñoz J. E., Rosendahl J., Besselink M., Mayerle J., Lerch M. M., Haas S., Akisik F., Kartalis N., Iglesias-García J., Keller J., Boermeester M., Werner J., Dumonceau J. M., Fockens P., Drewes A., Ceyhan G., Lindkvist B., Drenth J., Ewald N., Hardt P., de Madaria E., Witt H., Schneider A., Manfredi R., Brøndum F. J., Rudolf S., Bollen T., Bruno M.; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol. J.* 2017. Vol. 5, No 2. P. 153–199.
  22. Netter F. H. The Netter collection of medical illustrations. New York: Colorpress, 2001. Vol. 3. Digestive System, p. 3. 200 p.
  23. Talley N. J., Holtmann G., Nguyen Q. N., Gibson P., Bampton P., Veysey M., Wong J., Philcox S., Koloski N., Bunby L., Jones M. Undiagnosed pancreatic exocrine insufficiency and chronic pancreatitis in functional GI disorder patients with diarrhea or abdominal pain. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 32, No 11. P. 1813–1817.
  24. Tarnasky P. R., Hoffman B., Afbakken L., et al. Sphincter of Oddi dysfunction is associated with chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 1997. Vol. 92. P. 1125–1129.

УДК 616.3-008-06:616.8-008.64

doi: 10.33149/vkr.2022.02-03.01

## UA Диспепсія при функціональних та органічних захворюваннях органів травлення: між Сцилою і Харібдою

Н. Б. Губергриц

Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

**Ключові слова:** диспепсія, функціональні та органічні захворювання органів травлення, хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, Креон<sup>®</sup>, Дуспаталін<sup>®</sup>

Функціональна диспепсія належить до первинних дисфункцій, коли немає органічного захворювання травного тракту, а органічна диспепсія — до вторинних дисфункцій, що розвиваються внаслідок органічних захворювань органів травлення. Почнемо з аналізу шлункової диспепсії. J. Lariño-Noia et al. (2018) обстежили 213 хворих із імовірною функціональною диспепсією на кшталт епігастрального болю. При спеціальному обстеженні у 21,1% хворих на епігастральний біль був діагностований хронічний панкреатит (ХП). При багатфакторному аналізі з ним асоціювалися чоловіча стать, а також вживання алкоголю та паління. При ХП із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози формуються дуоденостаз і дуоденальна гіпертензія. Клінічний результат — тяжкість, розпирання, дискомфорт у верхніх відділах живота, тобто диспепсія. Крім того, дуоденостаз рефлекторним шляхом викликає збудження блювотного центру для зниження тиску у дванадцятипалій кишці, що призводить до нудоти і блювання, що не приносить полегшення, оскільки подразнення центру продовжується. Далі відбувається регургітація дуоденального вмісту в органи, пов'язані з дванадцятипалою кишкою вивідними протоками або прямим сполученням. Рефлюкс у вірсунгіановій протоці призводить до посилення ХП; рефлюкс у загальну

жовчну протоку призводить до розвитку холециститу; рефлюкс у шлунок, а потім і в стравохід — до формування рефлюкс-гастриту, жовчного дуоденогастро-езофагеального рефлюксу. Далі останній постійний рефлюкс сприяє формуванню діафрагмальної грижі, яка досить часто буває при ХП. У разі суб- або декомпенсації дуоденальної гіпертензії, крім препарату Креон<sup>®</sup>, обґрунтованим буде призначення гастрокінетиків, урсодезоксихолевої кислоти, препаратів, що захищають слизову оболонку стравоходу. Звичайно, рефлюксні явища клінічно виливаються у відрижку, печію.

Біліарна диспепсія може бути викликана як дисфункцією сфінктера Одді, так і біліарним ХП, що виникнув внаслідок порушення відтоку з проток підшлункової залози. У будь-якому випадку препаратом вибору є Дуспаталін<sup>®</sup>. Кишкова диспепсія, яку у низці випадків помилково пояснюють синдромом подразненої кишки з діареєю, також частково пов'язана з ХП, при якому розвивається ентеропанкреатичний синдром (надмірний бактеріальний ріст у тонкій кишці, спастичні та дистензійні кишкові болі). У цій ситуації також потрібні Креон<sup>®</sup>, Дуспаталін<sup>®</sup> і селективний кишковий антибіотик.

УДК 616.3-008-06:616.8-008.64

doi: 10.33149/vkr.2022.02-03.01

## RU Диспепсия при функциональных и органических заболеваниях органов пищеварения: между Сциллой и Харибдой

Н. Б. Губергриц

Многопрофильная клиника «Инто Сана», Одесса, Украина

**Ключевые слова:** диспепсия, функциональные и органические заболевания органов пищеварения, хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, Креон<sup>®</sup>, Дуспаталин<sup>®</sup>

Функциональная диспепсия относится к первичным дисфункциям, когда нет органического заболевания пищеварительного тракта, а органическая диспепсия — к вторичным дисфункциям, которые развиваются вследствие органических заболеваний органов пищеварения. Начнём с анализа желудочной диспепсии. J. Lariño-Noia et al. (2018) обследовали 213 больных с предположительно функциональной диспепсией по типу эпигастральной боли. При специальном обследовании у 21,1% больных с эпигастральной болью был диагностирован хронический панкреатит (ХП). При многофакторном анализе с ним ассоциировались мужской пол, а также употребление алкоголя и курение. При ХП с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы формируются дуоденостаз и дуоденальная гипертензия. Клинический результат — тяжесть, распирание, дискомфорт в верхних отделах живота, то есть диспепсия. Кроме того, дуоденостаз рефлекторным путём вызывает возбуждение рвотного центра для снижения давления в двенадцатиперстной кишке, что приводит к тошноте и рвоте, не приносящей облегчения, так как раздражение центра продолжается. Далее происходит регургитация дуоденального содержимого в органы, которые связаны с двенадцатиперстной кишкой выводными протоками или прямым сообщением. Рефлюкс в вирсунгианов проток приводит к усугублению ХП; рефлюкс в общий жёлчный проток приводит к развитию холецистита; рефлюкс в желудок, а затем и в пищевод — к формированию рефлюкс-гастрита, жёлчного дуоденогастроэзофагеального рефлюкса. Далее последний упорный рефлюкс способствует формированию диафрагмальной грыжи, которая встречается при ХП достаточно часто. В случае суб- или декомпенсации дуоденальной гипертензии, кроме препарата Креон®, обоснованным будет назначение гастрокинетиков, урсодезоксихолевой кислоты, препаратов, защищающих слизистую оболочку пищевода. Конечно, рефлюксные явления клинически выливаются в отрыжку, изжогу.

Билиарная диспепсия может быть вызвана как дисфункцией сфинктера Одди, так и билиарным ХП, развившимся вследствие нарушения оттока из протоков поджелудочной железы. В любом случае препаратом выбора является Дуспаталин®.

Кишечная диспепсия, которую в ряде случаев ошибочно объясняют синдромом раздраженной кишки с диареей, также в части случаев связана с ХП, при котором развивается энтеропанкреатический синдром (избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, спастические и дистензионные кишечные боли). В этой ситуации также необходимы Креон®, Дуспаталин® и селективный кишечный антибиотик.

## EN Dyspepsia in functional and organic diseases of the digestive system: between Scylla and Charybdis

N. B. Gubergrits

“Into Sana” Multifield Clinic, Odessa, Ukraine

**Key words:** dyspepsia, functional and organic diseases of the digestive system, chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, Creon®, Duspatalin®

Functional dyspepsia refers to primary dysfunctions when there is no organic disease of the digestive tract, while organic dyspepsia refers to secondary dysfunctions that occur as a result of organic diseases of the digestive system. Let's start with the analysis of gastric dyspepsia. J. Lariño-Noia et al. (2018) examined 213 patients who had presumably functional dyspepsia with signs of epigastric pain. Chronic pancreatitis (CP) was diagnosed in 21.1% of patients with epigastric pain during specific examination. In multivariate analysis, it was associated with male sex, as well as alcohol consumption and smoking. Duodenostasis and duodenal hypertension occur in CP with exocrine pancreatic insufficiency. The clinical result is heaviness, bloating, discomfort in the upper abdomen, which means dyspepsia. In addition, duodenostasis reflexively causes excitation of the vomiting center to reduce pressure in the duodenum, which leads to nausea and vomiting that does not bring relief, as the irritation of the center continues. Next, there is a regurgitation of the duodenal contents into the organs that are connected with duodenum by excretory ducts or directly. Reflux into the Wirsung's duct exacerbates CP; reflux into the common bile duct causes cholecystitis; reflux into the stomach and esophagus causes reflux gastritis and bile duodenogastroesophageal reflux. Further, the persistent reflux contributes to the formation of a diaphragmatic hernia, which is frequently revealed in CP. In case of sub- or decompensation of duodenal hypertension, it would be reasonable to administer gastrokinetics, ursodeoxycholic acid, and drugs that protect the esophageal mucosa in addition to Creon®. Reflux phenomena are likely to “incur” belching and heartburn.

Biliary dyspepsia can be caused both by dysfunction of the sphincter of Oddi and biliary CP as a result of impaired outflow from the pancreatic ducts. In any case, the drug of choice is Duspatalin®.

Intestinal dyspepsia, which in some cases is mistakenly viewed as irritable bowel syndrome with diarrhea, is sometimes related to CP with enteropancreatic syndrome (bacterial overgrowth in the small intestine, spastic and distension intestinal pain). In this case, Creon®, Duspatalin® and a selective intestinal antibiotic are required.

# Деякі аспекти реабілітації хворих на рак підшлункової залози та інших онкологічних хворих

Н. Б. Губерґріц<sup>1</sup>, В. Г. Бондар<sup>2</sup>, В. В. Васильєв<sup>2</sup>, О. В. Кайряк<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

<sup>2</sup>Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

**Ключові слова:** реабілітація, рак підшлункової залози, замісна терапія, хіміотерапія, мінеральні води

Реабілітація є невід’ємною складовою у лікуванні онкологічних хворих. Відповідно до визначення Всесвітньої організації охорони здоров’я, термін «реабілітація» визначається як «комбіноване та координоване застосування медичних, психологічних, соціальних, педагогічних та професійних заходів з метою підготовки та перепідготовки індивідуума до оптимуму його працездатності» [8].

Згідно з прогнозами, захворюваність на злоякісні пухлини до 2030 року у світі подвоїться [11]. На думку деяких експертів, при цьому збільшиться частка хворих осіб молодого віку у зв’язку з накопиченням у популяції «генетичного вантажу», зумовленого мутаціями в драйверних генах канцерогенезу та збільшеним впливом екзогенних факторів ризику розвитку новоутворень, зазвичай антропогенного генезу. Тому реабілітація стає не лише медичною, соціальною, а й економічною проблемою.

Рак підшлункової залози (ПЗ) є одним із частих онкологічних захворювань, яке пізно діагностується і для якого характерна низька виживаність [17].

На сьогодні прийнято виділяти такі аспекти реабілітації [2]:

- медичний;
- психологічний;
- професійний;
- соціально-економічний.

Метою **медичної реабілітації** є раннє виявлення онкопатології на етапах як первинної діагностики, так і продовження хвороби, медична та психологічна підготовка хворого до лікування, профілактика та корекція ускладнень, що виникають у процесі лікування.

Необхідність **психологічної реабілітації** онкохворих та їхніх близьких родичів продиктована тим, що діагноз більшістю пацієнтів сприймається як грім серед ясного неба і викидає людину з колії звичного життя, супроводжуючись невпевненістю у завтрашньому дні та неможливістю повного самостійного контролю ситуації, що склалася. Факт наявності невиліковної хвороби перекреслює плани пацієнта та його майбутнє. Для багатьох активних членів суспільства провідною емоцією у цій ситуації є страх

стати тягарем для рідних. Завданням психолога є формування нового стереотипу пацієнта, виходячи з його фізичних можливостей.

Психолог не повинен спільно з хворим ридати і журитися про нездійснені надії. Він не повинен штовхати хвору людину в обійми сумнівних псевдорелігійних організацій, справжньою метою існування яких є полювання на нерухомість. Його завданням є формування у пацієнта бадьорого, позитивного стереотипу, адекватного настрою на лікування.

Важливим моментом є формування у пацієнта реальних короточасних та довготривалих перспектив. Наприклад, короточасною перспективою для хворої на рак молочної залози II–III стадії є мета пройти комбіноване лікування з мінімальними ускладненнями. Крім генетичних та медичних аспектів, на тяжкість ускладнень впливає спосіб життя хворої та стан її психіки. Заняття лікувальною фізкультурою, тривалі прогулянки на свіжому повітрі, плавання, правильне та смачне меню забезпечують належну якість життя хворої людини під час лікування та закріплюють ці звички на майбутнє.

Довготривалою перспективою для хворої є повернення в соціум як повноправного його члена, а не охочого інваліда.

Великою підмогою для лікаря є переорієнтація хворого на сильний для нього у даний момент варіант творчості. Варіант може бути будь-яким — в’язання, вишивання, батик, живопис, ліплення, усілякі вироби з паперу та інших підручних матеріалів, перепланування своєї присадибної або дачної ділянки в рамках ландшафтного дизайну спочатку на папері, а у віддаленій перспективі — насправді.

Вплив нервової системи на перебіг злоякісних пухлин у даний час є білою плямою сучасної медицини. Молекулярна фізіологія нейронів є об’єктом пильної уваги дослідників, але сьогодні дослідники перебувають у стадії накопичення фактичного матеріалу, а аналіз накопичених результатів є предметом узагальнень майбутнього.

Творчість викликає одночасну активацію в корі великих півкуль полів та підполів, безпосередньо

пов'язаних із цим провідним атрибутом вищої нервової діяльності людини, та мінімізує застійні вогнища збудження, спричинені хворобою.

Крім того, зростання та розвиток пухлини пов'язані з вираженим неангіогенезом. Пухлина є «пасткою» для сполук, що забезпечують її енергією. Водночас відомо, що мозок, який активно працює, споживає значну кількість глюкози і кисню. Ймовірно, що переорієнтація потоків нутрієнтів, необхідних мозку у процесі щоденної творчої роботи, пов'язана з більш сприятливим перебігом пухлинної хвороби внаслідок «обкрадання» пухлинної тканини.

Крім переключення пацієнта на нове для нього, захоплююче, цікаве заняття, творчість у сім'ї змінює клімат стосунків між її членами, вирішує проблему вільного часу. Часу на з'ясування стосунків між родичами просто не залишається — всі зайняті творчістю.

Старі лікарі говорили, що людина жива доти, доки їй є про кого піклуватися. Злоякісні новоутворення у переважній більшості випадків виникають в осіб похилого та старечого віку, коли діти вже розлетілися з батьківського гнізда, мають свої сім'ї та своє життя. Непрацюючим пенсіонерам життям нав'язується стереотип, що поспішати нема куди. Лише небагато дуже організованих людей зберігають звичку до активної фізичної та розумової діяльності. У цій ситуації виходом для більшості є турбота про домашніх вихованців — братів наших менших. Турбота про живу істоту наповнює життя літньої людини змістом та необхідною повсякденною, буденною діяльністю. Перемагаючи іпохондрію та нездужання, людина змушена вигулювати собаку двічі на добу за будь-якої погоди. В епоху карантину багато хто вигулює кішок та кроликів — адже це можливість побути на свіжому повітрі. Як вищенаведене стосується реабілітації? Прямим чином. Спілкування з домашнім вихованцем змішує і радує, переключає людину з сумних думок та формує у її мозку нові домінанти.

Крім реабілітації, наявність домашнього вихованця може бути й потужним важелем у профілактиці захворювань серцево-судинної системи та онкопатології. Щоденна фізична активність знижує ризик усіх видів онкозахворювань на 60% (дані Міжнародного агентства з вивчення раку).

Завданням **професійної реабілітації** є відновлення працездатності за фахом, у разі неможливості роботи в колишньому режимі — можливість навчання та оволодіння новою спеціальністю.

### Медичні аспекти реабілітації

Обсяг реабілітаційних заходів багато в чому визначається якістю надання медичної допомоги онкологічному хворому. Найбільш яскравим прикладом є контраст між якістю життя та соціальними можливостями хворих на рак ПЗ. Частота зниження зовнішньої панкреатичної секреції при раку головки ПЗ у 3,26 раза вища, ніж при пухлині хвоста органа. Після панкреатектомії або резекції ПЗ розвиваються виражені порушення травлення, зовнішньо- та внутрішньосекреторна недостатність ПЗ [1]. Так, частота зовнішньосекреторної недостатності ПЗ після оперативних втручань становить 72%, цукрового діабету — 50%. Ці порушення вимагають замісної терапії

як ферментними, так і цукрознижувальними препаратами [13].

Дуже важливо компенсувати функціональну недостатність ПЗ ще до оперативного втручання, тому що саркопенія та цукровий діабет погіршують результати хірургічного лікування, хіміо- та променевої терапії [14, 16].

Прикладом контрасту між якістю життя і соціальними можливостями залежно від вибору варіанта оперативного втручання є також порівняння колостомованого хворого і пацієнта, якому зроблено одноетапні варіанти хірургічного втручання (черезчеревна резекція з накладанням дублікатурного анастомозу, черевно-анальна резекція з демукозацією анального каналу) зі збереженням безперервності товстої кишки. Світова статистика лікування раку прямої кишки демонструє невтішні дані: 50–60% хворих накладають колостоми. Застосування сфінктерозберігаючих операцій за методиками, розробленими на кафедрі онкології Донецького національного медичного університету, дозволяє знизити цей показник до 3%, демонструючи при цьому задовільні віддалені результати лікування (п'ятирічна виживаність становить 62% при черевно-анальній резекції з приводу раку). Застосування черевно-промежинної екстирпації з накладанням колостоми показує іншу цифру — 48% загальної п'ятирічної виживаності при незадовільній якості життя [3].

Хіміотерапія і таргетна терапія є галузями сучасної клінічної онкології, що інтенсивно розвиваються. Висвітлити всі аспекти цього розділу в одній статті неможливо, тому зупинимось на деяких менш відомих аспектах, які мають прямий стосунок до реабілітації онкологічних пацієнтів.

Ефект хіміотерапії збільшується шляхом використання селективних методів доставки хіміопрепаратів у тканину-мішень. Застосування ендолімфатичної, внутрішньоартеріальної хіміотерапії дозволяє отримати результати, які можна порівняти з ефектом хіміопрепаратів останніх генерацій при меншій кількості ускладнень та значно меншій вартості лікування [4].

За наявності серозитів пухлинної природи поєднане застосування внутрішньоплевральної, внутрішньочеревної хіміотерапії з ендолімфатичним способом введення також позитивно впливає на результати лікування. Перевагами внутрішньопорожнинної хіміотерапії є можливість подальшого «відмивання» порожнини від продуктів розпаду пухлини, що зменшує інтоксикацію, заощаджує ресурси організму, спрямовані на утилізацію продуктів розпаду, і зменшує концентрацію позаклітинних нуклеїнових кислот пухлинної природи, що сприяють формуванню премеастатичних ніш і подальшій ескаляції пухлинної хвороби. Фактором, що забезпечує зниження токсичності як променевої, так і хіміотерапії, є ентеросорбція, що застосовується як терапія супроводу. Цей напрямок з успіхом розробляється в Інституті експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р. Є. Кавецького Національної академії наук України [11].

Субстратом, на який діють ентеросорбенти, є продукти пухлинної природи, що виділяються з жовчу в

кишечник, — нуклеїнові кислоти, білки-шаперони та інші, можливо, ще не ідентифіковані компоненти, що сприяють ескалації пухлинної хвороби.

У жовчі, взятій з устя загальної жовчної протоки, концентрація субклітинних частинок — того ж порядку, що й у плазмі, або перевищує плазмову концентрацію. При надходженні жовчі в дванадцятипалу кишку субклітинні структури піддаються атаці протеїназ та нуклеаз, що виробляються ПЗ (секретована ДНКаза I) [1]. Цікаво, що екзокринна функція ПЗ, а саме викид ферментів у травний тракт, пов'язана не тільки з прийомом їжі, а відбувається через ідентичні проміжки часу вдень і вночі. Ця відмінна риса рапстеас була виявлена в лабораторії І. П. Павлова, і вчений зізнавався в тому, що не може зрозуміти фізіологічного сенсу такого парадоксального ритму роботи ПЗ. На відміну від інших залоз шлунково-кишкового тракту, екзокринна функція яких пов'язана з прийомом їжі, ритм роботи ПЗ є винятком із правил. Але ж на той час нічого не було відомо про кінетику позаклітинних нуклеїнових кислот! Можливо, біоритми ПЗ синхронізовані з біоритмами тканинних програм апоптозу з метою утилізації пулу позаклітинних нуклеїнових кислот. Позаклітинні нуклеїнові кислоти, деградувавши до нуклеозидів, всмоктуються у тонкій кишці, забезпечуючи макроорганізм та бактерій-симбіонтів товстої кишки «будівельним матеріалом» та енергією.

У разі ферментної недостатності ПЗ у тонкій кишці відбувається зворотне всмоктування відносно великих фрагментів нуклеїнових кислот, які в комплексі з протеїнами є антигенами, що може призвести до алергізації макроорганізму. Захисною реакцією у цьому разі є підвищення моторики кишки і посилене евакуація її вмісту [6].

Цікаво, що досі немає однозначної відповіді на походження ДНКазы I сироватки крові людини. У дослідженні, результати якого опубліковані в 1979 р., виявлено ідентичні спектри ДНКазы I сироватки крові людини та панкреатичної ДНКазы I. Деякими авторами зроблено припущення про те, що ПЗ забезпечує сироватку макроорганізму ДНКазою I, що руйнує позаклітинні нуклеїнові кислоти [15]. Принаймні, це припущення не позбавлене логіки: у сироватці крові як у нормі, так і за патології реєструються ферменти ПЗ, залучені до білкового, вуглеводного та ліпідного обміну [6].

Ендолімфатична, або лімфотропна, хіміотерапія має більше ніж піввікову історію використання в клінічній практиці. Дані, отримані в різних онкологічних установах, демонструють кращі безпосередні та віддалені результати при застосуванні ендолімфатичної хіміотерапії порівняно з внутрішньовенним шляхом введення, характеризуючись меншою токсичністю. При порівнянні ендолімфатичного та внутрішньовенного методів введення хіміопрепаратів групи платини у поєднанні з фторурацилом або метотрексатом 289 хворим на рак яєчників Т3N0-1

M0-1, переважну більшість у яких становила серозна аденокарцинома (85,62±2,77 і 84,93±3,17), при ендолімфатичному методі зареєстрована вірогідно більша частота повних та часткових регресій (59,63±3,87%), ніж при внутрішньовенному введенні (32,03±4,14%). Застосування ендолімфатичної хіміотерапії фторурацилом 700–800 мг/м<sup>2</sup> щодня протягом 5 днів у поєднанні з внутрішньовенним введенням доксорубіцину 40 мг/м<sup>2</sup> при лікуванні хворих на поширений неоперабельний рак шлунка (n=33) дозволило збільшити загальну ефективність до 39,4±8,5% порівняно з особами (n=32), які отримували ті ж препарати внутрішньовенно (12,5±5,84%). Медіана виживаності (35 і 19 тижнів) і середня тривалість життя (41,3±4,4 та 23,8±3,4 тижня) також вірогідно відрізнялися у порівнюваних групах [7]. Поєднання неoad'ювантної ендолімфатичної хіміотерапії (циклофосфан + метотрексат + фторурацил) і променевої терапії за радикальною програмою у хворих на місцевопоширений рак молочної залози дозволило отримати безпосередній ефект у 72,1%, при трирічній виживаності — 51,5% і п'ятирічній виживаності — 31,9% [10]. Неoad'ювантна ендолімфатична терапія у поєднанні з дистанційною променевою терапією за розщепленою програмою дозволила у 30,5% хворих на рак прямої кишки отримати повну клінічну регресію пухлини, а у 67,8% пацієнтів — часткову регресію та стабілізацію процесу [5]. Ці дані є наочною демонстрацією переваг комбінованого лікування пацієнтів з пухлинною хворобою, а чим ефективніше пролікований пацієнт, тим менші витрати будуть потрібні для його реабілітації.

#### **Мінеральні води в реабілітації онкохворих**

Напрямок використання мінеральних вод у реабілітації онкологічних хворих нині перебуває у зародковій стадії. З одного боку, в циркулярах, успадкованих від Радянського Союзу, є фраза, що санаторно-курортне лікування для хворих з новоутвореннями є протипоказаним. З іншого боку, накопичилися факти про позитивний вплив лужних магнієво-кальцієвих мінеральних вод та вод, що містять органічні сполуки («Нафтуса»), на перебіг онкозахворювання. Показано, що застосування мінеральних вод Железноводського родовища в 2,7 раза збільшує п'ятирічну виживаність хворих на рак шлунка, які отримали комплексне лікування, включаючи хірургічний етап. Мінеральна вода «Березівська» (Харківська область) за хімічним складом подібна до Железноводського родовища. Вона є гідрокарбонатно-кальцієво-магнієвою мінеральною водою слабкої мінералізації з підвищеним умістом органічних речовин і використовується понад 100 років для лікування хворих гастроентерологічного, урологічного та ендокринологічного профілю. Вода посилює діурез, жовчоутворення та жовчовиділення та збільшує шлункову секрецію. Використання мінеральних вод у комплексному лікуванні хворих на рак молочної залози дозволило знизити кількість рецидивів на 20% [9].

## Література:

1. Александрович Н. И., Ванюшин Б. Ф. Эндонуклеазы и апоптоз у животных. *Успехи биологической химии*. 2012. № 52. С. 63–96.
2. Баштан В. П., Гавловський О. Д., Коп'як Н. П., Муковоз О. Є., Москаленко О. В., Москаленко Є. О. Загальна та санаторно-курортна реабілітація пацієнтів після мастектомії з приводу раку грудних залоз. *Навчальний посібник*. Київ: Аванпост-прим, 2020. 92 с.
3. Бондарь В. Г., Башеев В. Х., Васильев С. Д., Совпель С. П., Башеев А. В. Хирургия рака прямой кишки. *Новоутворення*. 2007. № 1. С. 88–90.
4. Бондарь В. Г., Лисовская Н. Ю., Никитина О. А., Кайряк О. В., Аль-Баргути А. А., Лифарь Ю. Ю. Альтернатива таксансодержащей химиотерапии в лечении распространенного первичного и рецидивного рака яичников. *Neoplasms*. 2014. № 1 (13). С. 54–61.
5. Борота А. В., Лисовская Н. Ю., Кайряк О. В., Шевченко В. В. и др. Эндолимфатическая лекарственная терапия солидных опухолей различных локализаций: обзор литературы и собственные данные. *Новоутворення*. 2007. № 1. С. 56–61.
6. Губергріц Н. Б., Беляева Н. В., Клочков О. Є., Фоменко П. Г. Хронічний панкреатит: робота над помилками. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 3 (83). С. 97–104.
7. Забудкин А. Ф., Попович Ю. А. Оценка эффективности и токсичности 5-фторурацила при различных способах введения больным с распространенным раком желудка. *Архив клин. и эксперим. медицины*. 2000. Т. 9. № 4. С. 483–486.
8. Неффа М. Ю., Пирогова И. В. Медицинская реабилитация в онкологии: современное состояние проблемы. *Міжнародний медичний журнал*. 2018. № 2. С. 53–56.
9. Полстяной А. О., Постолов О. М. Возможности использования лечебных минеральных вод Украины в онкологии. *Молодий вчений*. 2017. № 10 (50). С. 198–200.
10. Хилько Д. А. Неоадьювантная эндолимфатическая полихимиотерапия в комплексном лечении местнораспространенного рака молочной железы. *Новоутворення*. 2007. № 1. С. 110–113.
11. Шаназаров Н. А., Булекбаева Ш. А., Лисовская Н. Ю., Кусаинова К. К., Лисовский Е. В. Возможности и проблемы современной реабилитации в онкологии. *Фундаментальные исследования*. 2015. № 1–8. С. 1735–1740.
12. Gilliland T. M., Villafane-Ferriol N., Shah K. P., et al. Nutritional and metabolic derangements in pancreatic cancer and pancreatic resection. 2017. *Nutrients*. Vol. 9, No 3. P. 243.
13. Iglesia D., Avci B., Kiriukova M., Panic N., Bozhychko M., Sandru V., de-Madaria E., Capurso G. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol. J.* 2020. Vol. 8, No 9. P. 1115–1125.
14. Kulaylat A. S., Mirkin K. A., Hollenbeak C. S., et al. Utilization and trends in palliative therapy for stage IV pancreatic adenocarcinoma patients: a U.S. population-based study. *J. Gastrointest. Oncol.* 2017. Vol. 8. P. 710–720.
15. Love J. D., Hewitt R. R. The relationship between human serum and human pancreatic DNase I. *J. Biol. Chem.* 1979. Vol. 254, No 24. P. 12588–12594.
16. Naumann P., Eberlein J., Farnia B., et al. Cachectic body composition and inflammatory markers portend a poor prognosis in patients with locally advanced pancreatic cancer treated with chemoradiation. *Cancers*. 2019. Vol. 11. P. 1655.
17. Rawla P., Sunkara T., Gaduputi V. Epidemiology of pancreatic cancer: global trends, etiology and risk factors. *World J. Oncol.* 2019. Vol. 10. P. 10–27.

УДК 616.37-006.6 + 616-006 ]-036.82

doi: 10.33149/vkr.2022.02-03.02

## UA Деякі аспекти реабілітації хворих на рак підшлункової залози та інших онкологічних хворих

**Н. Б. Губергріц<sup>1</sup>, В. Г. Бондар<sup>2</sup>, В. В. Васильєв<sup>2</sup>, О. В. Кайряк<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

<sup>2</sup>Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

**Ключові слова:** реабілітація, рак підшлункової залози, замісна терапія, хіміотерапія, мінеральні води

Реабілітація є невід'ємною складовою у лікуванні онкологічних хворих. Згідно з прогнозами, захворюваність на злоякісні пухлини до 2030 року у світі подвоїться. На думку деяких експертів, при цьому збільшиться частка хворих осіб молодого віку у зв'язку з накопиченням у популяції «генетичного вантажу», зумовленого мутаціями у драйверних генах канцеро-

генезу та збільшеним впливом екзогенних факторів ризику розвитку новоутворень. Нині виокремлюють медичний, психологічний, професійний, соціально-економічний аспекти реабілітації.

Рак підшлункової залози (ПЗ) є одним із частих онкологічних захворювань, яке пізно діагностується і для якого характерна низька виживаність. Обсяг реабілітаційних заходів багато в чому визначається якістю надання медичної допомоги онкологічному хворому. Найбільш яскравим прикладом є контраст між якістю життя та соціальними можливостями хворих на рак ПЗ. Частота зниження зовнішньої панкреатичної секреції при раку головки ПЗ у 3,26 раза вища, ніж за пухлини хвоста органу. Після панкреатектомії або резекції ПЗ розвиваються виражені порушення травлення, зовнішньо- та внутрішньосекреторна недостатність ПЗ. Так, частота зовнішньосекреторної недостатності ПЗ після оперативних втручань становить 72%, цукрового діабету — 50%. Ці порушення вимагають замісної терапії як ферментними, так і цукрознижувальними препаратами. Дуже важливо компенсувати функціональну недостатність ПЗ ще до оперативного втручання, тому що саркопенія і

цукровий діабет погіршують результати хірургічного лікування, хіміо- та променевої терапії. У разі ферментної недостатності ПЗ у тонкій кишці відбувається зворотне всмоктування досить великих фрагментів нуклеїнових кислот, які є антигенами у комплексі з протеїнами, що може призвести до алергізації макроорганізму. Захисною реакцією у даному випадку є підвищення моторики кишки і посилена евакуація її вмісту.

У реабілітації онкологічних хворих важливе значення мають ентеросорбція, сучасні методи хіміо- та променевої терапії. Має перспективу використання мінеральних вод у комплексній реабілітації хворих із пухлинами різної локалізації.

УДК 616.37-006.6 + 616-006 ]-036.82

doi: 10.33149/vkr.2022.02-03.02

## RU **Некоторые аспекты реабилитации больных раком поджелудочной железы и других онкологических больных**

**Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, В. Г. Бондарь<sup>2</sup>, В. В. Васильев<sup>2</sup>, О. В. Кайряк<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Многопрофильная клиника «Инто Сана», Одесса, Украина

<sup>2</sup>Донецкий национальный медицинский университет, Лиман, Украина

**Ключевые слова:** реабилитация, рак поджелудочной железы, заместительная терапия, химиотерапия, минеральные воды

Реабилитация является неотъемлемой составляющей в лечении онкологических больных. Согласно прогнозам, заболеваемость злокачественными опухолями к 2030 году в мире удвоится. По мнению некоторых экспертов, при этом увеличится доля заболевших среди лиц молодого возраста в связи с накоплением в популяции «генетического груза», обусловленного мутациями в драйверных генах канцерогенеза и возросшим влиянием экзогенных факторов риска развития новообразований. В настоящее время принято выделять медицинский, психологический, профессиональный, социально-экономический аспекты реабилитации.

Рак поджелудочной железы (ПЖ) является одним из частых онкологических заболеваний, которое поздно диагностируется и для которого характерна низкая выживаемость. Объем реабилитационных мероприятий во многом определяется качеством оказания медицинской помощи онкологическому больному. Наиболее ярким примером является контраст между качеством жизни и социальными возможностями больных раком ПЖ. Частота снижения внешней панкреатической секреции при раке головки ПЖ в 3,26 раза выше, чем при опухоли хвоста органа. После панкреатэктомии или резекции ПЖ развиваются выраженные нарушения пищеварения, внешне- и внутрисекреторная недостаточность ПЖ. Так, частота внешнесекреторной недостаточности ПЖ после оперативных вмешательств составляет 72%, сахарного диабета — 50%. Эти нарушения требуют заместительной терапии как ферментными, так и сахароснижающими препаратами. Очень важно компенсировать функциональную недостаточность ПЖ еще до оперативного вмешательства, так как саркопения и сахарный диабет

ухудшают результаты хирургического лечения, химио- и лучевой терапии. В случае ферментной недостаточности ПЖ в тонкой кишке происходит обратное всасывание относительно крупных фрагментов нуклеиновых кислот, являющихся в комплексе с протеинами антигенами, что чревато алергизацией макроорганізму. Защитной реакцией в данном случае является повышение моторики кишки и усиленная эвакуация ее содержимого.

В реабилитации онкологических больных важное значение имеют энтеросорбция, современные методы химио- и лучевой терапии. Имеет перспективу применение минеральных вод в комплексной реабилитации больных с опухолями различной локализации.

## EN **Some aspects of the rehabilitation of patients with pancreatic cancer and other cancer patients**

**N. B. Gubergrits<sup>1</sup>, V. G. Bondar<sup>2</sup>, V. V. Vasiliev<sup>2</sup>, O. V. Kajryak<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>“Into Sana” Multifield Clinic, Odessa, Ukraine

<sup>2</sup>Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

**Key words:** rehabilitation, pancreatic cancer, replacement therapy, chemotherapy, mineral waters

Rehabilitation is an integral part of treatment of cancer patients. According to expectancy, the incidence of malignant tumors in the world will double by 2030. Some experts think the number of cases among young people will increase due to the “genetic load” accumulation caused by mutations in the driver genes of carcinogenesis and influence of exogenous risk factors that cause neoplasms. Currently, it is common to consider medical, psychological, professional, and socio-economic aspects of rehabilitation.

Pancreatic cancer is one of the most common cancers that is diagnosed late and has a low survival rate. The amount of rehabilitation measures is mostly determined by the quality of medical care provided for cancer patients. The most vivid example is a contrast between the life quality and social opportunities of patients with pancreatic cancer. The frequency of decreased exocrine pancreatic secretion in cancer of pancreatic head is 3.26 times higher than in tumor of pancreatic tail. Evident digestive disorders, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency occur after pancreatectomy or pancreatic resection. Thus, the frequency of exocrine pancreatic insufficiency after surgeries is 72%, diabetes mellitus — 50%. These disorders require replacement therapy with both enzyme and hypoglycemic drugs. It is important to compensate for the functional pancreatic insufficiency even before surgery, as sarcopenia and diabetes mellitus worsen the results of surgery, chemotherapy, and radiation therapy. In case of pancreatic enzyme deficiency, reabsorption of relatively large fragments of nucleic acids, which are antigens combined with proteins, occurs in the small intestine, which causes allergization of the macroorganism. In this case, an increased intestinal motility and evacuation of its contents is a protective reaction.

Enterosorption, modern techniques of chemotherapy and radiation therapy are of great importance in rehabilitation of cancer patients. The use of mineral waters in the complex rehabilitation of patients with tumors of various localization seems to be perspective.

# Значення патогенетичних механізмів, що сприяють коморбідному, мультиморбідному перебігу хронічного панкреатиту з хронічним обструктивним захворюванням легень

Д. О. Гонцарюк<sup>1</sup>, Т. М. Христинч<sup>2</sup>, Е. О. Жигульова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

<sup>2</sup>Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка, Кам'янець-Подільський, Україна

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, хронічне обструктивне захворювання легень, трофологічний синдром, коморбідність, транссиндромальна, інтерференційна модифікація

Глобальною проблемою сучасної медицини, яка визначає не лише індивідуальний прогноз щодо перебігу хвороби, а й оцінює масштабні соціально-економічні наслідки захворюваності на популяційному рівні, є коморбідність захворювань [11, 23]. Тому проведення комплексних наукових досліджень коморбідних захворювань та станів має важливе клінічне значення (для підвищення ефективності лікування, відновлення працездатності, вторинної профілактики та розробки рекомендацій для практичної медицини) [6, 26].

У зв'язку з цим виникає потреба у чіткому визначенні (дефініції) коморбідності, поліморбідності, поєднаності захворювань внутрішніх органів. Коморбідними пропонується вважати патологічні процеси або нозологічні форми, пов'язані з основними захворюваннями загальними факторами ризику та/або патогенетичними механізмами, у випадках, коли за часом їх розвиток може бути зіставний з основним захворюванням [3, 20]. Однак коморбідність може бути результатом латентного формування механізму певного синдрому при іншому захворюванні і тому не завжди збігається з часом виникнення основної хвороби.

Наявність кількох не пов'язаних причинно-наслідковим механізмом розвитку нозологічних форм вважається основним визначальним фактором поліморбідності. Поліморбідність часто обумовлена хронізацією хвороб і характерна не тільки для осіб похилого віку [10]. Як супутні пропонується розглядати наявність у пацієнта захворювань, не пов'язаних факторами ризику або патогенетичними механізмами, які неможливо зіставити за часом розвитку з основною хворобою. І тут постає питання про модифікації поєднання захворювань.

Існує поняття про синтропію (закономірність поєданого перебігу захворювань), що здебільшого інтерпретується як коморбідність перебігу.

Пояснюється це тим, що патологічні процеси чи хвороби пов'язані з основним захворюванням загальними факторами ризику та/або патогенетичними механізмами та їх розвиток у часі може бути зіставним із основним захворюванням. Немає сумнівів щодо рідкісного чи неможливого поєднання захворювань (ди-стропія) та впливу одного захворювання на перебіг іншого (інтерференція). Розуміння про інтерференційну модифікацію може виникнути і при коморбідному перебігу хвороб, а не лише за наявності комбінованої або супутньої хвороби.

В аспекті вивчення механізмів множинності (поліморбідності, мультиморбідності) значення має транснозологічність, транссиндромальність, хронологічність. Про транснозологічність може свідчити сумісність двох або більше захворювань, про транссиндромальність можна думати у разі сумісності синдромів, а хронологічність вказує на наявність загальних механізмів розвитку та прогресування синдромів/захворювань (зокрема при коморбідності їх перебігу та одночасному формуванні). Чи можна при цьому говорити про коморбідність, мультиморбідність щодо особливостей перебігу захворювань? Думаємо, що ми можемо так інтерпретувати мультиморбідність, оскільки в цьому випадку причинно-наслідкові зв'язки синдромів чи нозологічних форм у пацієнта часто мають багато спільного.

Для стандартизації досліджень, пов'язаних із поліморбідністю, запропоновані спеціальні індекси та шкали (індекс Чарлсона, кумулятивна шкала рейтингу захворювань (CIRS) тощо).

Мета роботи полягає в тому, щоб проаналізувати дані вітчизняної та зарубіжної наукової літератури щодо характеру та частоти можливості коморбідної патології з погляду на синтропічну, транссиндромальну та інтерференційну модифікацію коморбідності хронічного панкреатиту (ХП) із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).

В основі даних підходів до пояснень перебігу захворювань та синдромів лежать такі універсальні патогенетичні механізми, як хронічний системний запальний процес низької інтенсивності та оксидативний стрес, які супроводжуються хронічною гіпоксією тканин протягом тривалого часу [2, 13], що зумовлює метаболічні порушення та тісно пов'язані з ними ендокринні та нейрогуморальні дисфункції [7, 19].

Коморбідність значною мірою впливає на частоту госпіталізації та смертність хворих на ХП з ХОЗЛ [15, 18].

До основних системних проявів ХП з ХОЗЛ можна віднести такі загальні тригерні фактори та патогенетичні механізми: хронічну локальну та системну запальну реакцію низької інтенсивності, оксидативний стрес, тісно пов'язаний з типом цитокінової реакції на пошкодження, реакцією системи комплементу, гемостазіологічної системи, особливостями ліпідного обміну, інсулінорезистентності, генної регуляції даних процесів (зокрема ендотеліальної NO-синтази), гіпоксією, саркопенією та остеосаркопенією, що у пацієнтів з ХП і ХОЗЛ характеризує наявність трофологічного синдрому, який розвивається при недостатності білково-енергетичного обміну внаслідок порушення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (ПЗ), мальабсорбції, мальдигестії, гіпоксії та гіперкапнії (як результат недостатності функції зовнішнього дихання при ХОЗЛ).

### **Роль системного запалення та інших механізмів розвитку трофологічного синдрому в синтропічній та інтерференційній модифікації коморбідності ХП з ХОЗЛ**

Трофологічний синдром при ХП патогенетично вважається результатом зовнішньосекреторної недостатності ПЗ та порушення процесів травлення, всмоктування, що розвиваються внаслідок хронічного системного запалення, оксидативного, глікемічного та нітрозольного стресу, які, зі свого боку, вважаються загальнобіологічними процесами. Слід зазначити, що зовнішньосекреторна недостатність спочатку може проявлятися мальабсорбцією або мальдигестією, а клінічно — різним ступенем вираженості трофологічної недостатності. Зниження маси тіла є частим симптомом трофологічної недостатності, що буває при ХП з ХОЗЛ у зв'язку з тканинною гіпоксією, нестачею основних поживних речовин в організмі (серед яких важливими є вітаміни, іонізований кальцій, фосфатні речовини, гормони щитоподібної залози). Вона при ураженні ПЗ часто асоціюється з тяжкістю перебігу ХОЗЛ та клінічною групою [5, 23]. Зниження всмоктування заліза та вітаміну В<sub>12</sub> сприяє розвитку анемії. Хворі із синдромом мальабсорбції часто скаржаться на загальну слабкість, стомлюваність, зниження працездатності. У багатьох з'являються клінічні ознаки дефіциту різних вітамінів: В<sub>1</sub> (парестезії), В<sub>12</sub> (глосит та ангулярний стоматит), D (болі в кістках, тетанія), К (підвищена кровоточивість), А (фолікулярний гіперкератоз, розлад сутінкового зору), нікотинової кислоти (пелагра). Встановлено, що у пацієнтів віком 60 років виявляється зниження рівнів вітамінів нижче від прийнятих за норму (особливо ретинолу).

