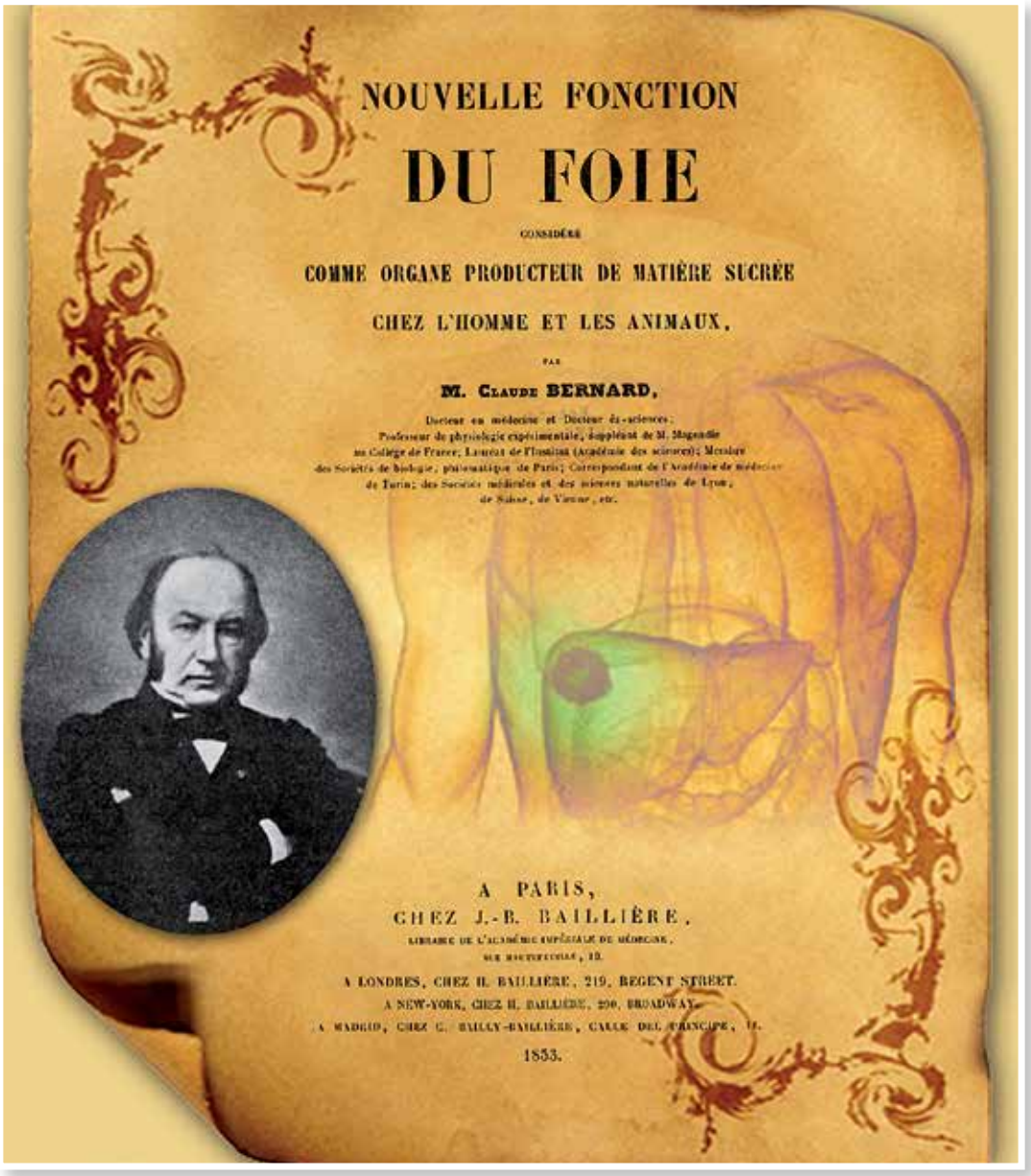
ВІСНИК
КЛУБУ ПАНКРЕАТОЛОГІВ

№1 (58)
ЛЮТИЙ 2023

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



УКРАЇНСЬКИЙ КЛУБ ПАНКРЕАТОЛОГІВ

УКРАИНСКИЙ КЛУБ ПАНКРЕАТОЛОГОВ

UKRAINIAN PANCREATIC CLUB

IAP
INTERNATIONAL ASSOCIATION OF PANCREATOLOGY

МОЖЛИВІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ (ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ, ОЖИРІННІ, АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ)
Т. М. Христич

POSSIBLE PATHOGENETIC FEATURES OF THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF OSTEOARTHRITIS IN THE METABOLIC SYNDROME (DIABETES MELLITUS, OBESITY, ARTERIAL HYPERTENSION)
T. M. Khristich

НАСЛІДКИ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ, ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ, АБО КОЛИ З ДЕРЕВ ОПАДАЄ ЛИСТЯ
Н. Б. Губергріц, Н. В. Бєляєва, Т. Л. Можина, О. А. Гомозова

CONSEQUENCES OF CHRONIC PANCREATITIS AND EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY, OR WHEN LEAVES FALL FROM TREES
N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, T. L. Mozhyna, E. A. Gomozova

КЛІНІЧНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОКАЛЬЦИТОНІНУ В ДІАГНОСТИЦІ ГНІЙНО-СЕПТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ГОСТРОГО НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ
О. В. Ротар, І. В. Хомяк, Б. В. Петрюк, А. І. Хомяк, С. І. Райляну, С. Барбу

CLINICAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF PROCALCITONIN IN DIAGNOSING PURULENT SEPTIC COMPLICATIONS OF ACUTE NECROTIZING PANCREATITIS
O. V. Rotar, I. V. Khomiak, B. V. Petryuk, A. I. Khomiak, S. I. Railianu, S. Barbu

олія м'яти перцевої

Капсумен®

Ми з України!

OMNIFARMA
omnifarma.com.ua

ПРОТИ ЧИСЛЕННИХ ПРИЧИН ДИСКОМФОРТУ В КИШЕЧНИКУ

2019 ПРЕПАРАТ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ ТЕРАПІЇ ПРИ СПК ЗГІДНО З РЕКОМЕНДАЦІЯМИ УГА

NEW!

НОВА КАПСУЛА З ПОСИЛЕНОЮ КИШЛОТОСТІЙКІСТЮ ОБОЛОНКИ

Склад:
1 капсула містить:
олія м'яти перцевої — 170 мг
(відповідає 50 мг L-ментолу)

- **СПРИЯЄ** усуненню абдомінального болю та спазмів,
- **СПРИЯЄ** зниженню здуття та метеоризму,
- **НОРМАЛІЗУЄ** мікробіоту кишечника.

Єдина капсульована форма олії м'яти перцевої, рекомендованої УГА при всіх субтипах синдрому подразненого кишечника (2019)

ЯК ЗАОЩАДИТИ НА ТРИВАЛОМУ ПРИЙОМІ?
Замовте ЕКОНОМ-набори БЕЗ аптечної націнки

omnishop.com.ua

095 668-54-38 • 096 258-28-42

ОПЕРАТИВНА ДОСТАВКА.
СУТТЄВА ЕКОНОМІЯ.
ГАРАНТІЯ ЯКОСТІ.

120 капсул

Добавка дієтична. **Виробник:** ТОВ «ОМНІФАРМА» (Україна)

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ

Ford AC et al, BMJ. 2008 Nov 13; 337*

№1 (58) ЛЮТИЙ 2023

vkp.org.ua

ВІСНИК КЛУБУ ПАНКРЕАТОЛОГІВ

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ • HERALD OF PANCREATIC CLUB

УКРАЇНСЬКИЙ КЛУБ ПАНКРЕАТОЛОГІВ

UKRAINIAN PANCREATIC CLUB

Одобрено Вченою Радою Донецького національного медичного університету МОЗ України, Протокол №4 від 26 січня 2023 р.

ЗАСНОВНИКИ:
Громадська організація «Український Клуб Панкреатологів»
Донецький національний медичний університет МОЗ України

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ №15708 – 4180Р від 08.10.2009

ISSN 2077 – 5067

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

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

ВИДАВЕЦЬ:
ТОВ «РедБіз Лабораторія Медичного Бізнесу»
Керівник проекту: Труш О. М.
Періодичність: 4 рази на рік
Тираж 2000 прим.
Підписано до друку: 01.02.2023 р.
№ замовлення: 3001/2023
Ціна договірна

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ, ВИДАВЦЯ:
вул. Сім'ї Стешенків, 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