При ХП з ХОЗЛ розвиток синдрому трофологічної недостатності може перебігати субклінічно, але при тривалому і тяжкому перебігу синдрому прогресує гіпоксія, мальабсорбція, виснажується мінерало- і глюкокортикоїдна функція надниркових залоз, посилюються і морфологічні зміни в структурі ПЗ, легенів (розвивається емфізема), приєднується м'язова атрофія, мікро- або макроцитарна анемія, знижується вміст сироваткового заліза, кальцію, магнію, загального білка, альбуміну, холестерину та підвищується показник протромбінового часу (як прояв хронічного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання). Це характерно для *інтерференційного типу* перебігу захворювань (зокрема і коморбідного), за якого одне із них впливає на перебіг іншого, викликаючи прогресування обох хвороб.

При ХП ми можемо зустрітися з первинною трофологічною недостатністю, що виникає внаслідок зменшення маси функціонуючої екзокринної паренхіми органа, атрофії та фіброзу або порушення відтоку панкреатичного секретора в дванадцятипалу кишку (внаслідок блокування вивідних проток з різних причин — конкрементом, пухлиною). У випадках тривалого перебігу ХП формується абсолютна первинна панкреатична недостатність, а при патології дуоденального сосочка — відносна первинна панкреатична недостатність [25].

У пацієнтів з біліарнозалежним ХП первинна трофологічна недостатність розвивається внаслідок суворого дотримання дієти з обмеженням жиру та заборонаю сирих овочів та фруктів. Харчування при цьому неповноцінне у зв'язку з низьким умістом білків, вітамінів та незбалансованістю у плані адекватної нутритивної підтримки.

При коморбідному перебігу ХП з ХОЗЛ алкогольної етіології наявність незбалансованого раціону харчування та низький комплаєнс до терапії сприяють розвитку синдрому трофологічної недостатності. У низці випадків порушення харчування у таких хворих обумовлюється ситофобією (внаслідок болювого синдрому пацієнти їдять мало), тяжкістю екзо- та ендокринної недостатності ПЗ, кахексією, тяжким перебігом ХОЗЛ, психічними порушеннями. У таких випадках ми можемо думати про *транссиндромальну та інтерференційну модифікацію* коморбідного перебігу захворювань, які розглядаються.

Вторинні механізми розвитку трофологічної недостатності при ХП з ХОЗЛ можуть розвиватися внаслідок зниження синтезу інгібіторів протеолітичних ферментів, ензимів, зимогенів, перебігу хронічного системного запалення низької інтенсивності. З цього погляду, значення надається панкреатичній та нейтрофільній еластазі як факторам, які сприяють фіброзуючим, склерозуючим процесам у ПЗ та легенях. Встановлено, що виражену деструкцію еластину в ідентичному проміжку часу обумовлює панкреатична еластаза, а не нейтрофільна (активна в бронхолегеневому апараті). Підшлункова еластаза досить агресивна для тканини ПЗ унаслідок впливу на активність панкреатичних зірчастих клітин та протеолітичні механізми у ПЗ (особливо трипсиновий). Зі свого боку, у структурі бронхолегеневої системи

протеолітичні деструктивні процеси активуються внаслідок дії нейтрофільної еластази. У тканині ПЗ процес спрямований на її розплавлення, утворення кіст, флегмон унаслідок активності трипсину, еластази, ентерокинази та інших серинових протеаз. До протеолітичних ферментів, крім серинових протеаз, відносять цистеїнові, треонінові протеази, аспартил-протеїнази та металопротеїнази, які також беруть участь у формуванні локальних запальних реакцій в органах дихання [14].

При тяжкій трофологічній недостатності різко знижується секреція панкреатичних ферментів, що викликає прогресування синдрому мальабсорбції. Зниження концентрації ферментів ПЗ у крові, дванадцятипалій кишці корелює зі зниженням рівня альбуміну крові, вираженістю гіпотрофії ендокринного апарату та рівнем секреції інсуліну.

У пацієнтів при ХП з ХОЗЛ бувають різні клінічні прояви трофологічного синдрому: з одного боку, він виявляється випадково у зв'язку із виявленими змінами у гематологічних та біохімічних показниках. З іншого боку, залежно від давності коморбідного перебігу, активності окисного стресу, характеру хронічного системного запалення імунного генезу, адаптивних можливостей організму, проявляється тяжкою стеатореєю, значною втратою маси тіла, анемією, гіповітамінозом, остеопорозом, остеосаркопенією.

Вважається, що панкреатична стеаторея — це синдром, що розвивається при виділенні з калом 7 г зі 100 г нейтрального жиру, що надійшов з їжею. Клінічно панкреатична стеаторея виявляється у разі збереження 10% нормального обсягу паренхіми залози. При коморбідному перебігу ХП з ХОЗЛ це сприяє розвитку схуднення, саркопенії, особливо на тлі емфізематозного фенотипу ХОЗЛ (що свідчить про *інтерференційну модифікацію коморбідного перебігу* ХП з ХОЗЛ).

Спочатку пацієнт відзначає поліфекалію, «жирні» випорожнення, залишки неперетравленої їжі, метеоризм, спастичний характер болю в животі, схуднення. Порушення засвоєння жирів обумовлює наявність рідкого, жирного, смердючого калу, що важко змивається з унітазу (як результат наявності крапель жиру, що створює умови для труднощів змивання). Випорожнення при цьому блискучі, світло-сірого кольору. Такі симптоми характеризують тяжкість ураження ПЗ, виражену екзокринну недостатність не тільки підшлункової, але й печінкової ліпази, що сприяє прогресуванню захворювань. Слід зазначити, що значна кількість жирових крапель з малою кількістю кристалів жовчних кислот свідчить про достатність емульгації жиру, але недостатність ліпази ПЗ. Виявлення під мікроскопом великої кількості кристалів жирних кислот та мил може свідчити про порушення процесів всмоктування та травлення.

Синдром зовнішньосекреторної недостатності перебігає з порушеннями всіх видів обміну (білкового, жирового, вуглеводного, вітамінного, мінерального, водно-сольового) і можливим розвитком плюригландулярної (наднирникової) недостатності, особливо при коморбідності ХП з ХОЗЛ, коли вживання алкоголю є об'єднуючим етіологічним фактором, що збігається за часом.

Маркерами білкової недостатності при даній коморбідності вважають рівень загального білка, трансферитину (у нормі 2–4 г, період напіврозпаду 2–8 діб) та транстиретину (у нормі 170–350 мг/л, період напіврозпаду 2–3 дні).

До маркерів білкової недостатності відносять і показники  $\alpha_1$ -антитрипсину, С-реактивного білка при підвищенні їх на 5%.

Виділяють 3 ступеня білкової недостатності: легкий означає зниження показників на 10–20%, середню тяжкість характеризує зниження показників на 20–30%, тяжкий варіант діагностується при зниженні показників більше ніж на 30%.

Клінічно синдром білково-енергетичної недостатності проявляється квашіоркором, маразмом та змішаною формою маразму з квашіоркором. Маразм — це білково-енергетична недостатність, що характеризується виснаженням соматичного пулу білків та запасів жиру, значним зменшенням маси тіла. Такий стан виникає при досить тривалому голодуванні на тлі екзокринної недостатності ПЗ, часто буває при больових формах ХП, емфізематозному фенотипі ХОЗЛ. Квашіоркор — це білкова недостатність високої градації, що виникає при дефіциті вісцерального пулу білків. Він буває частіше при алкогольному ХП із ХОЗЛ. Хворі поповнюють запаси енергії алкогольними калоріями та не дотримуються рекомендацій щодо харчування. У клінічній практиці частіше спостерігається змішана форма, що свідчить про термінальний період перебігу ХП, особливо у разі коморбідності з емфізематозним фенотипом ХОЗЛ. При цьому, поряд з вираженістю недостатності зовнішньосекреторної функції ПЗ, діагностується тяжка недостатність зовнішнього дихання, гіперінфляція, гіпоксія та гіперкапнія [24], що підтверджує важливість інтерференційної модифікації для прогнозу перебігу хвороби, а також прогнозу життя.

Прогресування ХП, зокрема з ХОЗЛ, сприяє розладам вітамінного, вуглеводного, білкового, жирового обміну, фосfolіпідів клітинних мембран, що впливає на апоптоз клітин через окисні процеси. При цьому дисбаланс макро- і мікроелементів може виявлятися макро- і мікроелементозом не тільки кальцію, фосфору, але й калію, міді, цинку, заліза, магнію. Так, зниження показників магнію в крові буває при обструкції жовчовивідних шляхів, тиреотоксикозі, алкоголізмі, порушенні всмоктування в кишечнику, що характерно і для ХП за коморбідності з ХОЗЛ [1].

Встановлено, що кальцій є важливим компонентом фізіологічного збудження ацинарних клітин, що секретують епітеліоцити слизової оболонки шлунка, дванадцятипалої кишки. Дисбаланс механізмів регуляції мінерального обміну в результаті гіпоксії, хронічного системного запалення при ХП, зокрема при коморбідності з ХОЗЛ, сприяє прогресуванню ХП з ерозивно-виразковими ускладненнями з боку гастродуоденальної системи, поступовому розвитку остеопорозу, остеомалії, що значною мірою обтяжує перебіг обох захворювань.

Наявність синдрому мальабсорбції також сприяє розвитку та прискореному прогресуванню остеопорозу. У такому випадку ми можемо трофологічний

синдром трактувати як *транссиндромальну модифікацію* коморбідного перебігу ХП з ХОЗЛ, що в лікувальній практиці може бути основою призначення мультитаргетної (багатоцільової) терапії. Це відповідає стратегії ведення пацієнтів із *між- та внутрішньосистемною коморбідністю*.

Порушення всмоктування кальцію впливає і на функцію ПЗ, оскільки для утворення панкреатичного соку необхідно до 60 мг/л кальцію/добу [4]. При цьому збільшується потреба в іонах кальцію. Зі свого боку, прогресування та загострення ХП супроводжуються підвищенням секреції ферментів ПЗ, що потребує збільшення іонів кальцію в панкреатичному соку. Відомо, що у здоровому стані вивільнення внутрішньоклітинного кальцію сприяє секреції ферментів, а кальцій, який знаходиться позаклітинно (білково-зв'язаний), підтримує відповідну концентрацію [9, 17].

Низка авторів виявили, що наявність ХП сприяє розвитку кількісних змін у вільній та білково-зв'язаній формі кальцію [9, 15, 17]. Оскільки формування та перебіг ХП (унаслідок багатьох причин, але основною є зовнішньосекреторна недостатність ПЗ) сприяє порушенню всмоктування кальцію у тонкій кишці, то потреби ПЗ компенсуються кальцієм, що виходить із депо, тобто з кісткової тканини. Адекватного поповнення кальцію в депо при трофологічному синдромі не відбувається, що є етіологічним чинником розвитку остеопоротичних станів [22], зокрема при коморбідності ХП з ХОЗЛ. У такому випадку остеопороз можна розглядати як транссиндромальну модифікацію, що визначає перебіг коморбідності цих захворювань (тим більше, що кальцій споживається у хворих на ХОЗЛ як макроелемент, що має значення у засвоєнні вітаміну D легеневою тканиною).

На сучасному етапі з ризиком розвитку остеопорозу асоційовано кілька генів. До них віднесені ген рецептора вітаміну D (*VDR*), ген колагену (*COL1A1*), ген рецептора кальцитоніну (*CALCR-CTR*), ген *LCT*, гени естрогенових рецепторів *ESRa*, *ESRb*, ген андрогенного рецептора *AR*, ген інтерлейкіну 6, гени паратиреоїдного гормону (*PTH*) та його рецептора (*PTHrR*). Підтвердженням цього можуть бути дослідження Т. І. В'юн та співавт., які показали, що поліморфізм гена лактази (*LCT*) при ХП у коморбідності з гіпертонічною хворобою впливає на частоту ураження кістково-суглобової системи, при цьому негативним був перебіг у носіїв С-алелі (77% пацієнтів). Виявилось, що при мальабсорбції страждає синтез ентероцитами лактази, що є основним глікопротеїдом мембран мікророслин кишечника [2]. Цей фермент проходить крізь мембрану ентероцитів і «працює» в глікокаліксі [8]. Лактаза розщеплює лактозу, її активність кодується лише одним геном — геном лактази (*LCT*), а регулятором його діяльності є *MCM6*, чотири мутації якого забезпечують синтез лактази та, відповідно, здатність використовувати лактозу протягом життя [21]. При порушенні даних процесів регуляції розвивається синдром мальдигестії та мальабсорбції, що сприяє розвитку вираженого остеопорозу у пацієнтів з ХП і ХОЗЛ.

Порушення кальцієвого та фосфатного обміну визначають не лише кількісні зміни (втрату мінеральної щільності кісткових пластинок), але й якісні (зміна структури, спрямованості кісткових пластинок), що знижує витривалість кісткової тканини у хворих при ХП з ХОЗЛ і характеризується переломами, які часто виникають [14].

Отже, зовнішньосекреторна недостатність ПЗ, порушення мінерального обміну та вітамінів як при ізольованому ХП, так і при коморбідності з ХОЗЛ супроводжується остеопорозом, остеомаліцією, фосфат-діабетом, підвищенням нервово-м'язової збудливості, що ускладнює перебіг, прогноз та якість життя пацієнтів. Зазначимо, що хронічне системне запалення виступає у ролі головного механізму розвитку остеопорозу, остеомаліції, дефіциту вітаміну D як при ХОЗЛ, так і при ХП, що можна вважати одним із загальних патогенетичних механізмів як *між-, так і внутрішньосистемної коморбідності* перебігу обох захворювань.

Отже, синдром хронічного системного запалення можна вважати *об'єднуючим механізмом у плані синтропічної (закономірної) модифікації коморбідності* ХП з ХОЗЛ, проте спочатку він розвивається з включенням специфічних ланок для кожного із захворювань. Прогресування хронічного системного запалення при ХП клінічно проявляється розвитком зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, синдромом мальдигестії, мальабсорбції, порушеннями мінерального обміну з розвитком остеопорозу, міопатією, зниженням маси тіла, анемією. Для ХОЗЛ важливим тригером є гіпоксія, анемія, міопатія, особливо скелетної мускулатури (саркопенія), а потім формування остеопорозу або остеосаркопенії. Очевидно, *усе це можна вважати загальними патогенетичними ланками* формування коморбідності ХП з ХОЗЛ.

Таким чином, при ХП з ХОЗЛ формується коморбідність з наявністю транссиндромальної модифікації (відповідно до патогенезу трофологічного синдрому), а оскільки розвиток даного синдрому є закономірним, то таку коморбідність можна трактувати і як синтропічну модифікацію перебігу обох захворювань. До того ж у таких випадках синдром трофологічної недостатності можна трактувати і в плані міжсистемної органічної модифікації. Ця інтерпретація набуває значення у тактиці лікування коморбідності цих захворювань. Тим більше, вони характеризуються високими показниками поширеності та факторами ризику розвитку фатальних ускладнень (кахексія, саркопенія та остеосаркопенія, що є факторами ризику летального результату), зокрема і хірургічних. Проте за механізмами розвитку на початковому етапі трофологічний синдром при кожному із захворювань характеризується специфічними особливостями розвитку, клінічними проявами, надалі набуваючи однотипності механізмів прогресування обох захворювань. Це дозволяє вважати трофологічний синдром *об'єднуючим механізмом у плані не тільки синтропічної (закономірної), але й синдромальної, інтерференційної модифікації коморбідності* ХП з ХОЗЛ.

## Література:

1. Бабінець Л. С., Шевченко Н. О. Дослідження трофологічної недостатності у хворих на хронічний панкреатит у віковому аспекті. *Гастроентерологія*. 2018. № 52 (1). С. 14–18.
2. В'юн Т. І., Пасієшвілі Л. М. Пріоритети діагностичного пошуку остеопенічних станів у пацієнтів із хронічним панкреатитом і гіпертонічною хворобою. *Сучасна гастроентерологія*. 2018. № 3. С. 14–20.
3. Герич П. Р. Клініко-функціональні особливості перебігу кардіо-респіраторної патології у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Т. 1 (139), вип. 4. С. 121–127.
4. Дворецкий Л. И., Чистякова Е. М. Остеопороз у больных ХОЗЛ: коморбидность или системное проявление. *Consilium medicum*. 2008. № 9 (12). С. 42–48.
5. Дегтярь Н. И., Герасименко Н. Д., Савченко Л. В., Расин М. С. Системное воспаление низкой интенсивности как общая основа обструктивного заболевания легких и коморбидных состояний. *Укр. пульмонолог. журн.* 2016. № 3. С. 64–68.
6. Коваленко В. М., Борткевич О. П. Коморбідність: визначення, можливі напрямки діагностики та лікування. *Укр. ревматол. журн.* 2019. № 3. С. 33–43.
7. Крахмалова Е. О., Самохина Л. М., Харченко Ю. Е. Антиоксидантная активность у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких и ишемической болезнью сердца. *Укр. тер. журн.* 2018. № 3–4. С. 62–72.
8. Мухина Ю. Г., Чубарова А. И., Кушниренко А. И., Гришина Н. И., Прилепская Е. А., Калинин В. А. Вторичная лактазная недостаточность. *Consilium medicum. Педиатрия*. 2012. № 4. С. 45–48.
9. Пасиешвили Л. М. Остеопороз — безмолвный костный «вор». *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2015. № 1. С. 16–24.
10. Треумова С. І., Петров Є. Є., Бурмак Ю. Г., Іваницька Т. А. Хронічне обструктивне захворювання легень і ішемічна хвороба серця: проблеми коморбідності (огляд літератури). *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Т. 3 (141), вип. 4. С. 66–70.
11. Фадєєнко Г. Д., Несен А. О. Коморбідність та інтегративна роль терапії внутрішніх хвороб. *Укр. тер. журн.* 2015. № 2. С. 7–15.
12. Христин Т. М., Федів О. І., Телекі Я. М., Олійник О. Ю., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості поєднання з захворюваннями внутрішніх органів та методи медикаментозної корекції. Чернівці, 2017. 248 с.
13. Христин Т. М., Телекі Я. М., Гонцарюк Д. О. Особливості лікувальної тактики при хронічному панкреатиті у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Ліки України*. 2019. № 8. С. 24–30.
14. Христин Т. М., Гонцарюк Д. О. Особливості патогенетичних механізмів остеоартрозу в коморбідності з хронічним панкреатитом на тлі метаболічного синдрому. *Укр. терапевт. журнал*. 2020. № 1. С. 67–75.
15. Юсупалієва М. М. Структура коморбідної патології у хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень на етапі санаторно-курортного лікування. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2016. № 1 (24). С. 112–116.
16. Bouxsein M. L. Biomechanics of osteoporosis and osteoarthritis: similarities and differences. *Osteoporosis Int.* 2013. Suppl. 1, Vol. 24. P. S71.
17. Brock C., Nielsen L. M., Lelic D., Drewes A. M. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19, No 42. P. 7231–7240.
18. Caram L. M., Ferrari R., Naves C. R., Coelho L. S., Vale S. A., Tanni S. E., Godoy I. Risk factors for cardiovascular disease in patients with COPD: mild-to-moderate COPD versus severe-to-very severe COPD. *J. Bras. Pneumol.* 2016. Vol. 42, No 3. P. 179–184.
19. Divo M. J., Casanova C., Marin J. M., Pinto-Plata V. M., de-Torres J. P., Zulueta J. J., Cabrera C., Zagaceta J., Sanchez-Salcedo P., Berto J., Davila R. B. COPD comorbidities network. *Eur. Respir. J.* 2015. Vol. 46, No 3. P. 640–650.
20. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2020. Update 2020. URL: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf> (дата звернення: 14.04.2022).
21. MCM6 (minichromosome maintenance complex component 6). Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. URL: [https://atlasgeneticsoncology.org/gene/41322/mcm6-\(minichromosome-maintenance-complex-component-6\)](https://atlasgeneticsoncology.org/gene/41322/mcm6-(minichromosome-maintenance-complex-component-6)) (дата звернення: 14.04.2022).
22. Peterlink M., Cross H. S. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 35, No 5. P. 290–304.
23. Raheerison C., Ouaalaya E. H., Bernady A., Casteigt J., Nocent-Eijnani C., Falque L., Le Guillou F., Nguyen L., Ozier A., Molimard M. Comorbidities and COPD severity in a clinic-based cohort. *BMC Pulmonary Medicine*. 2018. Vol. 18. P. 117–127.
24. Teleki Y. M., Scherbinina M. B., Masliy N. K., Vivsiana I. A., Dybel O. V., Hodan A. I. The cytokine status and endothelial functioning in the group of patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant chronic pancreatitis in the dynamic of treatment. *The Unity of Science*. 2016. Vol. 2. P. 106–110.
25. Vivekananthan D. P., Penn M. S., Sapp S. K., Hsu A., Topol E. J. Use of antioxidant vitamins for prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomized trials. *Lancet*. 2003. Vol. 361, No 9374. P. 2017–2023.
26. Weiss C. O., Varadhan R., Puhon M. A., Vickers A., Bandeen-Roche K., Boyd C. M., Kent D. M. Multimorbidity and evidence generation. *J. Gen. Intern. Med.* 2014. Vol. 29, No 4. P. 653–660.

UA **Значення патогенетичних механізмів, що сприяють коморбідному, мультиморбідному перебігу хронічного панкреатиту з хронічним обструктивним захворюванням легень**

**Д. О. Гонцарюк<sup>1</sup>, Т. М. Христинч<sup>2</sup>, Е. О. Жигульова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

<sup>2</sup>Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка, Кам'янець-Подільський, Україна

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, хронічне обструктивне захворювання легень, трофологічний синдром, коморбідність, транссиндромальна, інтерференційна модифікація

У цій статті автори обговорюють важливе питання для клінічної практики — коморбідність, мультиморбідність, поєднання захворювань внутрішніх органів. Лікувальний процес залежить від вирішення цього питання (особливо щодо патогенетичних моментів з погляду на однотипність клінічного перебігу, поліпрагмазію). Автори дають визначення коморбідності, поліморбідності, поєднанню захворювань внутрішніх органів, що існують у наявній літературі. Пропонується вважати коморбідними патологічні процеси або нозологічні форми, пов'язані з основними захворюваннями загальними факторами ризику та/або патогенетичними механізмами, у випадках, коли їх розвиток в часі можна порівняти з основним захворюванням. Однак коморбідність може бути результатом одночасного механізму, що латентно формується, і тому не завжди збігається з часом виникнення основної хвороби, що призводить до невірних висновків. Наголошується, що в аспекті вивчення механізмів поліморбідності/мультиморбідності значення має транснозологічність, транссиндромність, хронологічність.

Мета огляду полягає у тому, щоб проаналізувати дані вітчизняної та зарубіжної наукової літератури щодо характеру та частоти можливості коморбідної патології з погляду на синтропічну, транссиндромальну та інтерференційну модифікацію коморбідності хронічного панкреатиту із хронічним обструктивним захворюванням легень.

Висвітлена патогенетична значущість хронічної локальної і системної запальної реакції низької інтенсивності, окисного стресу, гемостазіологічної системи, генної регуляції даних процесів (зокрема лактазної недостатності), гіпоксії, саркопенії та остеосаркопенії у розвитку та прогресуванні трофологічного синдрому. Автори пропонують розглядати трофологічний синдром як транссиндромальну модифікацію коморбідності хронічного панкреатиту з хронічним обструктивним захворюванням легень.

RU **Значение патогенетических механизмов, способствующих коморбидному, мультиморбидному течению хронического панкреатита с хронической обструктивной болезнью легких**

**Д. А. Гонцарюк<sup>1</sup>, Т. Н. Христинч<sup>2</sup>, Э. А. Жигулёва<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

<sup>2</sup>Каменец-Подольский национальный университет имени Ивана Огиенко, Каменец-Подольский, Украина

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, хроническая обструктивная болезнь легких, трофологический синдром, коморбидность, транссиндромальная, интерференционная модификация

В представленной статье авторы обсуждают существенный вопрос для клинической практики — коморбидность, мультиморбидность, сочетанность заболеваний внутренних органов. Лечебный процесс зависит от решения данного вопроса (особенно при определении патогенетических моментов с точки зрения однотипности клинического течения, полипрагмазии). Авторы дают определения коморбидности, полиморбидности, сочетанности заболеваний внутренних органов, существующие в доступной литературе. Предлагается считать коморбидными патологические процессы или нозологические формы, связанные с основными заболеваниями общими факторами риска и/или патогенетическими механизмами, в случаях, когда во времени их развитие сопоставимо с основным заболеванием. Однако коморбидность может быть результатом одновременного, но латентно формирующегося механизма и поэтому не всегда совпадает со временем возникновения основной болезни, что приводит к неверному заключению. Подчеркивается, что в аспекте изучения механизмов полиморбидности/мультиморбидности значение имеет транснозологичность, транссиндромальность, хронологичность. Цель обзора заключается в том, чтобы проанализировать данные отечественной и зарубежной научной литературы относительно характера и частоты возможности коморбидной патологии с точки зрения синтропической, транссиндромальной и интерференционной модификации коморбидности хронического панкреатита с хронической обструктивной болезнью легких.

Освещена патогенетическая значимость хронической локальной и системной воспалительной реакции низкой интенсивности, окислительного стресса, гемостазиологической системы, генной регуляции данных процессов (в том числе лактазной недостаточности), гипоксии, саркопении и остеосаркопении в развитии и прогрессировании трофологического синдрома при хроническом панкреатите с хронической обструктивной болезнью легких. Авторы предлагают рассматривать трофологический синдром в качестве транссиндромальной модификации коморбидности хронического панкреатита с хронической обструктивной болезнью легких.

EN **The significance of pathogenetic mechanisms in chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease comorbid and multimorbid courses**

**D. O. Hontsariuk<sup>1</sup>, T. M. Hristich<sup>2</sup>, E. O. Zhyhulova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

<sup>2</sup>Kamyanets-Podilsky Ivan Ohienko National University, Kamyanets-Podilsky, Ukraine

**Key words:** chronic pancreatitis, chronic obstructive pulmonary disease, nutritional syndrome, comorbidity, transsyndromal and interference modification

The authors discuss such an essential issue for clinical practice as comorbidity, multimorbidity, and the combination of diseases of internal organs in the present article. The treatment depends on the solution to this issue (especially when determining pathogenetic moments in terms of the uniformity of the clinical course and polypharmacy). The authors give definitions of comorbidity, polymorbidity, and the combinations of diseases of internal organs that exist in the available literature. It is proposed to consider pathological processes or nosologies associated with underlying diseases as common risk factors and/or pathogenetic mechanisms as comor-

bid, in cases where their onset is comparable in time to the underlying disease. However, comorbidity may be the result of a simultaneous, but latently emerging mechanism and therefore does not always coincide with the time of onset of the underlying disease, which leads to an incorrect conclusion. It is emphasized that transnosology, trans-syndromality, and chronology are important in the aspect of studying the mechanisms of polymorbidity/multimorbidity.

The aim of the review is to analyze the data from domestic and foreign literature sources on the nature and frequency of the possibility of comorbid pathology in terms of syntropic, trans-syndromic, and interference modifications of the comorbidity of chronic pancreatitis with chronic obstructive pulmonary disease.

The pathogenetic significance of chronic local and systemic inflammatory reactions of low intensity, oxidative stress, hemostasiological system, gene regulation of these processes (including lactase deficiency), hypoxia, sarcopenia, and osteosarcopenia in the onset and progression of the trophological syndrome in chronic pancreatitis with chronic obstructive pulmonary disease is highlighted. The authors propose to consider the trophological syndrome as a trans-syndromic modification of the comorbidity of chronic pancreatitis with chronic obstructive pulmonary disease.

# Синдром Труссо – зловісна «маска» раку підшлункової залози

Н. Б. Губергриц, Н. В. Бєляєва

Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

**Ключові слова:** паранеопластичні синдроми, рак підшлункової залози, синдром Труссо, історія опису, мігруючий тромбофлебіт, патогенез, діагностика

*В житті, мов на шляху, лиць сотні стрічаєш,  
Та в поспіху їх безчасно лишаєш.  
Часом лиш попáдєсь лице характерне,  
Що взір поневоли до себе приверне...  
Здається, все ясне, і гнів його й ласка, —  
Аж глянеш пильніше: все маска і маска.*

Іван Франко

Паранеопластичні синдроми (ПНС) — це порушення, спричинені пухлинним процесом і такі, що з'явилися на відстані від пухлини та її метастазів [6].

Терміном «ПНС» прийнято позначати клініко-лабораторні прояви, зумовлені не локальним зростанням первинної або метастатичної пухлини, а неспецифічними реакціями з боку різних органів та систем або ектопічною продукцією пухлиною біологічно активних речовин [1]. Описано понад 60 ПНС. Частота їх при різних пухлинах значно варіює, що дозволяє говорити про нозологічну специфічність ПНС. Наприклад, тільки дрібноклітинний варіант раку легень супроводжується у низці випадків гіперкальціємією і розвитком гінекомастії; гіперкальціємія більш характерна для мієломної хвороби, ніж для інших системних захворювань крові; автоімунна гемолітична анемія часто буває при хронічному лімфолейкозі; амілоїдоз — при лімфогранулематозі; чорний акантоз — при раку шлунка; мігруючий тромбофлебіт — при раку підшлункової залози тощо. Багато синдромів, що відносяться до паранеопластичних, бувають і при непухлинних захворюваннях, наприклад, пальці у вигляді барабанних паличок спостерігаються при хронічних неспецифічних захворюваннях легень, вроджених вадах серця, цирозі.

Знання ПНС важливе для лікарів усіх спеціальностей, оскільки пухлини різних локалізацій на певних етапах до появи місцевої симптоматики можуть проявлятися неспецифічними ознаками, що помилково трактуються як самостійні захворювання шкіри, суглобів, нирок тощо. Це, з одного боку, може вести до невинуватої терапії, а з іншого — до затримки онкологічного пошуку та запізненого розпізнавання пухлини [6].

**Загальна характеристика ПНС [6].** За всієї різноманітності характеру та вираженості клініко-лабораторних проявів, хронології виникнення, подальшого перебігу є загальні ознаки та закономірності ПНС:

- патогенетичні механізми;
- розвиток тільки при злоякісних пухлинах;
- неспецифічність клініко-лабораторних проявів;
- відсутність паралелізму із місцевими симптомами пухлини;
- можливість виникнення до розвитку локальної симптоматики пухлини;
- резистентність до терапії, що проводиться;
- зникнення після радикального лікування пухлини та повторна поява після рецидиву.

На сьогодні виділяють такі основні патогенетичні механізми ПНС [1]:

- вплив секретованих пухлиною біологічно активних білків або поліпептидів, факторів росту, інтерлейкінів, цитокінів, простагландинів, ембріональних (раково-ембріональний антиген або  $\alpha$ -фетопротейн) та інших протеїнів, таких як імуноглобуліни, а також ензимів;
- розвиток автоімунного процесу або імунної супресії;
- утворення ектопічних рецепторів або конкурентне блокування дії нормальних гормонів біологічно неактивними гормонами, продукованими пухлиною;
- «заборонений контакт», при якому звільняються ензими або інші продукти, які в нормі відсутні в кров'яному руслі, але циркулюють в умовах патологічної васкуляризації пухлини або при руйнуванні базальних мембран пухлинних клітин, що веде до розвитку антигенних реакцій, які не відповідають нормальним фізіологічним функціям;
- інші причини, зокрема генетично обумовлена схильність до розвитку автоімунних процесів.

Із наведених вище механізмів частіше в патогенезі ПНС мають значення реакції імунної системи у відповідь на наявність пухлинного імунологічно чужорідного антигену. Саме такий механізм є при розвитку



**Рис. 1.** Основні ПНС при захворюваннях органів травлення (за Л. І. Дворецьким, 2003) [6].

на тлі деяких пухлин клінічної симптоматики дерматоміозиту, ревматоїдного артриту, аутоімунної гемолітичної анемії та інших системних проявів. Інший патогенетичний механізм ПНС — ектопічна продукція пухлинними клітинами біологічно активних речовин (гормони, інтерлейкіни тощо), які формують ті чи інші прояви (синдром Кушинга, лихоманка, еритроцитоз тощо) [6].

Основні ПНС при гастроінтестинальній патології наведені на рис. 1.

Найбільш типовим гематологічним ПНС вважається тромбоцитоз (рак підшлункової залози, шлунка, кишечника тощо). Тромбоцитоз є фактором ризику розвитку тромботичних ускладнень у хворих на злоякісні пухлини.

Узагалі одним із ПНС в онкологічних хворих є порушення гемостазу зі схильністю до гіперкоагуляції та розвитком тромботичних ускладнень (наприклад, при раку шлунка, підшлункової залози) [6]. Приблизно у третини хворих на рак тіла та хвоста підшлункової залози при автопсії виявляють флеботромбози. Паранеопластичні флеботромбози

відрізняються мігруючим характером, рецидивуючим перебігом, стійкістю до антикоагулянтної терапії, нерідко супроводжуються розвитком легеневих емболій. Подібна клінічна ситуація має бути приводом для проведення онкологічного пошуку. У випадках своєчасного радикального видалення пухлини можливе стійке вилікування від рецидивуючих тромбозів. Необхідне ретельне дослідження при появі чи частішанні тромбозів, особливо за наявності інших проявів, які можуть мати паранеопластичний характер (лихоманка, артралгії).

#### Історія опису синдрому Труссо, термінологія.

В одній зі своїх лекцій «Phlegmasia Alba Dolens», що стала історичним надбанням клінічної медицини, знаменитий французький клініцист Арман Труссо (Armand Trousseau) (рис. 2) висловив думку про зв'язок між незрозумілими (ідіопатичними) венозними тромбозами та наявністю злоякісних пухлин. Як ілюстрацію А. Труссо навів та обговорив кілька випадків подібної клінічної асоціації [29]. З лекції А. Труссо: «...Довгий час мене вражало, як часто у хворих з пухлинами спостерігаються болючі набряки верхніх та



Рис. 2. Арман Труссо.

*нижніх кінцівок, незалежно від локалізації пухлини. Такий частий збіг тромботичних процесів з явними ознаками пухлини викликав в мене запитання, чи не існує зв'язку між причиною і подією і чи не є phlegmasia наслідком ракової кахексії... Згодом мені довелося спостерігати інші випадки болісних набряків серед хворих, у яких на автопсії я виявляв вісцеральний рак, що не проявлявся за життя іншими ознаками, і в яких кахексія ніяк не була пов'язана з туберкульозом, хлорозом та післяпологовим періодом у жінок». Привертає увагу, що серед причин вищезгаданих «болісних набряків» А. Труссо згадав туберкульоз, хлороз (старе позначення залізодефіцитної анемії у молодих) та патологічні процеси у післяпологовому періоді у жінок [7].*

Примітно, що термін «phlegmasia alba dolens» у перекладі з латини означає «післяпологовий тромбофлебіт глибоких вен таза та стегнових вен — сильне набрякле опухання нижньої кінцівки з різкими болями у всій нозі та восковою блідістю шкіри, особливо різко виражене на стегні» [2]. Із сучасних акушерських позицій, ця патологія є одним із проявів «післяпологових тромбофілій», добре вивчених у наш час, які привернули увагу французького клініциста ще в XIX столітті. У своїй лекції А. Труссо звернув увагу на важливу клінічну особливість, що полягає в тому, що рецидивні тромботичні епізоди, зокрема мігруючі тромбофлебіти, нерідко є першими симптомами наявної у хворого злоякісної пухлини, що значно випереджають клінічні прояви новоутворення. Крім того, тромбофлебіти в подібних ситуаціях характеризуються слабо вираженою запальною реакцією та часто ускладнюються тромбоемболіями легеневої артерії (ТЕЛА).

Клінічна практика надалі не тільки підтвердила ідеї французького вченого, але дозволила просунутися у

розумінні патогенезу, клінічних особливостей, прогностичного значення асоціації тромбозів з пухлинами, у тактиці ведення цієї категорії пацієнтів [13, 14]. Лише через 70 років після повідомлень А. Труссо англійські лікарі підтвердили зв'язок між розвитком тромбофлебіту та наявністю у хворого злоякісної пухлини [19]. А незабаром на секційному матеріалі було показано часте поєднання венозних тромбозів із раком тіла або хвоста підшлункової залози [27]. Пізніше в одному з перших когортних досліджень [1] встановлено, що у 9% хворих на ідіопатичний тромбофлебіт виявлялися злоякісні пухлини, серед яких найбільш часто траплявся рак підшлункової залози. За рік опубліковані результати автопсії 157 хворих на рак підшлункової залози з наявністю венозних тромбозів [28]. Надалі у багатьох дослідженнях було показано, що венозні тромбози в онкологічних хворих часто ускладнюються ТЕЛА, на що вказував і сам А. Труссо [17]. Поєднання венозних тромбозів з ТЕЛА стали позначати терміном «венозний тромбоемболізм» (VTEM) [7].

Сьогодні можна стверджувати, що саме французьким клініцистом було закладено концепцію та основи патогенезу паранеопластичної тромбофілії, одного з найчастіших ПНС, яка інтегрує різні клінічні дисципліни (хірургія, онкологія, коагулологія, ангіологія тощо). Багатий практичний досвід та інтуїція французького клініциста не обманули його наприкінці життя і дозволили визначити зловісну природу виявленого ним у самого себе тромбофлебіту лівої нижньої кінцівки. 1 січня 1867 року метр повідомив своєму студенту: «Пітер, я пропав. Флебіт, який з'явився сьогодні вночі, не викликає у мене сумнівів щодо природи захворювання». За іронією долі, А. Труссо дійсно визначив прогноз свого захворювання і за кілька місяців помер від раку шлунка [7].

Вважаємо цікавим невеликий відступ. Серед епонімічних, або «авторських», синдромів/хвороб більшість носить ім'я свого першоописувача (наприклад, хвороба Альцгеймера, хвороба Вільсона). Набагато менша частка симптомів описана лікарями «на своєму гіркому досвіді», будучи констатацією патології у самого лікаря (синдром Кандинського — Клерамбо стосовно першого автора). Є синдроми або симптоми, що увічнили ім'я пацієнта, у якого було виявлено патологію, або пацієнт мав велику популярність (хвороба Лу Геріга, симптом Мюссе). Є ситуації, коли ім'я носить і захворювання, описане автором (хвороба Боткіна), і синдром, яким страждав той самий лікар, але вже як пацієнт (синдром Боткіна — холецистокардіальний синдром). Але зовсім рідкісним, якщо не унікальним, є випадок, коли лікар спершу описав патологію, а згодом виявив її у себе, — саме до цієї категорії і належить синдром Труссо [3].

Клінічні спостереження А. Труссо про частий розвиток венозних тромбозів, зокрема мігруючих тромбофлебітів, у хворих із прихованим перебігом пухлин, верифікованих при подальшому обстеженні хворих, послужили приводом асоціювати подібні клінічні ситуації з ім'ям французького клініциста. У назві публікацій із цієї проблеми став фігурувати термін «синдром Труссо» [20].

Згодом намітилася тенденція до більш широкого трактування синдрому Труссо з включенням до цього поняття не тільки класичних випадків ВТЕМ як першої маніфестації злоякісних пухлин, що приховано перебігають. Синдромом Труссо у хворих з пухлинами стали позначати всі клінічно значущі випадки мігруючих тромбофлебітів, артеріальних та венозних тромбозів, ТЕЛА, небактеріальних тромбоемболій, тромботичної мікроангіопатії і навіть парадоксальних кровотеч [4, 5]. Еволюція терміна з часом зумовлена розвитком ангіології та коагулології, розширенням діагностичних можливостей при виявленні тромботичних та пухлинних процесів.

Разом з тим більш виправданим слід вважати вживання цього епоніму в ситуаціях, коли епізоди ВТЕМ передують клінічній маніфестації злоякісної пухлини, тобто саме в тих випадках ідіопатичних тромбозів, які були вперше описані у хворих з пухлинами. Однак у таких випадках синдром Труссо виявляється ретроспективним діагнозом, що може правомірно фігурувати лише з моменту верифікації злоякісної пухлини [7].

**Патогенез.** Тромбози у хворих з пухлинами є багатофакторним процесом і можуть бути пов'язані з наявністю самої пухлини, з лікуванням (хірургічне втручання, хімотерапія тощо), з особливостями пацієнта (вік, коморбідність, лікування тощо) [18]. Найбільший інтерес становлять механізми безпосереднього впливу злоякісної пухлини на розвиток ВТЕМ у даної категорії пацієнтів. Особливо це стосується випадків, коли пухлина клінічно не проявляється, хворі не одержують лікування і при цьому виключені інші причини та фактори ризику тромбозів. Саме на такі випадки звернув увагу А. Труссо, назвавши їх ідіопатичними і висловивши припущення про те, що «...при раку кров перебуває в особливому стані, що проявляє схильність до мимовільної коагуляції навіть без ознак запалення». А. Труссо першим постулював патогенетичний зв'язок між пухлинним процесом та тромбозами. Лише через 100 років думка Труссо про «особливий стан крові при раку» була підтверджена на сучасному рівні лабораторних досліджень. Так, у 1977 р. були опубліковані результати дослідження 182 хворих на злоякісні пухлини з наявністю у них лабораторних ознак синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання [26]. При цьому у 62% реєструвався принаймні один епізод поверхневого тромбофлебіту, у 41% — кровотечі, у 25% — артеріальна емболія та у 23% — тромбоемболія. Грунтуючись на цих спостереженнях, «синдром Труссо» був уточнений як більш складний ПНС із системною активацією коагуляції та різними клінічними проявами [5, 7].

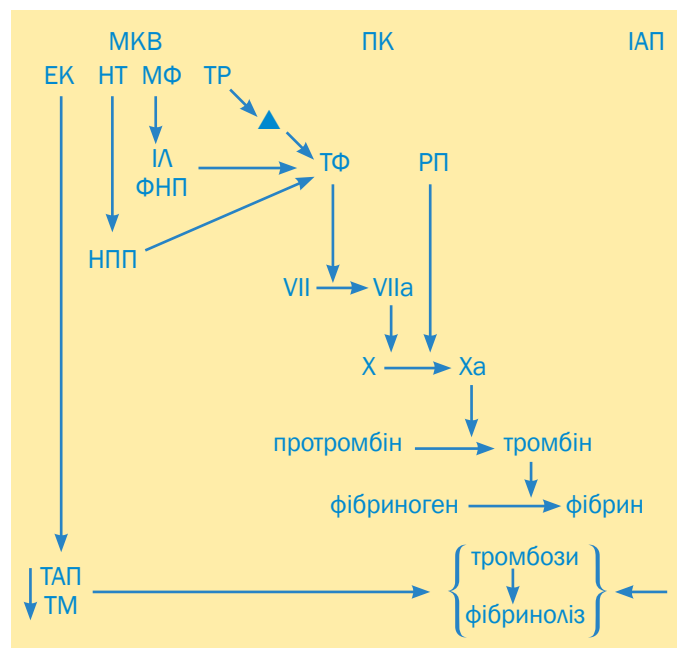
Натепер встановлено, що в основі паранеопластичної тромбофілії лежить активація коагуляційної та судинно-тромбоцитарної ланок згортання крові, що зумовлено (рис. 3):

- порушенням структурної цілісності та функціональної стабільності судинного ендотелію пухлинними клітинами та цитокінами;
- активацією тромбоцитів пухлинними клітинами, що призводить до їх підвищеної адгезії та агрегації;

- синтезом пухлинними клітинами прокоагулянтів та інгібіторів фібринолізу;
- прокоагулянтною активністю пухлиноасоційованих макрофагів та моноцитів периферичної крові [15].

В основі тромботичних процесів при пухлинних захворюваннях лежать тромбоцитоз, а також продукція пухлиною фібринопептиду А (маркер пухлини), кількість якого може бути пропорційна розміру пухлини. Активація системи гемостазу в онкологічних хворих реалізується за зовнішнім механізмом згортання, тобто шляхом впливу тканинного тромбопластину на фактори VII і X. Багато пухлинних клітин продукують велику кількість тромбопластину, а також особливого «ракового прокоагулянту», які здатні активувати фактори VII і X. У багатьох онкологічних хворих відзначається значне підвищення вмісту у плазмі крові тканинного тромбопластину та активованого фактора VII [6].

**Клініка і діагностика.** Часто тромбоз глибоких вен (ТГВ) розвивається в ілеофemorальному сегменті, тоді як ТГВ голімки — менше ніж у половині випадків. Подібна закономірність пов'язана з підвищенням венозного тиску у венах таза, зниженням тону венозних стінок унаслідок зміни гормонального фону, розвитком стази, часто компресією пухлинними масами. Тромбоз в ілеофemorальному сегменті пов'язаний з більшим ризиком розвитку ТЕЛА, ніж ТГВ.



**Рис. 3.** Схема патогенезу тромботичних процесів при злоякісних пухлинах (за Л. І. Дворецьким, 2019 [7]): ЕК — ендотеліальна клітина; ІАП — інгібітор активатора плазміногену; ІЛ — інтерлейкіни; МКВ — міжклітинна взаємодія; МФ — макрофаги; НПП — нейтрофільні позаклітинні пастки; НТ — нейтрофіли; ПК — пухлинна клітина; РП — раковий прокоагулянт; ТАП — тканинний активатор плазміногену; ТМ — тромбомодулін; ТР — тромбоцити; ТФ — тканинний фактор; ФНП — фактор некрозу пухлини; ▲ — мікрочастинки; VII — сьомий фактор згортання; VIIa — сьомий фактор згортання активований; X — десятий фактор згортання; Ха — десятий фактор згортання активований.

Тромбоз вен ілеофemorального сегмента проявляється болями внизу живота, перитонеальними симптомами, невеликим підвищенням температури тіла та лейкоцитозом. Така клінічна картина часто є предметом діагностичних помилок. Найчастіше диференціальну діагностику доводиться проводити з гострим апендицитом, нирковою колькою. Дуже важлива в цьому разі настороженість лікаря щодо можливості розвитку тромбозу [5, 8, 9].

У загальній популяції у 90% випадків ТГВ розвивається у м'язах гомілок. Такі тромбози часто перебігають без виражених клінічних симптомів та залишаються недиагностованими. Серед симптомних тромбозів 80% становлять проксимальні ТГВ. Дистальні ТГВ рідко само собою є причиною ТЕЛА, проте у 25% нелікований тромбоз гомілок прогресує та вражає проксимальні вени ніг. У пацієнтів із ТЕЛА при венографії ТГВ виявляється у 75% випадків, при цьому у  $\frac{2}{3}$  випадків — це тромбоз проксимальних вен нижніх кінцівок. Рідше проксимальні тромбози виявляються у пацієнтів із ТЕЛА дрібних гілок. Клінічно ж симптоми ТГВ виявляються у пацієнтів із симптомною ТЕЛА у 25% випадків, а при ультразвуковому дослідженні — у 30% пацієнтів. У 40% пацієнтів за наявності симптомного проксимального ТГВ дані сцинтиграфії легень свідчать про високу ймовірність наявності ТЕЛА [5].

За наявності злоякісного новоутворення підвищується ризик розвитку тромбозів атипової локалізації: тромбоз вен головного мозку, тромбоз яєчникових вен, тромбоз печінкових вен (синдром Бадда — Кіарі), підключичних та яремних вен [5].

Паранеопластичний тромбоендокардит, або абактеріальний бородавчастий ендокардит розвивається на стулках мітрального або аортального клапанів та нерідко ускладнюється емболією коронарних або мозкових артерій. Цей синдром виявляється у 1,3% розтинів померлих від злоякісних пухлин, найчастіше при раку шлунка, підшлункової залози, прямої кишки та легень [6].

Водночас можливі геморагічні ускладнення, попри значне підвищення кількості тромбоцитів, оскільки вони функціонально неповноцінні [6].

В. В. Балущкий із співавт. (2021) описали типовий клінічний випадок синдрому Труссо у пацієнта, у якого під час обстеження був виявлений рак підшлункової залози. Хворий спочатку надійшов до кардіологічного відділення з попереднім діагнозом «гострий коронарний синдром». Під час обстеження було виявлено тромботичні прояви (ТЕЛА, тромбофлебіт глибоких вен обох нижніх кінцівок), а також зміни у печінці з підвищенням рівня печінкових ферментів. Був запідозрений синдром Труссо: проведений онкопошук виявив ознаки раку підшлункової залози (зміни підшлункової залози за даними ультразвукового дослідження та комп'ютерної томографії (КТ) органів черевної порожнини; надвисокий рівень онкомаркера СА 19-9) з метастазами в печінку. Гістологічне підтвердження не було проведено через небезпеку кровотечі на тлі призначеної терапії антикоагулянтами. На жаль, пацієнт помер від повторної масивної ТЕЛА. На розтині було

підтверджено діагноз раку підшлункової залози з множинними метастазами в печінку та виявлено ознаки ТЕЛА та ТГВ нижніх кінцівок [3].

**Скринінг злоякісних пухлин при синдромі Труссо.** Результати спостережень призвели до неоднозначних рекомендацій. Одні дослідники вважають цілком достатнім рутинне обстеження хворих (загальноклінічне, рутинні лабораторні тести, рентгенологічне дослідження грудної клітки) [12]. Згідно з іншими рекомендаціями, слід застосовувати ширший діагностичний пошук із використанням КТ, ультразвукового дослідження, пухлинних маркерів [24]. Розширений діагностичний пошук злоякісної пухлини у хворих з нез'ясованими тромбозами сприяв виявленню пухлини в більш ранні терміни порівняно з групою, у якій проводився обмежений діагностичний пошук, однак смертність в обох групах, за даними дворічного спостереження, виявилася приблизно однаковою [23]. В іншому дослідженні було показано перевагу «скринінгової стратегії» з використанням КТ органів черевної порожнини та малого таза у хворих з ідіопатичним ВТЕМ. Водночас такі додаткові діагностичні методи, як мамографія та цитологічний аналіз мокротиння, не надавали додаткових переваг у ранньому виявленні пухлинного процесу [16]. Робоча група з гемостазу Німецького товариства гематологів та онкологів рекомендує слідувати програмам розширеного обстеження хворих з ідіопатичним ВТЕМ з використанням ендоскопічних методів та КТ [7, 22].

За даними кокранівського огляду, розширене обстеження з використанням позитронно-емісійної томографії (ПЕТ)/КТ з метою виявлення пухлинного процесу у хворих з ідіопатичним ВТЕМ сприяло більш ранній діагностиці пухлини при меншому поширенні пухлинного процесу порівняно з групою пацієнтів, обстежених без проведення ПЕТ [7]. Наголошується на необхідності подальших добре спланованих рандомізованих досліджень для обґрунтування економічної доцільності подібного скринінгу [25].

Заслугове на увагу метааналіз, який охоплює 10 досліджень, що включають 2316 хворих з епізодами ВТЕМ. За даними 12-місячного моніторингу, злоякісні пухлини після епізодів ВТЕМ виявлялися у 5,2% хворих (в одного з 20 пацієнтів на рік), причому діагностувалися частіше у хворих віком від 50 років. Ефективність виявлення пухлин була вищою у випадках розширеного діагностичного пошуку порівняно з обмеженим [7, 30].

**Лікування.** Наявність ВТЕМ у хворих з верифікованим пухлинним процесом є абсолютним показанням до призначення антикоагулянтної терапії, тому що тромбози є другою за частотою причиною смерті хворих. Обговорюється питання про первинну профілактику тромбозів у хворих на злоякісні пухлини [7, 21]. Ведення онкологічних хворих з розвитком ВТЕМ включає низькомолекулярні гепарини, нефракціонований гепарин та фондапаринукс. Перші є кращими, ніж звичайний нефракціонований гепарин, оскільки не потребують лабораторного моніторингу. Крім того, за даними рандомізованих контрольованих досліджень, відзначено зниження

летальності через 3 місяці лікування низькомолекулярними гепаринами порівняно з нефракціонованим гепарином без підвищення ризику кровотеч [11]. Якщо низькомолекулярні гепарини недоступні, допусається призначення антивітамінів К [7].

Паранеопластичні ознаки, що є неспецифічними маркерами пухлин, необхідно брати до уваги та використовувати у діагностиці злоякісних утворень. У тому випадку, якщо паранеоплазії розвиваються одночасно з пухлинним процесом, вони нерідко

перешкоджають розпізнаванню пухлини, маскуючи її прояви. Найчастіше паранеопластичні прояви маніфестують раніше за основне захворювання. Знання цих проявів може допомогти ранньому виявленню та своєчасному лікуванню пухлини.

Закінчуємо статтю словами Івана Франка:

*Часом лиш припадок ту маску відхилить —*

*Зирнеш і жахнешся: «Чи взір мене милить?»*

*Чи знав я сю постать, чи бачив уже?*

*Лице мов знайоме, та зовсім чуже!»*

## Література:

1. Алексеева О. П., Михайлова З. Д. Паранеопластические синдромы в клинике внутренних болезней. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2008. 112 с.
2. Арнаут Г. Д. Медицинская терминология на пяти языках. Медицина и физкультура. София, 1966.
3. Балущий В. В., Литвиненко В. Д., Чепурной Ю. А., Байдуганов Э. О. Синдром Труссо у больного раком поджелудочной железы: описание случая. *Лечащий врач*. 2021. № 2. С. 16–19.
4. Воробьев А. В., Макацария А. Д., Бреннер Б. Синдром Труссо: забытое прошлое или актуальное настоящее? *Акушерство и гинекология*. 2018. № 2. С. 27–34.
5. Воробьев А. В., Макацария А. Д., Чабров А. М., Савченко А. А. Синдром Труссо: современный взгляд на проблему. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015. № 4. С. 85–94.
6. Дворецкий Л. И. Паранеопластические синдромы. *Справочник поликлинического врача*. 2003. Т. 3, № 3. С. 3–7.
7. Дворецкий Л. И. Паранеопластические тромбофилии. От Труссо до наших дней. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019. № 14 (2). С. 385–390.
8. Макацария А. Д., Воробьев А. В., Бицадзе В. О. Злокачественные новообразования, тромбофилия, тромбозы. М.: Триада-Х, 2008. 650 с.
9. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений. М.: Медиа Сфера, 2010. 40 с.
10. Ackerman R., Estes J. Prognosis in idiopathic thrombophlebitis. *Ann. Intern. Med.* 1951. Vol. 34. P. 902–910.
11. Akl E., Vasireddi S., Gunukula S., Barba M., Sperati F., et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Vol. 6. CD006649.
12. Buller H., ten Cate J. Primary venous thromboembolism and cancer screening. *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338. P. 1221–1222.
13. Chaturvedi S., Sidana S., Elson R., Khorana A. A., McCrae K. R. Symptomatic and incidental venous thromboembolic disease are both associated with mortality in patients with prostate cancer. *PLoSOne*. 2014. Vol. 9. P. e94048.
14. Dammacco F., Vacca A., Procaccio P., Ria R., Marech I., Racanelli V. Cancer-related coagulopathy (Trousseau's syndrome): review of the literature and experience of a single center of internal medicine. *Clin. Exp. Med.* 2013. Vol. 13. P. 85–97.
15. Davila M., Robles-Carrillo L., Unruh D., Huo Q., Gardiner C., et al. Microparticle association and heterogeneity of tumor-derived tissue factor in plasma: is it important for coagulation activation? *Thromb. Haemost.* 2014. Vol. 12. P. 186–196.
16. Di Nisio M., Otten H., Piccioli A., Lensing A., Prandoni P., et al. Decision analysis for cancer screening in idiopathic venous thromboembolism. *J. Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 3. P. 2391–2396.
17. Gore J., Appelbaum J., Green H., Dexter L., Dalen J. Occult cancer in patients with acute pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* 1982. Vol. 96, No 5. P. 556–560.
18. Ikushima S., Ono R., Fukuda K., Sakayori M., Awano N., Kondo K. Trousseau's syndrome: cancer-associated thrombosis. *Japanese J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 46, No 3. P. 204–208.
19. James T., Matheson N. Thrombophlebitis in cancer. *Practitioner*. 1935. Vol. 34. P. 683–684.
20. Khorana A. A. Malignancy, thrombosis and Trousseau: the case for an eponym. *J. Thromb. Haemost.* 2003. Vol. 1. P. 2463–2465.
21. Lyman G., Khorana A., Kuderer N., Lee A., Arcelus J., et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. P. 2189–2204.
22. Matzdorff A., Riess H., Bergmann F., Bisping G., Koschmieder S., et al. Cancer screening in patients with idiopathic venous thromboembolism — a position paper of the German Society of Hematology and Oncology Working Group on Hemostasis. *Oncol. Res. Treat.* 2015. Vol. 38. P. 454–458.
23. Piccioli A., Lensing A., Prins M., Falanga A., Scannapieco G., et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J. Thromb. Haemost.* 2004. Vol. 2. P. 884–889.
24. Prandoni P., Piccioli A. Thrombosis as a harbinger of cancer. *Curr. Opin. Hematol.* 2006. Vol. 13. P. 362–365.
25. Robertson L., Yeoh S., Stansby G., Agarwal R. Effect of testing for cancer on cancer- and venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 23, No 8. CD010837.
26. Sack G., Levin J., Bell W. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiological, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)*. 1977. Vol. 56, No 1. P. 1–37.

27. Sproul E. Carcinoma and venous thrombosis: the frequency of association of carcinoma in the body or tail of the pancreas with multiple venous thrombosis. *Am. J. Cancer*. 1938. Vol. 34. P. 566–585.
28. Thompson C., Rodgers R. Analysis of the autopsy records of 157 cases of carcinoma of the pancreas with particular reference to the incidence of thromboembolism. *Am. J. Med. Sci.* 1952. Vol. 223. P. 469.

УДК 616.14-002 : 616.37-006.6  
doi: 10.33149/vkr.2022.02-03.04

## UA Синдром Труссо — зловісна «маска» раку підшлункової залози

**Н. Б. Губергриц, Н. В. Бєляєва**

Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

**Ключові слова:** паранеопластичні синдроми, рак підшлункової залози, синдром Труссо, історія опису, мігруючий тромбоз, патогенез, діагностика

Паранеопластичні синдроми — це порушення, спричинені пухлинним процесом і виявлені на відстані від пухлини та її метастазів. Одним із паранеопластичних синдромів в онкологічних хворих є порушення гемостазу зі схильністю до гіперкоагуляції та розвитком тромботичних ускладнень (наприклад, при раку шлунка, підшлункової залози). Приблизно у третини хворих на рак тіла і хвоста підшлункової залози при автопсії виявляють флеботромбози. Знаменитий французький клініцист Арман Труссо висловив думку про зв'язок між незрозумілими (ідіопатичними) венозними тромбозами і наявністю злоякісних пухлин, тому мігруючий флеботромбоз при онкологічних захворюваннях отримав назву синдрому Труссо. Тромбози у хворих з пухлинами є багатофакторним процесом і можуть бути пов'язані з наявністю самої пухлини, лікуванням (хірургічне втручання, хіміотерапія тощо), особливостями пацієнта (вік, коморбідність, лікування тощо).

При синдромі Труссо часто тромбоз глибоких вен розвивається в іліофеморальному сегменті, тоді як тромбози глибоких вен голілки — менше ніж у половині випадків. Паранеопластичні флеботромбози відрізняються мігруючим характером, рецидивуючим перебігом, стійкістю до антикоагулянтної терапії, нерідко супроводжуються розвитком легеневої емболії. Подібна клінічна ситуація має бути приводом для проведення онкологічного пошуку. За наявності злоякісного новоутворення підвищується ризик розвитку тромбозів атипової локалізації: тромбоз вен головного мозку, тромбоз яєчникових вен, тромбоз печінкових вен (синдром Бадда — Кіарі), підключичних та яремних вен.

Результати спостережень привели до неоднозначних рекомендацій. Одні дослідники вважають цілком достатнім рутинне обстеження хворих, згідно з іншими рекомендаціями, слід проводити ширший діагностичний пошук із використанням комп'ютерної томографії, ультразвукового дослідження, пухлинних маркерів. Наявність синдрому Труссо у хворих на верифікований пухлинний

29. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In: *Clinique Medicale d'Hotel-Dieu de Paris*. Paris: JB Balliere et Fils. 1865. Vol. 3. P. 654–812.
30. van Es N., Le Gal G., Otten H. Hans-Martin, Hans-Martin Robin Ph., Piccioli A., et al. Screening for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Ann. Intern. Med.* 2017. Vol. 167, No 6. P. 410–417.

процес є абсолютним показанням до призначення антикоагулянтної терапії.

УДК 616.14-002 : 616.37-006.6  
doi: 10.33149/vkr.2022.02-03.04

## RU Синдром Труссо — зловещая «маска» рака поджелудочной железы

**Н. Б. Губергриц, Н. В. Бєляєва**

Многопрофильная клиника «Инто Сана», Одесса, Украина

**Ключевые слова:** паранеопластические синдромы, рак поджелудочной железы, синдром Труссо, история описания, мигрирующий тромбоз, патогенез, диагностика

Паранеопластические синдромы — это нарушения, вызванные опухолевым процессом и проявившиеся на расстоянии от опухоли и ее метастазов. Одним из паранеопластических синдромов у онкологических больных является нарушение гемостаза со склонностью к гиперкоагуляции и развитием тромботических осложнений (например, при раке желудка, поджелудочной железы). Приблизительно у трети больных раком тела и хвоста поджелудочной железы при аутопсии обнаруживают флеботромбозы. Знаменитый французский клиницист Арман Труссо высказал мысль о связи между необъяснимыми (идиопатическими) венозными тромбозами и наличием злокачественных опухолей, поэтому мигрирующий флеботромбоз при онкологических заболеваниях получил название синдрома Труссо. Тромбозы у опухолевых больных представляют многофакторный процесс и могут быть связаны с наличием самой опухоли, проводимым лечением (хирургическое вмешательство, химиотерапия и др.), особенностями пациента (возраст, коморбидность, лечение и др.).

При синдроме Труссо часто тромбоз глибоких вен развивается в илюфеморальном сегменте, тогда как тромбозы глибоких вен голени — менее чем в половине случаев. Паранеопластические флеботромбозы отличаются мигрирующим характером, рецидивирующим течением, устойчивостью к антикоагулянтной терапии, нередко сопровождаются развитием легочных эмболій. Подобная клиническая ситуация должна служить поводом к проведению онкологического поиска. При наличии злокачественного новообразования повышается риск развития тромбозов атипичной локализации: тромбоз вен головного мозга, тромбоз яєчникових вен, тромбоз печеночных вен (синдром Бадда — Кіарі), підключичных и яремных вен.

Результаты наблюдений привели к неоднозначным рекомендациям. Одни исследователи считают вполне достаточным рутинное обследование больных, согласно другим рекомендациям, следует проводить более широкий диагностический поиск с применением компьютерной томографии, ультразвукового исследования, опухолевых маркеров. Наличие синдрома Труссо у больных с верифицированным опухолевым процессом является абсолютным показанием к назначению антикоагулянтной терапии.

## EN Trousseau syndrome: an ominous “mask” of pancreatic cancer

**N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva**

“Into Sana” Multifield Clinic, Odessa, Ukraine

**Key words:** paraneoplastic syndromes, pancreatic cancer, Trousseau syndrome, history of description, migratory thrombophlebitis, pathogenesis, diagnosis

Paraneoplastic syndromes are disorders caused by the tumor process and manifested at a distance from the tumor and its metastases. One of the paraneoplastic syndromes in cancer patients is impaired hemostasis with a tendency to hypercoagulability and thrombotic complications (e. g., in gastric and pancreatic cancer). Phlebothrombosis is revealed during autopsy in approximately one third of patients with cancer of the body

and tail of the pancreas. The famous French clinician Armand Trousseau suggested a connection between unexplained (idiopathic) venous thrombosis and malignant tumors. Therefore, migratory thrombophlebitis in oncological diseases was called “Trousseau syndrome”. Thrombosis in tumor patients is a multifactorial process that can be associated with a tumor itself, treatment (surgery, chemotherapy, etc.) or patient’s features (age, comorbidity, treatment, etc.).

Upon Trousseau syndrome, deep vein thrombosis often occurs in the iliofemoral segment, while deep vein thrombosis of the lower leg occurs in less than a half of the cases. Paraneoplastic thrombophlebitis is characterized by a migratory character, recurrent course, resistance to anticoagulant therapy, and is often accompanied by pulmonary embolism. Such a clinical course should serve as a reason for conducting an oncological search. A malignant neoplasm increases the risk of thrombosis of atypical localization, such as cerebral, ovarian, hepatic (Budd-Chiari syndrome), subclavian, and jugular vein thrombosis.

Observation results have led to mixed recommendations. Some researchers consider routine examination of patients to be sufficient, according to other recommendations, a wider diagnostic search should be conducted using computed tomography, ultrasound, and tumor markers. Trousseau syndrome in patients with a verified tumor process is an absolute indication for anticoagulant therapy.

# Роль і місце препаратів урсодезоксихолевої кислоти у схемах лікування захворювань гепатобіліопанкреатичної зони, асоційованих з метаболічним синдромом

**К. О. Просоленко**

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

**Ключові слова:** урсодезоксихолева кислота, метаболічний синдром, неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози, захворювання біліарного тракту

Ми живемо під час глобальної неінфекційної епідемії ожиріння, розповсюдженість якого у західних країнах сягає 40% серед дорослого населення [1]. Абдомінальне ожиріння пов'язано з розвитком метаболічного синдрому (МС), який часто сприяє розвитку захворювань дигестивної системи [9, 27, 42], зокрема гепатобіліопанкреатичної зони [13]. Основними об'єднуючими ланками патогенезу цих станів є інсулінорезистентність, порушення вуглеводного та ліпідного обміну, прозапальний статус, оксидативний стрес, дисбаланс гормонів жирової тканини, генетичні фактори тощо [4, 9].

Проблема лікування захворювань гепатобіліопанкреатичної зони, асоційованих з МС, є складною і багатогранною. Перевагу слід віддавати лікам, які впливають на декілька патогенетичних механізмів розвитку цих станів. Одними із основних препаратів, що використовуються у клінічній практиці на сучасному етапі, є препарати урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) [1, 4].

УДХК являє собою третинну жовчну кислоту (ЖК), що утворюється у гепатоцитах та кишечнику. На відміну від своїх попередників – первинних та вторинних ЖК – вона є гідрофільною, а тому нетоксичною. У нормі її вміст у загальному пулі не перевищує 5%. Додаткове введення УДХК є дозозалежним і підвищує її рівень до 30–48%. Здатність витіснити з ентерогепатичної циркуляції токсичні первинні та вторинні ЖК шляхом конкурентного інгібування їх кишкового всмоктування вважається одним з її гепатопротекторних ефектів [5, 39]. Незважаючи на гарне всмоктування УДХК у кишечнику, її рівень у плазмі крові залишається порівняно низьким через швидкий печінковий кліренс. Близько 50–75% УДХК надходить в організм та піддається «ефекту першого проходження» через печінку. Проте згідно з сучасними уявленнями, концентрація УДХК у плазмі крові не є суттєвим показником її біодоступності, оскільки терапевтична ефективність препарату при

захворюваннях печінки та біліарного тракту залежить від концентрації жовчі в ентерогепатичній системі [5, 39]. Добре доведено наявність літолітичного, антихолестатичного, холеретичного, цитопротекторного, антиапоптотичного, імуномодуючого, гіпохолестеринемічного, протизапального, антиоксидантного ефектів УДХК [4, 8].

Розглядаючи проблему курації пацієнтів з МС, особливо важливо підкреслити спроможність УДХК гальмувати процеси проліферації та диференціювання підшкірних адипоцитів людини. Важливо, що цей ефект дослідники пов'язували із можливістю УДХК інактивувати PPAR- $\gamma$  та активацією фарнезоїдних рецепторів (FXR) і G-протеїнових рецепторів (TGR5) [32].

Окрім відомих впливів на ліпідний обмін, є свідчення позитивного впливу УДХК на вуглеводний обмін. Виявилося, що УДХК може впливати на секрецію глюкагоноподібного пептиду 1-го типу, що стимулює секрецію та синтез інсуліну у підшлунковій залозі, пригнічує синтез глюкагону, уповільнює перистальтику шлунка [41].

На сьогодні неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки в країнах Європи та США. Вона виникає у третини дорослого населення західних країн [8, 49]. Згідно з останніми даними, в Україні захворювання посідає одне з провідних місць, особливо серед пацієнтів з проявами МС [12]. За прогнозами експертів, НАЖХП стане найчастішою причиною трансплантації печінки до 2030 року [22]. Проблема ефективного лікування НАЖХП та коморбідних станів є актуальною та далекою від вирішення. Згідно з останніми міжнародними рекомендаціями, а саме European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity (EASL-EASD-EASO) у вигляді спільного гайдлайну, базовим методом лікування хворих із НАЖХП, за відсутності ознак стеатогепатиту, є зміна способу

життя, адекватна фізична активність та корекція маси тіла у осіб із надлишковою масою тіла та ожирінням [24]. Препаратів, що мають суттєву доказову базу, не так багато. Потенційні ризики вживання деяких препаратів, що є рекомендованими у міжнародних гайдлайнах, можуть завадити їхньому тривалому використанню у великій популяції пацієнтів з НАЖХП: піоглітазон пов'язаний із збільшенням маси тіла; обетихолева кислота може призвести до гіперліпідемії у значної частки пацієнтів; а вітамін Е пов'язаний з потенційними довгостроковими ризиками [8, 24]. При цьому розробка нових ефективних та безпечних схем лікування НАЖХП та коморбідних станів є дуже актуальною.

Багато дослідників вважають, що найкраще лікування НАЖХП базується на комбінованому лікуванні, при якому поєднується немедикаментозний підхід із індивідуально підбраною терапією [28, 47]. На сьогодні є рекомендованими різні схеми комбінованого лікування таких хворих, насамперед препаратами з адитивними ефектами щодо основних патогенетичних ланок коморбідності. Комбінація лікарських препаратів при лікуванні НАЖХП повинна, насамперед, мати протизапальні та антифібротичні ефекти [43]. Хоча усунення запалення може сприяти гальмуванню фіброгенезу [44].

На сучасному етапі вивчення цієї проблеми розробка персоналізованих протоколів лікування, необхідних для пацієнта, ґрунтується на геномних, метаболомічних, ліпідних та мікробіологічних дослідженнях [8, 16]. Відокремлення пацієнтів, що перебувають у стадії простого стеатозу печінки (СП), який є доброякісним станом, та хворих, що мають ризик прояву запалення печінки, фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми, є дуже важливим [16].

При лікуванні дисліпідемії, інших станів і захворювань, що асоційовані з МС, дуже часто використовуються статини. Відомо, що монотерапія статинами має деякі побічні ефекти, зокрема різні варіанти ураження м'язів [20]. Гепатотоксичність, особливо при вживанні великих доз статинів, також є можливою.

Перспективним рішенням цієї проблеми є призначення УДХК у дозі 10–30 мг/кг/добу для зниження дози статинів і зменшення негативного впливу на метаболічні процеси у печінці [14, 36]. Поєднане призначення УДХК та статинів ефективніше впливає на показники ліпідного спектра крові, покращує функціональний стан печінки, має гепатопротекторний вплив при патології серцево-судинної системи та НАЖХП [14].

Стосовно питання ефективності УДХК, важливими є результати рандомізованого контрольованого дослідження, проведеного М. Mueller et al. [36]. У цьому дослідженні вивчали вплив УДХК на взаємодію між метаболізмом ліпідів у печінці і вісцеральній білій жировій тканині у пацієнтів з тяжким ожирінням. УДХК позитивно впливала на утилізацію печінкового холестерину (ХС), зменшувала ліпотоксичність, приводила до достовірного зниження рівнів аспартатамінотрансферази, гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), загального ХС, ХС ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів, токсичних жирних

кислот у тканині печінки і білій жировій тканині. За даними метааналізу, виконаного Z. Xiang et al., УДХК сприяла зменшенню вираженості СП [48].

Достовірне зниження інсулінорезистентності ( $p < 0,001$ ), нормалізація ліпідного профілю з підвищенням рівня ліпопротеїдів високої щільності ( $p = 0,037$ ) і зменшенням товщини комплексу інтима-медіа (ТКІМ) артерій у пацієнтів з НАЖХП ( $p < 0,001$ ), а також достовірне зниження рівня трансаміназ ( $p < 0,001$ ) на тлі терапії УДХК були показані також у дослідженні, проведеному V. Ratziu et al. [40].

Є дослідження, які підтверджують більшу користь використання схем комбінованої терапії із застосуванням УДХК [11]. Було продемонстровано, що прийом УДХК у дозі 15 мг/кг на добу і статинів обумовлює статистично значуще зниження активності трансаміназ, лужної фосфатази і ГГТП у пацієнтів, які потребують терапії статинами, у яких початково були виявлені відхилення функціональних печінкових тестів [34].

За даними багатьох авторів, УДХК найкраще реалізує свій клініко-біохімічний ефект при тривалому застосуванні [8, 14]. Бажано проводити таке лікування на тлі зниження маси тіла пацієнтами. Є сучасні дані, які доводять, що зниження маси тіла на 5–10% супроводжується зменшенням розмірів печінки та зниженням активності трансаміназ, також це корелює з регресією СП [25].

Цікавими є дані про позитивний вплив УДХК у комбінації з іншими препаратами на гемодинамічні показники у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). Так, застосування УДХК у хворих з коморбідністю ішемічної хвороби серця та НАЖХП достовірно покращило міокардіальну функцію лівого шлуночка та показники ремоделювання лівих відділів серця і центральної гемодинаміки [2]. Визнається дуже важлива роль адекватної гіполіпідемічної терапії у пацієнтів із сполученою патологією, а саме артеріальною гіпертензією на тлі ожиріння та НАЖХП. Призначення УДХК також може бути корисним щодо цього аспекту. Оскільки цей препарат пригнічує синтез ХС у печінці, кишках, зменшує його всмоктування, активує екскрецію ХС в жовч [8]. УДХК активує ліпопротеїліпазу плазми крові, фермент, що гідролізує жири ліпопротеїдів, та холестерол-7 $\alpha$ -гідроксилазу, фермент, який контролює рівень ХС в печінці. Комбінація УДХК і статинів збільшує гіпохолестеринемічний ефект останніх [14]. Використання УДХК у комбінації з аторвастатином супроводжується вираженим гіполіпідемічним ефектом за відсутності гепатотоксичного ефекту статинів, що зумовлює доцільність її застосування, насамперед при коморбідності з ожирінням та ССЗ [10].

Відносно нещодавно було опубліковано результати систематичного огляду Н. Mappala [33]. Цей систематичний огляд понад 1548 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) за 2004–2018 рр. показує перспективне використання УДХК як терапевтичного варіанту для неалкогольного стеатогепатиту. Оцінка загальної популяції суб'єктів у всіх цих дослідженнях становить майже 15 000 пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом. Вимірювання результатів

включають як зниження рівня печінкових трансаміназ, так і поліпшення гістологічної картини. Тривалість спостереження становить від 4 до 96 тижнів. З усіх 1548 РКД, розглянутих у 2004–2018 рр., 15% не показали жодних позитивних ефектів від застосування УДХК, тоді як 85% РКД показали покращення лабораторних показників та/або гістологічної картини печінки [33].

Дуже цікавими і важливими є результати багатоцентрового дослідження УСПЕХ, що були опубліковані у 2021 р. [37]. У дослідженні УСПЕХ взяли участь 207 пацієнтів із НАЖХП та компенсованою функцією печінки, які мали ознаки раннього атеросклерозу. Усі пацієнти протягом 6 місяців приймали УДХК у стандартній дозі 15 мг/кг маси тіла. Ефективність препарату оцінювалася за динамікою трансаміназ та ГГТП, показників ліпидограми, оцінкою ступеня вираженості стеатозу та фіброзу печінки (індекси FLI, NFS, FIB-4). З аналогічним інтервалом за часом вивчалася та порівнювалася ТКІМ сонної артерії методом доплерівського ультразвукового дослідження. Закінчило програму 174 пацієнти. Дослідники виявили, що прийом УДХК у дозі 15 мг/кг маси тіла привів до статистично значущого зниження вираженості СП (оцінювався за індексом FLI) та показників печінкової панелі, які є індикатором «повільного запалення» та дистрофії — трансаміназ та ГГТП. Це дуже важливо в аспекті перебігу захворювання, оскільки зменшення стеатозу, дистрофії та запалення передбачає уповільнення та профілактику прогресування фіброзу та ризику формування цирозу печінки. Важливим результатом прийому УДХК став позитивний вплив на показники ліпідного спектру: у пацієнтів знизилася рівні загального ХС, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності. Їхнє зниження закономірно привело до зниження 10-річного ризику розвитку клінічно значущих ССЗ згідно зі шкалою ASCVD ( $p=0,053$ ). Цінний результат — зменшення ТКІМ сонної артерії у пацієнтів після 6 місяців прийому УДХК. Дуже важливо, що всі описані вище позитивні ефекти УДХК не залежали від динаміки маси тіла в учасників дослідження і спостерігалися як у тих, хто досяг його зниження більш ніж на 5%, так і у тих, хто такого результату не досяг [37].

Фінальним етапом печінкового континууму НАЖХП є можливий розвиток гепатоцелюлярної карциноми. Є дані про антиканцерогенний вплив УДХК [26, 31]. Така дія може бути пов'язана з антиапоптотичними ефектами УДХК [26, 31].

Останнім часом активно вивчається неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози (НАЖХПЗ), як прояв МС. У пацієнтів із МС НАЖХП та НАЖХПЗ дуже часто поєднуються, їх коморбідний перебіг спостерігається у 50–80% випадків [23, 30].

При аналізі літератури не вдалося виявити доказів впливу УДХК на НАЖХПЗ. Цей аспект є недостатньо вивченим. Але є повідомлення про ефективність УДХК у пацієнтів з аутоімунним панкреатитом [45]. Отримано докази позитивного впливу УДХК на перебіг експериментального жовчного панкреатиту [29]. УДХК входить до переліку препаратів, що використовуються у пацієнтів з ідіопатичним панкреатитом.

Цей препарат достовірно знижує частоту панкреатичних атак. Тому є підстави вважати його перспективним для лікування НАЖХПЗ. Є необхідність проведення відповідних досліджень.

Іншою групою захворювань шлунково-кишкового тракту, що асоційовані з МС, є патологія біліарної системи. Відомо, що патологія жовчного міхура (ЖМ) та жовчовивідних протоків зустрічається більше ніж у 40% пацієнтів з МС. Спектр проявів коливається від функціональних порушень у вигляді дисфункцій ЖМ та/або сфінктера Одді до органічних змін у вигляді холестероза жовчного міхура (ХЖМ) та жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) [9].

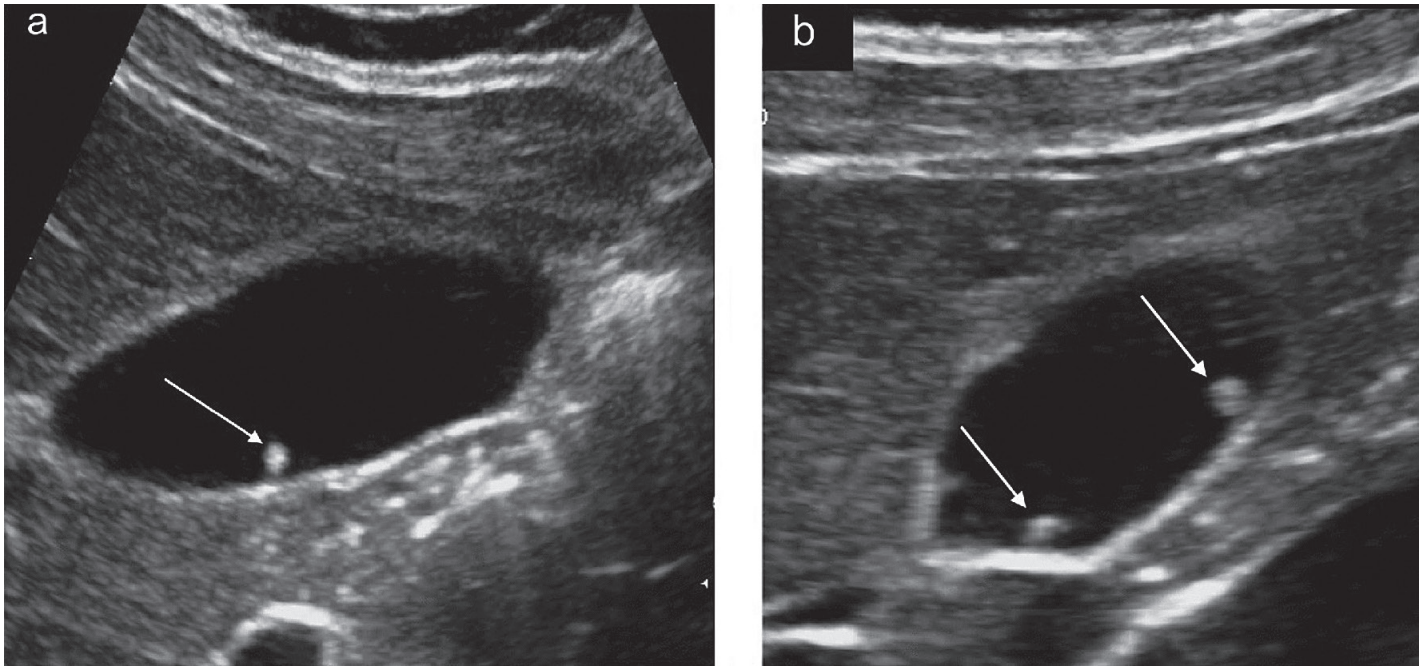
При МС відбувається зменшення пулу первинних (холових) кислот та збільшення пулу вторинних (дезоксихолових) кислот із зменшенням пропорції глікокон'югатів холатів, що сприяє депонуванню жиру у структурах печінки, підшлунковій залозі, біліарному тракті та серцево-судинній системі. Головну роль в обміні ХС грають ядерні рецептори гепатоцитів (PPARs і LXRс), які забезпечують транскрипцію. Ці транскрипційні фактори займають важливе місце і в метаболізмі холатів, і в транспорті ХС [6].

Найважливішими ефектами УДХК щодо патології біліарного тракту є зниження літогенності жовчі, антиоксидантний та протизапальний ефект (знижує активність циклооксигенази 2-го типу). УДХК може відновлювати чутливість рецепторів жовчних шляхів до холецистокініну-панкреозиміну. Лікування з використанням УДХК у пацієнтів з мікрохолелітазом сприяє нормалізації моторики ЖМ, уповільненню часу нуклеації кристалів ХС, зниженню індексу насичення жовчі ХС [4, 13].

ХЖМ — це захворювання незапальної природи, що характеризується відкладенням ліпідів у слизовій оболонці ЖМ, а при прогресуванні процесу — у підслизовому та м'язовому шарах [9, 21]. ХЖМ слід розглядати як аналогічне атеросклерозу ураження і як один із системних проявів порушень ліпідного обміну [6, 9]. Також лікарі можуть стикатися з поодинокими холестериновими поліпами ЖМ (рис. 1).

Доведено наявність безпосереднього зв'язку МС з розвитком холелітазу [13, 35]. У хворих з МС концентрація інсуліну підвищена за різних стадій захворювання, особливо у період формування жовчних конкрементів, що дозволяє вважати інсулін фактором ризику ЖКХ. Вже на етапі формування СП латентна доклінічна зміна функцій гепатоцитів призводить до формування неповноцінних жовчних міцел з підвищеним рівнем ХС та зниженим вмістом фосfolіпідів і ЖК, що посилює літогенність жовчі та сприяє розвитку ЖКХ [6]. Тобто патологічні процеси у печінці та біліарному тракті відбуваються паралельно.

Після проведення диференційної діагностики з аденоматозом та іншими варіантами поліпоподібних новоутворень ЖМ призначається УДХК. Урсотерапія проводиться тривало у дозі 10–15 мг/кг маси тіла щодня (рис. 2). При сітчастій формі курс призначається на 3–6 місяців, при поліпозній формі — на 10–12 місяців. Підтримуюча терапія — 5–8 мг/кг маси тіла курсами по 3 місяці 1–2 рази на рік [3].



**Рис. 1.** Ультрасонографічна презентація холестеринових поліпів ЖМ. а) На сонографічному знімку видно поодинокі холестеринові поліпи, однорідні, на ніжках, без акустичних тіней, менше 1 см, більш гіперехогенні, ніж паренхіма печінки (біла стрілка); б) На сонографічному зображенні видно два холестеринові поліпи, однорідні, на ніжках, без акустичних тіней, менше 1 см, більш гіперехогенні, ніж паренхіма печінки (білі стрілки) [18].

Якщо терапія не ефективна, розглядається варіант хірургічного втручання [38, 50].

ЖКХ є одною з найчастіших хвороб шлунково-кишкового тракту. У 10–20% населення західних країн виявляють ознаки ЖКХ, при стійкій тенденції до зростання [6]. Особливо це стосується осіб з наявністю факторів ризику. Ключовими факторами ризику розвитку ЖКХ є вік старше 40 років, жіноча стать, етнічна приналежність, швидке схуднення, наявність ожиріння та ін. Важливо, що у більшості випадків захворювання перебігає асимптомно, клінічні прояви спостерігаються лише у 13–22% пацієнтів [46].

Для осіб з ожирінням є характерним підвищення індексу літогенності жовчі, збільшення концентрації ХС у жовчі відносно концентрацій ЖК та фосфоліпідів, що сприяє ранній кристалізації ХС та формуванню конкрементів. Перенасичення жовчі ХС стимулює секрецію стінкою ЖМ муцину, який збільшує агрегацію мікролітів та є важливим компонентом сладжу, що формується у ЖМ. Відомо, що гіперінсулінемія може впливати на формування ядер жовчних конкрементів. Окрім цього, порушення моторно-евакуаторної функції ЖМ буде посилювати усі ці ефекти [13, 17].

У крупному китайському дослідженні доведено, що ЖКХ виявляється частіше у пацієнтів з МС, при цьому чим більше компонентів МС, тим вище ризик виникнення ЖКХ [17]. Результати іншого дослідження доводять, що при повному МС шанси виникнення ЖКХ є вищими у 3,3 раза. При цьому наявність лише інсулінорезистентності збільшує шанси захворіти у 2,1 раза [19].