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР CHIEF EDITOR
Д.мед.н., проф. Н. Б. Губергріц (N. B. Gubergrits), Одеса, Україна (ТОВ «Медичний центр «Медікап»)

ЗАСТУПНИКИ ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF
Д.мед.н., проф. О. А. Бондаренко (О. А. Bondarenko), Львів, Україна (Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького)
Д.мед.н., проф. І. В. Хомяк (І. V. Khomiak), Київ, Україна (Національний інститут хірургії і трансплантології ім. О. О. Шалімова НАМН України)

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР EXECUTIVE SECRETARY
А. М. Агібалов (А. М. Agibalov), Запоріжжя, Україна (багатопрофільна лікарня «Вітацентр»)

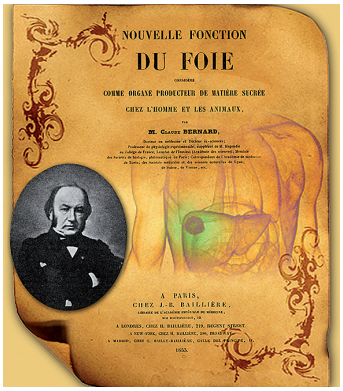
ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ РАДИ EDITORIAL COUNCIL MEMBERS
Д.мед.н., проф. Л. С. Бабінець (L. S. Babinets), Тернопіль, Україна (Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського)
Професор А. В. Тепікін, Ліверпуль, Великобританія (Університет Ліверпуля)
Д.мед.н. К. В. Копчак (К. V. Korpchak), Київ, Україна (Національний інститут раку МОЗ України)
Д.мед.н., проф. Т. М. Христич (Т. М. Khristich), Чернівці, Україна (Буковинський державний медичний університет)
К.мед.н., доцент О. В. Швець (О. 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 (О. Y. Gubskaya), Київ, Україна (Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ)
Д.мед.н., проф. А. Е. Дорофєєв (А. Е. Dorofeev), Київ, Україна (Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ)
Д.мед.н., проф. О. О. Дядик (О. О. 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 (М. М. Karimov), Ташкент, Узбекистан (Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр терапії та медичної реабілітації, Ташкент, Узбекистан)
Д.мед.н., проф. Л. М. Пасієшвілі (L. M. Pasieshvili), 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 (О.V. Rotar), Чернівці, Україна (Буковинський державний медичний університет)
К.мед.н., доцент О. О. Супрун (О. О. 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)

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.

РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ ВИСЛОВЛЮЄ ПОДЯКУ СПОНСОРАМ ВИПУСКУ

НА ОБКЛАДИНЦІ



Claude Bernard (внизу ліворуч) був найвеличнішим дослідником патофізіології цукрового діабету. Про цього вченого говорили, що він був не просто фізіологом, а «самою фізіологією». Сфери, що цікавили його найбільше: синтез глікогену в печінці, панкреатична секреція та вазомоторні механізми. У 1847 р. Bernard виявив, що печінка містить речовину, подібну до крохмалю, — глікоген, з якого протягом усього життя утворюється глюкоза (задній план). Bernard встановив, що печінка не тільки секретує жовч, а й має внутрішньосекреторну функцію, «яка полягає в утворенні цукру завдяки елементам крові, що проходить крізь неї». Пізніше йому вдалося виділити глікоген. Вивчаючи стани, які впливають на утворення глюкози, Bernard також зазначив, що при деяких ураженнях нервової системи вміст цукру в крові був підвищеним, і він визначався у сечі тварин. Вперше глюкозурія була відтворена експериментально, і це відкриття Bernard вважають відправною точкою серії експериментальних досліджень причин та патогенезу цукрового діабету.

Зміст

3 ПЕРЕДМОВА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

ОГЛЯДИ

4 **Можливі патогенетичні особливості розвитку та прогресування остеоартрозу при метаболічному синдромі (цукровому діабеті, ожирінні, артеріальній гіпертензії)**
Т. М. Христич

12 **Про особливості корекції дисбіозу кишечнику при хронічному панкреатиті (огляд літератури)**
К. В. Ферфецька, Д. О. Гонцарюк, Л. О. Піц, В. А. Піц

ЛЕКЦІЇ ДЛЯ ЛІКАРІВ

20 **Наслідки хронічного панкреатиту, зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, або Коли з дерев опадає листя**
Н. Б. Губергріц, Н. В. Бєляєва, Т. Л. Можина, О. А. Гомозова