Клінічна ефективність терапії препаратами ЖК відзначена за наявності клінічно маніфестних (нечасті напади біліарного болю) рентгенонегативних жовчних конкрементів розміром менше 15 мм за



**Рис. 2.** Алгоритм урсотерапії при ХЖМ та асоційованих станах за Л. І. Буторовою [3].

умови збереження функції ЖМ (заповненість конкрементами не більше ніж на  $\frac{1}{3}$ ). Найбільша частота розчинення (більше 70%) досягається у пацієнтів з невеликими (менше 5 мм) флотуючими

рентгенонегативними конкрементами. При лікуванні цих хворих УДХК протягом 3 місяців вдається досягти зменшення вираженості біліарного болю більш ніж у половини з них. При прийомі УДХК у дозі 10 мг/кг щодня протягом 1 року розчинення каменів відбувається приблизно в 60% пацієнтів. Рецидиви у найближчі 5 років виникають приблизно у 25% хворих, тому найбільш доцільно призначати УДХК тільки у тих випадках, коли пацієнт має протипоказання до хірургічного лікування або не дає згоди на його виконання. Лікування УДХК проводять під контролем ультразвукового дослідження кожні 3–6 місяців. Відсутність ознак зменшення кількості та розмірів конкрементів через 6 місяців лікування свідчить про

неефективність терапії. Таким пацієнтам показане хірургічне втручання [7].

На сьогодні в Україні зареєстрований та активно використовується препарат УДХК з торговою назвою Холудексан («World Medicine») у дозі 300 мг, який відповідає усім стандартам якості.

Таким чином, багатофакторний механізм дії УДХК, що включає цитопротекторну, протизапальну, антиоксидантну, антифібротичну та антиапоптозичну активність, здатність нормалізувати вуглеводний, ліпідний обмін та позитивним чином впливати на стан серцево-судинної системи, може бути підставою для активного використання препарату у схемах лікування захворювань гепатобіліопанкреатичної зони, асоційованих з МС.

### Література:

1. Бабак О. Я., Просоленко К. О., Кліменко М. І., Панченко Г. Ю. Порівняльна характеристика схем тривалого комплексного лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з гіпертонічною хворобою. *Укр. тер. журн.* 2020. № 1. С. 6–14.
2. Базилевич А. Я., Поташев С. В. Вплив урсодезоксихолевої кислоти на стан центральної гемодинаміки, міокардіальної функції та ремоделювання лівого шлуночка у хворих із постінфарктним кардіосклерозом, комбінованим із неалкогольною жировою хворобою печінки. *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація.* 2011. № 1–2. С. 47–56.
3. Буторова Л. И. Холестероз желчного пузыря: патогенез, клиника, диагностика, принципы консервативной терапии. М.: Форте принт, 2021. 52 с.
4. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Можина Т. Л., Моногорова Н. Е., Лукашевич Г. М., Ярошенко Л. А. Желчные кислоты и неалкогольная жировая болезнь печени и поджелудочной железы: скованные одной цепью? *Доктор.Ру.* 2020. № 19 (7). С. 21–30.
5. Дроговоз С. М. Особенности фармакотерапии урсодезоксихолевой кислоты. *Провизор.* 2008. № 9. С. 17–19.
6. Журавлёва Л. В., Моисеенко Т. А. Лечение холестероза желчного пузыря у больных сахарным диабетом 2 типа с использованием препарата урсодезоксихолевой кислоты. *Проблеми ендокринної патології.* 2012. № 4. С. 65–72.
7. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Баранская Е. К. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2016. № 3. С. 64–80.
8. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С., Тихонов И. Н., Широкова Е. Н., Буеверов А. О. и др. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Российское общество по изучению печени: методические рекомендации для врачей. М.: РОПИП, 2015. 38 с.
9. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А., Егорова Е. Г. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога. *Рус. мед. журн.* 2005. № 12. С. 1706–1712.
10. Радченко О. М. Урсодезоксихолева кислота: досягнення, перспективи та проблеми застосування. *Рациональная фармакотерапия.* 2012. № 2. С. 28–31.
11. Скрипник І. М., Маслова Г. С., Щербак О. В. Вплив патогенетичного лікування на процеси пероксидації у хворих на ішемічну хворобу серця з коморбідним неалкогольним стеатогепатитом. *Львівський клінічний вісник.* 2017. № 4 (20). С. 25–29.
12. Степанов Ю. М. Результаты обсервационного перекрестного дослідження PRELID 2 (2015–2016). Частина 2. Факторы риска неалкогольной жировой болезни печени и методы лечения болезни у пациентов, обращающихся к терапевтам и гастроэнтерологам в Украине. *Гастроэнтерология.* 2019. № 53 (2). С. 106–114.
13. Успенский Ю. П., Иванов С. В., Вовк А. В., Кошчев А. В., Ганбарова Х. И. Желчнокаменная болезнь и метаболический синдром: до и после холецистэктомии. *Лечащий врач.* 2019. № 8. С. 32–35.
14. Щербинина М. Б., Доценко Н. Я., Герасименко Л. В. Возможности применения урсодексихолевой кислоты (Урсосан) в гиполлипдемической терапии. *Therapia. Український медичний вісник.* 2011. № 7–8. С. 2–4.
15. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019. Vol. 15. P. 288–298.
16. Byrne C. D., Targher G. What's new in NAFLD pathogenesis, biomarkers and treatment? *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 17, No 2. P. 70–71.
17. Chen L. Y., Qiao Q. H., Zhang S. C., et al. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 18. P. 4215–4220.
18. Cocco G., Basilio R., Delli Pizzi A., et al. Gallbladder polyps ultrasound: what the sonographer needs to know. *J. Ultrasound.* 2021. Vol. 24. P. 131–142.
19. Cojocar C., Pandele G. I. Metabolic profile of patients with cholesterol gallstone disease. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2010. Vol. 114, No 3. P. 677–682.
20. Collins R., Reith C., Emberson J., Armitage J., Baigent C., Blackwell L., et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* 2016. Vol. 388. P. 2532–2561.
21. Dairi S., Demeusy A., Sill A. M., et al. Implications of gallbladder cholesterosis and cholesterol polyps. *J. Surg. Res.* 2016. Vol. 200. P. 467–472.

22. Dela Cruz A. C., Bugianesi E., George J., Day C. P., Li-aquat H., Charatcharoenwiththaya P., et al. Characteristics and long-term prognosis of lean patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2014. Vol. 146, No 5. P. S909.
23. Dite P., Blaho M., Bojkova M., et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease: clinical consequences. *Dig. Dis*. 2020. Vol. 38, No 2. P. 143–149.
24. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 2016. Vol. 59, No 6. P. 1121–1140.
25. Golabi P., Locklear C. T., Austin P., Afdhal S., Byrns M., Gerber L., Younossi Z. M. Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review. *World J. Gastroenterol*. 2016. Vol. 22. P. 6318–6327.
26. Goossens J. F., Bailly C. Ursodeoxycholic acid and cancer: from chemoprevention to chemotherapy. *Pharmacol. Ther*. 2019. Vol. 203. P. 107396.
27. Hsieh Y. H., Wu, M. F., Yang, P. Y., et al. What is the impact of metabolic syndrome and its components on reflux esophagitis? A cross-sectional study. *BMC Gastroenterol*. 2019. Vol. 19. P. 33.
28. Ilan Y. Compounds of the sphingomyelin-ceramide-glycosphingolipid pathways as secondary messenger molecules: new targets for novel therapies for fatty liver disease and insulin resistance. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2016. Vol. 310, No 11. P. 1102–1117.
29. Katona M., Hegyi P., Kui B., et al. A novel, protective role of ursodeoxycholate in bile-induced pancreatic ductal injury. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2016. Vol. 310, No 3. P. G193–204.
30. Kumar R., Priyadarshi R. N., Anand U. Non-alcoholic fatty liver disease: growing burden, adverse outcomes and associations. *J. Clin. Transl. Hepatol*. 2020. Vol. 8, No 1. P. 76–86.
31. Liu T., Yang H., Fan W., et al. Mechanisms of MAFG dysregulation in cholestatic liver injury and development of liver cancer. *Gastroenterology*. 2018. Vol. 155, No 2. P. 557–571.
32. Mališová L., Kováčová Z., Koc M., et al. Ursodeoxycholic acid but not tauroursodeoxycholic acid inhibits proliferation and differentiation of human subcutaneous adipocytes. *PLoS One*. 2013. Vol. 8, No 12. P. e82086.
33. Mappala H. The efficacy of ursodeoxycholic acid in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A 15-year systematic review. *Gut*. 2019. Vol. 68. P. A152.
34. Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Drozdova L. J., Lerman O. V., Nevzorova V. A., Reznik I. I., et al. Studying of effect of ursodeoxycholic acid on efficacy and safety of statins at liver, gallbladder and or biliary tract diseases (RAKURS study). *Rational. pharmacotherapy in cardiology*. 2014. Vol. 10, No 2. P. 147–152.
35. Mellnick V. M., Menias C. O., Sandrasegaran K., Hara A. K., Kielar A. Z., Brunt E. M., et al. Polypoid lesions of the gallbladder: disease spectrum with pathologic correlation. *Radiographics*. 2015. Vol. 35. P. 387–399.
36. Mueller M., Thorrel A., Claudel T., Jha P., Koeffeler H. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *J. Hepatol*. 2015. Vol. 62. P. 1398–1404.
37. Nadinskaia M., Maevskaya M., Ivashkin V., et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol*. 2021. Vol. 27, No 10. P. 959–975.
38. Öfner D. Management of gallbladder polyps. *Eur. Surg*. 2021. Vol. 53. P. 119–123.
39. Paumgartner G., Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology*. 2002. Vol. 36. P. 525–531.
40. Ratziu V., Ledinghen V., Oberti F., Mathurin P., Wartelle-Bladou C., Renou C., et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for non-alcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol*. 2011. Vol. 54, No 5. P. 1011–1019.
41. Shima K. R., Ota T., Kato K., et al. Ursodeoxycholic acid potentiates dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by enhancing glucagonlike peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes and chronic liver disease: a pilot randomized controlled and add-on study. *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2018. Vol. 6, No 1. P. e000469.
42. Sogabe M., Okahisa T., Kimura T., Okamoto K., Miyamoto H., Muguruma N., Takayama T. Influence of metabolic syndrome on upper gastrointestinal disease. *Clin. J. Gastroenterol*. 2016. Vol. 9, No 4. P. 191–202.
43. Than N. N., Newsome P. N. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 239, No 1. P. 192–202.
44. Thrasher T., Abdelmalek M. F. Nonalcoholic fatty liver disease. *N. C. Med. J*. 2016. Vol. 77, No 3. P. 216–219.
45. Tsubakio K., Kiriya K., Matsushima N., et al. Auto-immune pancreatitis successfully treated with ursodeoxycholic acid. *Intern. Med*. 2002. Vol. 41, No 12. P. 1142–1146.
46. Van Dijk A. H., de Reuver P. R., Besselink M. G., et al. Assessment of available evidence in the management of gallbladder and bile duct stones: a systematic review of international guidelines. *HPB (Oxford)*. 2017. Vol. 19, No 4. P. 297–309.
47. Weiß J., Rau M., Geier A. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment. *Dtsch. Arztebl. Int*. 2014. Vol. 111, No 26. P. 447–452.
48. Xiang Z., Chen Y. P., Ma K. F., Ye Y. F., Zheng L., Yang Y. D., Li Y. M., Jin X. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2013. Vol. 13. P. 140.
49. Younossi Z. M., Marchesini G., Pinto-Cortez H., Petta S. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: implications for liver transplantation. *Transplantation*. 2019. Vol. 103, No 1. P. 22–27.
50. Yu M. H., Kim Y. J., Park H. S., Jung S. I. Benign gallbladder diseases: Imaging techniques and tips for differentiating with malignant gallbladder diseases. *World J. Gastroenterol*. 2020. Vol. 26, No 22. P. 2967–2986.



**ДОСКОНАЛІ ТЕХНОЛОГІЇ  
НА ВАРТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ  
З ПАТОЛОГІЄЮ ПЕЧІНКИ  
ТА ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ**

 **044 521 30 03**

 **oberig.ua**

 **Київ, вул. Зоологічна, 3В**



**Спеціалізоване відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантології універсальної клініки «Оберіг» надає допомогу пацієнтам із наступними захворюваннями:**

- Гепатоцелюлярна карцинома
- Холангіокарцинома внутрішньопечінкових та позапечінкових жовчних проток з інвазією вісцеральних судин
- Хронічні захворювання печінки, що потребують трансплантації печінки:
  - Вірусні гепатити В та С
  - Аутоімунний гепатит
  - Первинний склерозуючий холангіт
  - Первинний біліарний цироз
  - Синдром Бадда-Кіарі
  - Хвороба Байлера
  - Прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаза
  - Синдром Алажиля
  - Хвороба Вільсона-Коновалова
  - Гемохроматоз
  - Дефіцит альфа-1-антитрипсину
  - Глікогенози, тирозинемії.

УДК 616.36./37-008.9-085.244  
doi: 10.33149/vkr.2022.02-03.05

## UA Роль і місце препаратів урсодезокси- холевої кислоти у схемах лікування захворювань гепатобіліопанкреати- чної зони, асоційованих з метаболіч- ним синдромом

**К. О. Просолєнко**

Харківський національний медичний університет, Хар-  
ків, Україна

**Ключові слова:** урсодезоксиголева кислота, метабо-  
лічний синдром, неалкогольна жирова хвороба печін-  
ки, неалкогольна жирова хвороба підшлункової залоз-  
и, захворювання біліарного тракту

У статті представлено сучасні дані щодо ураження гепа-  
тобіліопанкреатичної зони при метаболічному синдромі.  
Основними об'єднуючими ланками патогенезу цих станів є інсулінорезистентність, порушення вуглеводного і ліпідного обміну, прозапальний статус, оксидативний стрес, дисбаланс гормонів жирової тканини, генетичні фактори тощо. Ретельно проаналізовано основні ефекти урсодезоксиголевої кислоти (УДХК), а саме літолitiчний, антихолестатичний, холеретичний, цитопротекторний, антиапоптотичний, імуномодулюючий, гіпохолестеринемічний, протизапальний, антиоксидантний. Висвітлено спроможність УДХК гальмувати процеси проліферації і диференціювання підшкірних адипоцитів людини. Важливо, що цей ефект дослідники пов'язували із можливістю препарату інактивувати PPAR-γ та з активацією фарнезоїдних рецепторів (FXR) і G-протеїнових рецепторів (TGR5). Проаналізовано та висвітлено основні дані щодо ефективності УДХК у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки, біліарною дисфункцією, холестерозом жовчного міхура, жовчнокам'яною хворобою. Обговорено найбільш ефективні схеми лікування цих захворювань з використанням УДХК. Також розглянуто можливості використання УДХК в окремих схемах комбінованої терапії, її позитивні ефекти при інших проявах метаболічного синдрому, зокрема ураженнях серцево-судинної системи. Висвітлено сучасні дані, які доводять, що найкраще УДХК реалізує свій клініко-біохімічний ефект при тривалому застосуванні. Бажано проводити таке лікування на тлі зниження маси тіла пацієнтами.

УДК 616.36./37-008.9-085.244  
doi: 10.33149/vkr.2022.02-03.05

## RU Роль и место препаратов урсодезок- сиголево́й кислоты в схемах лечения заболеваний гепатобилиопанкреати- ческой зоны, ассоциированных с метаболическим синдромом

**К. А. Просолєнко**

Харьковский национальный медицинский универси-  
тет, Харьков, Украина

**Ключевые слова:** урсодезоксиголевая кислота, мета-  
болический синдром, неалкогольная жировая болезнь  
печени, неалкогольная жировая болезнь поджелудоч-  
ной железы, заболевания билиарного тракта

В статье представлены современные данные относи-  
тельно поражения гепатобилиопанкреатической зоны  
при метаболическом синдроме. Основными объединя-  
ющими звеньями патогенеза этих состояний являются  
инсулинорезистентность, нарушения углеводного и ли-  
пидного обмена, провоспалительный статус, оксидатив-  
ный стресс, дисбаланс гормонов жировой ткани, гене-  
тические факторы. Тщательно проанализированы ос-  
новные эффекты урсодезоксиголевой кислоты (УДХК),  
а именно литолитический, антихолестатический, холе-  
ретический, цитопротекторный, антиапоптотический,  
иммуномодулирующий, гипохолестеринемический,  
противовоспалительный, антиоксидантный. Освещена  
способность УДХК тормозить процессы пролиферации  
и дифференцировки подкожных адипоцитов челове-  
ка. Важно, что этот эффект исследователи связывали с  
возможностью препарата инактивировать PPAR-γ и с  
активацией фарнезоидных рецепторов (FXR) и G-про-  
теиновых рецепторов (TGR5). Проанализированы и  
освещены основные данные по эффективности УДХК  
у пациентов с неалкогольной жировой болезнью пече-  
ни, билиарной дисфункцией, холестерозом желчного  
пузыря, желчнокаменной болезнью. Обсуждаются наи-  
более эффективные схемы лечения этих заболеваний с  
применением УДХК. Также рассмотрены возможности  
применения УДХК в отдельных схемах комбинирован-  
ной терапии, ее положительные эффекты при других  
проявлениях метаболического синдрома, в частности,  
поражениях сердечно-сосудистой системы. Освещены  
современные данные, которые доказывают, что наи-  
лучшим образом УДХК реализует свой клинiко-био-  
химический эффект при длительном применении. Же-  
лательно проводить такое лечение на фоне снижения  
массы тела пациентов.

## EN The role of ursodeoxycholic acid preparations in treatment regimens of hepatobiliary-pancreatic diseases associated with metabolic syndrome

**К. О. Просолєнко**

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

**Key words:** ursodeoxycholic acid, metabolic syndrome,  
non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic fatty pan-  
creatic disease, biliary tract diseases

The article presents current data on the hepatobil-  
iary-pancreatic zone lesions in metabolic syndrome.  
The main unifying links in pathogenesis of these condi-  
tions are insulin resistance, carbohydrate and lipid me-  
tabolism disorders, pro-inflammatory status, oxidative  
stress, imbalance of adipose tissue hormones, genetic  
factors, etc. The main effects of ursodeoxycholic acid  
(UDCA), namely litholytic, anticholestatic, cholere-  
tic, cytoprotective, antiapoptotic, immunomodulatory, hypocho-  
lesterolemic, anti-inflammatory, antioxidant, have been  
analyzed. UDCA ability to inhibit the proliferation and  
differentiation of human subcutaneous adipocytes has  
been highlighted. It is important that the researchers  
associated this effect with drug's ability to inactivate  
PPAR-γ and with activation of farnesoid receptors (FXR)

and G-protein receptors (TGR5). The main data on the effectiveness of UDCA in patients with non-alcoholic fatty liver disease, biliary dysfunction, gallbladder cholesterosis, and gallstone disease have been analyzed and highlighted. The most effective treatment regimens in these diseases using UDCA have been discussed. Possibilities of including UDCA in separate schemes of

combined therapy, its positive effect on cardiovascular system abnormalities associated with metabolic syndrome were also considered. The current data proving that UDCA has better clinical and biochemical effect in long-term use have been highlighted. Treatment with using of UDCA is more effective against the background of patient's weight loss.

# Хронічний панкреатит: про можливі особливості перебігу у постковідному періоді

Т. М. Христинч, Д. О. Гонцарюк

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

**Ключові слова:** COVID-19, хронічний панкреатит, білково-енергетична недостатність, саркопенія, дисбіоз, рак підшлункової залози

Нам відомо про кілька механізмів, за якими розвиваються ураження багатьох органів після проникнення вірусу COVID-19 в організм людини. Такими вважаються бурхлива активація імунного запалення (за механізмом цитокинового), що призводить до «шокової легені» (гострий респіраторний дистрес-синдром), «шокової нирки» (гостра ниркова недостатність), а також сприяє розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) (інфаркти міокарда, мозку, нирок, тромбоемболія легеневої артерії). У процесі беруть участь вільні кисневі радикали, що призводять до оксидативного стресу на тканинному і клітинному рівні, і такий механізм, як хронічна запальна реакція імунного генезу.

Слід зазначити, що гострий панкреатит (ГП) реєструється не часто (0,27%), але ускладнення, до яких він призводить, дуже істотні (псевдоабсцеси підшлункової залози (ПЗ), парапанкреатити, паранефрити, ерозивний езофагіт, плевральний випіт, гастродуоденальні крововиливи як прояв стресу або як одна із стадій ДВЗ-синдрому, що відрізняються механізмом розвитку). Для постковідного періоду, мабуть, будуть характерні пізні ускладнення ГП та хронічного панкреатиту (ХП) (нориці, заочеревинна флегмона, холангіт, портальна гіпертензія, гіповітаміноз, остеопороз та ін.).

Відомо, що ускладнення ГП поділяють на 2 фази: ранню та пізню (що важливо вчасно діагностувати). *Рання фаза* включає період, що становить 7 днів, у який відбувається «цитокиновий шторм» з розвитком поліорганної дисфункції, що надалі переходить у поліорганну недостатність, яка закінчується у 80% випадків летальним результатом (у низки хворих). Вважається, що цей період характеризується локальними ускладненнями і особливо впливає на тяжкість перебігу ГП. Для *пізньої фази* характерне поліорганне ураження, що визначає перебіг захворювання та найчастіше несприятливий прогноз. Пацієнти скаржаться на нудоту, блювання, інтенсивний больовий синдром, який з часом може зменшуватись, на серцебиття, метеоризм, атонію кишечника. Можлива жовтяниця при обструктивному характері перебігу ХП. До діагностичних ознак з боку крові відносяться лихоманка  $>38^{\circ}\text{C}$  або гіпотермія  $<36^{\circ}\text{C}$ , тахікардія (частота серцевих скорочень  $>90$  уд./хв), тахіпное

(частота дихальних рухів  $>20$  за хвилину або  $\text{PaCO}_2 >32$  мм рт. ст.), лейкоцити крові  $>12 \cdot 10^9/\text{л}$  або  $<4 \cdot 10^9/\text{л}$ , наявність незрілих форм клітин  $>10\%$ . У таких випадках лікуванням повинні займатися хірурги.

У цей період клініцистів цікавить питання: які ще процеси можуть обтяжити перебіг панкреатиту? Очевидно, слід очікувати проявів із боку органів травлення та дихання, оскільки вони закладаються з одного мезенхімального мішка і тому пов'язані між собою морфологічними, біохімічними, імунологічними, ендокринними та нервовими шляхами. Так, при пневмонії, спричиненій вірусом COVID-19, імунний механізм, що веде до «цитокинового шторму», включає, окрім оксидативного стресу, реакцію «протеоліз-фібриноліз» (дуже важливу для перебігу ГП та рецидиву або загострення ХП, а також персистування хронічного запалення низької інтенсивності).

У результаті розвиваються склерозуючі процеси, що впливають і на функцію органів травлення та дихання (через формування хронічної системної запальної відповіді на пошкодження та фіброзу тканини цих органів, у якому важливу роль відіграє еластаза). Встановлено, що *панкреатична еластаза* обумовлює більшу деструкцію еластину в ідентичному проміжку часу, ніж *нейтрофільна* (функціонує в *бронхолегеневому апараті*). Підшлункова еластаза може перетравлювати різноманітні субстрати, тобто є досить агресивною для тканини ПЗ, впливаючи на активацію панкреатичних зірчастих клітин. Як наслідок, активізуються деструктивні процеси у структурі як бронхолегеневої системи, так і протеолітичного механізму (зокрема трипсинового) у тканині ПЗ, спрямованого на розплавлення її тканини, що сприяє утворенню кіст, флегмон унаслідок активного впливу трипсину, еластази, ентерокинази та інших серинових протеаз. Але, крім цього, дані процеси в подальшому формують фіброз у тканині ПЗ та недостатність екзо- та ендокринної функції ПЗ, що тягне за собою формування цукрового діабету та посилення зовнішньосекреторної недостатності ПЗ.

Після виписки зі стаціонару або лікування COVID-19 в амбулаторних умовах у хворих, які страждали на ХП раніше, ускладнення формуються тривало без вираженої клінічної картини (*і в цьому вся небезпека!*). З цього погляду небезпечним є

латентно перебігаючий ДВЗ-синдром, що має здатність переходити в хронічний (недарма при виписці під амбулаторне спостереження призначаються препарати з антитромботичною та антикоагулянтною дією не тільки як лікувальні, а й як профілактичні засоби). Для хронічного ДВЗ-синдрому характерна тривала гіперкоагуляція, рецидивуючі тромбози вен. Але інша небезпека криється у тому, що синдром може будь-якої миті перейти у тяжку гостру фазу з гіпокоагуляцією і геморагічним синдромом (наприклад, може виникнути геморагічний інсульт, кровотечі чи крововилив у місці ін'єкції).

Наступна небезпека полягає в загостренні хронічного ДВЗ-синдрому на тлі хронічного низькоінтенсивного системного запалення, що паралельно стимулює фіброзні, склеротичні процеси, прогресування зовнішньосекреторної та ендокринної недостатності ПЗ, різні серцево-судинні ускладнення. Клінічну картину можуть обтяжувати часто рецидивуючі пневмонії, що виникають унаслідок тромбозів дрібних гілок легеневої артерії, що призводить до хронічної легеневої гіпертензії та фіброзу легень, емфіземи, порушення функції зовнішнього дихання, гіпервентиляції та дихальної недостатності.

У пацієнтів з COVID-19 розвивається гіпоксемія, унаслідок чого порушується кровообіг, підвищується потреба тканин у кисні, зменшуються газообмін у легенях, показники гемоглобіну та формується тканинна гіпоксія (важливий компонент патогенезу багатьох захворювань). Розвиток клінічної симптоматики може статися і в постковідний період. Існує класифікація гіпоксій, яка включає гіпоксичну (екзогенну з етіології та патогенезу високогірних станів); гемінну (при зниженні кисневої ємності крові); дихальну (характерну для COVID-19); циркуляторну (при недостатності кровообігу), вона поділяється на клітинну, цитотоксичну. Отже, нестача кисню формує енергетичне голодування. Процес може розвиватися в такій послідовності: гіпоксія — ацидоз — блокада гліколізу — відсутність субстрату для окиснення — блокада окисних процесів — тканинна гіпоксія. При цьому основною мішенню в клітині будуть мітохондрії, у них проходять процеси деградації та порушується дихання клітини, регуляція енергетичного обміну, процеси сигналізації та диференціації, що негативно впливає на редокс-баланс та іонний гомеостаз, на трансмітер сигналу про гіпоксію (HIF). Це веде до порушення синтезу білків та інших протекторних механізмів, що провокує фіброзування легеневої тканини та тканин інших органів (зокрема, ПЗ). У таких випадках ефективними можуть бути субстрати циклу трикарбонових кислот (яблучна та янтарна кислоти, магній, Мексидол), нікотинамід, рибофлавін, цитохром С, убіхінон, фосфоліпіди, карнітин, Кардонат, натрію нуклеїнат, Ноотропіл, Серрата (мовіназа).

Наступною особливістю прогресування ХП у постковідному періоді може бути прогресування зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, що супроводжується больовим синдромом (у низці випадків) або диспептичним синдромом та дисбіозом (який може трактуватися як кишкова диспепсія, непереносимість

харчових продуктів або алергія). Клінічно дисбіоз характеризується 4 ступенями синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР) у тонкій кишці та дисбіозом товстої кишки (також 4 ступенями).

У такий період у хворих на ХП при трофологічному синдромі (що часто супроводжує перебіг COVID-19-інфекції) розвивається інтестинальний та ферментний дисбіоз тонкої кишки, що характеризується зниженням загальної кількості необхідної «корисної» мікробіоти та недостатністю ферментів, вітамінів А, Е, К, В<sub>12</sub>, фолієвої кислоти, мікроелементів (які поповнюються, зокрема, за рахунок діяльності мікробіоти), що зумовлює білково-енергетичну недостатність (БЕН), саркопенію, остеосаркопенію. Крім цього, мікробна колонізація дванадцятипалої кишки супроводжується ранньою декон'югацією жовчних кислот, порушенням нормального відтоку жовчі при дуоденальній гіпертензії, що характеризується процесом, який змінює емульгацію жирів і сприяє розвитку синдрому стеатореї (у таких випадках ефективна урсодезоксихолева кислота). Унаслідок дії бактеріальних токсинів посилюється метеоризм (іноді він торпідний до лікування).

СНБР за механізмом розвитку часто проявляється осмотичною та екскреторною діареєю, синдромом мальдигестії та мальабсорбції, а також недостатністю зовнішньосекреторної функції ПЗ. При цьому порушення гідролізу та всмоктування призводять до бродіння або гнильного процесу в кишечнику, появи симптомів інтоксикації або трофологічної недостатності в її загальному розумінні (БЕН), що є однією із причин саркопенії та остеосаркопенії. З погляду на патогенетичні моменти, значну роль у формуванні саркопенії відіграють системне запалення, трансформація мітохондрій, що впливають на посилення дегенеративних процесів у м'язах. При цьому постійно підвищена концентрація фактора некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ) сприяє прогресуванню запалення через активацію ядерного фактора каппа-В (NF- $\kappa$ B), що призводить до втрати м'язової маси. Унаслідок зниження активності цитохром С-оксидази, підвищення активності сукцинатдегідрогенази, збільшення відношення аденозинмонофосфату та аденозинтрифосфату (АМФ/АТФ) та активації оксидативного стресу активується катаболічний шлях, що призводить до атрофії м'язів. Цей шлях включає як посередники, пов'язані з автофагами, так і індуктори м'язового катаболізму (MuRF-1, атрогін), що призводять до деградації мітохондрій і білка для забезпечення альтернативних джерел енергії. Унаслідок цього знижується васкуляризація м'язів, їх живлення, формується (або прогресує) інсулінорезистентність, знижується синтез або прискорюється руйнування білка, виникає стан втрати фізичної активності.

При тяжких формах БЕН скорочується обсяг жирових відкладень у вісцеральних тканинах, порушується імунітет, зменшується функціональна активність органів, що за відсутності уважного ставлення до особливостей клінічного перебігу може призвести до поліорганної недостатності (тобто летального результату у 80% випадків). Тому при тяжкій формі БЕН необхідно госпіталізувати пацієнтів,

призначити їм контрольовану дієту, обов'язково скоригувати порушений водно-електролітний обмін та пролікувати кишкові інфекції (що є пріоритетним). Крім того, призначення антибіотиків та синбіотиків з метою профілактики клостридіозу та інших видів кишкових інфекцій, дисбіозу може бути ефективним.

У тяжких випадках перебігу ХП забезпечити надходження в організм макронутрієнтів можна не перорально, а парентерально (через зонд для штучного годування, через назогастральний зонд (звичайно)) або через гастростомічну трубку (ентеральне харчування). У разі наявності мальабсорбції тяжкого перебігу призначається парентеральне харчування. Щоб уникнути мікронутрієнтної недостатності, до настання одужання пацієнти повинні приймати мікронутрієнти у дозах, що приблизно вдвічі перевищують рекомендовані добові норми. При лікуванні цього стану можуть бути ускладнення, наприклад *синдром відновленого харчування* (поширене ускладнення). Воно включає перевантаження рідиною, дефіцит електролітів, гіперглікемію, аритмію і діарею.

Але не лише СНБР може погіршити перебіг ХП у постковідному періоді. При товстокишковому дисбіозі залежно від ступеня (наприклад, IV — ускладнений дисбіоз) відсутні біфідо- та лактобактерії або різко зменшується їх кількість, значною мірою активізуються патологічні штами кишкової палички, кандид, шигел. У таких випадках в результаті вираженого розбалансування всієї бактеріальної системи товстої кишки бактерії набувають плазмідної резистентності, що призводить до тяжкої ендотоксемії. Ендотоксемію посилює гнильний дисбіоз, що перебігає з утворенням аміаку, амінів, фенолів, які можуть спричинити позакишкові симптоми інтоксикаційного синдрому. Грибковий дисбіоз може ускладнюватися алергічними та медикаментозними реакціями внаслідок проведення протигрибкової терапії (що також ускладнює перебіг ХП у постковідному періоді).

У виникненні та прогресуванні дисбіозу (згідно з численними літературними джерелами) значення має вісь «кишечник — мозок», оскільки простежується зв'язок цих змін з концентрацією гастроінтестинальних гормонів. Дані гормони впливають на зміну харчової поведінки, що також залежить не тільки від діяльності вищих центрів ендокринної системи, але й від функціонування вищих нервових центрів. Порушення регуляції обумовлене також перенесеним COVID-19, який уражає структури мозку дрібновогнищевими інфарктами тканини, що у клінічній картині проявляється психосоматичними розладами. Значення у когнітивних порушеннях має також блокада рецепторів до адренкортикотропного гормону, дисфункція системи гамма-аміномаєльної кислоти.

Психосоматичні порушення характеризуються порушенням сну, когнітивними розладами, вегетативними дисфункціями, тривогою, панічними атаками, агресією, істерією, апатією. При цьому супутніми можуть бути тривалий субфебрилітет, кашель (виснажливий), задишка, міалгії, артралгії, мікротромбування, розвиток антифосфоліпідного синдрому у жінок. Вважається, що ефективними можуть бути препарати, що відновлюють ендотеліальну функцію,

активують синтез АТФ, відновлюють функцію нейромедіаторів (серед яких — мелатонін, магній, цинк, селен, вітаміни), використовуються адеметіонін, анксиолітики, препарати, що відновлюють функцію мікробіоти (пробіотики, синбіотики).

Небезпека персистуючого розвитку фібротизації полягає у формуванні такого грізного і не завжди вчасно діагностованого ускладнення, як рак ПЗ, оскільки немає чіткої симптоматики аж до пізніх стадій, коли з'являється абдомінальний больовий синдром, жовтяниця, гарячка, втрата апетиту, прогресуюча втрата маси тіла. Слід зазначити, що розвиток пухлинного процесу може маскуватися досить часто виникаючим синдромом БЕН, саркопенією, що супроводжують перебіг COVID-19 середньотяжкої та тяжкої форми, що складно і довго піддаються відновлювальним заходам.

З погляду на диференціальну діагностику пухлини важливо враховувати локалізацію болю. Так, при раку головки ПЗ біль локалізується в правому підбер'ї або епігастральній ділянці, а при раку тіла та хвоста — у лівому підбер'ї та надчеревній ділянці. Характерним симптомом при пухлинах, що обтурують головну панкреатичну протоку, за наявності ХП є нападаподібний, частіше розлитий біль, що іррадіює в міжлопаткову ділянку, хребет. Поряд з цим у низки хворих больовий синдром має давлячий характер, посилюється вночі при положенні на спині. При проростанні пухлини тіла ПЗ у сонячне сплетення біль нестерпний, зменшується у положенні з нахилом уперед, при натисканні на живіт. Описана симптоматика є підставою для інструментального обстеження та вирішення питання щодо подальшої тактики ведення хворого.

Для профілактики зазначених процесів (за відсутності БЕН) можна використовувати куркумін, метформін, ресвератрол (що набув поширення й у практиці лікування кардіологічних захворювань), реїн, похідні катехіну зеленого чаю.

Отже, ми охарактеризували деякі з можливих наслідків перенесеного COVID-19 у пацієнтів, які раніше страждали на ХП, як на стаціонарному, так і на амбулаторному етапі спостереження. Охарактеризовано патогенетичні механізми, що сприяють прогресуванню змін у морфологічній структурі ПЗ, легенів, кишечнику, а також у діяльності імунного та нервового механізму підтримки компенсаторного стану організму в цілому. При цьому акцентували увагу на ролі дисбіозу кишечнику. Так, у постковідному періоді може розвинути ферментний, гнильний або кандидозний дисбіоз, асоційований з порушенням толерантності імунної системи до інтестинальної мікробіоти, порушенням екосистеми кишки, збільшенням кількості потенційних патогенів, що активізують системне запалення (зокрема локальне в стінці кишки). Це значно ускладнює перебіг ХП, зокрема за рахунок БЕН та пльюригландулярної (надниркової) недостатності, ендотоксемії, що розвинулася також унаслідок порушення бар'єрної функції слизової оболонки кишечнику. При цьому посилюється проникність слизової оболонки, що додатково формує дисбіоз тонкої кишки, активацію ендотоксемії, *БЕН та поліорганну недостатність і призводить до розвитку вторинного*

імунодефіциту (що небезпечно для життя). Зі свого боку, вторинний імунодефіцит супроводжується пригніченням облігатної та прогресивним зростанням умовно-патогенної мікробіоти, розвитком дисбіозу

УДК 616.37-002.2-036.1-06-092  
doi: 10.33149/vkr.2022.02-03.06

## UA Хронічний панкреатит: про можливі особливості перебігу у постковідному періоді

**Т. М. Христин, Д. О. Гонцарюк**

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

**Ключові слова:** COVID-19, хронічний панкреатит, білково-енергетична недостатність, саркопенія, дисбіоз, рак підшлункової залози

Автори у даному повідомленні загострили увагу на можливих особливостях перебігу хронічного панкреатиту після перенесеної COVID-19-інфекції під час стаціонарного та амбулаторного спостереження.

Підкреслюється значення вільних кисневих радикалів та хронічної системної запальної реакції імунного генезу у подальшому прогресуванні оксидативного стресу, а отже, і хронічного панкреатиту. У постковідному періоді можуть виникнути такі ускладнення: паранкреатити, паранефрити, нориці, заочеревинна флегмона, плевральний випіт, ерозивний езофагіт, гастродуоденальні кровотечі, холангіт, портальна гіпертензія, гіповітаміноз, остеопороз. На амбулаторному етапі спостереження після інтенсивного лікування автори акцентують увагу на формуванні морфологічних, структурних та функціональних змін з боку самої підшлункової залози. Так, внаслідок розвитку хронічної системної запальної відповіді на пошкодження та фіброзу тканин органів, де значна роль належить еластазі, розвиваються склерозуючі процеси, що впливають і на функціональні можливості підшлункової залози. Одним із механізмів вважається агресивний вплив панкреатичної еластази на тканину підшлункової залози. Вона активує панкреатичні зірчасті клітини, сприяючи деструктивним процесам, утворенню кіст, флегмон внаслідок активної дії трипсину, еластази, ентерокинази та інших серинових протеаз. Увага акцентується на тому, що у прогресуванні захворювання значення набуває і гіпоксія, що погіршує зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози.

Автори звертають увагу і на необхідність уважного ставлення до симптоматики з боку інших органів і систем, особливо на симптоми синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання у його латентному та хронічному варіанті, до ознак розвитку хронічної ниркової або дихальної недостатності, де відповідну роль відіграє дисбіоз кишечника, особливо у формуванні ендотоксемії та порушенні в діяльності осі «кишечник – мозок». Наголошується на необхідності уважного ставлення до скарг, що вказують на зміни у фазах сну пацієнтів, на вегетативні дисфункції, розлади когнітивних процесів, виникнення тривоги, панічних атак, агресії, істерії, апатії. Загострюється увага на можли-

не лише з локалізацією у шлунку, тонкій та товстій кишці, а й у всій травній трубці і не тільки. Висвітлено питання диференціальної діагностики раку ПЗ, механізми формування саркопенії.

вості розвитку такого небезпечного захворювання, як рак підшлункової залози, у зв'язку з чим значення має онконастороженість при спостереженні пацієнтів на амбулаторному етапі (особливо за наявності трофологічного синдрому). Пропонується враховувати різноманітність ураження органів та систем, що визначає індивідуальний підхід до тактики і стратегії подальшого спостереження за пацієнтом.

УДК 616.37-002.2-036.1-06-092  
doi: 10.33149/vkr.2022.02-03.06

## RU Хронический панкреатит: о возможных особенностях течения в постковидном периоде

**Т. Н. Христин, Д. А. Гонцарюк**

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

**Ключевые слова:** COVID-19, хронический панкреатит, белково-энергетическая недостаточность, саркопения, дисбиоз, рак поджелудочной железы

Авторы в данном сообщении заострили внимание на возможных особенностях течения хронического панкреатита после перенесенной COVID-19-инфекции в период стационарного и амбулаторного наблюдения.

Подчеркивается значение свободных кислородных радикалов и хронической системной воспалительной реакции иммунного генеза в дальнейшем прогрессировании оксидативного стресса, а, следовательно, и хронического панкреатита. В постковидном периоде могут возникнуть следующие осложнения: паранкреатиты, паранефриты, свищи, забрюшинная флегмона, плевральные выпоты, эрозивный эзофагит, гастродуоденальные кровотечения, холангит, портальная гипертензия, гиповитаминоз, остеопороз. На амбулаторном этапе наблюдения после интенсивного лечения авторы акцентируют внимание на формировании морфологических, структурных и функциональных изменений со стороны самой поджелудочной железы. Так, вследствие развития хронического системного воспалительного ответа на повреждение и фиброза тканей органов, где значительная роль принадлежит эластазе, развиваются склерозирующие процессы, влияющие и на функциональные возможности поджелудочной железы. Одним из механизмов считается агрессивное воздействие панкреатической эластазы на ткань поджелудочной железы. Она активизирует панкреатические звездчатые клетки, способствуя деструктивным процессам, образованию кист, флегмон вследствие активного действия трипсина, эластазы, энтерокиназы и других сериновых протеаз. Внимание акцентируется на том, что в прогрессировании заболевания значение приобретает и гипоксия, ухудшающая внешнесекреторную функцию поджелудочной железы.

Авторы обращают внимание и на необходимость внимательного отношения к симптоматике со стороны других органов и систем, особенно на симптомы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания в его латентном и хроническом варианте, к признакам развития хронической почечной или дыхательной недостаточности, где соответствующую роль играет дисбиоз кишечника, особенно в формировании эндотоксемии и нарушении в деятельности оси «кишечник — мозг». Подчеркивается необходимость внимательного отношения к жалобам, указывающим на изменения в фазах сна пациентов, на вегетативные дисфункции, расстройства когнитивных процессов, возникновение тревоги, панических атак, агрессии, истерии, апатии. Заостряется внимание на возможности развития такого опасного заболевания, как рак поджелудочной железы, в связи с чем значение имеет онконастороженность при наблюдении пациентов на амбулаторном этапе (особенно при наличии трофологического синдрома). Предлагается учитывать многоликость поражения органов и систем, определяющую индивидуальный подход к тактике и стратегии дальнейшего наблюдения за пациентом.

## EN Chronic pancreatitis: possible features of post-COVID course

**T. M. Hristich, D. O. Hontsariuk**

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

**Key words:** COVID-19, chronic pancreatitis, protein-energy malnutrition, sarcopenia, dysbiosis, pancreatic cancer

The authors focused on the possible features of chronic pancreatitis course after COVID-19 during the inpatient and outpatient stages of observation.

The importance of free oxygen radicals and a chronic systemic inflammatory reaction of immune origin in the further progression of oxidative stress, and, consequently,

chronic pancreatitis, is emphasized. The following complications may occur in post-COVID period: parapancreatitis, paranephritis, fistulas, retroperitoneal phlegmon, pleural effusion, erosive esophagitis, gastroduodenal bleeding, cholangitis, portal hypertension, hypovitaminosis, and osteoporosis. The authors focus on the morphological, structural, and functional changes in the pancreas at the outpatient stage of observation after intensive treatment. Thus, sclerosing processes start and affect the pancreatic function because of chronic systemic inflammatory response to lesions and fibrosis of organ tissues, where elastase plays a significant role. The aggressive effect of pancreatic elastase on the pancreatic tissue is one of the mechanisms. It activates pancreatic stellate cells, contributing to destructive processes, formation of cysts and phlegmon due to the action of trypsin, elastase, enterokinase, and other serine proteases. Attention is drawn to the fact that hypoxia plays important role upon the progression of the disease, which worsens the exocrine pancreatic function.

The authors draw attention to the need for careful study of the symptoms in other organs and systems, especially manifestations of disseminated intravascular coagulation syndrome in its latent and chronic form, signs of chronic renal or respiratory failure, where intestinal dysbiosis affects the onset of endotoxemia and disruption of the gut–brain axis. The doctors should consider complaints indicating changes in the sleep phases of patients, autonomic dysfunctions, disorders of cognitive processes, anxiety, panic attacks, aggression, hysteria, and apathy. Attention should be paid to the possibility of such a dangerous disease as pancreatic cancer. Therefore, oncological alertness is crucial in observing patients at the outpatient stage (especially those with trophological syndrome). It is proposed to take into account the diversity of lesions in organs and systems, which determines an individual approach to tactics and strategies for further patient's management.