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

32 **Діагностика та лікування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при хронічному панкреатиті: міжнародне експертне опитування та оцінка випадків із клінічної практики**
F. E. M. de Rijk, C. L. van Veldhuisen, M. G. Besselink, J. E. van Hooft, H. C. van Santvoort, E. J. M. van Geenen, P. Hegyi, J.-M. Löhr, J. E. Dominguez-Munoz, P. J. F. de Jonge, M. J. Bruno, R. C. Verdonk, the Dutch Pancreatitis Study Group

45 **Тенденції захворюваності та етіології гострого панкреатиту з 2000 до 2016 року: популяційне дослідження**
M. Horibe, B. Ravella, S. Chandra, A. Sharma, Y. Sato, S. S. Vege

49 **Функціональний стан вегетативної нервової системи у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з хронічним бронхітом**
Н. Б. Губергріц, Н. В. Бєляєва, Ю. І. Жданюк, І. А. Козинська

53 **Клінічні особливості хронічного панкреатиту у хворих, інфікованих Helicobacter pylori**
К. Ю. Ліневська

57 **Клінічна оцінка ефективності прокальцитоніну в діагностиці гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту**
О. В. Ротар, І. В. Хомяк, Б. В. Петрюк, А. І. Хомяк, С. І. Райляну, С. Барбу

МЕДИЧНИЙ АРХІВ

61 **Щодо клініки хронічного панкреатиту**
М. М. Губергріц

НЕ ТІЛЬКИ ПАНКРЕАТОЛОГІЯ

66 **Менеджмент контролю якості медичної допомоги: ключові аспекти системного підходу та міжнародний досвід**
О. М. Труш

Содержание

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

ОБЗОРЫ

Возможные патогенетические особенности развития и прогрессирования остеоартроза при метаболическом синдроме (сахарном диабете, ожирении, артериальной гипертензии)
Т. Н. Христич

Об особенностях коррекции дисбиоза кишечника при хроническом панкреатите (обзор литературы)
К. В. Ферфецкая, Д. А. Гонцарюк, Л. О. Пиц, В. А. Пиц

ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Последствия хронического панкреатита, внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, или Когда с деревьев опадают листья
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Т. Л. Можина, Е. А. Гомозова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагностика и лечение внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при хроническом панкреатите: международный экспертный опрос и оценка случаев из клинической практики
F. E. M. de Rijk, C. L. van Veldhuisen, M. G. Besselink, J. E. van Hooft, H. C. van Santvoort, E. J. M. van Geenen, P. Hegyi, J.-M. Löhr, J. E. Dominguez-Munoz, P. J. F. de Jonge, M. J. Bruno, R. C. Verdonk, the Dutch Pancreatitis Study Group

Тенденции заболеваемости и этиологии острого панкреатита с 2000 по 2016 годы: популяционное исследование
M. Horibe, B. Ravella, S. Chandra, A. Sharma, Y. Sato, S. S. Vege

Функциональное состояние вегетативной нервной системы у больных хроническим панкреатитом в сочетании с хроническим бронхитом
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Ю. И. Жданюк, И. А. Козинская

Клинические особенности хронического панкреатита у больных, инфицированных Helicobacter pylori
К. Ю. Линевская

Клиническая оценка эффективности прокальцитонина в диагностике гнойно-септических осложнений острого некротического панкреатита
А. В. Ротарь, И. В. Хомяк, Б. В. Петрюк, А. И. Хомяк, С. И. Райляну, С. Барбу

МЕДИЦИНСКИЙ АРХИВ

К клинике хронического панкреатита
М. М. Губергриц

НЕ ТОЛЬКО ПАНКРЕАТОЛОГИЯ

Менеджмент контроля качества медицинской помощи: ключевые аспекты системного подхода и международный опыт
Е. Н. Труш

Contents

PREFACE FROM THE EDITOR-IN-CHIEF

REVIEWS

Possible pathogenetic features of the development and progression of osteoarthritis in the metabolic syndrome (diabetes mellitus, obesity, arterial hypertension)
T. M. Khristich

On the features of the correction of intestinal dysbiosis in chronic pancreatitis (literature review)
K. V. Ferfetska, D. O. Hontsaryuk, L. O. Pits, V. A. Pits

LECTURES

Consequences of chronic pancreatitis and exocrine pancreatic insufficiency, or When leaves fall from trees
N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, T. L. Mozhyna, E. A. Gomozova