# Гіперпаратиреоз: панкреатит та інші гастроентерологічні прояви

**Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва**

Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

**Ключові слова:** гіперпаратиреоз, паратгормон, панкреатит, вапняні конкременти, гастродуоденальні виразки

У клініці внутрішніх хвороб нерідкі синдроми, «віддалені» від місця локалізації справжньої причини. Особливо це характерно для ендокринних захворювань, за яких залученими в патологічний процес виявляються різні органи і системи. Зупинимося на проблемі гіперпаратиреозу (ГПТ). Частота виявлення первинного ГПТ становить 25–50 на 10 000 населення.

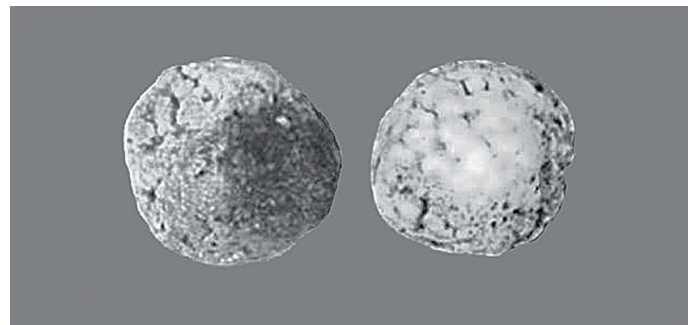
ГПТ – патологічний стан, обумовлений підвищенням надходженням у кров паратгормону (ПГ), що призводить до порушення нормального обміну кальцієм та неорганічного фосфору в організмі. Підвищення рівня ПГ у крові найчастіше спостерігається при гіперплазії парашитоподібних залоз, рідше є наслідком аденоми або раку цих органів (рис. 1). Загальна кількість парашитоподібних залоз та їх розташування не завжди однакові. Крім звичайної їх локалізації – по задній поверхні щитоподібної залози, вони можуть розташовуватися в паренхімі самої щитоподібної залози, у тканині вилочкової залози, середостінні, у глибоких тканинах шиї (клітковина, що оточує трахею, стравохід, сонні артерії, блукаючий та зворотний нерви) і навіть у плевральній та перикардальній порожнинах.

Підвищений рівень ПГ у крові призводить до «вимивання» кальцію з кісток, їх структура порушується,



**Рис. 1.** Аденома парашитоподібної залози (макропрепарат).

кістки стають пористими, ламкими. Якщо втрати кальцію компенсуються, то ГПТ може перебігати безсимптомно, без рентгенологічних проявів, що буває у третині випадків ГПТ. Надлишковий кальцій виводиться нирками, у яких часто утворюються вапняні конкременти. Відкладення солей кальцію відбувається також в інших органах: у печінці, жовчному міхурі (рис. 2), підшлунковій залозі (рис. 3), селезінці, серці, у стінці товстої кишки та шлунка, у легенях, стінках артерій, м'яких тканинах [6]. Залежно від переважного ураження розрізняють форми ГПТ: кісткову, ниркову, шлунково-кишкову (часто із



**Рис. 2.** Білі (вапняні) конкременти жовчного міхура при ГПТ.



**Рис. 3.** Комп'ютерна томограма: ГПТ із панкреолітазом та кальцифікатами паренхіми підшлункової залози (спостереження кафедри внутрішньої медицини Донецького національного медичного університету).

залученням жовчних шляхів та підшлункової залози), шкірну та змішану.

Негативний вплив надлишкового рівня кальцію у крові проявляється у вигляді утворення вапняних конкрементів і кальцифікатів у тканинах. Кальцій є важливим компонентом фізіологічного збудження секретуючих клітин (наприклад, ацинарних клітин підшлункової залози або секретуючих епітеліоцитів слизової оболонки шлунка). При дії холецистокініну, ацетилхоліну або бомбезину *in vitro* в нормі спостерігається дозозалежна реакція секреторних клітин у вигляді підвищення концентрації внутрішньоклітинного кальцію з наступним плато періоду збудження. Первинний пік концентрації кальцію забезпечується внутрішньоклітинним депо (ймовірно, за це відповідають спеціалізовані структури ендоплазматичного ретикулуму), тоді як наступне плато концентрації залежить від надходження кальцію ззовні клітини. Таким чином, при порушенні обміну кальцію на тлі ГПТ секретуюча паренхіма різних органів знаходиться в стані гіперфункції, що, зі свого боку, може призводити до розвитку патології відповідних органів, наприклад до виразки шлунка або дванадцятипалої кишки, до гострого або хронічного панкреатиту [6]. Це підтверджується також експериментальними та клінічними даними: при внутрішньовенних інфузіях розчинів солей кальцію здоровим добровольцям підвищується продукція кислоти у шлунку. У хворих із синдромом Золлінгера — Еллісона відзначається викид гастрину з гастрином, що індукується кальцієм, і навпаки, зменшення базальної продукції кислоти та рівня гастрину в крові після паратиреоїдектомії, що призводить до зниження концентрації кальцію в крові.

Зупинимося докладніше на пептичній виразці. Гастроуденальні виразки на тлі ГПТ належать до симптоматичних. Серед таких хворих переважають жінки, хоча пептична виразка, як основне захворювання, у чоловіків буває в 4 рази частіше.

Н. Rogers у 1946 р. вперше припустив наявність причинно-наслідкового зв'язку між ГПТ та виразкою шлунка або дванадцятипалої кишки [2]. Досі це питання залишається відкритим: одні дослідники переконані в ульцерогенному ефекті гіперпаратгормонемії, інші вважають зв'язок цих двох фактів випадковою асоціацією. За даними різних дослідників, формування гастроуденальних виразок спостерігається у 4,3–12,0% хворих з ГПТ. Така різниця даних може пояснюватися тим, що на гастроентерологічну симптоматику звертають увагу частіше тоді, коли вона з'являється раніше за кісткові зміни. Значно рідше виразка є єдиним проявом ГПТ.

Патогенез виразки при первинному ГПТ неоднозначний. Надлишок ПГ у крові призводить до посилення секреції пепсину та соляної кислоти та підвищення моторики шлунка. Але також передбачається безпосередній негативний вплив ПГ на слизову оболонку органа. Найчастіше виразка розвивається при дифузній гіперплазії паращитоподібних залоз і локалізується зазвичай у шлунку, рідше — у дванадцятипалій кишці. Менше ніж у чверті випадків виразка має подвійну локалізацію — і у шлунку, і у дванадцятипалій кишці.

Клінічна картина в більшості випадків типова: біль у надчеревній ділянці безпосередньо після їжі або відстрочений, пізній, голодний, нічний біль — залежно від рівня ураження. Також практично в усіх хворих спостерігається диспептичний синдром: печія, поганий апетит, нудота, інколи блювання, запор. Від моменту встановлення діагнозу первинного ГПТ до розвитку виразки в середньому проходить від 10 до 26 років. Перебіг пептичної виразки на фоні множинних аденом паращитоподібних залоз за наявності ГПТ відрізняється особливою тяжкістю (виражений больовий синдром, нудота, блювання), стійкістю до звичайних схем лікування (іноді навіть відзначається погіршення стану після призначення антацидів), частим розвитком ускладнень — шлунково-кишкових кровотеч, перфорацій.

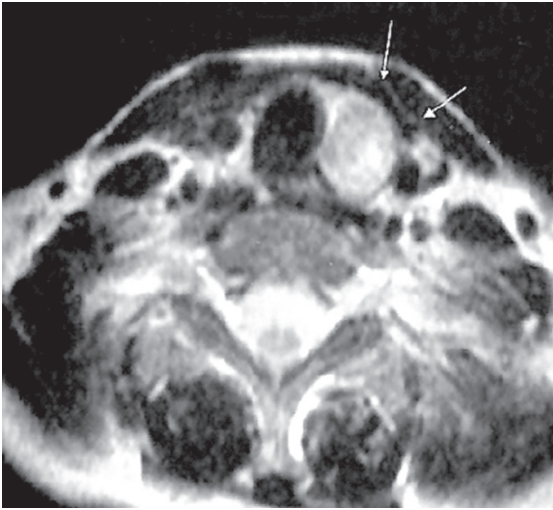
При підозрі на ГПТ, що проявляється гастроуденальними пептичними виразками, поряд зі стандартними методами виявлення виразок шлунка та дванадцятипалої кишки необхідно досліджувати рівні ПГ, кальцію, фосфору, лужної фосфатази у крові; визначити секреторну функцію шлунка; провести рентгенографію кісток для виявлення структурних змін, остеопорозу (рис. 4). Для встановлення локалізації пухлин паращитоподібних залоз засто-



**Рис. 4.** Рентгенографія кисті. Виражений остеопороз у хворого на ГПТ.

совують ультразвукове дослідження та комп'ютерну томографію. У випадку, якщо у пацієнта рівень загального кальцію в крові періодично підвищується або знаходиться в межах норми, досліджують фракції іонізованого кальцію. Іноді буває поєднання пептичної виразки та гіперкальціємії, не пов'язаної з ГПТ, а викликані надлишковим вживанням молока та молочних продуктів, а не гіперфункцією паращитоподібних залоз.

При пептичних виразках у хворих з первинним ГПТ лікування насамперед спрямоване на хірургічне видалення аденом або гіперпластично змінених паращитоподібних залоз (рис. 5). У низці випадків можна уникнути оперативного втручання шляхом призначення кальцитоніну та антисекреторних препаратів. Деякі автори пропонують зберігати видалені залози у замороженому вигляді для автотрансплантації у разі розвитку після операції стану гіпаратиреоїдизму. Іноді аденоми паращитоподібних залоз поєднуються з іншими ендокринними пухлинами, наприклад гастриномомою, що є причиною рецидивів виразки та розвитку небезпечних ускладнень. Якщо операція проведена успішно і не були пропущені інші ендокринні пухлини, то настає стійке рубцювання виразок.



**Рис. 5.** Магнітно-резонансна томографія шиї. Визначається округла пухлина розміром 2×2 см (показана стрілками) — аденома парацитоподібної залози.

Ще один гастроентерологічний прояв ГПТ — гострий чи хронічний панкреатит. Існує певний зв'язок між вираженістю гіперпаратгормонемії та ступенем морфологічного ушкодження підшлункової залози [8]. Доказом можуть бути, по-перше, дані про зв'язок ГПТ із стійкістю гіперамілаземії при хронічному панкреатиті; по-друге, залежність між ГПТ та порушенням екзокринної функції підшлункової залози у людей та тварин. Крім того, один із патогенетичних механізмів хронічного панкреатиту (утворення кальцієвих каменів у протоках підшлункової залози, кальцифікація її паренхіми) пов'язаний з паратиреоїдним дисбалансом та надлишком кальцію в панкреатичному секреті. Кальцій стимулює зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози, внутрішньоорганно активує трипсиноген, що призводить до виникнення вогнищ автолізу.

Асоціація ГПТ та гострого панкреатиту досі є спірним питанням. Різні також результати клінічних спостережень. Так, Т. R. Kelly [5] спостерігав 242 пацієнта з первинним ГПТ, серед яких тільки у 7 (2,9%) хворих був виявлений панкреатит. С. G. Mixer та ін. [7] вказують на більш високу частоту — 7–19%. С. W. Imrie [4] за 14 років обстежив 880 хворих, які надходили до клініки з гострим панкреатитом, із яких лише у 2 (0,23%) пацієнтів було виявлено ГПТ. Таким чином, зв'язок гіперкальціємії та гострого панкреатиту досі дискутується різними авторами, тоді як зв'язок гіперкальціємії та хронічного панкреатиту більш визначений.

За допомогою електронної мікроскопії уточнено структуру кальцинатів та кальцифікатів підшлункової залози при ГПТ: велика кількість кристалів карбонату кальцію, оточених губкоподібною масою із залишками зруйнованих клітин. Подібна структура підтверджує двофазну теорію утворення каменів підшлункової залози: спочатку в її протоках з'являються білкові пробки, потім на них відкладаються солі кальцію і щонайменше деякі інші солі. Біохімічні аналізи підтверджують тотожність білка пробки і білка, що міститься у складі панкреатичного каменю.

У соку підшлункової залози в нормі визначається попередник білка пробки — літостатин. Він відіграє роль агента, що пов'язує надлишок кальцію в перенасиченому його іонами панкреатичному соку. За іншими даними, літостатин виконує функцію інгібітора кристалізації солей кальцію. Таким чином, цей білок є компонентом системи, що запобігає утворенню каменів у протоках підшлункової залози. Але за певних умов (наприклад, передчасна активація трипсиногену в підшлунковій залозі) добре розчинні фракції літостатину S2–S5 перетворюються на практично нерозчинну фракцію S1, яка утворює центри преципітації солей кальцію, де і формуються панкреатичні камені [3].

Загальні діагностичні підходи подібні до вже розглянутих при описі асоціації первинного ГПТ та симптоматичних гастродуоденальних виразок (див. вище). Для визначення ступеня структурних змін підшлункової залози, кількості, локалізації та розмірів панкреатичних каменів застосовують трансабдомінальну сонографію, комп'ютерну томографію, ендоскопічну ретроградну холангіо-панкреатографію та ендоскопічне ультразвукове дослідження.

Основні засади лікування при ГПТ також розглянуті вище. Крім хірургічних методів застосовують кальцитонін, який знижує продукцію ферментів підшлункової залози шляхом зниження рівня кальцію в крові (пригнічує його вихід із кісток). Препарат не впливає на моторику харчового каналу, має анагетичний ефект. Призначають у дозі 5 МО/кг маси тіла внутрішньом'язово 2 рази на добу при хронічному панкреатиті або внутрішньовенно при гострому панкреатиті.

Спроби розчинення панкреатичних каменів пероральним застосуванням цитрату, який теоретично повинен знизити рН панкреатичного соку та трансформувати нерозчинні солі кальцію в розчинні, не дали відчутного клінічного результату.

При панкреолітазі застосовують сфінктеротомію з подальшою екстракцією каменів з вірсунгіанової протоки. Але це можливо тільки у випадку дуже близького розташування до дуоденального просвіту великого каменю головної протоки підшлункової залози. Поєднують екстракорпоральну ударно-хвильову літотрипсію з пероральним застосуванням цитрату для руйнування каменів і подальшого розчинення дрібних фрагментів, що залишилися. За даними різних авторів, результативність цього становить від 50 до 100%. При цьому серйозних ускладнень не відзначається, хоча у 10% випадків можливе загострення хронічного панкреатиту. За допомогою комбінованого лікування досягається швидке усунення болювого синдрому, але довгострокові результати не настільки задовільні: стабільне зменшення вираженості болювого синдрому відзначається тільки в 33–88% випадків [1].

Отже, терапевтичні методи повинні бути спрямовані не на елімінацію панкреатичних каменів як головну мету (як видно з результатів, це лише тимчасовий захід для усунення болю), а на усунення основної причини їх появи, тобто на корекцію ГПТ.

**Література:**

1. Губергриц Н. Б., Христинич Т. Н. Клиническая панкреатология. Донецк: Лебедь, 2000.
2. Пономарев А. А., Куликов Е. П. Необычные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Рязань: Узорочье, 2003.
3. Beger H. G., ed. The Pancreas. Oxford et al.: Blackwell Science Ltd., 1998. Vol. 1.
4. Bockus gastroenterology. Philadelphia et al.: W. B. Saunders Co, 1995. Vol. 4. P. 2815–3001.
5. Kelly T. R. Primary hyperparathyroidism: personal experience of 242 cases. *Am. J. Surg.* 1980. Vol. 140. P. 632–637.
6. Krzewicki J. Clinical study on magnesium and calcium level in the blood during the acute pancreatitis. *Magnes. Res.* 1998. Vol. 11, No 1. P. 19–23.
7. Mixer C. G., Keynes W. M., Cope O. Further experience with pancreatitis as a diagnostic clue to hyperparathyroidism. *N. Engl. J. Med.* 1962. Vol. 66. P. 265–272.
8. Neoptolemos J. P., Bhutani M. S. Fast facts: Diseases of the pancreas and biliary tract. Oxford: Health Press, 2006.

УДК 616.447-008.61 : [616.37-002 + 616.3]

doi: 10.33149/vkr.2022.02-03.07

## UA Гіперпаратиреоз: панкреатит та інші гастроентерологічні прояви

**Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва**

Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

**Ключові слова:** гіперпаратиреоз, паратгормон, панкреатит, вапняні конкременти, гастродуоденальні виразки

Гіперпаратиреоз (ГПТ) — патологічний стан, зумовлений підвищенням надходженням до крові паратгормону (ПГ), що призводить до порушення нормального обміну кальцію та неорганічного фосфору в організмі. Підвищення рівня ПГ у крові найчастіше спостерігається при гіперплазії парацинтоподібних залоз, рідше є наслідком аденоми або раку цих органів.

Підвищений рівень ПГ у крові призводить до «вимивання» кальцію з кісток, їх структура порушується, кістки стають пористими, ламкими. Якщо втрачає кальцію компенсуються, то ГПТ може перебігати безсимптомно, без рентгенологічних проявів, що трапляється у третині випадків ГПТ. Надлишковий кальцій виводиться нирками, у яких часто утворюються вапняні конкременти. Відкладення солей кальцію відбувається також в інших органах: у печінці, жовчному міхурі, підшлунковій залозі, селезінці, серці, у стінці товстої кишки та шлунку, у легенях, стінках артерій, м'яких тканинах. Залежно від переважного ураження розрізняють форми ГПТ: кісткову, ниркову, шлунково-кишкову (часто із залученням жовчних шляхів та підшлункової залози), шкірну та змішану.

Негативний вплив надлишкового рівня кальцію у крові проявляється у вигляді утворення вапняних конкрементів і кальцифікатів у тканинах. Кальцій є важливим компонентом фізіологічного збудження секретуючих клітин (наприклад, ацинарних клітин підшлункової залози або секретуючих епітеліоцитів слизової оболонки шлунка).

Патогенез виразки при первинному ГПТ неоднозначний. Надлишок ПГ у крові призводить до посилення секреції пепсину та соляної кислоти і підвищення моторики шлунка. Але також передбачається безпосередній негативний вплив ПГ на слизову оболонку органа. Найчастіше виразка розвивається при дифузній гіперплазії парацинтоподібних залоз і локалізується зазвичай у шлунку, рідше — у дванадцятипалій кишці. Менше ніж

у чверті випадків виразка має подвійну локалізацію — і у шлунку, і у дванадцятипалій кишці.

Ще один гастроентерологічний прояв ГПТ — гострий або хронічний панкреатит. Існує певний зв'язок між вираженістю гіперпаратгормонемії та ступенем морфологічного ушкодження підшлункової залози. Доказом можуть бути, по-перше, дані про зв'язок ГПТ із стійкістю гіперамілаземії при хронічному панкреатиті; по-друге, залежність між ГПТ та порушенням екзокринної функції підшлункової залози у людей і тварин. Крім того, один із патогенетичних механізмів хронічного панкреатиту (утворення кальцієвих каменів у протоках підшлункової залози, кальцифікація її паренхіми) пов'язаний з паратиреоїдним дисбалансом та надлишком кальцію у панкреатичному секреті. Кальцій стимулює зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози, внутрішньоорганно активує трипсиноген, що призводить до виникнення вогнищ автолізу.

За допомогою електронної мікроскопії уточнено структуру кальцинатів та кальцифікатів підшлункової залози при ГПТ: велика кількість кристалів карбонату кальцію, оточених губкоподібною масою із залишками зруйнованих клітин. Подібна структура підтверджує двофазну теорію утворення каменів підшлункової залози: спочатку в її протоках з'являються білкові пробки, потім на них відкладаються солі кальцію і принаймні деякі інші солі. Біохімічні аналізи підтверджують тотожність білка пробки і білка, що міститься у складі панкреатичних каменів. У соку підшлункової залози в нормі визначається попередник білка пробки — літостатин. Він відіграє роль агента, що пов'язує надлишок кальцію в перенасиченому його іонами панкреатичному соку. За іншими даними, літостатин виконує функцію інгібітора кристалізації солей кальцію. Таким чином, цей білок є компонентом системи, що запобігає утворенню каменів у протоках підшлункової залози.

Спроби розчинення панкреатичних каменів пероральним застосуванням цитрату, який теоретично повинен знизити рН панкреатичного соку та трансформувати нерозчинні солі кальцію у розчинні, не дали суттєвого клінічного результату.

При панкреолітазі застосовують сфінктеротомію з подальшою екстракцією каменів із вірсунгіанової протоки. Але це можливо тільки у випадку дуже близького розташування біля дуоденального просвіту великого каменю головної протоки підшлункової залози. Поєднують екстракорпоральну ударно-хвильову літотрипсію з пероральним застосуванням цитрату для руйнування каменів і подальшого розчинення дрібних фрагментів, що залишилися.

## RU Гиперпаратиреоз: панкреатит и другие гастроэнтерологические проявления

**Н. Б. Губергриц, Н. В. Беяева**

Многопрофильная клиника «Инто Сана», Одесса, Украина

**Ключевые слова:** гиперпаратиреоз, паратгормон, панкреатит, известковые конкременты, гастродуоденальные язвы

Гиперпаратиреоз (ГПТ) — патологическое состояние, обусловленное повышенным поступлением в кровь паратгормона (ПГ), что приводит к нарушению нормального обмена кальция и неорганического фосфора в организме. Повышение уровня ПГ в крови чаще всего наблюдается при гиперплазии паращитовидных желез, реже — является следствием аденомы или рака этих органов.

Повышенный уровень ПГ в крови приводит к «вымыванию» кальция из костей, их структура нарушается, кости становятся пористыми, ломкими. Если потери кальция компенсируются, то ГПТ может протекать бессимптомно, без рентгенологических проявлений, что встречается в трети случаев ГПТ. Избыточный кальций выводится почками, в которых часто образуются известковые конкременты. Отложение солей кальция происходит также в других органах: в печени, желчном пузыре, поджелудочной железе, селезенке, сердце, в стенке толстой кишки и желудка, легких, стенках артерий, мягких тканях. В зависимости от преимущественного поражения различают формы ГПТ: костную, почечную, желудочно-кишечную (часто с вовлечением желчных путей и поджелудочной железы), кожную и смешанную.

Негативное влияние избыточного уровня кальция в крови проявляется не только в виде образования известковых конкрементов и кальцификатов в тканях. Кальций является важным компонентом физиологического возбуждения секретирующих клеток (например, ацинарных клеток поджелудочной железы или секретирующих эпителиоцитов слизистой оболочки желудка). Патогенез язвообразования при первичном ГПТ неоднозначен. Избыток ПГ в крови приводит к усилению секреции пепсина и соляной кислоты и повышению моторики желудка. Но также предполагается непосредственное негативное влияние ПГ на слизистую оболочку органа. Чаще всего язва развивается при диффузной гиперплазии паращитовидных желез и локализуется обычно в желудке, реже — в двенадцатиперстной кишке. Менее чем в четверти случаев язва имеет двойную локализацию — и в желудке, и в двенадцатиперстной кишке.

Еще одно гастроэнтерологическое проявление ГПТ — острый или хронический панкреатит. Существует определенная связь между выраженностью гиперпаратиреоза и степенью морфологического повреждения поджелудочной железы. Доказательством могут служить, во-первых, данные о связи ГПТ со стойкостью гиперамилаземии при хроническом панкреатите;

во-вторых, зависимость между ГПТ и нарушением экзокринной функции поджелудочной железы у людей и животных. Кроме того, один из патогенетических механизмов хронического панкреатита (образование кальциевых камней в протоках поджелудочной железы, кальцификация ее паренхимы) связан с паратиреоидным дисбалансом и избытком кальция в панкреатическом секрете. Кальций стимулирует внешнесекреторную функцию поджелудочной железы, внутриорганно активирует трипсиноген, что приводит к возникновению очагов аутолиза.

С помощью электронной микроскопии уточнена структура кальцинатов и кальцификатов поджелудочной железы при ГПТ: большое количество кристаллов карбоната кальция, окруженных губкоподобной массой с остатками разрушенных клеток. Подобная структура подтверждает двухфазную теорию образования камней поджелудочной железы: вначале в ее протоках появляются белковые пробки, затем на них откладываются соли кальция и в меньшей мере — некоторые другие соли. Биохимические анализы подтверждают тождественность белка пробки и белка, содержащегося в составе панкреатических камней. В соке поджелудочной железы в норме определяется предшественник белка пробки — литостатин. Он играет роль агента, связывающего избыток кальция в перенасыщенном его ионами панкреатическом соке. По другим данным, литостатин выполняет функцию ингибитора кристаллизации солей кальция. Таким образом, этот белок является компонентом системы, предотвращающей образование камней в протоках поджелудочной железы.

Попытки растворения панкреатических камней пероральным применением цитрата, который теоретически должен понизить pH панкреатического сока и трансформировать нерастворимые соли кальция в растворимые, не дали ощутимого клинического результата.

При панкреолитиазе применяют сфинктеротомию с последующей экстракцией камней из вирсунгианова протока. Но это возможно только в случае очень близкого расположения к дуоденальному просвету крупного камня главного протока поджелудочной железы. Сочетают экстракорпоральную ударно-волновую литотрипсию с пероральным применением цитрата для разрушения камней и последующего растворения оставшихся мелких фрагментов.

## EN Hyperparathyroidism: pancreatitis and other gastrointestinal manifestations

**N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva**

“Into Sana” Multifield Clinic, Odessa, Ukraine

**Key words:** hyperparathyroidism, parathyroid hormone, pancreatitis, calcareous stones, gastroduodenal ulcers

Hyperparathyroidism (HPT) is a pathological condition caused by an increased inflow of parathyroid hormone (PH) into the bloodstream, which leads to disruption of the normal metabolism of calcium and inorganic phosphorus in the organism. An increase in the PH blood level is mostly observed in hyperplasia of the parathyroid

glands. It is less often a consequence of adenoma or cancer of these organs.

An increased PH blood level causes a “washout” of calcium from the bones and changes in their structure. The bones become porous and fragile. If calcium losses are compensated for, then HPT can be asymptomatic without radiographic manifestations, which occurs in a third of HPT cases. Excess calcium is excreted by the kidneys, which often have calcareous stones. Calcium salts are also deposited in other organs, such as the liver, gallbladder, pancreas, spleen, heart, walls of the colon and stomach, lungs, walls of arteries, and soft tissues. Depending on the primary lesion, HPT types are distinguished: bone, renal, gastrointestinal (often involving the biliary tract and pancreas), skin, and mixed.

The negative effect of excess calcium blood levels is manifested not only in the form of calcareous stones and calcifications in the tissues. Calcium is an important component of the physiological excitation of secreting cells (e.g., pancreatic acinar cells or secreting epithelial cells of the gastric mucosa).

Ulcer pathogenesis in primary HPT is ambiguous. PH excess in the blood causes an increase in the secretion of pepsin and hydrochloric acid and an increase in gastric motility. But it is also assumed that PH has a direct negative effect on the mucous membrane of the organ. Most often, an ulcer occurs in diffuse hyperplasia of the parathyroid glands and is usually localized in the stomach, less often in the duodenum. In less than a quarter of cases, the ulcer has a dual localization, both in the stomach and in the duodenum.

Another gastrointestinal manifestation of HPT is acute or chronic pancreatitis. There is a definite relationship between the severity of hyperparathyroid hormoneemia and the degree of morphological damage to the pancreas. The evidence proceeds from, firstly, the data on the relationship of HPT with the persistence of hyperamylase-

mia in chronic pancreatitis; and secondly, the relationship between HPT and impaired exocrine pancreatic function in humans and animals. In addition, one of the pathogenic mechanisms of chronic pancreatitis (calcium stones in the pancreatic ducts and calcification of its parenchyma) is associated with parathyroid imbalance and excess calcium in the pancreatic secret. Calcium stimulates the exocrine pancreatic function and activates trypsinogen intraorganically, which creates the autolysis foci.

The structure of the pancreatic calcifications in HPT was clarified by using electron microscopy: a large number of calcium carbonate crystals surrounded by a sponge-like mass with the remains of destroyed cells. Such a structure confirms the two-phase theory of the formation of pancreatic stones: first, protein “plugs” appear in the ducts, then calcium salts and, to a lesser extent, some other salts are deposited. Biochemical analysis confirms that the protein “plugs” and the protein contained in the composition of pancreatic stones are similar. The precursor of the “plug” protein, lithostatin, is normally detected in the pancreatic juice. It acts as an agent that binds excess calcium in the pancreatic juice oversaturated with its ions. According to other data, lithostatin acts as an inhibitor of the calcium salts' crystallization. Thus, this protein is a component of the system that prevents the formation of stones in the pancreatic ducts.

Attempts to dissolve pancreatic stones by oral administration of citrate, which theoretically should lower the pH of pancreatic juice and transform insoluble calcium salts into soluble ones, did not have an obvious clinical result. Sphincterotomy, followed by extraction of stones from the Wirsung duct, is used in pancreolithiasis. This is possible only in the case of a very close location of a large stone in the main pancreatic duct near the duodenal lumen. Extracorporeal shock wave lithotripsy with oral citrate is used to destroy stones and subsequently dissolve the remaining small fragments.

# Хронічний панкреатит: значення ураження жовчного міхура та жовчовивідних шляхів у його розвитку

**Т. М. Христич**

Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, Чернівці, Україна

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, хронічний холецистит, дисфункція жовчного міхура, дисфункція сфінктера Одді, жовчнокам'яна хвороба, дисбіоз

Патологія біліарного тракту є проблемою не тільки для гастроентерології, але й для всієї медицини. Притаманна їй різноманітність клінічної картини, тривалість перебігу, затяжні загострення зумовлюють часте звернення за медичною допомогою, особливо при калькульозному холециститі (жовчнокам'яній хворобі). Інтерес до проблеми можна пояснити поєднанням захворювань шлунка, дванадцятипалої кишки (ДПК), підшлункової залози (ПЗ), печінки [8].

Хронічний холецистит (ХХ) — це хронічне запальне захворювання стінки жовчного міхура, що супроводжується порушенням моторної, концентраційної функції та всмоктувальної здатності, зміною структури та властивостей жовчі (дисхолія) з частим залученням у процес жовчних судин (ангіохоліт) та проток (холангіт).

Серед причин, що спричиняють ХХ, є основні та додаткові. До основних відносять умовно-патогенну колібацилярну та кокову інфекцію, іноді інші мікробні фактори (протей, синьогнійна паличка), які проникають у жовчний міхур контактним (з кишечника), лімфогенним та гематогенним шляхом з будь-якого вогнища запалення в організмі (пародонтоз, хронічний тонзиліт, пієліт). Наприклад, при дисбактеріозі кишечника виникають умови для проникнення інфекції в жовчний міхур висхідним шляхом. Існує низхідний (гематогенний) шлях з великого кола кровообігу печінковою артерією або з кишечника ворітною веною. Інфекція зі шлунково-кишкового тракту може потрапити в жовчний міхур як загальною жовчною, так і міхуровою протокою (висхідне поширення інфекції). Вважається, що певну роль відіграють захворювання дуоденопанкреатичної зони, хронічний панкреатит (ХП) та спадкова обтяженість щодо ХХ.

Серед факторів, які є додатковими, на першому місці знаходяться дискінезії жовчовивідних шляхів з біліарним сладжем (БС), гіподинамія у поєднанні з нерегулярним прийомом їжі та незбалансованим харчуванням, панкреатичний рефлюкс, паразитарні захворювання (лямбліоз, опісторхоз, амебіаз,

аскаридоз), ендокринологічні порушення (дисменорея, прийом контрацептивів). Не можна ігнорувати роль порушення кровопостачання в стінці жовчного міхура, складу та властивостей самої жовчі, особливо у розвитку калькульозного холециститу, жовчнокам'яної хвороби. Запальний процес у жовчному міхурі значною мірою визначає ступінь змін рН жовчі, порушує колоїдний стан, що змінює склад жовчних кислот. Крім того, на думку Я. С. Циммермана (1992), при дискінезіях жовчного міхура (які супроводжують кожен випадок загострення ХХ) у його стінці формуються морфологічні зміни: спочатку в рецепторах нервових клітин та нейронах, потім у слизовій оболонці та м'язовому шарі жовчного міхура (тобто спостерігається картина нейрогенної дистрофії). Нейрогенні дистрофічні зміни, з одного боку, становлять основу для розвитку «асептичного запалення» імунного генезу, з іншого — відтворюють позитивні умови проникнення у стінку міхура інфекції та розвитку інфекційного (бактеріального) запалення [9]. Згідно з даними, які були отримані нами у хворих з алкогольним панкреатитом тривалістю 3 роки та більше, частіше спостерігався гіпокінетично-гіпертонічний тип дискінезії жовчного міхура без ознак ХХ. Особливістю при цьому були незначні зміни фізичних та хімічних властивостей жовчі. На увагу заслуговує той факт, що при алкогольному ХП тривалістю від 3 до 10 років у пацієнтів діагностували ХХ з превалюванням гіпокінетично-гіпертонічного типу, тоді як гіперкінетично-гіпертонічний тип дискінезії спостерігався значно рідше. У хворих з перебігом ХП більше ніж 10 років діагностувався ХП з гіпокінетично-гіпертонічним типом дискінезії жовчного міхура, що може свідчити про активність блукаючого нерва та нехोलінергічної неадренергічної нервової системи. Отже, характер дискінезій жовчного міхура, жовчовивідних шляхів при алкогольному панкреатиті найчастіше залежав від давності панкреатиту. Це дозволило нам припустити, що причиною хронічного некам'яного холециститу при алкогольному панкреатиті може бути сам ХП.

Розвитку ХХ сприяють нейроендокринні порушення, що призводять до змін моторики жовчного міхура, до застійних явищ у ньому. Значення також мають вегетативні дисфункції, які при розвитку запального процесу в органах гастродуоденобіліарної зони (ХП, коліт, гастрит, виразкова хвороба) посилюють рефлекторні впливи з боку органів черевної порожнини, викликаючи дисфункцію жовчовивідних шляхів, жовчного міхура і порушуючи принцип синергізму [9]. Мікробна флора при формуванні гіпотонії жовчного міхура сприяє розвитку та поступовому прогресуванню катарального запалення слизової оболонки жовчного міхура, переходу запалення на підслизовий та м'язовий шар, де можуть виникати інфільтрати (зокрема ліпідні) та деформуючі сполучнотканинні розростання. Гіперактивність симпатичної нервової системи сприяє розвитку гіпотонічної, а гіпертонус блукаючого нерва — гіпертонічної дискінезії жовчного міхура. Скорочення та викид умісту міхура відбувається завдяки участі діафрагмального нерва, черевного сплетення, нервових волокон задніх корінців спинномозкових нервів (VII–XII грудних сегментів), аурбахівського сплетення, що впливають на діяльність жовчного міхура, сфінктера Одді за панкреатичним типом.

Важливе уявлення про будову сфінктера. Він складається з низки м'язових структур, куди входить складний м'яз сосочка ДПК, власного сфінктера загальної жовчної протоки та власного сфінктера протоки ПЗ. Анатомічно сфінктер загальної жовчної протоки визначається завжди, а сфінктер устя головної протоки ПЗ — приблизно у 25% випадків. У ДПК обидві протоки відкриваються на верхівці великого дуоденального (фатерового) сосочка. Він знаходиться в середній або нижній третині низхідної частини ДПК на відстані 8–12 см від пілоричного замикача шлунка. В ампулі фатерового сосочка є клапанний апарат, він відіграє певну роль у блокуванні вмісту панкреатичного та кишкового рефлюксу у жовчні протоки (при його дисфункції). Ширина ампули дорівнює 2–4 мм, довжина — від 2–4 до 6–10 мм. Загальна жовчна та головна протока ПЗ відкриваються на великому дуоденальному сосочку ДПК і відіграють певну роль у перешкоджанні рефлюксу панкреатичного та кишкового вмісту в загальну жовчну та панкреатичну протоку. Отже, анатомічні та морфологічні особливості біліарно-панкреатичної та гастродуоденальної зони травного тракту при ХХ, особливо з дисфункціями сфінктера Одді, можуть бути причиною формування панкреатиту (гострого чи хронічного) [3].

Дисфункція сфінктера Одді має значення для клінічного перебігу захворювань органів панкреатобіліарної зони у зв'язку з тонічними та моторними порушеннями, що виникають. При гіпотонусі сфінктера Одді рефлюкс дуоденального вмісту в загальну жовчну та панкреатичну протоки обумовлює розвиток запального процесу в ПЗ та жовчному міхурі, жовчних шляхах. При гіпертонусі ускладнюється вихід жовчі та панкреатичного секрету в ДПК, підвищується тиск у загальній жовчній та панкреатичній протоках, що супроводжується наростанням больового синдрому,

який часто лікарі класифікують як симптом холецистопанкреатиту (оскільки важко спочатку диференціювати етіологічний фактор). Дискінезії відіграють важливу роль у регуляції не тільки тону, а й моторики ДПК, в інтестинальній регуляції холецистокініну-панкреозиміну і можуть бути як самостійними, так і супроводжувати холецистит та жовчнокам'яну хворобу. Вони діляться на гіпокінетичні (атонічні) при переважанні парасимпатичної нервової системи або гіперкінетичні (спастичні) — при переважанні тону симпатичної нервової системи. При першому типі виявляється збільшення жовчного міхура, уповільнення скорочувальної здатності, застій жовчі. При другому типі спостерігається прискорене скорочення жовчного міхура, зменшення кількості жовчі у ньому, виділення жовчі малими порціями. При обох типах дискінезій порушується робота сфінктерів жовчних проток, надходження жовчі до ДПК, що формує хронічний біліарний панкреатит (ХБП). При проведенні ультразвукового дослідження з використанням жовчогінного сніданку жовчний міхур скорочується на 40% при гіпотонічних порушеннях, а при гіпертонічних — на 60%. При біліарному типі дисфункції сфінктера Одді діагностується розширення діаметра холедоха, а при панкреатичному типі розширення панкреатичної протоки виявляється в головці та тілі ПЗ. Про такий тип дисфункції свідчать і дані ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії: збільшення часу випорожнення протоки ПЗ більше ніж на 9 хв у положенні хворого лежачи на спині, розширення панкреатичної протоки більше ніж на 6 мм, а в тілі — понад 5 мм (що може свідчити про можливість розвитку панкреатитів).

Дисфункція сфінктера Одді ділиться на біліарну (дисфункція сфінктера холедоха) та панкреатичну (дисфункція сфінктера панкреатичної протоки), що важливо для рішення щодо тактики надання медичної допомоги. У рекомендаціях Римського консенсусу IV вказується, що панкреатична дисфункція сфінктера Одді викликає біль та формування панкреатиту. Це зумовлено підвищенням панкреатичного тиску через пухлинні процеси, стенози великого дуоденального сосочка, камені проток, слизові пробки тощо. Слід зазначити, що при тривалому підвищенні тиску сфінктера рецидиви панкреатиту можуть виникати в 3,5 раза частіше.

Діагностичні критерії порушень сфінктера Одді, які наведені в цих рекомендаціях, включають наявність зареєстрованих повторних епізодів панкреатиту (типовий абдомінальний біль з підвищенням показників амілази або ліпази більше ніж 3 норми або доведений гострий панкреатит при відповідних дослідженнях); негативні дані при ендосонографічному дослідженні ПЗ; результати манометрії, що підкреслюють підвищення тиску (збільшення часу випорожнення протоки ПЗ на 9 хв у положенні хворого на спині); виключення іншої патології ПЗ.

У прогресуванні та посиленні клінічної картини ХХ значення має перихолецистит, хронічний холангіт, реактивний гепатит, вторинна панкреатична недостатність. Одним із тяжких ускладнень вважається гострий панкреатит, рубцеве звуження дистальних

відділів холедоха та сфінктера Одді в ділянці великого дуоденального сосочка (стенозуючий папіліт). Це призводить до формування внутрішньопроктової панкреатичної гіпертензії (хронічного обструктивного панкреатиту).

Серед органів гепатодуоденальної зони хронічний калькульозний холецистит впливає на функцію ПЗ. Низка авторів вважають, що ХХ є початковою (фізико-хімічною) стадією жовчнокам'яної хвороби через формування калькульозного холециститу [6].

Першою стадією жовчнокам'яної хвороби вважають розвиток БС, який виникає через перенасичення жовчі холестерином, порушення співвідношення компонентів жовчі, наявність глікопротеїну слизу, імуноглобулінів, іонізованого кальцію, білірубину, фосфоліпідів (полінуклеарів), аполіпропротеїнів А1, А2, лецитину, ацетилсаліцилової кислоти.

У 50% хворих з БС розвивається гострий панкреатит або ХП, при цьому найчастіше виявляється гіпотонус сфінктера Одді. Водночас зниження скорочувальної функції жовчного міхура при БС у більшості випадків є відносним і обумовлюється гіпертонусом сфінктера Одді або сфінктера міхурової протоки. Моторно-тонічні розлади з боку жовчного міхура та сфінктера Одді можуть сприяти розвитку запальних та застійних проявів, формуючи БС. У механізмі формування БС беруть участь 4 фактори: перенасичення жовчі холестерином, формування ядра кристалізації, порушення функції жовчного міхура та ентерогапатичної циркуляції жовчних кислот.

Сонографічно розрізняють три варіанти БС: 1 — мікролітіаз (це осад дрібних частинок (поодиноких, множинних), що зміщуються при зміні положення тіла і не дають акустичної тіні); 2 — «замаскоподібна» жовч (це ехонеоднорідна жовч з наявністю згустків різної щільності, які зміщуються і не дають акустичної тіні); 3 — поєднання «замаскоподібної» жовчі з мікролітами, які можуть бути як в основі згустку жовчі, так і у порожнині жовчного міхура.

Пропонуються можливі варіанти перебігу БС: спонтанне припинення, персистування та еволюція у жовчні камені. Відомо багато факторів, що сприяють утворенню каменів: формування холестеринових каменів при надмірній масі тіла, вік старше 40 років, жінки фертильного віку (через естрогенемію, підвищення вмісту холестерину в жовчі, зниження моторно-евакуаторної функції жовчного міхура), блондинки. Холецистолітіаз може реалізуватися через такі механізми, як печінкова гіперсекреція холестерину, підвищення евакуації жовчі, асептичне запалення (як імунна відповідь на ушкодження), порушення кінетики жовчного міхура. Класична теорія літогенезу заснована на порушенні ліпідного обміну, застої жовчі та формуванні запалення. Крім того, значення має зниження Р450, дисбаланс у системі ферментів ГМГ-КоА-редуктази та  $7\alpha$ -гідроксилази, що регулюють синтез холестерину та перетворення його на жовчні кислоти. Це призводить до порушення в процесах гідроксилювання, змін вмісту лізолецитину, муцину, таурохолату. Муцин жовчного міхура є одним із важливих компонентів БС та формування матриці жовчних холестеринових каменів.

Гіперсекреція муцину викликається арахідонатом лецитину, арахідоновою кислотою, простагландинами, які вважаються медіаторами асептичного запалення.

Жовчнокам'яна хвороба найчастіше перебігає безсимптомно, проте може виявлятися больовим синдромом з локалізацією у правому підбер'ї, епігастральній ділянці з іррадіацією у праве плече. Найчастіше біль має постійний тупий характер. Що стосується гендерних особливостей, то данські дослідники вказують, що біль у правому верхньому квадранті є симптомом для чоловіків, а больовий синдром, торпідний щодо лікування та такий, що провокується жирною їжею, характерний для жінок.

Згідно з результатами, отриманими нами, розвиток біліарного панкреатиту залежить від давності ХХ, жовчнокам'яної хвороби, локалізації конкрементів та найчастіше виникає у жінок. Але причинами розвитку біліарного панкреатиту можуть бути і аномалії жовчовивідних шляхів, патологія фатерового сосочка.

Дуоденостаз та дуоденальна гіпертензія відіграють важливу роль у розвитку ХБП через наявність дисфункції сфінктера Одді та формування дуоденобіліарнопанкреатичного рефлюксу. Крім того, його розвитку сприяють гепатити, стеатоз печінки, що формується через утворення патологічно зміненої жовчі, що містить велику кількість вільних радикалів, які при попаданні в панкреатичні протоки викликають преципітацію білків, утворення каменів у ПЗ і запалення паренхіми (іноді з розвитком ліпідного дистрес-синдрому, до складу якого, на думку деяких дослідників, входить неалкогольна жирова хвороба печінки, ПЗ). Неалкогольна жирова хвороба печінки та ПЗ є взаємопов'язаними захворюваннями внаслідок розвитку інсулінорезистентності, утворення тригліцеридів та холестерину, що інгібує функцію бета-клітин, формується зовнішньосекреторна недостатність ПЗ.

Морфологічна картина біліарного панкреатиту характеризується дегенеративними ураженнями паренхіми ПЗ, рівномірними розширеннями або стенозами головної панкреатичної протоки.

Механізм виникнення ХБП при жовчнокам'яній хворобі полягає у виникненні рефлюксу жовчі в панкреатичну протоку (через дисфункцію сфінктера Одді, обструкцію різної етіології, зокрема мікролітами), виникненні гіпертензії в головній протоці ПЗ. У результаті секрет виділяється в паренхіму ПЗ, активуються протеолітичні ферменти, продукти перекисного окиснення ліпідів та білків, що справляють агресивну дію та сприяють розвитку дегенеративно-деструктивних процесів. Саме ампулярний холедохолітіаз призводить до розвитку ХП у 25–65% випадків через папілярний стеноз [7]. До основних механізмів розвитку ХБП також відносять перехід інфекції з жовчовивідних проток у ПЗ по загальних лімфатичних шляхах, що виходять із запаленого жовчного міхура, біліарний рефлюкс у головну панкреатичну протоку, розвиток гіпертензії в протоках з наступним набряком у ПЗ.

Дистрофічні та запальні процеси жовчного міхура та жовчовивідних шляхів сприяють перебудові тканини ПЗ із розвитком фіброзу, що відбивається на

функціональному стані органа. Знижується обсяг секрету, дебіт ферментів та бікарбонатів, сприяючи швидкому наростанню недостатності зовнішньосекреторної функції ПЗ [1].

ХБП може сформуватися до холецистектомії, після неї та прогресувати після операції. У практиці гастроентеролога найчастіше спостерігається варіант постхолецистектомічного синдрому, що перебігає на кшталт дискінезії сфінктера Одді без анатомічного стенозу. Єдиної думки про характер функціонального стану сфінктера Одді після холецистектомії немає. На сучасному етапі превалює думка, що після операції розвивається гіпертонус сфінктера Одді, особливо у перший місяць після операції [5]. При цьому припиняється синтез гормону холецистокініну слизовою оболонкою жовчного міхура і створюються умови для гіпертонусу сфінктера, розширення поза- та внутрішньопечінкових жовчних проток. Але в деяких хворих можливе зниження тону сфінктера Одді, і тоді недостатньо концентрована жовч, незалежно від фази травлення, надходить у кишечник. Це може бути обумовлено переважанням дії інших гастроінтестинальних гормонів (секретину, мотиліну, соматостатину, панкреатичного поліпептиду, ентероглукагону). Формуванню функціональних порушень сфінктера також сприяють дизрегуляція моторики біліарної системи, перебудова вісцеро-вісцеральних зв'язків із підвищенням больової чутливості, порушення тону ДПК, спазм гладкої мускулатури стінок трубки шлунково-кишкового тракту. За відсутності жовчного міхура як своєрідний «насос» розвивається дуоденостаз, дуоденіт, що супроводжується дуоденальною дискінезією, гіпертензією, що обумовлює біліарно-панкреатичний рефлюкс [2].

Таким чином, ступінь та характер ураження ПЗ неоднозначні і залежать від запальних процесів у жовчному міхурі, його функціонального стану, дискінезії сфінктера Одді, жовчнокам'яної хвороби, постхолецистектомічного синдрому. Не можна виключити і залежність уражень ПЗ від стану ДПК (а саме дуоденостазу, деформації ДПК через стенотичні зміни у фатеровому сосочку) та давності цих порушень,

що дозволяє припустити наявність причинного зв'язку з прогресуванням ХП (зокрема біліарного). Підтвердженням такого зв'язку є атаки рецидивуючого ХП у третини пацієнтів із загостреннями цих супутніх хвороб травного тракту, що сприяє прогресуванню фіброзу ПЗ та розвитку зовнішньосекреторної (а в низці випадків і ендокринної) недостатності. Зауважимо, що жовчнокам'яна хвороба часто супроводжується холестерозом жовчного міхура, ураженням печінки та ПЗ у вигляді жирового гепатозу печінки та ПЗ, що сприяє розвитку зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, формуванню синдрому порушеного травлення. Жовчнокам'яна хвороба супроводжується значними змінами метаболічної функції печінки з підвищенням проникності мембран гепатоцитів, помірним холестазом печінки, дисліпідемією та зниженням білково-синтетичної функції печінки.

Вираженість недостатності зовнішньосекреторної функції ПЗ залежить від моторно-евакуаторної, секреторної та екскреторної функції жовчного міхура. Чим більше знижена скорочувальна функція міхура, тим менше жовчі виділяється у ДПК, що надалі сприяє дисбалансу у процесах травлення. Існує і така закономірність: чим більше виражений дисбіоз, тим менше активних ферментів ПЗ беруть участь у травленні. Ферментна недостатність може бути обумовлена як первинним, так і вторинним дефіцитом ферментів унаслідок інактивації жовчних кислот на фоні дисбалансу ферментного апарату мікробіоти травного тракту. Тобто мікробіота травного тракту бере участь у пригніченні активності ферментів ПЗ.

Оскільки ферментна недостатність ПЗ (як важлива причина формування та прогресування синдрому порушеного травлення при жовчнокам'яній хворобі) обумовлена первинним та вторинним дефіцитом ферментів, недостатністю жовчних кислот, кишковим дисбіозом, то профілактика, рання діагностика, лікування захворювань жовчного міхура та жовчовивідних шляхів (зокрема жовчнокам'яної хвороби) є протидією формуванню ХБП, його рецидивів, ускладнень, які можуть призвести до інвалідизації.

### Література:

1. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Актуальні питання формування хронічного біліарного панкреатиту. *Вестник клуба панкреатологов*. 2015. № 4 (29). С. 46–50.
2. Губергриц Н. Б., Лукашевич Г. М., Голубова О. А., Фоменко П. Г. Холецистэктомия и сфинктер Одди: как достигнуть консенсуса. *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 1 (69). С. 55–65.
3. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Клочков А. Е., Лукашевич Г. М., Рахметова В. С., Фоменко П. Г., Юрьева А. В., Ярошенко Л. А. Современные представления о функциональном панкреатическом расстройстве сфинктера Одди. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. № 1 (34). С. 30–35.
4. Жуков Б. Н., Быстров С. А. Постхолецистэктомический синдром как проявление липидного дистресс-синдрома. Патология органов пищеварения и ассоциированные с ней заболевания. Проблемные вопросы и пути решения. *Тезисы докладов XXXVII сессии ЦНИИ Гастроэнтерологии. XI съезд научного общества гастроэнтерологов России, 1–2 марта 2011 года*. Москва, 2011. С. 97–98.
5. Звягинцева Т. Д., Шаргород И. И. Постхолецистэктомический синдром: дисфункция сфинктера Одди. *Ліки України*. 2011. № 2. С. 100–106.
6. Сереброва С. Ю. Хронический панкреатит: современный подход к диагностике и лечению. *Рус. мед. журнал*. 2008. № 1. С. 30–35.
7. Степанов Ю. М., Заиченко Н. Г. Хронический панкреатит: біліарний механізм, чинники та перебіг. *Запорожский медицинский журнал*. 2012. № 1 (70). С. 46–50.
8. Христин Т. Н., Пишак В. П., Кендзерская Т. Б. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы. Черновцы: Медуниверситет, 2006. 279 с.
9. Христин Т. Н. Хронический холецистит как фактор, участвующий в развитии и прогрессировании хронического панкреатита. *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. 2013. № 14 (2). С. 382–390.

УДК 616.37-002.2-06:616.361/.366]-036.1-07-092  
doi: 10.33149/vkr.2022.02-03.08

## UA Хронічний панкреатит: значення ураження жовчного міхура та жовчовивідних шляхів у його розвитку

**Т. М. Христич**

Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, Чернівці, Україна

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, хронічний холецистит, дисфункція жовчного міхура, дисфункція сфінктера Одді, жовчнокам'яна хвороба, дисбіоз

У статті наголошується на значенні захворювань біліарної системи у розвитку панкреатиту. Однією з причин є хронічний холецистит, до якого призводять дискінезії жовчовивідних шляхів з біліарним сладжем, панкреатичний рефлюкс, порушення кровопостачання у стінці жовчного міхура, склад та властивості жовчі, особливо у розвитку калькульозного холециститу, жовчнокам'яної хвороби. Розкривається значення дисфункції сфінктера Одді у розвитку як хронічного холециститу, так і біліарного панкреатиту, роль дисбактеріозу кишечника. Чим більше виражений дисбіоз, тим менше активних ферментів підшлункової залози беруть участь у травленні поряд з інактивацією жовчних кислот на тлі дисбалансу ферментного апарату мікробиоти травного тракту. Підкреслюється значення гіпокінетично-гіпертонічного типу дискінезії у розвитку хронічного панкреатиту. Проводиться диференціальна діагностика згідно з рекомендаціями Римського консенсусу IV. Звертається увага на роль біліарного сладжу у розвитку калькульозного холециститу, жовчнокам'яної хвороби та біліарного панкреатиту, на значення рефлюксу жовчі в панкреатичну протоку, гіпертензії з подальшим розривом дрібних проток, активацією протеолітичних ферментів, продуктів перекисного окиснення. До основного механізму розвитку хронічного біліарного панкреатиту також відносять перехід інфекції з жовчовивідних проток у підшлункову залозу по загальних лімфатичних шляхах, стеатоз печінки, гепатити. Указано, що хронічний біліарний панкреатит може супроводжувати постхолецистектомічний синдром або сформувався перед холецистектомією та прогресувати після операції. Розглядається роль кількох механізмів, зокрема дизрегуляції гастроінтестинальних гормонів (секретину, мотиліну, соматостатину, панкреатичного поліпептиду, ентероглюкагону).

Отже, у розвитку хронічного панкреатиту (зокрема біліарного) беруть участь дисфункції жовчного міхура та сфінктера Одді, хронічний некам'яний та калькульозний холецистит, жовчнокам'яна хвороба, дисбіоз кишечника. Профілактичні заходи, рання діагностика, лікування захворювань жовчного міхура та жовчовивідних шляхів (зокрема жовчнокам'яної хвороби), кишкового дисбіозу є профілактикою формування хронічного біліарного панкреатиту, його рецидивів, ускладнень, які можуть призвести до інвалідизації.

УДК 616.37-002.2-06:616.361/.366]-036.1-07-092  
doi: 10.33149/vkr.2022.02-03.08

## RU Хронический панкреатит: значение поражения желчного пузыря и желчевыводящих путей в его развитии

**Т. Н. Христич**

Черновицкий национальный университет имени Юрия Федьковича, Черновцы, Украина

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, хронический холецистит, дисфункция желчного пузыря, дисфункция сфинктера Одди, желчнокаменная болезнь, дисбиоз

В статье подчеркивается значение заболеваний билиарной системы в развитии панкреатита. Одной из причин является хронический холецистит, к которому приводят дискинезии желчевыводящих путей с билиарным сладжем, панкреатический рефлюкс, нарушение кровоснабжения в стенке желчного пузыря, состав и свойства желчи, особенно в развитии калькулезного холецистита, желчнокаменной болезни. Раскрывается значение дисфункции сфинктера Одди в развитии как хронического холецистита, так и билиарного панкреатита, роль дисбактериоза кишечника. Чем более выражен дисбиоз, тем меньше активных ферментов поджелудочной железы участвуют в пищеварении наряду с инактивацией желчных кислот на фоне дисбаланса ферментного аппарата микробиоты пищеварительного тракта. Подчеркивается значение гипокINETИЧЕСКИ-ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО типа дискинезии в развитии хронического панкреатита. Проводится дифференциальная диагностика согласно рекомендациям Римского консенсуса IV. Обращается внимание на роль билиарного сладжа в развитии калькулезного холецистита, желчнокаменной болезни и билиарного панкреатита, на значение рефлюкса желчи в панкреатический проток, гипертензии в нем с последующим разрывом мелких протоков, активацией протеолитических ферментов, продуктов перекисного окисления липидов и белков. К основному механизму развития хронического билиарного панкреатита также относят переход инфекции из желчевыводящих протоков в поджелудочную железу по общим лимфатическим путям, стеатоз печени, гепатиты. Указано, что хронический билиарный панкреатит может сопровождать постхолецистэктомический синдром или сформироваться перед холецистэктомией и прогрессировать после операции. Рассматривается роль нескольких механизмов, в том числе дисрегуляции гастроинтестинальных гормонов (секретина, мотилина, соматостатина, панкреатического полипептида, энтероглюкагона). Следовательно, в развитии хронического панкреатита (в том числе билиарного) участвуют дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди, хронический некаменный и калькулезный холецистит, желчнокаменная болезнь, дисбиоз кишечника. Профилактические мероприятия, ранняя диагностика, лечение заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей (в том числе желчнокаменной болезни), кишечного дисбиоза являются профилактикой формирования хронического билиарного панкреатита, его рецидивов, осложнений, которые могут привести к инвалидизации.

**EN Chronic pancreatitis: the significance of gallbladder and biliary tract lesions in its onset****T. M. Khristich**

Yuriy Fedkovych National University, Chernivtsi, Ukraine

**Key words:** chronic pancreatitis, chronic cholecystitis, gallbladder dysfunction, sphincter of Oddi dysfunction, cholelithiasis, dysbiosis

The article emphasizes the significance of diseases of the biliary system in the onset of pancreatitis. One of the reasons is chronic cholecystitis, which is caused by biliary dyskinesia with biliary sludge, pancreatic reflux, impaired blood supply in the gallbladder wall, composition and properties of bile, especially in calculous cholecystitis, cholelithiasis. The significance of sphincter of Oddi dysfunction in both chronic cholecystitis and biliary pancreatitis, the role of intestinal dysbacteriosis is revealed. The more evident dysbiosis, the less active pancreatic enzymes are involved in digestion along with inactivation of bile acids against the background of imbalance in the enzyme apparatus of the digestive tract microbiota. The importance of hypokinetic-hypertonic type of dyskinesia in the onset of chronic pancreatitis is emphasized. Differential diagnosis is carried out ac-

ording to the recommendations of the Rome Consensus IV. Attention is drawn to the role of biliary sludge in the start of calculous cholecystitis, cholelithiasis and biliary pancreatitis, to the significance of bile reflux into the pancreatic duct, hypertension with subsequent rupture of small ducts, activation of proteolytic enzymes, products of lipid and protein peroxidation. The main mechanism for the onset of chronic biliary pancreatitis includes the transfer of infection from the bile ducts to the pancreas via common lymphatic tract, liver steatosis, and hepatitis. It is indicated that chronic biliary pancreatitis may accompany postcholecystectomy syndrome or occur before cholecystectomy and progress after surgery. The role of several mechanisms is considered, including dysregulation of gastrointestinal hormones (secretin, motilin, somatostatin, pancreatic polypeptide, enteroglucagon).

Consequently, dysfunctions of the gallbladder and sphincter of Oddi, chronic non-calculous and calculous cholecystitis, cholelithiasis, and intestinal dysbiosis are involved in the onset of chronic pancreatitis (including biliary pancreatitis). Preventive measures, early diagnosis, treatment of diseases of the gallbladder and biliary tract (including gallstone disease), intestinal dysbiosis prevent chronic biliary pancreatitis, its relapses, complications that may cause disability.

# Зміни у диспансерному спостереженні за пацієнтами високого ризику раку підшлункової залози, пов'язані з COVID-19

**B. W. Katona<sup>1</sup>, N. Mahmud<sup>1</sup>, M. Dbouk<sup>2</sup>, N. Ahmad<sup>1</sup>, A. Chhoda<sup>3</sup>, B. Dudley<sup>4</sup>, U. Hayat<sup>5</sup>, R. S. Kwon<sup>6</sup>, L. S. Lee<sup>7</sup>, A. K. Rustgi<sup>8</sup>, C. Ukaegbu<sup>9</sup>, L. Vasquez<sup>8</sup>, S. Volk<sup>6</sup>, R. E. Brand<sup>4</sup>, M. I. Canto<sup>2</sup>, A. Chak<sup>5</sup>, J. J. Farrell<sup>3</sup>, F. Kastrinos<sup>8</sup>, E. M. Stoffel<sup>6</sup>, S. Syngal<sup>7,9</sup>, M. Goggins<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, USA

<sup>2</sup>The Sol Goldman Pancreatic Cancer Research Center, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA

<sup>3</sup>Section of Digestive Disease, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA

<sup>4</sup>Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

<sup>5</sup>Division of Gastroenterology and Liver Disease, University Hospitals Cleveland Medical Center, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio, USA

<sup>6</sup>Division of Gastroenterology, University of Michigan Rogel Cancer Center, Ann Arbor, Michigan, USA

<sup>7</sup>Harvard Medical School, Brigham & Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

<sup>8</sup>Herbert Irving Comprehensive Cancer Center, Division of Digestive and Liver Diseases, Department of Medicine, Vagelos College of Physicians and Surgeons, Columbia University Irving Medical Center, New York, USA

<sup>9</sup>Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts, USA

Стаття опублікована у журналі *Pancreatology*. 2021. Vol. 21. P. 1048–1051.

**Ключові слова:** COVID-19, ЕУЗД, рак підшлункової залози, диспансерне спостереження, зміни графіка спостереження

## Вступ

Пандемія COVID-19 призвела до безпрецедентних збоїв у наданні медичної допомоги в усьому світі, включаючи скринінг раку [1, 12]. Значні зміни у скринінгу раку через пандемію збільшують кількість діагнозів раку на пізніх стадіях [6, 13, 14], смертність від раку [9], а також збільшують збої у скринінгу та профілактиці раку [3]. Найбільше значення затримка скринінгу може мати для осіб з підвищеним ризиком раку [11], зокрема з підвищеним ризиком протокової аденокарциноми підшлункової залози (ПАКПЗ) через наявність сімейного анамнезу ПАКПЗ та/або певної генетичної схильності. Нещодавні керівництва рекомендують розглянути питання про щорічне обстеження осіб високого ризику щодо ПАКПЗ [5, 7], причому ранні дослідження показали, що скринінг ПАКПЗ підвищує можливість резекції та загальну виживаність пацієнтів з ПАКПЗ, виявлених при скринінгу [2, 15].

Як і раніше, залишається незрозумілим, як затримки, пов'язані з пандемією COVID-19, впливають на пацієнтів високого ризику ПАКПЗ. У зв'язку з цим у цьому проспективному багатоцентровому дослідженні скринінгу раку підшлункової залози (ПЗ) (CAPS5) ми розглядаємо збої у скринінгу ПАКПЗ, пов'язані з пандемією, що включають вплив зміни графіка спостереження, фактори, пов'язані із затримкою скринінгу, та вплив відкладеного спостереження на клінічні результати.

## Методи

Дослідження CAPS5 (NCT02000089) — це проспективне багатоцентрове дослідження скринінгу осіб високого ризику ПАКПЗ, яке було схвалено Johns Hopkins Institutional Review Board із затвердженням для кожного центру з боку кожної установи. Набір учасників для CAPS5 розпочався у 2014 році, включалися особи з підвищеним ризиком ПАКПЗ, пов'язаним із генетичними та/або сімейними факторами ризику. Зареєстровані учасники щорічно проходять ендоскопічне УЗД (ЕУЗД), магнітно-резонансну томографію (МРТ) або комп'ютерну томографію (КТ) для скринінгу раку ПЗ. Ми визначили всіх зареєстрованих учасників CAPS5, яким було заплановано ЕУЗД під час тимчасового зупинення роботи на початку пандемії COVID-19. Цей період тимчасового зупинення роботи був індивідуальним для установ з урахуванням відмінностей у місцевих обмеженнях та включав період часу від початкового введення обмежень щодо проведення досліджень під час розпаду пандемії COVID-19 навесні 2020 року до скасування наказів із відновленням звичайного скринінгу шляхом ЕУЗД (табл. 1). Усі учасники CAPS5 (медичні заклади) спробували змінити графік скринінгу осіб, у яких скринінгові ЕУЗД були скасовані через пандемію. Для цілі даного дослідження особи, які перебувають під активним наглядом, були визначені як зареєстровані учасники CAPS5, які перебували на

диспансерному спостереженні за станом ПЗ (ЕУЗД, МРТ або КТ) протягом 2 років від початку пандемії, плюс ті, у яких первинний скринінг був запланований у період тимчасового зупинення роботи на час пандемії. Дані були зібрані до 1 грудня 2020 року. Описові статистичні дані були подані у вигляді медіан та міжквартильних інтервалів (IQR) або у відсотках. Ми порівнювали характеристики учасників, яким було перенесено скринінг ПАКПЗ після скасування ЕУЗД, та тих, яким ЕУЗД не було виконано. Порівнювалися безперервні та категоріальні змінні з використанням суми рангів Wilcoxon та точних критеріїв Fisher відповідно. Дані за шкалою Likert були візуалізовані з використанням гістограм з накопиченням, стратифікованих за статусом зміни графіка, їх порівнювали з використанням критерію суми рангів Wilcoxon.

### Результати

Серед 693 учасників CAPS5 високого ризику, які активно проходять скринінг з приводу ПАКПЗ, у 108 (16%) було заплановано проведення ЕУЗД під час тимчасового зупинення роботи, пов'язаного з пандемією COVID-19, що тривало в середньому 78 днів (табл. 1). У зв'язку з обмеженнями проведення процедур у центрах, 105 (97%) з цих процедур було скасовано, тоді як 3 (3%) було виконано відповідно до графіка. Зі 105 учасників, яким було скасовано ЕУЗД, 87 (83%) пацієнтам ЕУЗД (n=73; 84%) або МРТ (n=14; 16%) було перенесено приблизно на 6-місячний період спостереження. Середній час між скасуванням ЕУЗД та повторним ЕУЗД/МРТ становив 4,1 місяця (IQR 2,3, 5,7 місяця). У жодного пацієнта при повторному плануванні ЕУЗД/МРТ не було діагностовано ПАКПЗ, і ні у кого не було виявлено ураження ПЗ високого ризику в подальшому інтервалі часу. 18 (17%) пацієнтам скринінг не був перенесений протягом періоду спостереження.

Перенесення дати скринінгу було більш імовірним у людей, які мали рак в анамнезі, порівняно з

відсутністю раку в анамнезі (93% (39 із 42) порівняно з 76% (48 із 63), p=0,034, табл. 2). Інші характеристики пацієнтів з перенесенням скринінгу і без нього, включаючи вік, расу/походження, куріння/зловживання алкоголем, сімейний анамнез ПАКПЗ, групу високого ризику, чи було скасоване ЕУЗД першим скринінговим ЕУЗД учасника, чи була патологія ПЗ виявлена на попередньому контрольному обстеженні, кількість попередніх скринінгових оглядів і час спостереження, істотно не відрізнялися між групами. Дані опитувальника про вихідний рівень занепокоєння з приводу ризику раку мали 77 (73%) осіб, яким було скасовано процедури: 64 особи, яким було проведено повторне ЕУЗД/МРТ, і 13 – без них. Не спостерігалось суттєвих відмінностей у відповідях між учасниками з перенесеними та не перенесеними датами обстеження (кожен p>0,05) (рис. 1).

### Обговорення

Затримки при скринінгу раку, пов'язані з пандемією COVID-19, поширені, і пацієнти з високим ризиком ПАКПЗ не є винятком. Наше дослідження демонструє значні зміни при скринінгу ПАКПЗ, пов'язані з пандемією COVID-19, у нашій мультицентровій когорті хворих високого ризику, при цьому 97% скринінгових ЕУЗД, запланованих у період тимчасового зупинення роботи через пандемію, було скасовано. У той час, як для більшості цих учасників (83%) скринінгове ЕУЗД або МРТ було перенесено на період 6 місяців після відновлення роботи, варто зазначити, що в 1 з 6 учасників перенесене ЕУЗД або МРТ ще не було проведено.

Ми виявили, що особи, яким було повторно заплановано ЕУЗД/МРТ, найбільш імовірно мали рак в анамнезі. Це узгоджується з даними, що демонструють підвищену прихильність до скринінгу серед тих, хто вижив після раку [4]. Незважаючи на те, що необхідно зробити додаткові кроки, щоб переконатися, що всім особам з високим ризиком ПАКПЗ

**Таблиця 1.** Стандартні інтервали припинення скринінгового ЕУЗД для конкретних установ у зв'язку з пандемією COVID-19

Заклад	Місто, штат	Дата* початку обмежень досліджень	Дата* поновлення рутинного спостереження ЕУЗД	Тривалість тимчасового зупинення через пандемію (дні)
Case Western Reserve University	Cleveland, Ohio	03.03	05.05	63
Columbia University	New York City	19.03	22.06	95
Dana Farber Cancer Institute/ Brigham and Women's Hospital	Boston, Massachusetts	16.03	25.05	70
Johns Hopkins University	Baltimore, Maryland	16.03	01.06	77
University of Michigan	Ann Arbor, Michigan	14.03	01.06	79
University of Pennsylvania	Philadelphia, Pennsylvania	16.03	04.06	80
University of Pittsburgh	Pittsburgh, Pennsylvania	23.03	11.05	49
Yale University	New Haven, Connecticut	16.03	17.06	93

\*Усі дати в 2020 році.

**Таблиця 2.** Характеристики учасників залежно від статусу зміни графіка

Фактор	Без зміни графіка (N=18)	Зі зміною графіка (N=87)	p
<b>Медіана віку (IQR)</b>	63,5 (58, 71)	60 (55, 68)	0,16
<b>Стать</b>			
Жіноча	10 (56%)	52 (60%)	0,80
Чоловіча	8 (44%)	35 (40%)	
<b>Раса</b>			
Європеоїдна	17 (94%)	80 (92%)	0,12
Афроамериканська	0 (0%)	7 (8%)	
Азіатська	1 (6%)	0 (0%)	
<b>Статус куріння</b>			
Курить у даний час	2 (11%)	4 (5%)	0,28
Кинув курити	3 (17%)	27 (31%)	
Ніколи не курив	13 (72%)	56 (64%)	
<b>Зловживання алкоголем</b>			
Зловживає у даний час	4 (22%)	37 (43%)	0,20
Кинув	2 (11%)	13 (15%)	
Ніколи не зловживав	12 (67%)	37 (43%)	
<b>Анамнез раку</b>			
Ні	15 (83%)	48 (55%)	0,034
Так	3 (17%)	39 (45%)	
<b>Єврейське походження</b>			
Ні	11 (61%)	67 (77%)	0,23
Так	7 (39%)	20 (23%)	
<b>Сімейний анамнез ПАКПЗ</b>			
0-1	2 (11%)	28 (32%)	0,19
2	10 (56%)	35 (40%)	
3+	6 (33%)	24 (28%)	
<b>Група високого ризику</b>			
Сімейний анамнез ПАКПЗ без відомого варіанта гена, що викликає захворювання	12 (67%)	42 (48%)	0,40
З варіантом гена, що викликає захворювання (ATM, BRCA1, BRCA2, PALB2, або гени синдрому Ліпча), із сімейним анамнезом ПАКПЗ CDKN2A	6 (33%)	34 (39%)	
Інше	0 (0%)	9 (10%)	

<b>Перше скринінгове ЕУЗД</b>	2 (11%)	18 (21%)	0,35
<b>Аномалії ПЗ при попередньому контрольному обстеженні</b>	6 (33%)	21 (24%)	0,75
<b>Кількість попередніх контрольних обстежень, медіана (IQR)</b>	2,5 (2, 4)	2 (1,4)	0,46
<b>Час спостереження (місяці), медіана (IQR)</b>	28,9 (12,3, 46,8)	22,8 (10,0, 45,4)	0,42

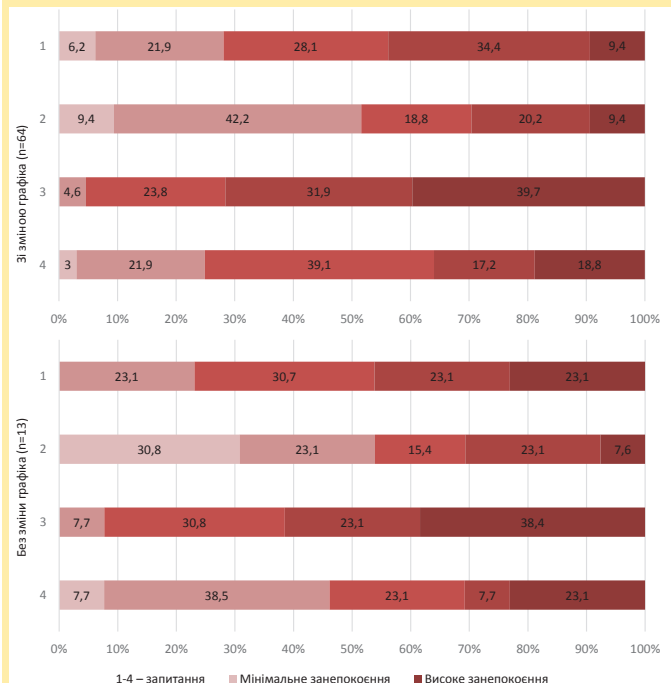
**А**

**Запитання 1:** Наскільки Ви стурбовані тим, що у Вас може розвинутися рак ПЗ?

**Запитання 2:** Наскільки Ви стурбовані тим, що у Вас може розвинутися інший тип раку?

**Запитання 3:** Порівняно з більшістю людей Вашого віку, статі та раси, як Ви думаете, які Ваші шанси захворіти на рак ПЗ протягом життя?

**Запитання 4:** Порівняно з більшістю інших людей Вашого віку, статі та раси, як Ви думаете, які Ваші шанси захворіти на інший тип раку протягом життя?

**В**

**Рис. 1.** Опитувальник учасників дослідження CAPS5 та результати опитування. А) Запитання, на які відповіли учасники дослідження CAPS5 під час їхньої початкової процедури спостереження ПАКПЗ після включення. В) Відповіді на опитувальник, стратифіковані по пацієнтах з повторними ЕУЗД/МРТ (n=64), порівняно з пацієнтами без зміни графіка процедур (n=13).

скринінгове обстеження було заплановано, можливо, необхідно звернути додаткову увагу на підгрупу пацієнтів, які не мають раку в анамнезі. Крім того, для осіб з високим ризиком ПАКПЗ дотримання режиму спостереження залишається значущою і недостатньо вивченою сферою, яка заслуговує на багаторічне дослідження для виявлення факторів, пов'язаних з прихильністю до режиму спостереження осіб групи високого ризику.

Також важливо, чи є затримки скринінгу у цих пацієнтів з високим ризиком клінічно значущими. Серед нашої когорти із середнім значенням часу зміни графіка 4,1 місяця не було виявлено ні ПАКПЗ, ні утворень високого ризику, знайдених при подальшому скринінгу. Тим не менше, подальше багаторічне спостереження за особами високого ризику, у яких ще не перенесені контрольні огляди, буде важливим для визначення того, чи пов'язані тривалі затримки у проведенні скринінгу з негативними клінічними результатами. Крім того, ці дані також викликають питання про те, чи є щорічний скринінг ідеальним інтервалом для осіб з підвищеним ризиком ПАКПЗ і чи повинен бути збільшений цей інтервал. Хоча спочатку може здатися, що наші дані підтверджують, що це збільшення інтервалу спостереження може бути безпечним, враховуючи загальну невелику кількість проаналізованих пацієнтів та загальну низьку частоту переходу в ПАКПЗ у групах, що спостерігаються [2], ці дані повинні бути інтерпретовані з обережністю. Зрештою, для визначення ідеального інтервалу спостереження осіб з високим ризиком буде потрібно послідовне збирання проспективних даних у великих групах спостереження.

#### Література:

- Bakouny Z., Paciotti M., Schmidt A. L., Lipsitz S. R., Choueiri T. K., Trinh Q. D. Cancer screening tests and cancer diagnoses during the COVID-19 pandemic. *JAMA Oncol.* 2021. Vol. 7, No 3. P. 458–460.
- Canto M. I., Almario J. A., Schulick R. D., Yeo C. J., Klein A., Blackford A., et al. Risk of neoplastic progression in individuals at high risk for pancreatic cancer undergoing long-term surveillance. *Gastroenterology.* 2018. Vol. 155. P. 740–751. e742.
- Carethers J. M., Sengupta R., Blakey R., Ribas A., D'Souza G. Disparities in cancer prevention in the COVID-19 era. *Canc. Prev. Res.* 2020. Vol. 13. P. 893–896.
- Clarke T. C., Soler-Vila H., Fleming L. E., Christ S. L., Lee D. J., Arheart K. L. Trends in adherence to recommended cancer screening: the us population and working cancer survivors. *Front. Oncol.* 2012. Vol. 2. P. 190.
- Daly M. B., Pilarski R., Yurgelun M. B., Berry M. P., Buys S. S., Dickson P., et al. NCCN guidelines insights: genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 1.2020. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2020. Vol. 18. P. 380–391.
- Gathani T., Clayton G., MacInnes E., Horgan K. The COVID-19 pandemic and impact on breast cancer diagnoses: what happened in England in the first half of 2020. *Br. J. Canc.* 2020. Vol. 124, No 4. P. 710–712.
- Goggins M., Overbeek K. A., Brand R., Syngal S., Del Chiaro M., Bartsch D. K., et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the international cancer of the pancreas screening (CAPS) consortium. *Gut.* 2020. Vol. 69. P. 7–17.
- Harinck F., Konings I. C., Kluijij I., Poley J. W., van Hooft J. E., van Dullemen H. M., et al. A multicentre comparative prospective blinded analysis of EUS and MRI for screening of pancreatic cancer in high-risk individuals. *Gut.* 2016. Vol. 65. P. 1505–1513.
- Maringe C., Spicer J., Morris M., Purushotham A., Nolte E., Sullivan R., et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol.* 2020. Vol. 21. P. 1023–1034.
- Markar S. R., Clarke J., Kinross J., PanSurg Collaborative g. Practice patterns of diagnostic upper gastrointestinal endoscopy during the initial COVID-19 outbreak in England. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 5. P. 804–805.
- Mckenna D. B., Dudzik C. M., Kumar S., Mahud N., Katoona B. W. COVID-19 disruptions to endoscopic surveillance in lynch syndrome. *Cancer Prev. Res. (Phila).* 2021. Vol. 14, No 5. P. 521–526.

Скринінг ПАКПЗ можна проводити за допомогою ЕУЗД або МРТ [8]. У нашій когорти ми спостерігали, що серед пацієнтів, яким було скасовано ЕУЗД і змінено графік спостереження з приводу раку ПЗ, 16% обрали зміну метода спостереження у вигляді проведення МРТ. На відміну від ЕУЗД, МРТ не є небезпечною щодо інфікування процедурою і зазвичай не вимагає тестування на COVID перед виконанням. Таким чином, проведення скринінгу в осіб з високим ризиком раку ПЗ за допомогою МРТ має потенційні переваги під час пандемії, тому не дивно, що деякі пацієнти вирішили змінити метод спостереження на МРТ.

Обмеження нашого дослідження включають відносну відсутність расової різноманітності популяції дослідження CAPS5, обмежену географічну різноманітність, оскільки більшість центрів, що беруть участь у дослідженні, знаходяться на північному сході США, а також відсутність даних про те, чому деяким пацієнтам з групи високого ризику не проводився повторний скринінг. Інше обмеження полягає в тому, що наш аналіз був зосереджений лише на скасуваннях ЕУЗД, пов'язаних з пандемією. Тимчасове зупинення роботи, пов'язане з пандемією, справило більш значущий вплив на заплановані ендоскопічні процедури порівняно з МРТ [10], до того ж заплановане ЕУЗД легше відстежити, ніж МРТ, яка іноді виконувалася локально за межами центрів CAPS5.

Важливо розуміти фактори, пов'язані з відстроченим скринінгом ПАКПЗ, та результати цих відстрочених оглядів у зв'язку з COVID-19. Також, як і раніше, дуже важливо ретельно контролювати пацієнтів групи високого ризику ПАКПЗ для того, щоб гарантувати ефективну зміну графіка спостереження.

12. Patt D., Gordan L., Diaz M., Okon T., Grady L., Harmison M., et al. Impact of COVID-19 on cancer care: how the pandemic is delaying cancer diagnosis and treatment for American seniors. *JCO Clin. Cancer Inform.* 2020. Vol. 4. P. 1059–1071.
13. Ricciardiello L., Ferrari C., Cameletti M., Gaiani F., Buttitta F., Bazzoli F., et al. Impact of SARS-CoV-2 pandemic on colorectal cancer screening delay: effect on stage shift and increased mortality. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2021. Vol. 19, No 7. P. 1410–1417. e9.

14. Turkington R. C., Lavery A., Donnelly D., Cairnduff V., McManus D. T., Coleman H. G. The impact of the COVID-19 pandemic on Barrett's esophagus and esophago-gastric cancer. *Gastroenterology.* 2021. Vol. 160, No 6. P. 2169–2171. e1.
15. Vasen H., Ibrahim I., Ponce C. G., Slater E. P., Matthai E., Carrato A., et al. Benefit of surveillance for pancreatic cancer in high-risk individuals: outcome of longterm prospective follow-up studies from three European expert centers. *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34. P. 2010–2019.

УДК 616.37-006.6-037 : [616.98 : 578.834.1]-084

doi: 10.33149/vkr.2022.02-03.09

### UA Зміни у диспансерному спостереженні за пацієнтами високого ризику раку підшлункової залози, пов'язані з COVID-19

**B. W. Katona<sup>1</sup>, N. Mahmud<sup>1</sup>, M. Dbouk<sup>2</sup>, N. Ahmad<sup>1</sup>, A. Chhoda<sup>3</sup>, B. Dudley<sup>4</sup>, U. Hayat<sup>5</sup>, R. S. Kwon<sup>6</sup>, L. S. Lee<sup>7</sup>, A. K. Rustgi<sup>8</sup>, C. Ukaegbu<sup>9</sup>, L. Vasquez<sup>8</sup>, S. Volk<sup>6</sup>, R. E. Brand<sup>4</sup>, M. I. Canto<sup>2</sup>, A. Chak<sup>5</sup>, J. J. Farrell<sup>3</sup>, F. Kasttrinos<sup>8</sup>, E. M. Stoffel<sup>6</sup>, S. Syngal<sup>7,9</sup>, M. Goggins<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, USA

<sup>2</sup>The Sol Goldman Pancreatic Cancer Research Center, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA

<sup>3</sup>Section of Digestive Disease, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA

<sup>4</sup>Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

<sup>5</sup>Division of Gastroenterology and Liver Disease, University Hospitals Cleveland Medical Center, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio, USA

<sup>6</sup>Division of Gastroenterology, University of Michigan Rogel Cancer Center, Ann Arbor, Michigan, USA

<sup>7</sup>Harvard Medical School, Brigham & Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

<sup>8</sup>Herbert Irving Comprehensive Cancer Center, Division of Digestive and Liver Diseases, Department of Medicine, Vagelos College of Physicians and Surgeons, Columbia University Irving Medical Center, New York, USA

<sup>9</sup>Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts, USA

Стаття опублікована у журналі *Pancreatology.* 2021. Vol. 21. P. 1048–1051.

**Ключові слова:** COVID-19, ЕУЗД, рак підшлункової залози, диспансерне спостереження, зміни графіка спостереження

**Вступ.** Все ще залишаються невизначеними зміни у диспансерному спостереженні за хворими високого ризику раку підшлункової залози (ПЗ) за допомогою ендоскопічного ультразвуку (ЕУЗД), пов'язані з пандемією COVID-19.

**Методи.** Аналіз результатів CAPS5 — проспективного багатоцентрового дослідження спостереження за пацієнтами з високим ризиком раку ПЗ.

**Результати.** Серед 693 зареєстрованих осіб високого ризику, які перебувають під активним наглядом,

108 (16%) хворим було проведено заплановане ЕУЗД під час режиму тимчасового зупинення роботи, пов'язаного з пандемією COVID-19 (середня тривалість — 78 днів) навесні 2020 р., при цьому інші дослідження було скасовано. Із цих скасованих ЕУЗД 83% процедур були заплановані у середньому через 4,1 місяця, а проведення 17% процедур не було заплановано через 6 місяців спостереження. Найявний в анамнезі рак супроводжувався підвищеною імовірністю планування ЕУЗД наново. Наразі серед пацієнтів із відкладеним скринінгом рак ПЗ не був діагностований.

**Висновки.** Зміни у скринінгу раку ПЗ, пов'язані з COVID-19, не мали несприятливих результатів за умови ефективною зміни графіка спостереження за пацієнтами. Однак у 1 із 6 пацієнтів з високим ризиком не було повторно заплановано контрольне дослідження, що вказує на необхідність прояву пильності для забезпечення своєчасної зміни графіка спостереження.

УДК 616.37-006.6-037 : [616.98 : 578.834.1]-084

doi: 10.33149/vkr.2022.02-03.09

### RU Изменения в диспансерном наблюдении за пациентами высокого риска рака поджелудочной железы, связанные с COVID-19

**B. W. Katona<sup>1</sup>, N. Mahmud<sup>1</sup>, M. Dbouk<sup>2</sup>, N. Ahmad<sup>1</sup>, A. Chhoda<sup>3</sup>, B. Dudley<sup>4</sup>, U. Hayat<sup>5</sup>, R. S. Kwon<sup>6</sup>, L. S. Lee<sup>7</sup>, A. K. Rustgi<sup>8</sup>, C. Ukaegbu<sup>9</sup>, L. Vasquez<sup>8</sup>, S. Volk<sup>6</sup>, R. E. Brand<sup>4</sup>, M. I. Canto<sup>2</sup>, A. Chak<sup>5</sup>, J. J. Farrell<sup>3</sup>, F. Kasttrinos<sup>8</sup>, E. M. Stoffel<sup>6</sup>, S. Syngal<sup>7,9</sup>, M. Goggins<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, USA

<sup>2</sup>The Sol Goldman Pancreatic Cancer Research Center, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA

<sup>3</sup>Section of Digestive Disease, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA

<sup>4</sup>Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

<sup>5</sup>Division of Gastroenterology and Liver Disease, University Hospitals Cleveland Medical Center, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio, USA

<sup>6</sup>Division of Gastroenterology, University of Michigan Rogel Cancer Center, Ann Arbor, Michigan, USA

<sup>7</sup>Harvard Medical School, Brigham & Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

<sup>8</sup>Herbert Irving Comprehensive Cancer Center, Division of Digestive and Liver Diseases, Department of Medicine, Vagelos College of Physicians and Surgeons, Columbia University Irving Medical Center, New York, USA

<sup>9</sup>Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts, USA

Статья опубликована в журнале *Pancreatology*. 2021. Vol. 21. P. 1048–1051.