ORIGINAL RESEARCH

Diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: an international expert survey and case vignette study
F. E. M. de Rijk, C. L. van Veldhuisen, M. G. Besselink, J. E. van Hooft, H. C. van Santvoort, E. J. M. van Geenen, P. Hegyi, J.-M. Löhr, J. E. Dominguez-Munoz, P. J. F. de Jonge, M. J. Bruno, R. C. Verdonk, the Dutch Pancreatitis Study Group

Trends in the incidence and etiology of acute pancreatitis from 2000 to 2016: a population-based study
M. Horibe, B. Ravella, S. Chandra, A. Sharma, Y. Sato, S. S. Vege

Functional state of the autonomic nervous system in patients with chronic pancreatitis combined with chronic bronchitis
N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, Yu. I. Zhdanyuk, I. A. Kozynska

Clinical features of chronic pancreatitis in Helicobacter pylori-infected patients
K. Yu. Linevska

Clinical evaluation of the effectiveness of procalcitonin in diagnosing purulent septic complications of acute necrotizing pancreatitis
O. V. Rotar, I. V. Khomiak, B. V. Petryuk, A. I. Khomiak, S. I. Railianu, S. Barbu

MEDICAL ARCHIVE

On the clinical picture of chronic pancreatitis
M. M. Gubergrits

NOT ONLY PANCREATOLOGY

Controlling the quality of medical care: key aspects of a systematic approach and international experience
O. M. Trush

Шановні колеги!

Перший номер «Вісника Клубу панкреатологів» за 2023 рік виходить у важкий для України час.

У розділі «Огляди» опубліковано дуже важливий для практики огляд проф. Т. М. Христич про патогенез та взаємозв'язок механізмів розвитку остеоартрозу при метаболічному синдромі, одним з найважливіших компонентів якого є цукровий діабет. Ці механізми складні, проте практичний лікар повинен у них добре розбиратися, щоб призначити обґрунтоване і правильне лікування.

Наступний огляд у тому ж розділі стосується порушень мікробіому кишечнику при хронічному панкреатиті та написаний цей огляд, також як і перший, авторами з Чернівців. Зараз дисбіозу кишечнику приділяють велике значення в патогенезі багатьох захворювань. Не викликає сумніву, що він важливий і при хронічному панкреатиті.

У лекції про наслідки хронічного панкреатиту описані прояви захворювання та результати зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози з боку низки органів та систем, причому практичним лікарям деякі наслідки мало відомі. Однак вони становлять значну небезпеку для здоров'я і життя пацієнтів.

У журналі опубліковано цілу низку результатів оригінальних досліджень зарубіжних колег, що стосуються сучасних підходів до діагностики та лікування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при хронічному панкреатиті, епідеміологічних даних про захворюваність на гострий панкреатит. Цікавими є й дані вітчизняних авторів. Так, вивчено функціональний стан вегетативної нервової системи при хронічному панкреатиті у поєднанні з хронічним бронхітом, проаналізовано клінічні особливості хронічного панкреатиту у пацієнтів, інфікованих *Helicobacter pylori*, проведено клінічну оцінку ефективності прокальцитоніну у діагностиці гнійно-септичних ускладнень.

Прикладом класичного опису клініки хронічного панкреатиту без застосування сучасних додаткових досліджень є лекція академіка М. М. Губергріца (розділ «Медичний архів»).

Завершує цей номер «Вісника» стаття нашого багаторічного друга та видавчині О. М. Труш про менеджмент контролю за якістю медичної допомоги. У цій проблемі вона є чудовим фахівцем.

Бажаю всім колегам миру, добра, здоров'я, благополуччя.

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

УДК 616.72-007.24-06:616.1/.4-008.9]-036.1-02-092
doi: 10.33149/vkp.2023.01.01

Можливі патогенетичні особливості розвитку та прогресування остеоартрозу при метаболічному синдромі (цукровому діабеті, ожирінні, артеріальній гіпертензії)

Т. М. Христич
Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка, Кам'янець-Подільський, Україна

Ключові слова: метаболічний синдром, цукровий діабет, ожиріння, остеоартроз, оксидативний стрес, хронічне системне запалення низьких градацій, матрилін 3