**Ключевые слова:** COVID-19, ЭУЗИ, рак поджелудочной железы, диспансерное наблюдение, изменения графика наблюдения

**Введение.** Все еще остаются неопределенными изменения в диспансерном наблюдении за больными высокого риска рака поджелудочной железы (ПЖ) с помощью эндоУЗИ (ЭУЗИ), связанные с пандемией COVID-19.

**Методы.** Анализ результатов CAPS5 — проспективного многоцентрового исследования наблюдения за пациентами с высоким риском рака ПЖ.

**Результаты.** Среди 693 зарегистрированных лиц высокого риска, находящихся под активным наблюдением, 108 (16%) больным было проведено запланированное ЭУЗИ во время режима приостановления работы, связанного с пандемией COVID-19 (средняя продолжительность — 78 дней) весной 2020 г., при этом остальные исследования были отменены. Из этих отмененных ЭУЗИ 83% процедур были вновь запланированы в среднем через 4,1 месяца, а проведение 17% процедур не было запланировано через 6 месяцев наблюдения. Имеющийся в анамнезе рак сопровождался повышенной вероятностью планирования ЭУЗИ заново. На сегодняшний день среди пациентов с отложенным скринингом рак ПЖ не был диагностирован.

**Выводы.** Изменения в скрининге рака ПЖ, связанные с COVID-19, не имели неблагоприятных исходов при условии эффективного изменения графика наблюдения за пациентами. Однако у 1 из 6 пациентов с высоким риском не было повторно запланировано контрольное исследование, что указывает на необходимость проявления бдительности для обеспечения своевременного изменения графика наблюдения.

## EN COVID-19 related pancreatic cancer surveillance disruptions amongst high-risk individuals

**B. W. Katona<sup>1</sup>, N. Mahmud<sup>1</sup>, M. Dbouk<sup>2</sup>, N. Ahmad<sup>1</sup>, A. Chhoda<sup>3</sup>, B. Dudley<sup>4</sup>, U. Hayat<sup>5</sup>, R. S. Kwon<sup>6</sup>, L. S. Lee<sup>7</sup>, A. K. Rustgi<sup>8</sup>, C. Ukaegbu<sup>9</sup>, L. Vasquez<sup>8</sup>, S. Volk<sup>6</sup>,**

**R. E. Brand<sup>4</sup>, M. I. Canto<sup>2</sup>, A. Chak<sup>5</sup>, J. J. Farrell<sup>3</sup>, F. Kas-trinos<sup>8</sup>, E. M. Stoffel<sup>6</sup>, S. Syngal<sup>7,9</sup>, M. Goggins<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania, USA

<sup>2</sup>The Sol Goldman Pancreatic Cancer Research Center, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA

<sup>3</sup>Section of Digestive Disease, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA

<sup>4</sup>Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

<sup>5</sup>Division of Gastroenterology and Liver Disease, University Hospitals Cleveland Medical Center, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio, USA

<sup>6</sup>Division of Gastroenterology, University of Michigan Rogel Cancer Center, Ann Arbor, Michigan, USA

<sup>7</sup>Harvard Medical School, Brigham & Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

<sup>8</sup>Herbert Irving Comprehensive Cancer Center, Division of Digestive and Liver Diseases, Department of Medicine, Vagelos College of Physicians and Surgeons, Columbia University Irving Medical Center, New York, USA

<sup>9</sup>Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts, USA

*Pancreatology*. 2021. Vol. 21. P. 1048–1051.

**Key words:** COVID-19, EUS, pancreatic cancer, surveillance, surveillance rescheduling

**Background:** COVID-19 pandemic-related disruptions to endoscopic ultrasound (EUS)-based pancreatic cancer surveillance in high-risk individuals remain uncertain.

**Methods:** Analysis of enrolled participants in the CAPS5 Study, a prospective multicenter study of pancreatic cancer surveillance in high-risk individuals.

**Results:** Amongst 693 enrolled high-risk individuals under active surveillance, 108 (16%) had an EUS scheduled during the COVID-19 pandemic-related shutdown (median length of 78 days) in the spring of 2020, with 97% of these procedures being canceled. Of these canceled surveillance EUSs, 83% were rescheduled in a median of 4.1 months, however 17% were not rescheduled after 6 months follow-up. Prior history of cancer was associated with increased likelihood of rescheduling. To date no pancreatic cancer has been diagnosed among those whose surveillance was delayed.

**Conclusions:** COVID-19 delayed pancreatic cancer surveillance with no adverse outcomes in efficiently rescheduled individuals. However, 1 in 6 high-risk individuals had not rescheduled surveillance, indicating the need for vigilance to ensure timely surveillance rescheduling.

# Обґрунтування використання комбінації симвастатину з езетимібом у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу

К. В. Ферфецька<sup>1</sup>, Л. О. Піц<sup>2</sup>, Є. С. Стефанюк<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Буковинський державний медичний університет

<sup>2</sup>Чернівецький медичний фаховий коледж, Чернівці, Україна

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, цукровий діабет 2-го типу, дисліпідемія, симвастатин, аторвастатин, езетиміб

**Вступ.** Загальновідомо, що при хронічному панкреатиті (ХП) у поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу страждає холестериновий обмін, що змінює клінічну картину, впливаючи на інтенсивність болювого синдрому, іррадіацію, характер диспептичних явищ та ступінь розвитку зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ПЗ), викликаючи стеатоз і ПЗ, і печінки [6]. Дисліпідемія зазвичай коригується статинами. Оскільки корекція не завжди є задовільною, а подвоєння добової дози знижує рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) лише на 6%, було запропоновано додатково блокувати абсорбцію екзогенного холестерину в кишечнику езетимібом [9].

Важливо те, що при застосуванні езетимібу покращується інсуліновий сигнал у клітинах печінки та зменшується вираженість стеатозу як у печінці, так і у культурі гепатоцитів, інфільтрованих жиром [1, 3, 5]. Препарат інгібує експресію генів, які відповідають за глюконеогенез, що важливо враховувати при лікуванні хворих на ХП у поєднанні з ожирінням, ЦД 2-го типу. У клінічних дослідженнях при гіперхолестеринемії монотерапія езетимібом супроводжувалася зниженням рівня ХС ЛПНЩ на 15–22%. Комбінація препарату зі статинами дозволяла додатково знижувати рівень ХС ЛПНЩ на 15–20% [11]. Езетиміб швидко всмоктується, інтенсивно метаболізується, перетворюючись на фармакологічно активний езетимібу глюкуронід. Вік і стать на фармакокінетику не впливають, його можна призначати у поєднанні з будь-яким статином.

Застосовували симвастатин у дозі 20 мг, езетиміб – 10 мг. Ми вважали, що така комбінація дозволить досягти сумарного ефекту в зниженні рівня ХС ЛПНЩ на 50%, допоможе зменшити навантаження на печінку, знизити показники індексів атерогенності (ІА): загальний холестерин (ЗХС)/ХС ЛПНЩ, ХС ЛПНЩ/холестерин ліпопротеїнів

високої щільності (ХС ЛПВЩ). Це може сприяти кращому комплаєнсу для тривалого лікування таких пацієнтів.

**Метою** нашої роботи було вивчити вплив фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом на клінічну симптоматику та показники холестеринового обміну у хворих на ХП у поєднанні з ЦД 2-го типу.

**Матеріали і способи дослідження.** У дослідження включено 40 хворих на ХП, розподілених на 2 групи, репрезентативні за чисельністю, віком та статтю. Тривалість захворювання – від 5 до 18 років.

I група – 20 пацієнтів з ХП, поєднаним із ЦД 2-го типу, яким додатково до курсового лікування призначали аторвастатин у дозі 20 мг після вечері, термін лікування – 2 місяці.

II група – 20 пацієнтів з ХП, поєднаним із ЦД 2-го типу, яким призначали фіксовану комбінацію симвастатину 20 мг з езетимібом 10 мг також 1 раз на добу після вечері протягом 2 місяців.

До дослідження увійшли 20 практично здорових осіб (контрольна група), вік та стать яких суттєво не відрізнялися від характеристик хворих на ХП. Вік хворих коливався від 23 до 65 років та в середньому становив  $51,30 \pm 0,94$  року. Серед обстежених пацієнтів переважали жінки, кількість яких становила 23 особи (57,5%), чоловіків було 17 осіб (42,5%).

Лікування проводили згідно з вітчизняними уніфікованими протоколами первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації при ХП [4]. Хворі дотримувалися дієти, їм заборонили прийом алкоголю. Усі пацієнти отримували замісну ферментну терапію, доза препаратів залежала від вираженості зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. За необхідності хворим на ЦД 2-го типу призначали цукрознижувальну терапію за рекомендацією ендокринолога. До базової терапії входили антитисекреторні засоби (інгібітор протонної помпи, переважно омепразол по 20 мг 2 рази на добу),

спазмолітики (дуспалатін по 1 капсулі 2 рази на добу). При гострому болі використовували дротаверин, анальгетики, інфузійну терапію.

Усім пацієнтам призначали загальноклінічні методи обстеження: збір анамнезу (скарги, історія життя та хвороби, вивчали документи, подані з інших лікувальних закладів), фізикальне обстеження (огляд, перкусія, пальпація живота за методом Образцова — Стражеска, аускультация), лабораторні методи дослідження крові, визначення вмісту амілази крові та діастази сечі, загального та прямого білірубину, загального білка, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, проводили загальний аналіз сечі, еластазний тест, вимірювання частоти пульсу та артеріального тиску. Показники обміну холестерину оцінювали за рівнем ЗХС, ХС ЛПВЩ, триацилгліцеролів (ТГ), ХС ЛПНЩ, використовуючи діагностичні стандартні набори фірми «PZ Cormay SA» (Польща). Для більш точного відображення сприятливих та несприятливих поєднань різних показників ліпідограми за ризиком розвитку атеросклерозу розраховували ІА за формулою А. М. Клімова [1]:

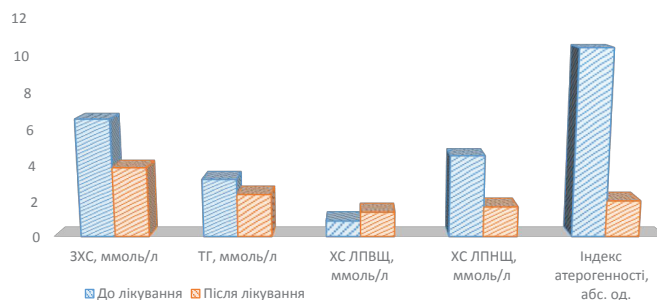
$$IA = (ЗХС - ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ.$$

До того ж, проводили антропометричне обстеження: визначали ріст (м), масу тіла (кг), обчислювали індекс маси тіла (кг/м<sup>2</sup>) за формулою Кетле. Для оцінки абдомінального типу ожиріння визначали округлість талії.

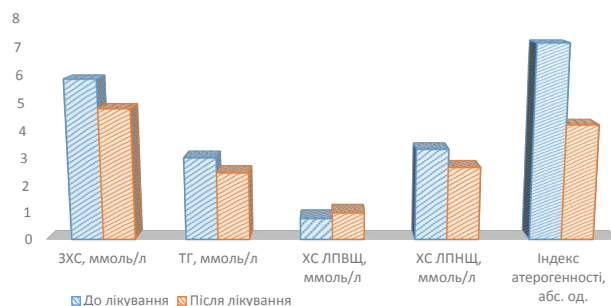
Статистична обробка даних виконувалася на персональному комп'ютері з використанням стандартних пакетів Microsoft Excel і за допомогою комп'ютерної програми Statistica for Windows версії 10.0 (Stat Soft Inc., США). Враховувалися: середня арифметична величина (M), її помилка (m), критерій Стьюдента (t), можливість (p) із забезпеченням ймовірності щонайменше 95%.

**Результати дослідження.** Аналіз клінічних проявів показав, що після проведеного курсу лікування з використанням фіксованої комбінації симвастатину з інгібітором абсорбції холестерину езетимібом больові симптоми зникли або їх вираженість значно зменшилася (на 87%) в осіб, які страждали на ХП із ЦД 2-го типу (p<0,05). Зменшення частоти диспептичних скарг відзначено на 5–6-й день після початку лікування, відрижка та метеоризм спостерігалися і після лікування, але покращувався апетит майже в усіх пацієнтів обох груп. Кашкоподібні випороження з жирним блиском і зниження маси тіла залишилися у третини пацієнтів. Істотне зростання показників фекальної еластази 1 не виявлене.

Динаміку показників обміну холестерину оцінювали до і після лікування. Показники ліпідограм при додаванні фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом суттєво змінювалися порівняно з групою хворих, у якій лікування проводили лише аторвастатином. Рівень ЗХС у зв'язку з лікуванням знизився на 48% (p<0,05) порівняно з показниками в I групі (на 18%). Що стосується рівня ХС ЛПНЩ, то він у пацієнтів II групи знизився на 37% (p<0,05), ІА — на 68,7% (p<0,05), рівень ХС ЛПВЩ підвищився на 34% (p<0,05). Водночас у I групі показники ХС ЛПНЩ знизилися на 20%, ІА — на 41%,



**Рис. 1.** Динаміка показників ліпідного спектра крові хворих на ХП, поєднаний з ЦД 2-го типу, під впливом лікування комбінацією аторвастатин + езетиміб.



**Рис. 2.** Динаміка показників ліпідного спектра крові хворих на ХП, поєднаний із ЦД 2-го типу, під впливом лікування аторвастатином.

ХС ЛПВЩ — підвищилися на 22%, але теж вірогідно. Отримані результати відповідають таким, що вказував С. М. Ballantyne [10].

За результатами даних, отриманих за допомогою опитувальника GSRs, у динаміці проведеного лікування значно покращувалися показники якості життя за всіма шкалами симптомів: показник диспептичного синдрому знизився у 2,24 раза (p<0,05), абдомінального болю — у 2,44 раза (p<0,05), діарейного синдрому, синдрому запорів, рефлюкс-синдрому вірогідно знизився в 1,6, 1,46 та 2,21 раза (p<0,05) відповідно, показник шкали сумарного виміру знизився в 2,2 раза, що вірогідно перевищувало відповідні показники у хворих групи порівняння (p<0,05).

**Обговорення результатів.** Аналізуючи показники ліпідограми, встановили підвищення показників ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ у хворих усіх груп порівняно з показниками практично здорових. Виявлено тенденцію до підвищення показників ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, ІА у крові хворих групи порівняння. В осіб основної групи рівень ЗХС був вищим у 1,3 раза (p<0,05) щодо показників у групі порівняння, ТГ — у 2,24 раза (p<0,05), ХС ЛПНЩ — у 2,13 раза (p<0,05), а показники ХС ЛПВЩ були нижчими в 1,74 раза (p<0,05) порівняно з такими у групі, у якій використовували аторвастатин.

Виявлені зміни підтверджують роль порушень обміну холестерину в розвитку та прогресуванні як ізольованого ХП, так і ХП, поєднаного з ЦД 2-го типу (мабуть, через наявність ліпідного дистрес-синдрому, інсулінорезистентності, оскільки в умовах інсулінорезистентності формується атерогенна дисліпідемія). У хворих при поєднаному перебігу з ЦД 2-го типу порушується синтез інсуліну β-клітинами, що може обумовлювати прогресування атеросклерозу,

ендотеліальну дисфункцію, ремоделювання судин серця, ПЗ, порушення функцій та структури печінки, ускладнюючи перебіг, прогноз, незважаючи на постійний медикаментозний контроль [10]. Відомо, що інсулінорезистентність сприяє гіпертригліцеридемії, утворенню та зростанню рівня ХС ЛПНЩ, зниженню — ХСЛПВЩ. Зі свого боку, порушення у холестериновому обміні є основою інсулінорезистентності, її прогресування [2]. Відомо, що гіперінсулінемія та інсулінорезистентність є факторами, що знижують синтез фосфоліпідів, через що виникає дефіцит ХС ЛПВЩ [7, 8], а високий рівень ТГ та низький ХС ЛПВЩ вірогідно пов'язані з усіма випадками ішемічної хвороби серця та коронарної смерті. Щоб знизити ризики виникнення фатальних кардіальних подій у хворих на ХП із ЦД 2-го типу, необхідно контролювати дисліпідемію.

Отримані нами результати дали змогу констатувати, що застосування фіксованої комбінації симвастатину в дозі 20 мг з езетимібом у дозі 10 мг у комплексному лікуванні таких пацієнтів покращувало клінічний стан, що проявлялося зменшенням вираженості або зникненням диспептичного синдрому на 5–6-й день після початку терапії, нормалізацією характеру випорожнень, зменшенням метеоризму, анорексії.

#### Література:

1. Климов А. Н., Никульчева Н. А. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. Санкт-Петербург: Питер, 1995. 512 с.
2. Соколов Е. И., Симоненко В. Б., Зыкова А. А., Средняков А. В. Клиническое значение выявления инсулинорезистентности у женщин с метаболическим синдромом. *Кардиология*. 2006. № 4. С. 24–29.
3. Титов В. Н. Филогенез, становление переноса и поглощения клетками жирных кислот, биологической функции локомоции и действия инсулина. Патогенез синдрома резистентности к инсулину. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010. № 6. С. 3–17.
4. Титов В. Н., Амелюшкина В. А., Рожкова Т. А. Иной взгляд на диагностику гиперлипидемии, холестерина липопротеинов низкой плотности и действие статинов (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015. № 1. С. 27–38.
5. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічний панкреатит». Затверджено Наказом МОЗ України від 10.09.2014 № 638. URL: [http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014\\_638\\_hronPankr/2014\\_638\\_YKPMД-HP.pdf.105](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_638_hronPankr/2014_638_YKPMД-HP.pdf.105) (дата обращения: 25.03.2022).

У 95% хворих із поєднаною патологією значно зменшилася інтенсивність болю в динаміці комплексного лікування із застосуванням фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом. Оцінюючи динаміку показників холестеринового обміну у зв'язку з курсовим лікуванням фіксованою комбінацією симвастатину з езетимібом, встановили вірогідне зниження показників ЗХС на 4,8% ( $p < 0,05$ ), ХС ЛПНЩ — на 37% ( $p < 0,05$ ), ТГ — на 26% ( $p < 0,05$ ), ІА — на 78,2% ( $p < 0,05$ ), що істотно для контролю прогресування атерогенезу.

Позитивні результати проведеної терапії підтвердили дані, отримані під час використання опитувальника GSRs, які вказували на значне покращення якості життя за всіма шкалами. Так, показник абдомінального болю знизився у 2,4 раза, діарейного синдрому — у 2,2 раза, що вірогідно перевищувало показники у групі порівняння.

**Висновок.** Використання фіксованої комбінації симвастатину 20 мг з езетимібом 10 мг протягом 2 місяців у комплексному лікуванні хворих на ХП з ЦД 2-го типу вірогідно знижує показники ЗХС, ХС ЛПНЩ ( $p < 0,05$ ), ТГ, ІА ( $p < 0,05$ ) та підвищує показники ХС ЛПВЩ ( $p < 0,05$ ) при одночасному поліпшенні якості життя (згідно з даними опитувальника GSRs).

6. Христин Т. М., Гонцарюк Д. О. Сучасні погляди на варіанти перебігу хронічного панкреатиту при цукровому діабеті. *Вестник клуба панкреатологов*. 2021. № 3 (52). С. 21–27.
7. Христин Т. М., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: про основні положення щодо лікування. *Гастроентерологія. Збірник наукових статей*. 2018. Т. 52, № 3. С. 99–104.
8. Христин Т. Н. Хронический панкреатит: возможные механизмы развития и хронизации. *Сучасна гастроентерологія*. 2011. № 1. С. 98–102.
9. Чернишов В. А. Подвійне блокування абсорбції та синтезу холестерину в корекції дисліпідемії. *Український терапевтичний журнал*. 2011. № 1. С. 97–101.
10. Ferfetska K., Hontsariuk D., Hristich T., Fediv O. Features of lipid profile in patients with chronic pancreatitis combined with type 2 diabetes and obesity depending on gene polymorphism of APO-B. *Pancreatology*. 2017. 49<sup>th</sup> Meeting 2017 European Pancreatic Club, June 20–23, 2017. Abstract book. P. 153.
11. Nagayama D., Shirai K. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *Nihon Rensh*. 2013. Vol. 71, No 9. P. 1602–1605.

УДК 616.37-002.2-06:616.379-008.64]-036.1-085.272

doi: 10.33149/vkr.2022.02-03.10

## UA Обґрунтування використання комбінації симвастатину з езетимібом у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу

К. В. Ферфецька<sup>1</sup>, Л. О. Піц<sup>2</sup>, Є. С. Стефанюк<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Буковинський державний медичний університет

<sup>2</sup>Чернівецький медичний фаховий коледж, Чернівці, Україна

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, цукровий діабет 2-го типу, дисліпідемія, симвастатин, аторвастатин, езетиміб

Проблема клініко-патогенетичних особливостей перебігу хронічного панкреатиту при його поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу актуальна, її вирішення сприятиме підвищенню ефективності лікування та реабілітації цієї групи хворих. Відомо, що дисліпідемія та інсулінорезистентність мають значення для прогресування захворювань, навіть якщо вони перебігають ізольовано, а тим більше при поєднанні.

Мета роботи полягала у вивченні впливу фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом на клінічну симптоматику та показники холестеринового обміну у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.

Аналіз клінічних проявів показав, що після проведеного курсу лікування з застосуванням фіксованої комбінації симвастатину з інгібітором абсорбції холестерину больові та диспептичні симптоми зникли або їх вираженість значно зменшилася в осіб, хворих на хронічний панкреатит з цукровим діабетом 2-го типу ( $p < 0,05$ ). Показники ліпідогам при включенні фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом суттєво змінювалися порівняно з групою хворих, у якій лікування проводили лише аторвастатином. Вірогідно знижувалися показники загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності ( $p < 0,05$ ), триацилгліцеролів ( $p < 0,05$ ), індекс атерогенності ( $p < 0,05$ ); підвищувалися показники холестерину ліпопротеїнів високої щільності ( $p < 0,05$ ) при одночасному поліпшенні якості життя (згідно з даними опитувальника GSRS).

УДК 616.37-002.2-06:616.379-008.64]-036.1-085.272

doi: 10.33149/vkr.2022.02-03.10

## RU **Обоснование использования комбинации симвастатина с эзетимибом у больных хроническим панкреатитом в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа**

**К. В. Ферфецкая<sup>1</sup>, Л. О. Пиц<sup>2</sup>, Е. С. Стефанюк<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Буковинский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Черновицкий медицинский профессиональный колледж, Черновцы, Украина

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, симвастатин, аторвастатин, эзетимиб

Проблема клинико-патогенетических особенностей течения хронического панкреатита при его сочетании с сахарным диабетом 2-го типа актуальна, ее решение будет способствовать повышению эффективности лечения и реабилитации данной группы больных. Известно, что наличие дислипидемии и инсулинорезистентности имеет значение для прогрессирования заболеваний, даже если они протекают изолированно, а тем более при сочетании.

Цель работы заключалась в изучении влияния фиксированной комбинации симвастатина с эзетимибом на клиническую симптоматику и показатели холестеринового обмена у больных хроническим панкреатитом в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа.

Анализ клинических проявлений показал, что после проведенного курса лечения с применением фиксированной комбинации симвастатина с ингибитором

абсорбции холестерина болевые и диспептические симптомы исчезли или их выраженность значительно уменьшилась у лиц, страдающих хроническим панкреатитом с сахарным диабетом 2-го типа ( $p < 0,05$ ). Показатели липидогам при включении фиксированной комбинации симвастатина с эзетимибом существенно изменялись по сравнению с группой больных, в которой лечение проводили только аторвастатином. Достоверно снижались показатели общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности ( $p < 0,05$ ), триацилглицеролов ( $p < 0,05$ ), индекс атерогенности ( $p < 0,05$ ); повышались показатели холестерина липопротеинов высокой плотности ( $p < 0,05$ ) при одновременном улучшении качества жизни (согласно данным опросника GSRS).

## EN **Rationale for using the combination of simvastatin and ezetimib in patients with chronic pancreatitis combined with type 2 diabetes mellitus**

**K. V. Ferfetska<sup>1</sup>, L. O. Pits<sup>2</sup>, E. S. Stefanyuk<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Bukovinian State Medical University

<sup>2</sup>Chernivtsi Medical Applied College, Chernivtsi, Ukraine

**Key words:** chronic pancreatitis, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, simvastatin, atorvastatin, ezetimibe

The problem of clinical and pathogenetic features of the course of chronic pancreatitis combined with type 2 diabetes mellitus is relevant. Its solution will improve the effectiveness of treatment and rehabilitation of this group of patients. It is known that the dyslipidemia and insulin resistance play important role in the progression of diseases when they occur separately and even more when they are combined.

The aim is to study the effect of a fixed combination of simvastatin and ezetimibe on clinical symptoms and cholesterol metabolism in patients with chronic pancreatitis combined with type 2 diabetes mellitus.

An analysis of clinical manifestations showed that after a course of treatment using a fixed combination of simvastatin with a cholesterol absorption inhibitor, pain and dyspeptic symptoms disappeared or significantly decreased in patients with chronic pancreatitis and type 2 diabetes mellitus ( $p < 0,05$ ). Lipidogram indices with the inclusion of a fixed combination of simvastatin and ezetimibe changed significantly compared with the group of patients who were administered only atorvastatin. Levels of total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol ( $p < 0,05$ ), triacylglycerols ( $p < 0,05$ ), atherogenic index ( $p < 0,05$ ) significantly decreased; high-density lipoprotein cholesterol ( $p < 0,05$ ) levels increased while the quality of life was improving (according to the GSRS questionnaire).

# Хронічний панкреатит у коморбідності з ішемічною хворобою серця: загальні етіологічні, патогенетичні ланки розвитку і прогресування (огляд літератури і власні дані)

Д. О. Гонцарюк

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, ішемічна хвороба серця, хронічне системне запалення, інсулінорезистентність, ендотеліальна дисфункція

Проблема хронічного панкреатиту (ХП), його патогенезу, клінічної картини та діагностики актуальна, оскільки зростає кількість випадків захворювання із первинно хронічним перебігом та частими загостреннями, зростає питома вага у загальній структурі хвороб органів травлення (10,5%). Збільшилася частота захворювання на ХП, унаслідок якого змінюється морфологічна структура підшлункової залози (ПЗ), сприяючи розвитку зовнішньосекреторної недостатності, цукрового діабету, різноманітних ускладнень, що призводить до негативних наслідків (у 30% випадків розвиваються ранні ускладнення, летальність при цьому становить 5,1%, зокрема через високу частоту поєднання ХП з іншою патологією внутрішніх органів, особливо серцево-судинної системи).

Важливість дослідження коморбідності захворювань полягає в тому, щоб впливати на прогноз захворювань, тактику й стратегію лікування та реабілітації таких пацієнтів. Проблема актуальна і набуває особливого значення при поєднанні хвороб, які характеризуються високими показниками поширеності, що є факторами ризику фатальних ускладнень. До таких відносяться ХП, ішемічна хвороба серця (ІХС), хронічна серцева недостатність (ХСН), які вважаються самостійними факторами ризику фатальних, зокрема кардіоваскулярних, подій (так, прогноз при ХСН залишається несприятливим, оскільки летальність протягом 5–7 років досягає 40–50%).

Відомо, що серед загальних етіологічних факторів ХП з ІХС значення мають недотримання здорового способу життя (особливо недостатня фізична активність), куріння сигарет, зловживання алкоголем, мікробний та немікробний фактори.

На сучасному етапі хронічна генералізована запальна реакція низьких градацій є одним з основних механізмів коморбідності ХП з ІХС і обумовлює прогресування атеросклеротичного процесу в коронарних судинах, тканинах міокарда і ПЗ, що дозволяє вважати її загальнобіологічним процесом реакції

імунної системи (малої або достатньої інтенсивності). Вона може розглядатися як патогенетична ланка формування коморбідності цих захворювань, їх персистування, прогресування, формування ускладнень. Тому вибір адекватних способів лікування дозволить значно скоротити цей процес, сприятиме науково обґрунтованому підбору тих чи інших способів та форм медикаментозної терапії, медичної реабілітації та профілактики як на індивідуальному, так і на популяційному рівні.

## *Про деякі клініко-патогенетичні механізми, які забезпечують коморбідність ХП з ІХС*

До загальних патогенетичних моментів розвитку та прогресування ХП у поєднанні з ІХС можна віднести окисний карбонільний та нітрозольний стрес [21, 28], хронічну системну запальну реакцію [20], порушення в ліпідному [2], білковому та вуглеводному обміні [38]. Ці механізми посилюють розвиток та персистування атеросклеротичних процесів у судинах, ендотеліальну дисфункцію, що погіршує мікроциркуляцію [15] та гемостазіологічні процеси. Зі свого боку, вони сприяють ішемізації та гіпоксії як у ПЗ [7], так і в міокарді [19]. До того ж накопичення продуктів протеолізу або окиснення білків та ліпідів може пригнічувати здатність фібринолітичної системи підтримувати достатню тромболітичну ефективність. Продукти деградації фібрину (збільшення яких відбувається не тільки при атеросклерозі, але і при загостренні ХП, хронічного рецидивуючого панкреатиту) зв'язують певну кількість простагландинів і виводять їх із кров'яного руслу [22]. Такий механізм, викликаючи ішемію ПЗ з подальшим розгортанням у ній латентно перебігаючих патологічних процесів, характерних для хронічного запалення імунного генезу за участю цитокінової ланки, може бути загальним як для ізолювано перебігаючого ХП, так і при коморбідності з ІХС [11, 14].

Цитокіни є збірним поняттям для білкових та пептидних гормоноподібних імуномодуляторів, що

регулюють процеси міжклітинної взаємодії, активності, диференціації, росту та загибелі клітин, репаративні процеси, запалення, ангиогенез, ремоделювання ПЗ. Вони, впливаючи на загальнобіологічні процеси, мають широкий спектр кардіоваскулярних ефектів. Згідно з літературними даними, одним з перших у реакцію відповіді організму на пошкодження (яким є хронічний стрес при коморбідності цих захворювань) включається інтерлейкін (ІЛ)-1 $\beta$ , активуючи Т- і В-лімфоцити, ініціюючи синтез ІЛ-6, фактор некрозу пухлини (ФНП)- $\alpha$ , простагландинів, С-реактивного білка (СРБ), зумовлюючи формування запальної реакції спочатку на місцевому рівні [23, 38].

Отримані нами дані свідчать про те, що показники прозапального цитокіну ІЛ-1 $\beta$  при ізольовано перебігаючих ХП та ІХС зростають щодо показників у практично здорових осіб у 2,8 та 2,7 рази відповідно, що свідчить як про локальну реакцію на рівні інтерстицію міокарда, так і про системну генералізовану. При коморбідному перебігу підвищення показників було більш значним порівняно з особами, які страждають на ізольовану ІХС. Це супроводжувалося постійним диспептичним синдромом (можливо, через паралельно прогресуюче фіброзування паренхіми ПЗ та зовнішньосекреторну недостатність, мезенхімально-запальний синдром з боку печінки, дисбіоз, хронічну системну запальну реакцію низької градації та апоптоз клітин).

ФНП- $\alpha$  — це поліпептидна молекула, яка продукується активованими клітинами у відповідь на різні стимули. Широкий спектр його активності пояснюється наявністю рецепторів у всіх ядерних типах клітин. Відомі 2 види ФНП: ФНП- $\alpha$  (кахектин) і ФНП- $\beta$  (лімфотоксин). До того ж ідентифіковані та молекулярно клоновані два різні мембранозв'язані протеїни, які функціонують як ФНП-Р. ФНП-Р типу 1 і ФНП-Р типу 2 мають екстрацелюлярну, трансмембранну та інтрацелюлярну ділянки, вони зв'язуються як з ФНП- $\alpha$ , так і з ФНП- $\beta$ . ФНП-Р1 контролює цитотоксичність, проліферацію фібробластів, синтез простагландину Е. ФНП-Р2 активує проліферацію Т-клітин, дермальний некроз, інсулінорезистентність. Але є і взаємне перекриття цих функцій. Слід зазначити, що в міокарді дорослої людини встановлено експресію обох підтипів рецепторів ФНП, що забезпечують потенційний сигнальний шлях до інотропного ефекту ФНП- $\alpha$ , а також слугують «біологічним буфером» для нейтралізації високої токсичності ФНП- $\alpha$ .

Отже, можна вважати, що підвищення активності ФНП- $\alpha$  є прогностично небезпечним для поєданого перебігу обох захворювань, оскільки при цьому підвищується функціональний клас стенокардії з подальшим формуванням інтерстиціального фіброзу (як у міокарді, так і у ПЗ), а також відбувається порушення скоротливої здатності міокарда лівого шлуночка, деградація фібрилярного колагену (зокрема через залучення до процесу металопротеїназ) та гіпертрофія кардіоміоцитів [31].

У хворих на ХП з ІХС нами встановлено вірогідне зростання показника ФНП- $\alpha$  (в 3,3 рази,  $p < 0,05$ ), воно було суттєвішим, ніж у всіх інших групах. Проведений аналіз залежності вмісту ФНП- $\alpha$  від

поєднання обох захворювань у періоді нестійкої ремісії ХП показав, що сталість такого підвищення можна розглядати як латентний перебіг хронічної системної запальної реакції, можливо, на цьому фоні формується хвилеподібний перебіг атеросклерозу, відповідний клінічний перебіг та різні форми ІХС, які трапляються в клініці. ІБС при коморбідності з ХП впливає на виникнення кардіоваскулярних ризиків, які можуть обумовлюватися активацією ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ , порушенням коронарного кровотоку, посилюючи ішемію міокарда та функціональний клас стенокардії, ХСН. На це вказують і дані інших дослідників [35, 37]. Скоріш за все, характер таких змін може визначати латентне прогресування хронічного запалення, що призводить до фіброзування ПЗ, міокарда, нестабільності атерогенної бляшки, що прийнято вважати фактором ризику виникнення ускладнень та летальності при ІХС. Однак при коморбідності цих захворювань понад 10 років зменшення показника ФНП- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ) також може бути прогностично несприятливою ознакою для життя та свідчити про недостатність або виснаження компенсаторних можливостей імунної системи.

У патогенезі хронічного системного запалення роль цитокінового каскаду полягає у регуляції реакції білків запальної відповіді, насамперед СРБ. Тоді можна припустити, що його надходження безпосередньо до вогнищ ураження (не тільки в коронарні судини, атеросклеротичні бляшки та міокард [17], а й у тканину ПЗ при коморбідності ХП з ІХС) впливає і на коагуляційний гемостаз. Про це свідчить отриманий нами позитивний кореляційний зв'язок між підвищенням показників СРБ у крові та активацією коагуляційної системи [9], що може спричинити тромботичні ускладнення. До речі, низка авторів відзначили наявність підвищення показників СРБ паралельно з підвищенням агрегаційних властивостей тромбоцитів у пацієнтів із ХП [5]. Це сприяє нестабільності атерогенного запалення, клінічним проявам, кардіоваскулярним ускладненням та летальності, тим більше що рівень СРБ разом із традиційними факторами ризику, за сучасними поглядами, трактується як незалежний предиктор захворювань та їх ускладнень [19]. Отже, хронічне системне запалення низьких градацій (за змінами показників прозапальних цитокінів, СРБ) дозволяє прогнозувати ризик розвитку атеросклеротичних ускладнень (гострого інфаркту міокарда, інсульту) і у хворих з ХП, особливо ішемічним. Важливо, що на відміну від цитокінів, що живуть короткий час і для яких характерні добові коливання, рівні СРБ стабільні через тривалий період виведення білка з організму [17]. Тобто процес фібротизації ПЗ (вважається заключним етапом запального процесу) прогресує і в період клінічної ремісії. Тому виникає потреба у тривалій реабілітації.

Результати багатьох епідеміологічних досліджень виявили взаємозв'язок ожиріння з артеріальною гіпертензією, ІХС, ХСН, цукровим діабетом 2-го типу. Ожиріння є компонентом метаболічного синдрому, сприяє розвитку соціальних, психологічних та економічних проблем, збільшуючи витрати на медичну допомогу. Тому пацієнтам з метою запобігання

прогресуванню ХП з ІХС, які мають показник індексу маси тіла, що вказує на надмірну масу тіла, рекомендується проходити лікарський контроль з визначенням артеріального тиску, окружності талії, холестеринового профілю, показників глюкози натще, печінкових трансаміназ, креатиніну, електролітів.

Надмірна маса тіла та ожиріння можуть бути факторами ризику кардіоваскулярних фатальних ускладнень при ХП з ІХС. Пояснити це можна тим, що вісцеральна жирова тканина є активним ендокринним органом, який синтезує цитокини, гормони, що регулюють як імунну відповідь, так і метаболізм. При цьому гіпертрофована вісцеральна жирова тканина інфільтрується макрофагами і виділяє ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- $\alpha$ , інші цитокини та адипокіни (лептин), підтримуючи хронічне запалення низьких градацій, сприяючи розвитку системних ускладнень (цукрового діабету 2-го типу, стеатогепатиту, стеатозу та стеатопанкреатиту), прогресуванню метаболічних порушень, розвитку аденокарциноми печінки та ПЗ. Разом з ФНП- $\alpha$  і апелін (як адипоцитокін) впливає на розвиток та прогресування метаболічного синдрому, цукрового діабету 2-го типу, ожиріння. До того ж збільшення обсягу вісцеральної жирової тканини призводить до системного вивільнення білка резистину, який забезпечує підвищення рівня цитокінів, що циркулюють, розвиток інсулінорезистентності, зумовлює збіднення мікроциркуляторного русла [13].

Розвиток хронічного системного запалення низької градації у жировій тканині призводить до розвитку дисфункції  $\beta$ -клітин ПЗ та зниження секреції інсуліну. Він має значення не тільки як гормон, що регулює вуглеводний обмін, але і як стресорний гормон, що викликає стресорну гіперглікемію, що формує інсулінорезистентність. Останнім часом їй надають певного значення у розвитку метаболічних змін (як при ХП, так і при ІХС). Встановлено зв'язок між ожирінням, інсулінорезистентністю та активністю ферментів печінки [16], які можуть змінюватися і при ХП, і при неалкогольній жировій хворобі печінки та ПЗ, що є причиною розвитку стеатопанкреатиту [29], ІХС [22]. У чоловіків без цукрового діабету рівень  $\gamma$ -глутаматтрансферази є більш чутливим маркером інсулінорезистентності незалежно від абдомінального ожиріння [10].

Гіперглікемія при розвитку інсулінорезистентності спочатку викликає компенсаторну гіперінсулінемію, що підвищує засвоєння глюкози периферичними тканинами та знижує утворення глюкози печінкою [29]. Через виснаження резервних можливостей  $\beta$ -клітин ПЗ гіперінсулінемія призводить до підвищення рівня вільних жирних кислот та глюкози, посилюючи інсулінорезистентність та викликаючи дефіцит внутрішньоклітинної глюкози [19]. При цьому виникає дисбаланс у діяльності панкреатичної та кишкової амілази, що впливає на обмін інсуліну, процес формування та прогресування інсулінорезистентності [26]. Відбувається перехід на альтернативний енергетичний субстрат — жирні кислоти і посилюється продукція глюкози в печінці. Але підвищення продукції вільних жирних кислот ще більшою мірою знижує засвоєння глюкози. Отже, при синдромі

інсулінорезистентності ПЗ і сама може бути джерелом змін метаболічних процесів.

Доведено, що гіперглікемія та гіперінсулінемія є факторами, що впливають на дисфункцію ендотеліальних клітин [4, 18], порушення холестеринового обміну та персистування хронічного запалення [25]. Дисфункція ендотеліальних клітин виникає внаслідок активації симпатичної нервової системи, підвищення рівня ендотеліну 1, простагландинів, ангіотензинперетворювального ферменту при підвищенні рівня протеїнази С у цих клітинах [4]. Встановлено, що активація комплементу, моноцитів, стимулювання експресії молекул адгезії (sICAM-1, sVCAM-1, E-селектину) на поверхні ендотелію, зв'язування та модифікація ліпопротеїнів низької щільності за участю СРБ є ознаками початкової стадії атеросклеротичного пошкодження стінки судин [6].

Існує два погляду на причини дисфункції ендотелію при інсулінорезистентності [14]. По-перше, ендотеліальна дисфункція розвивається внаслідок гіперглікемії, атерогенної дисліпідемії, артеріальної гіпертензії. По-друге, вона є причиною розвитку інсулінорезистентності та гіперглікемії, артеріальної гіпертензії та атерогенної дисліпідемії [3, 36]. Таке може свідчити про залежність ендотеліальної дисфункції не тільки від активності запального процесу в ендотелії, який також регулюється молекулою судинної адгезії (sVCAM-1), а й від зменшення фізіологічної ролі оксиду азоту.

Інтенсивність процесу визначає характер перебігу, формування ускладнень із боку як ПЗ, так і серцево-судинної системи. Значення мають не тільки прозапальні цитокини, білки гострої фази, реакція системи комплементу та клітинного імунітету, гемостазіологічні порушення, зміни в холестериновому та вуглеводному обміні, а й порушення генної регуляції цих процесів, зокрема регуляції ендотеліальної NO-синтази [12]. Тому в лікувальному процесі застосовують препарати, спрямовані на покращення обміну оксиду азоту.

Молекулярно-генетичні дослідження поліморфізму генів, що беруть участь у регуляції вуглеводного обміну, дозволили зрозуміти патогенез метаболічних порушень при деяких кардіологічних захворюваннях [1]. Було виявлено, що пероксисомальні проліфератор-активовані рецептори (peroxisome proliferators-activated receptors — PPAR- $\alpha$ , PPAR-b, PPAR- $\gamma$ ) мають відношення до розвитку ожиріння, цукрового діабету та серцево-судинних захворювань за умови зв'язку з природним поліморфізмом генів, зовнішніми причинними факторами, рівнем споживання жирів [30], рівнем генів, що є центральними регуляторами вуглеводного, ліпідного обміну, модуляторами експресії генів у жировій тканині (наприклад, адипоцитів), експресії генів гладком'язових клітин ендотелію судин та макрофагів при впливі Pro-Pro гена PPAR- $\gamma$ . Вони беруть участь у розвитку та диференціації жирової тканини. Вважається, що у пацієнтів із генотипом Pro-Pro існує надзвичайно виражена атерогенність плазми крові поряд зі зниженням рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності, значним підвищенням рівня загального холестерину, що

сприяє активному прогресуванню атеросклерозу. Негативний вплив ізоформ PPAR- $\gamma$ 1 і PPAR- $\gamma$ 2 на гемодинамічні процеси обумовлює ризик атеросклеротичного ураження серцево-судинної системи з подальшим розвитком ускладнень.

У розвитку не тільки ІХС, але й ХП встановлено порушення ліпідного обміну [17] поряд із інсулінорезистентністю, що вважається взаємопов'язаним процесом [24, 33, 34]. Нами у пацієнтів, які страждають на ХП з ІХС, виявлено вірогідне підвищення показників глюкози (в 1,4 раза,  $p < 0,05$ ), глікованого гемоглобіну (в 1,5 раза,  $p < 0,05$ ), імунореактивного інсуліну (у 2,9 раза,  $p < 0,05$ ), індексу НОМА-IR (у 4,0 раза,  $p < 0,001$ ) поряд з високими показниками тригліцеролів та ліпопротеїнів низької щільності [8]. При цьому у хворих виявлено атерогенний характер дисліпідемії (підвищення вмісту загальних ліпідів у 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності — у 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), атерогенного індексу — у 2,1 раза ( $p < 0,05$ ), а також триацилгліцеролів). У 48,3% випадків встановлено II тип дисліпідемії [27].

Отже, наявність інсулінорезистентності та дисліпідемії атерогенного генезу з урахуванням патогенетичних ланок виникнення та прогресування як

при ХП, так і при ІХС обумовлює відповідні труднощі у вирішенні питання про загострення ХП або декомпенсацію ІХС і потребує знання особливостей ускладнення атеросклерозу та атеротромбозу з розривом «покришки» атероматозної бляшки.

#### Висновки

Таким чином, окиснювальний карбонільний, нітрозольний стрес, гіпоксія, хронічна системна запальна реакція, активація білків гострої фази запалення, недостатність фібринолітичної активності, ожиріння, інсулінорезистентність, атерогенна дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція при ХП з ІБС є загальними механізмами їх коморбідного перебігу та обтяжують перебіг обох захворювань.

Усе вищезгадане вимагає детального вивчення з метою уточнення обтяжуючих механізмів, розробки ефективних терапевтичних, хірургічних, профілактичних та реабілітаційних заходів з метою покращення прогнозу та якості життя таких пацієнтів.

Розробка рекомендацій щодо впливу на модифікацію факторів кардіоваскулярного ризику, на тяжкість ускладнень ХП з урахуванням коморбідності захворювань значною мірою сприятиме запобіганню їх розвитку та прогресуванню, що визначатиме соціальну значимість.

#### Література:

1. Бабак О. Я., Фадєєнко Г. Д., Ярмиш Н. В. Вплив поліморфізму генів PPAR-гамма на клінічні вияви хвороби у пацієнтів з інсулінорезистентністю та артеріальною гіпертензією. *Укр. терапевт. журн.* 2010. № 2. С. 35–38.
2. Бабінець Л. С. Порушення екскреторної функції підшлункової залози як фактор формування мінеральної недостатності при хронічному панкреатиті. *Укр. морфол. альманах.* 2006. № 2. С. 7–10.
3. Бабінець Л. С., Квасницька О. С. Роль про- та антиоксидантного статусу і тютюнопаління у формуванні трофологічних розладів при хронічному панкреатиті у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Вестник клуба панкреатологов.* 2012. № 4 (17). С. 6–8.
4. Бойчак М. П. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и возможности ее коррекции ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. *Therapia.* 2010. № 9. С. 79–82.
5. Бурдули Н. М., Гутнова С. К. Агрегационные свойства тромбоцитов у больных хроническим панкреатитом и возможности коррекции их нарушений. *Клин. лаб. диагностика.* 2009. № 4. С. 19–20.
6. Вельков В. В. С-реактивный белок — «золотой маркер», многозначительный и незаменимый. Новое в клинической лабораторной диагностике атерогенеза: С-реактивный белок, холестерин, аполипопротеины. Пушино, 2005. 110 с.
7. Головченко Ю. И., Трещинская М. А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции. *Consilium medicum Ukraina.* 2008. № 11. С. 38–45.
8. Гонцарюк Д. А., Христинич Т. Н., Телеки Я. М. Хронический панкреатит в сочетании с ожирением, метаболическим синдромом: возможные общие механизмы. *Сучасна гастроентерологія.* 2016. № 1 (87). С. 123–128.
9. Гонцарюк Д. О. Особливості стану фібринолітичної активності крові за коморбідності хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця. *Вестник клуба панкреатологов.* 2018. № 39 (2). С. 36–40.
10. Губергриц Н. Б., Казюлин А. Н. Метаболическая панкреатология. Донецк: Лебедь, 2011. 464 с.
11. Журавльова Л. В., Шеховцова Ю. О. Вплив адипоцитокінів на дисфункцію підшлункової залози при цукровому діабеті 2 типу. *Практикуючий лікар.* 2015. № 1. С. 76–81.
12. Ивашкин В. Т., Шифрин О. С., Соколов И. А. Стеатоз поджелудочной железы и его клиническое значение. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2006. С. 32–37.
13. Катеренчук І. П. Серцево-судинний континуум — фактори ризику та ендотеліальна дисфункція: завдання і можливості сімейного лікаря щодо впливу на первинні ланки. *Практична ангіологія.* 2008. № 5 (16). С. 47–52.
14. Кендзерська Т. Б., Христинич Т. М., Шоріков Є. І. Прогностичні критерії хронічного панкреатиту та ішемічної хвороби серця. *Укр. терапевт. журн.* 2005. № 1. С. 22–24.
15. Ковалева О. Н., Амбросова Т. Н., Ащеулова Т. В., Демьянец С. В. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты. Харьков, 2007. 226 с.
16. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. Москва, 2009. 184 с.
17. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А., Морозов И. А., Шепелева С. Д. Клинико-морфологические

- изменения печени при атерогенной дислипидемии при лечении статинами. *Тер. архив.* 2003. № 8. С. 12–15.
18. Медведев В. В., Волчек Ю. З. Клиническая лабораторная диагностика. Иммуный статус организма. СПб.: Медицина, 2006. 304 с.
  19. Орловський В. Ф., Кириченко Н. М. Ефективність L-аргініну у комплексному лікуванні загострення хронічного панкреатиту. *Гастроентерологія. Міжвідомчий збірник.* 2011. Вип. 45. С. 441–447.
  20. Палеев Ф. Н., Абудеева И. С., Москалец О. В., Минченко Б. И. Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца. *Кардиология.* 2009. № 9. С. 59–65.
  21. Паталах І. І., Кудінов С. О. Система гемостазу та білки гострої фази запалення при тромбогенних патологіях. *Укр. біохім. журн.* 2008. № 80 (1). С. 3–11.
  22. Писаренко О. И., Серебрякова Л. И., Пелогейкина Ю. А. Участие NO-зависимого действия асперина в защите миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения. *Кардиология.* 2012. № 52 (2). С. 52–57.
  23. Сукманова И А., Яхонтов Д. А., Поспелова Т. И., Кузинская О. С. Клиническая картина, морфофункциональные параметры функции эндотелия у пациентов с систолической ХСН разных возрастных групп. *Цитокины и воспаление.* 2010. № 3. С. 7–11.
  24. Телеки Я. М., Христин Т. Н. Вазорегулююча функція судинного ендотелію у больних хронічної обструктивної болізню легких в сочетании с хронічним панкреатитом. *Гастроентерология Санкт-Петербурга.* 2017. № 2. С. 55–58.
  25. Титов В. Н., Хохлов Н. В., Ширяева Ю. К. Глюкоза, гликотоксини и продукты гликирования протеинов: роль в патогенезе. *Клин. мед.* 2013. № 95 (3). С. 15–24.
  26. Христин Т. М. Показники оксидативного, карбонільного стресу, антиоксидантного захисту і дисліпідемії в хворих на хронічний панкреатит залежно від віку. *Гастроентерологія: міжвідомчий збірник.* 2012. № 46. С. 202–205.
  27. Христин Т. М., Гонцарюк Д. О. Коморбідність хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця: загальні етіологічні та патогенетичні ланки розвитку й особливості діагностики. *Здоров'я України. Тематичний номер гастроентерологія, гематологія, колопроктологія.* 2018. № 4 (50). С. 34–37.
  28. Христин Т. Н. Коморбідність хронічного панкреатита и ишемической болезни сердца: о возможных механизмах развития и прогрессирования. *Вестник Клуба Панкреатологов.* 2014. № 4 (25). С. 4–9.
  29. Христин Т. Н., Кендзерская Т. Б. Поджелудочная железа при метаболическом синдроме. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерол.* 2010. № 8. С. 83–91.
  30. Циммерман Я. С. Хронический панкреатит. *Вестник Клуба Панкреатологов.* 2009. № 1. С. 38–41.
  31. Чернявский В. В., Сизенко А. К., Гвоздецкая Л. С. Воспаление при хронических заболеваниях печени. *Гастроентерологія.* 2014. № 51. С. 40–45.
  32. Шестакова М. В. Дисфункция эндотелия — причина или следствие метаболического синдрома? *Рус. мед. журн.* 2001. № 9 (2). С. 88–91.
  33. Altinel D. Lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas: a clinicopathologically distinct entity. *Pancreas.* 2010. Vol. 39. P. 392–397.
  34. Demols A., Le Moine O., Desalle F., Quertinmont E., Van Laethem J. L., Devière J. CD4(+) T cell play an important role in acute experimental pancreatitis in mice. *Gastroenterology.* 2000. Vol. 118. P. 582–590.
  35. Goossens G. H. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol. Behav.* 2008. Vol. 94. P. 206–212.
  36. Graham I. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28. P. 2375–2414.
  37. Taubert D. Acute effects of glucose and insulin on vascular endothelium. *Diabetologia.* Vol. 26. P. 1026–1072.
  38. Yamada T., Araki H., Watabe K., Kamada Y., Kiso S., Ogiyama H., Nishihara T., Kihara S., Funahashi T., Shimomura I., Tsutsui S. Adiponectin deficiency enhanced the severity of cerulein-induced chronic pancreatitis in mice. *J. Gastronterol.* 2010. Vol. 45, No 7. P. 742–749.

УДК 616.37-002.2-06:616.12-005.4]-02-092-07

doi: 10.33149/vkr.2022.02-03.11

UA **Хронічний панкреатит у коморбідності з ішемічною хворобою серця: загальні етіологічні, патогенетичні ланки розвитку і прогресування (огляд літератури і власні дані)**

**Д. О. Гонцарюк**

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, ішемічна хвороба серця, хронічне системне запалення, інсулінорезистентність, ендотеліальна дисфункція

У статті висвітлюються питання етіологічних і патогенетичних факторів, що формують коморбідність таких захворювань, як хронічний панкреатит і хронічна ішемічна хвороба серця. Підкреслюється, що з етіоло-

гічних чинників ризику значущими є тютюнопаління, надмірне вживання алкогольних напоїв, недотримання здорового способу життя, недостатня рухова активність. Автор звертає увагу на роль хронічного системного запалення низьких градацій, окисного карбонільного та нітрозольного стресу у розвитку коморбідності хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця. При цьому особливістю розвитку хронічної запальної цитокінової відповіді на ушкодження автор вважає інтенсивність реакції клітинного імунітету, ІЛ-6, ФНП-α, С-реактивного білка, системи комплементу, гемостазіологічних механізмів поряд з вираженістю інсулінорезистентності, ендотеліальної дисфункції, атерогенної дисфункції. Увага акцентується на такому механізмі формування інсулінорезистентності, як зниження експресії генів сімейства ядерних рецепторів PPAR, особливо типу PPAR-γ, які сприяють депонуванню жирних кислот, підвищують експресію гена лептину, гена транспортера глюкози, знижують резистентність до інсуліну та мають значення у прогнозі. Показана роль ожиріння

у персистенні та прогресуванні перебігу обох захворювань, тобто в обтяженні їх перебігу та прогнозу через формування ускладнень, які можуть бути обумовлені вираженістю коронарного атеросклерозу одночасно з атеросклеротичним ураженням аорти та судин черевної порожнини. Вищеперераховане потребує детального вивчення з метою уточнення розробки ефективних терапевтичних, хірургічних, профілактичних та реабілітаційних заходів, покращення якості життя таких пацієнтів.

УДК 616.37-002.2-06:616.12-005.4]-02-092-07

doi: 10.33149/vkr.2022.02-03.11

**RU Хронический панкреатит в коморбидности с ишемической болезнью сердца: общие этиологические, патогенетические звенья развития и прогрессирования (обзор литературы и собственные данные)**

**Д. А. Гонцарюк**

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, ишемическая болезнь сердца, хроническое системное воспаление, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция

В статье освещаются вопросы этиологических и патогенетических факторов, формирующих коморбидность таких заболеваний, как хронический панкреатит и хроническая ишемическая болезнь сердца. Подчеркивается, что для этиологических факторов риска значимыми являются табакокурение, чрезмерное употребление алкогольных напитков, несоблюдение здорового образа жизни, недостаточная двигательная активность. Автор обращает внимание на роль хронического системного воспаления низких градаций, окислительного карбонильного и нитрозольного стресса в развитии коморбидности хронического панкреатита с ишемической болезнью сердца. При этом особенностью развития хронического воспалительного цитокинового ответа на повреждение автор считает интенсивность реакции клеточного иммунитета, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , С-реактивного белка, системы комплемента, гемостазиологических механизмов наряду с выраженностью инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, атерогенной дислипидемии. Внимание акцентируется на таком механизме формирования инсулинорезистентности, как снижение экспрессии генов семейства ядерных рецепторов PPAR, особенно типа PPAR- $\gamma$ , которые способствуют депонированию жирных кислот, повышают экспрессию гена лептина, гена транспортера глюкозы, снижают резистентность к инсулину и имеют значение в прогнозе. Показана роль ожирения в персистенции и прогрессировании

ни течения обоих заболеваний, то есть в обтяжении их течения и прогноза из-за формирования осложнений, которые могут быть обусловлены выраженностью коронарного атеросклероза одновременно с атеросклеротическим поражением аорты и сосудов брюшной полости. Перечисленное требует детального изучения с целью уточнения разработки эффективных терапевтических, хирургических, профилактических и реабилитационных мероприятий, улучшения качества жизни таких пациентов.

**EN Chronic pancreatitis in comorbidity with ischemic heart disease: common etiological and pathogenetic links of development and progression (literature review and own data)**

**D. O. Hontsariuk**

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

**Key words:** chronic pancreatitis, ischemic heart disease, chronic systemic inflammation, insulin resistance, endothelial dysfunction

The article highlights the issues of etiological and pathogenetic factors that contribute to the comorbidity of such diseases as chronic pancreatitis and chronic ischemic heart disease. It is emphasized that smoking, excessive drinking of alcoholic beverages, non-healthy lifestyles, and insufficient physical activity are significant etiological risk factors. The author draws attention to the role of low-grade chronic systemic inflammation, oxidative carbonyl and nitrosol stresses in the onset of comorbidity of chronic pancreatitis with ischemic heart disease. The intensity of the cellular immune response, IL-6, TNF- $\alpha$ , C-reactive protein, complement system, hemostatic mechanisms, as well as the severity of insulin resistance, endothelial dysfunction, and atherogenic dyslipidemia, is regarded by the author as a key feature of a chronic inflammatory cytokine response to failure. A decrease in the expression of genes of the PPAR family of nuclear receptors, particularly the PPAR- type, which promotes fatty acid deposition, increases the expression of the leptin gene, the glucose transporter gene, reduces insulin resistance, and plays an important role in prognosis, is being studied as a mechanism for insulin resistance. The role of obesity in the persistence and progression of the course of both diseases is shown, that is, in aggravating their course and prognosis because of the complications that may arise due to the severity of coronary atherosclerosis along with atherosclerotic lesions of the aorta and abdominal vessels. The above-mentioned requires a detailed study to clarify the elaboration of effective therapeutic, surgical, preventive, and rehabilitation measures in order to improve the quality of life of such patients.

УДК 616.37-002.2-036-08

ББК 54.136

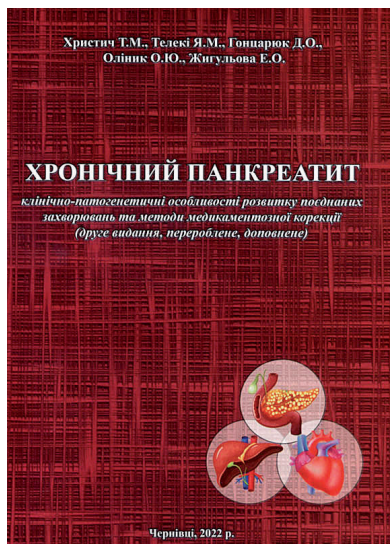
Х 94

## РЕЦЕНЗІЯ

на монографію Христин Т. М., Телекі Я. М., Гонцарюка Д. О.,

Оліник О. Ю., Жигульової Е. О.

«Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості розвитку поєднаних захворювань та методи медикаментозної корекції» (друге видання, перероблене, доповнене)



Монографія колективу авторів присвячена питанням коморбідності хронічного панкреатиту із деякими захворюваннями внутрішніх органів.

У розділах видання висвітлюються питання епідеміології, етіології, значення патогенезу, диференційного підходу у діагностиці до синдромологічного трактування модифікації коморбідності й до особливостей лікування захворювань за їх коморбідності. Автори на основі літературних і власних досліджень поглиблюють питання про коморбідність хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця, хронічною обструктивною хворобою легень, ревматичними захворюваннями. Розкриваються особливості диференційного підходу до лікування пацієнтів із метаболічними порушеннями на тлі дисбіотичних розладів.

Необхідно відмітити, що автори конструктивно змінили розділ, присвячений коморбідності хронічного панкреатиту з хронічною обструктивною хворобою легень. На відміну від першого видання було додано розділ, що висвітлює певні проблеми та особливості перебігу ревматичних хвороб на тлі хронічного панкреатиту, детально розкрито таку нозологічну форму, як аутоімунний панкреатит, а також

підкреслюється значення остеоартриту у патогенезі хронічного панкреатиту. Позитивним можна вважати включення у монографію додатків, у яких обговорюються сучасні підходи до ведення пацієнтів, засновані на результатах доказової медицини і, що неодмінно відповідає вимогам теперішнього часу, клінічної практики. Найбільш цікавою з наукового погляду є спроба авторів пов'язати власні дані наукових досліджень з практичними моментами, які можна використати у клініці.

Спостерігаючи за науковою діяльністю даного колективу авторів, які є членами не тільки Клубу панкреатологів України, але й ряду міжнародних клубів, хочу відзначити їх вклад у вивчення питання про патогенетичні механізми розвитку метаболічного синдрому при хронічному панкреатиті та панкреатогенного цукрового діабету з акцентом на ролі хронічного системного запалення низьких градацій, що детально викладено у книзі.

Вважаю, що книга є корисною для широкого кола спеціалістів (гастроентерологів, сімейних лікарів, терапевтів, пульмонологів, для лікарів-інтернів, наукових співробітників, хірургів тощо).

**Губергріц Н. Б.,**

доктор медичних наук, професор,  
президент Європейського Клубу панкреатологів,  
Українського Клубу панкреатологів,  
член Ради Європейського Клубу панкреатологів  
та Міжнародної асоціації панкреатологів,  
головний редактор журналу «Вісник Клубу  
Панкреатологів»

# Спогади професора Я. С. Циммермана про свого вчителя

З книги «Яків Циммерман» (серія «Портрет інтелекту»). СГБ.: Людовік, 2021. С. 62–71.

**Ключові слова:** професор Циммерман, клінічний учитель, спогади, професор Губерґріц, Іжевськ

— ...Отже, ви закінчили Іжевський медінститут із відзнакою.

— Так, першим номером. Диплом № 1 це називалося.

— Ви вже тоді обрали спеціальність гастроентеролога?

— Ні. Я три роки працював дільничним терапевтом, лікарем швидкої допомоги. Але ще на третьому курсі, коли складав іспит професору Олександрові Яковичу Губерґріцу, моєму клінічному вчителю — ось подивіться на його фото, — він сказав: «Зачекайте, поки я закінчу іспити, біля кабінету, я з вами хочу поговорити». І коли я до нього зайшов, він сказав: «Мені сподобалося, як ви думаете, я хочу вас запросити попрацювати в мене, давайте спробуємо». І коли я працював дільничним лікарем, він мене залучав до педагогічної роботи. А у п'ятдесят третьому мене за конкурсом обрали асистентом. За три роки я захистив у нього кандидатську дисертацію. У Пермі, між іншим.

## **З книги спогадів: професор Губерґріц**

О. Я. Губерґріц приїхав до Іжевська в листопаді 1945 року, демобілізувавшись з армії, і очолив кафедру пропедевтики внутрішніх хвороб. Будучи в діючій армії, він у 1944 році захистив докторську дисертацію на актуальну в ті роки тему «Аліментарна дистрофія». Йому виповнилося тоді лише 32 роки, він все ще носив військову шинель зі споротими погонями. На другому курсі медінституту я тяжко захворів, і він брав участь у лікарських консилиумах, але по-справжньому ми познайомилися через рік, коли я прийшов на кафедру пропедевтичної терапії. Він був середнього зросту, міцної статури і вже тоді трохи сутулився. У нього була масивна, видовженої форми голова, крупного ліплення обличчя з кущистими чорними бровами, високим чолом і густим, ледь хвилястим синювато-чорним волоссям, зачесаним назад.

До початку війни О. Я. Губерґріц пройшов чудову клінічну школу в Київському медінституті на кафедрі пропедевтичної терапії, якою керував його двоюрідний брат академік М. М. Губерґріц, який був старшим за нього на 26 років. У свою чергу, М. М. Губерґріц був учнем одного з корифеїв вітчизняної медицини В. П. Образцова, творця київської терапевтичної школи, та великого фізіолога академіка І. П. Павлова, в експериментальній лабораторії якого він ще до революції виконав свою докторську дисертацію. Таким

чином, в О. Я. Губерґріца був за плечима солідний «клінічний родовід».

Саме завдяки лекціям Олександра Яковича та навчанню на його кафедрі я вже на третьому курсі зробив свій вибір: отримавши диплом лікаря, стану терапевтом. Наступні два роки навчання я працював у студентському науковому гуртку у нього на кафедрі, освоював методи обстеження хворих, лабораторну та інструментальну діагностику, розпочав серйозну наукову роботу та виступав із доповідями на підсумкових студентських конференціях.

Улітку 1950 року я інститут закінчив, і професор Губерґріц рекомендував мене як найкращого студента курсу в клінічну ординатуру на своїй кафедрі. Аспірантури в той час у медінститутах не було, і клінічну ординатуру використовували для підготовки наукових кадрів, тим більше що вона тривала тоді три роки. Здавалося б, жодних перешкод для мого зарахування до клінічної ординатури не могло виникнути. І все ж...

На заключному іспиті із загальної гігієни та організації охорони здоров'я декан факультету доцент М. М. Віленський у присутності всіх членів екзаменаційної комісії та студентів привітав мене з отриманням диплома лікаря з відзнакою та зарахуванням до клінічної ординатури на кафедру пропедевтичної терапії. Але вже наступного дня підійшов до мене і, ховаючи очі, сказав, що обставини змінилися і мені разом із ним треба зайти до ректора інституту.

Ректор С. І. Ворончихін під час розмови зі мною теж чомусь відводив погляд і довго копався в шухлядах письмового столу, нібито щось там розшукуючи. Він казав, що може мені запропонувати клінічну ординатуру лише з психіатрії чи з інфекційних хвороб, але на кафедрі терапії в нього вакансій немає. Я відмовився. Незабаром Олександр Якович з'ясував, що до нього в клінічну ординатуру хочуть направити Таню Миколаївську, яка і в навчанні не відзначилася, і в його науковому гуртку не займалася, але виявилася племінницею нового секретаря парткому інституту Сафронова. Згодом Таня Миколаївська була змушена піти на кафедру інфекційних хвороб, а мене зарахували до лікарняної ординатури при міській клінічній лікарні № 2.

На той час діяла «триланкова» система роботи лікаря: з 9 до 12 годин він працював у стаціонарі, з 12 до 15 вів прийом у поліклініці, а з 15 до 18 ходив по викликах додому до хворих. Мені, як чоловікові та молодому лікарю, виділили найдальшу лікарську



**Рис. 1.** Кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб та госпітальної терапії Іжевського медичного інституту. Справа професор О. Я. Губергріц та асистент Я. С. Циммерман. Іжевськ. Середина 50-х років XX століття

ділянку, де були переважно приватні дерев'яні будиночки зі злими собаками, а в зимовий час — непрохідні кучугури, які доводилося долати мало не по-пластунськи.

Це була робота на півтори лікарські ставки (90 рублів). Прожити на таку зарплату було майже неможливо, тому в суботу та неділю я підробляв черговим лікарем на міській станції швидкої допомоги, а потім ще влаштувався лікарем-дієтологом міської клінічної лікарні № 2. Працюючи вранці в стаціонарі, я активно збирав матеріал для майбутньої кандидатської дисертації, особливо під час літніх відпусток, якими ніколи не користувався.

У клініці професора О. Я. Губергріца дотримувалися суворого порядку, але сам професор був підкреслено демократичний, простий і доступний. Він подавав особистий приклад дисципліни своїм співробітникам: приходив на роботу раніше за всіх, причому будь-якої пори року, у будь-яку погоду весь шлях від свого будинку до лікарні долав пішки.

Увесь свій час у клініці він присвячував хворим, щодня проводячи обходи в палатах, на яких мали бути присутніми всі лікарі відділення та співробітники кафедри, які працюють у ньому. Він блискуче володів методами безпосереднього обстеження хворих і завжди (до кінця своїх днів) користувався лише дерев'яним стетоскопом, вважаючи, що фонендоскопи спотворюють сприйняття звукових феноменів, які виникають у серці та легенях. При перкусії серця і легень професор вважав за краще користуватися методом «кляцання», запропонованим В. П. Образцовим, завдаючи перкуторного «удару» вказівним пальцем при його зісковзанні із середнього пальця правої кисті. При аускультатії серця він, за порадою того ж таки

Образцова, вислуховував серцеві тони і шуми безпосередньо вухом, приклавши його через шар марлі до грудей хворого. Віртуозно володів і методами пальпації органів черевної порожнини за Образцовим: рухи його пальців нагадували гру піаніста.

Він ніколи не загравав з хворими, не допускав фамільярності: поплескування по плечу, легковажних жартів. Все це було йому чуже. У клініці було вироблено певний стиль доповіді про хворого, який не допускав нічого зайвого. Це дозволяло професорові щоденно оглядати значну кількість хворих. Ще один урок, який дав нам професор: ніколи не робити відмінностей між «простими» хворими та «начальниками» різного рангу; переважна увага приділялася лише тяжким хворим — їх він оглядав насамперед.

У ті роки лікарняні палати були більшими, багатомісними. Професор розпорядився поставити в кожную палату по столу, щоб лікар не розлучався зі своїми хворими протягом усього робочого дня. Тут лікар оформляв історії хвороби на хворих, а після ранкового обходу заповнював щоденники і вносив корективи в листки призначень. Таким чином зв'язок лікаря з хворими не переривався, і він міг постійно спостерігати за їхнім станом та поведінкою. Зараз лікарі після ранкового обходу відразу ж залишають палату, і всі записи роблять в ординаторській, залишаючи хворих під опікою медсестер.

Особливо слід сказати про лекції професора Губергріца: вони були чудові за формою і дуже змістовні. Усі методи дослідження демонструвалися на хворих. Існувало неписане правило: на лекціях та інших виступах професора мають бути присутніми всі викладачі кафедри. Тим самим наголошувалося на повазі колективу до свого керівника.

Крім професора, на кафедрі працювали два доценти: Сергій Григорович Дімов та Белла Давидівна Боревська — дружина Олександра Яковича. Белла Давидівна була кількома роками старша за чоловіка. У неї було грубувате обличчя, твердий, непохитний і в'дливий характер. До студентів вона була дуже вимоглива, не прощала їм лінощів і нехлюйства, а нероб, незважаючи на їх самолюбство, безжально висміювала в присутності всієї студентської групи.

Водночас вона була чудовим лікарем та викладачем, як кажуть, від бога. Зі складними, неясними в діагностичному плані хворими вона розбиралася ретельно і довго, повертаючись до клініки навіть вечорами, щоб ще раз обстежити їх. Припускаю, що перед цим вона довго копирсалася в домашній медичній бібліотеці, намагаючись знайти ключ до розпізнавання хвороби, а потім зіставляла прочитане з ознаками хвороби. У ті роки вона працювала над докторською дисертацією, яку захистила за кілька років, очоливши одну з терапевтичних кафедр. Свого чоловіка вона обожнювала і захоплювалася ним. У них росла дочка Ліза, яка на той час ще була школяркою.

Олександр Якович ніколи не ображав своїх співробітників, навіть якщо вони в чомусь завинили. Все, що він думав про їхній вчинок, він казав їм тет-а-тет, але за межами кафедри та клініки захищав їх за можливості від будь-яких звинувачень.

УДК 61:82-94 Губергріц О. Я.  
doi: 10.33149/vkr.2022.02-03.12

## UA Спогади професора Я. С. Циммермана про свого вчителя

З книги «Яків Циммерман» (серія «Портрет інтелекту»). Спб.: Людовік, 2021. С. 62–71.

**Ключові слова:** професор Циммерман, клінічний учитель, спогади, професор Губергріц, Іжевськ

«О. Я. Губергріц приїхав до Іжевська у листопаді 1945 року, демобілізувавшись з армії, і очолив кафедру пропедевтики внутрішніх хвороб. Будучи у діючій армії, він 1944 року захистив докторську дисертацію на актуальну в ті часи тему «Аліментарна дистрофія». Йому виповнилося тоді лише 32 роки, він все ще носив військову шинель зі споротими погонами. На другому курсі медінституту я тяжко захворів, і він брав участь у лікарських консилиумах, але по-справжньому ми познайомилися через рік — коли я прийшов на кафедру пропедевтичної терапії. Він був середнього зросту, міцної статури і вже тоді трохи сутулився.

До початку війни О. Я. Губергріц пройшов чудову клінічну школу у Київському медінституті на кафедрі пропедевтичної терапії, завідувачем якої був академік М. М. Губергріц.

Саме завдяки лекціям Олександра Яковича та навчанню на його кафедрі я вже на третьому курсі зробив свій вибір: отримавши диплом лікаря, стану терапевтом. Наступні два роки навчання я працював у студентському науковому гуртку у нього на кафедрі, опановував методи обстеження хворих, лабораторну та інструмен-

тальну діагностику, розпочав серйозну наукову роботу та виступав із доповідями на підсумкових студентських конференціях. У клініці у професора О. Я. Губергріца дотримувалися суворого порядку, але сам професор був підкреслено демократичним, простим і доступним. Він подавав особистий приклад дисципліни своїм працівникам. Увесь свій час у клініці він присвячував хворим, щодня проводив обходи у палатах, на яких мали бути присутніми усі лікарі відділення та працівники кафедри. Він блискуче володів методами безпосереднього обстеження хворих і завжди (до кінця своїх днів) користувався лише дерев'яним стетоскопом, вважаючи, що фонендоскопи спотворюють сприйняття звукових феноменів, які виникають у серці та легенях. При перкусії серця і легень професор вважав за краще користуватися методом «клацання», запропонованим В. П. Образцовим. При аускультатії серця він вислуховував серцеві тони та шуми безпосередньо вухом, приклавши його через шар марлі до грудей хворого. Віртуозно володів і методами пальпації органів черевної порожнини за Образцовим: рухи його пальців нагадували гру піаніста.

Олександр Якович ніколи не ображав своїх співробітників, навіть якщо вони у чомусь завинили. Все, що він думав про їхні вчинки, казав їм тет-а-тет, але за межами кафедри та клініки захищав їх за можливості від будь-яких звинувачень. У 1956 році він видав одну зі своїх найкращих книг — підручник «Безпосереднє дослідження хворого: курс фізикальної діагностики». На його прохання я її редагував і готував до друку, підбирав ілюстрації тощо. Цю книгу Олександр Якович присвятив пам'яті професора В. П. Образцова, творця київської школи терапевтів, до якої належав і він. У 1972 році цей підручник був опублікований у Москві, потім ще раз перевиданий в 1997-му (по смертно), він зберіг свою актуальність і досі.

Олександр Якович ніколи не ображав своїх співробітників, навіть якщо вони у чомусь завинили. Все, що він думав про їхні вчинки, казав їм тет-а-тет, але за межами кафедри та клініки захищав їх за можливості від будь-яких звинувачень.

У 1956 році він видав одну зі своїх найкращих книг — підручник «Безпосереднє дослідження хворого: курс фізикальної діагностики». На його прохання я її редагував і готував до друку, підбирав ілюстрації тощо. Цю книгу Олександр Якович присвятив пам'яті

професора В. П. Образцова, творця київської школи терапевтів, до якої належав і він. У 1972 році цей підручник був опублікований у Москві, потім ще раз перевиданий у 1997-му (по смертно), він зберіг свою актуальність і досі».

УДК 61:82-94 Губергриц А. Я.  
doi: 10.33149/vkr.2022.02-03.12

## RU Воспоминания профессора Я. С. Циммермана о своём учителе

Из книги «Яков Циммерман» (серия «Портрет интеллекта»). СПб.: Людовик, 2021. С. 62–71.

**Ключевые слова:** профессор Циммерман, клинический учитель, воспоминания, профессор Губергриц, Ижевск

«А. Я. Губергриц приехал в Ижевск в ноябре 1945 года, демобилизовавшись из армии, и возглавил кафедру пропедевтики внутренних болезней. Будучи в действующей армии, он в 1944 году защитил докторскую диссертацию на актуальную в те годы тему «Алиментарная дистрофия». Ему исполнилось тогда только 32 года, он всё ещё носил военную шинель со споротыми погонами. На втором курсе мединститута я тяжело заболел, и он участвовал во врачебных консилиумах, но по-настоящему мы познакомились спустя год — когда я пришёл на кафедру пропедевтической терапии. Он был среднего роста, плотного телосложения и уже тогда слегка сутулился.

До начала войны А. Я. Губергриц прошёл прекрасную клиническую школу в Киевском мединституте на кафедре пропедевтической терапии, которой руководил академик М. М. Губергриц.

Именно благодаря лекциям Александра Яковлевича и учёбе на его кафедре я уже на третьем курсе сделал свой выбор: получив диплом врача, стану терапевтом. Последующие два года обучения я работал в студенческом научном кружке у него на кафедре, осваивал методы обследования больных, лабораторную и инструментальную диагностику, начал серьёзную научную работу и выступал с докладами на итоговых студенческих конференциях.

В клинике у профессора А. Я. Губергрица соблюдался строгий порядок, но сам профессор был подчёркнуто демократичен, прост и доступен. Он подавал личный пример дисциплины своим сотрудникам.

Всё своё время в клинике он посвящал больным, ежедневно проводя обходы в палатах, на которых обязаны были присутствовать все врачи отделения и работающие в нём сотрудники кафедры. Он блестяще владел методами непосредственного обследования больных и всегда (до конца своих дней) пользовался только деревянным стетоскопом, считая, что фонендоскопы искажают восприятие звуковых феноменов, возникающих в сердце и лёгких. При перкуссии сердца и лёгких профессор предпочитал пользоваться методом «щелчка», предложенным В. П. Образцовым. При аускультации сердца он выслушивал сердечные тоны и шумы непосредственно ухом, приложив его через слой марли к груди больного.

Виртуозно владел он и методами пальпации органов брюшной полости по Образцову: движения его пальцев напоминали игру пианиста.

Александр Яковлевич никогда не давал в обиду своих сотрудников, даже если они в чём-то провинились. Всё, что он думал об их поступке, говорил им тет-а-тет, но за пределами кафедры и клиники защищал их по возможности от любых нападков.

В 1956 году он издал одну из своих лучших книг — учебник «Непосредственное исследование больного: курс физикальной диагностики». По его просьбе я её редактировал и готовил к печати, подбирал иллюстрации и т. п. Эту книгу Александр Яковлевич посвятил памяти профессора В. П. Образцова, создателя киевской школы терапевтов, к которой принадлежал и он. В 1972 году этот учебник был опубликован в Москве, затем ещё раз переиздан в 1997 году (по смертно), он сохранил свою актуальность до сих пор».

## EN Memoirs of Professor Ya. S. Tsimmerman about his teacher

From the book «Yakov Tsimmerman» (“Portrait of intelligence” series). St. Petersburg: Ludovik, 2021. P. 62–71.

**Key words:** Professor Tsimmerman, clinical teacher, memoirs, professor Gubergrits, Izhevsk

“Having been demobilized in November 1945, A. Ya. Gubergrits arrived in Izhevsk and headed the Department of Propaedeutics of Internal Diseases. While serving in the army, in 1944 he defended his doctoral dissertation “Alimentary dystrophy”, which topic was relevant that time. He was 32 years old, wearing a military overcoat with torn shoulder straps. In my second year of medical school, I fell seriously ill, and he participated in medical consultations, but our real meeting happened a year later — when I came to the Department of Propaedeutic Therapy. He was of medium height, heavily built and slightly round-shouldered.

Before the war started, A. Ya. Gubergrits got an excellent clinical experience in Kyiv Medical Institute at the Department of Propaedeutic Therapy, which was headed by Academician M. M. Gubergrits.

Due to lectures by Alexander Yakovlevich and studies at his department, I made a choice in my third year: after getting a doctor’s degree, I will become a therapist. During next two years, I worked in a student research club at his department, mastered the techniques of examining patients, laboratory and instrumental diagnostics, started serious research and made presentations at the final student conferences.

A strict order was observed in the clinic of Professor A. Ya. Gubergrits, though Professor’s style was emphatically democratic, simple, and accessible. He set a personal example of discipline to his employees.

He devoted all his time in the clinic to the patients, making daily rounds in the wards, which were attended by all the doctors of the department and the staff of the department working there. He brilliantly mastered the techniques of direct examination of patients and always (until the end of his days) used

only a wooden stethoscope, believing that phonendoscopes distort the perception of sound phenomena that occur in the heart and lungs. Professor preferred the “click” technique for percussion of heart and lungs proposed by V. P. Obratsov. During heart auscultation, he listened to heart sounds and murmurs directly with his ear, applying it through a layer of gauze to the patient’s chest.

He mastered the techniques of palpation of the abdominal organs according to Obratsov: the movements of his fingers resembled the playing of a pianist. Alexander Yakovlevich never offended his employees, even if they were guilty of something. Everything that

he thought about their actions, he told them tête-à-tête, but he protected them outside the department and clinic from any attacks.

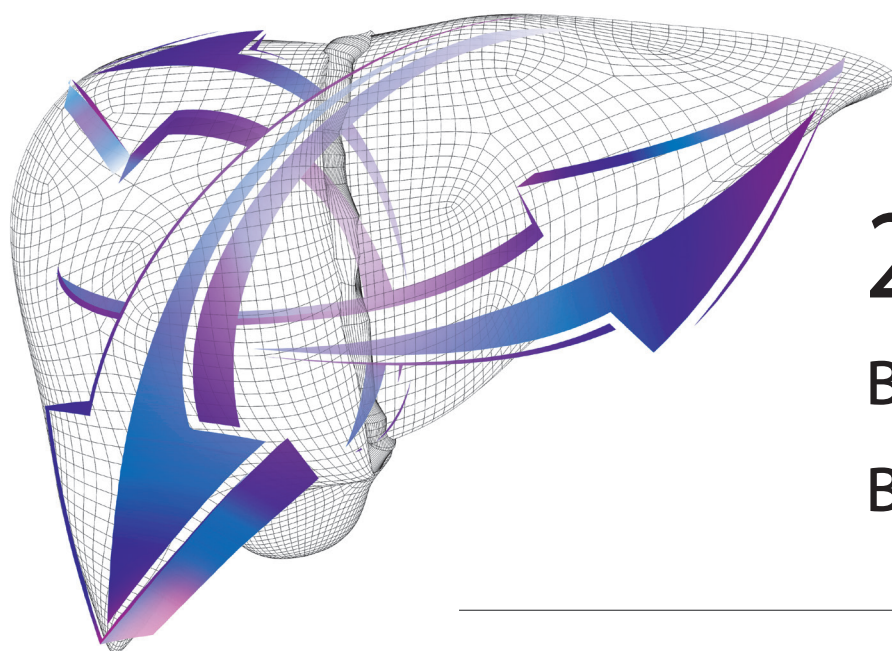
In 1956, he published one of his best books, the textbook “Direct Examination of a Patient: A Course in Physical Diagnosis”. At his request, I edited it and prepared it for publication, selected illustrations, etc. Alexander Yakovlevich dedicated this book to the memory of Professor V. P. Obratsov, the founder of Kyiv School of Therapists where he belonged to. In 1972, this textbook was published in Moscow, then republished again in 1997 (posthumously), and it has retained its relevance to this day.”

# АДЕМТА

Адеметіонін  
400 мг

Ліофілізат + Розчинник

## Три шляхи до результату<sup>2</sup>



2 форми  
введення  
в/в та в/м<sup>1</sup>



- Обґрунтоване призначення в якості патогенетичного засобу при холестатичних захворюваннях печінки<sup>2</sup>
- Ефективність у лікуванні гепатогенної втоми в складі комплексної терапії різних захворювань печінки<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Інструкція препарату Адемета. <sup>2</sup>«Рокова печенка» и адеметионин. Н. Б. Губергриц. // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – №4(78). <sup>3</sup>Хронічні 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 В<sub>12</sub>). **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, парестезії, дитяв'яз. **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](mailto:farmanadzor@biaktina.ua)



**WORLD MEDICINE**  
Pharmaceutical Company

Тел.: +38 044 495 25 30 / e-mail: [info@wm-marketing.com.ua](mailto:info@wm-marketing.com.ua)

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

# КРЕАЗИМ — КРЕАТИВНИЙ ЕНЗИМ!

Мікрогранули менше 2 мм в кислотостійкій оболонці,  
які розміщені в капсулі\*

## Як працює КРЕАЗИМ

**Діє швидко** завдяки мікрогранулам менше 2 мм, які рівномірно перемішуються з шлунковим вмістом та евакуюються в ДПК\*

**Кислотостійка оболонка** мікрогранул дозволяє зберегти 100% активності ферментів\*

**Велика площа контакту** з шлунковим вмістом наближує дію КРЕАЗИМА до фізіологічної\*

Ферменти вивільняються та починають діяти тільки в **тонкому кишківнику** при pH 5,5\*

**Містить симетикон\***



- **ПОКРАЩУЄ** травлення
- **ДІЄ** швидко та фізіологічно
- **БЕЗ** лаурилсульфат натрію



\* Інструкція по препарату Креазим

Інформація для фахівців охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції. Лікарська форма. Капсули тверді, кишковорозчинні. Склад: **Креазим 10 000:** 1 капсула містить панкреатину в кишковорозчинних гранулах з ферментативними активностями не менше 10 000 ОД ліпази, 8 000 ОД амілази, 600 ОД, протеази; **Креазим 20 000:** 1 капсула містить панкреатину в кишковорозчинних гранулах з ферментативними активностями не менше 20 000 ОД ліпази, 16 000 ОД амілази, 1 200 ОД протеази; симетикон. **Фармакотерапевтична група.** Засоби замісної терапії, що застосовуються при порушеннях травлення, включаючи ферменти. Поліферментні препарати. Р. П. UA/2822/01/01, Р. П. UA/2822/01/02. **Показання:** хронічний панкреатит, панкреатектомія, обструкція панкреатичної чи загальної жовчної протоки, синдром Швахмана-Даймонда, інші захворювання, що супроводжуються екзокринною недостатністю підшлункової залози. **Протипоказання:** гіперчутливість до компонентів препарату, гостре запалення підшлункової залози на ранніх етапах; загострення хронічного панкреатиту. **Побічні реакції:** біль у животі, метеоризм, запор, зміни характеру випорожнень, діарея, блювання і нудота; реакції гіперчутливості, включаючи бронхоспазм; шкірні алергічні реакції. **Виробник:** ПрАТ «Технолог». **Місцезнаходження виробника:** 20300, Україна, м. Умань Черкаської обл., вул. Мануїльського, 8. **Маркетинг.** Аутсорсингова компанія «Rost Group», м. Київ, вул. Жиланська, 29, www.rostgroup.com.ua