Насьогодні у нашому житті значення набуває глобалізація метаболічного синдрому (МС) (не тільки ожиріння, цукрового діабету (ЦД), артеріальної гіпертензії (АГ) [1], але й неалкогольної жирової хвороби печінки, підшлункової залози, жовчнокам'яної хвороби [19]). Наявність МС в його широкому розумінні сприяє не тільки розвитку кардіометаболічних змін, захворюванням дигестивної системи [38], а і формуванню остеоартриту (остеоартрозу (ОА), остеосаркопенії). Слід зауважити, що певну роль у розвитку і прогресуванні як ОА, так і ЦД 2-го типу відіграє хронічне запалення низького ступеня, що надає можливості вважати його загальною ознакою для обох захворювань [2]. Патогенез ОА також пов'язують із поєднанням генетичних, епігенетичних, біомеханічних, метаболічних чинників, які призводять до розвитку персистуючого запалення усіх структур суглоба, залучення в патологічний процес клітин імунної системи, жирової тканини, їх медіаторів і формування різноманітних клінічних варіантів захворювання.

Відтак ОА є серйозною медичною та соціальною проблемою, оскільки вона зумовлена високим ризиком розвитку обмежень функції опорно-рухового апарату, які призводять до порушення працездатності, зниження якості життя пацієнтів. Близько половини пацієнтів із ОА мають додатково супутні, або коморбідні, поєднання з іншими захворюваннями, зі старінням і травмами. Відповідно у хворих на ОА абдомінальне ожиріння сприяє загостренню хронічного запального процесу у суглобах, обтяжує перебіг коморбідних захворювань, погіршуючи результати проведеного лікування [5, 6].

Отже вивчення клініко-патогенетичних особливостей поєднаного перебігу ОА і МС, зокрема ЦД 2-го типу, є актуальним, сприяє персоніфікованому підходу до тактики лікування і реабілітації таких хворих, оскільки це пов'язано з неухильним підвищенням частоти цього захворювання, недостатньою ефективністю лікування, особливо за коморбідності з іншими захворюваннями.

До розвитку та прогресування ОА причетний оксидативний стрес (ОС). Інтенсифікації процесів вільнорадикального окиснення ліпідів надається велике значення, оскільки ОС відіграє важливу роль у виникненні та рецидивуванні багатьох захворювань. Відомо, що ОС є порушенням рівноваги між прооксидантними та антиоксидантними системами в клітинах і тканинах [95]. У нормі відповідь клітин на реактогенні форми кисню залежить від їх відновлювального потенціалу. Вони контролюють клітинні функції, безпосередньо регулюючи фактори транскрипції, оксидативно модифікуючи цистеїнові залишки молекул (NF-kB, AP-1, Sp-1, C-Myb, p53, egr-1, HIF-1α), реалізуючи відповідь прозапальних цитокінів, активуючи систему протеолітичних кіназ, p38. Останні відповідають за зміну фенотипу та синтетичного профілю хондроцитів [13, 25].

ОС при ОА спричиняє деградацію як клітинного, так і міжклітинного компонентів хряща. Утворюються вільнорадикальні модифікації білків матриксу, з'являються внутрішньо- та міжмолекулярні ковалентні поперечні зв'язки [17, 28]. Це стабілізує агрегати протеїнів, зокрема фібрину, і робить їх стійкішими до утилізації. Формуються внутрішньосуглобові з'єднання і перебудовується структура судинної стінки, призводячи у кінцевому наслідку до порушень мікроциркуляції [33].

Хондроцити у хрящі (у відповідь на коливання рівнів кисню) продукують аномальні рівні реактогенних форм кисню. Основними є супероксиданіон та монооксид нітрогену (NO), які забезпечують підвищення рівня пероксинітриту, перекису водню (H_2O_2), мієлопероксидази і гіпохлористої кислоти. За наявності заліза та H_2O_2 хондроцити вивільняють гідроксил-радикали. Вони реагують з ненасиченими

жирними кислотами мембран та ініціюють ланцюгову реакцію, продукуючи радикали з тривалим часом існування [39]. Вільні радикали, завдяки впливу на процеси внутрішньоклітинного сигналізування, модулюють скорочення/дилатацію, ріст клітин, апоптоз/анойкіс, міграцію, запалення та фіброз.

Продукти пероксидації регулюють гомеостаз внутрішньоклітинного вмісту кальцію і схильність гладкої мускулатури до стійкого скорочення, зумовлюють пошкодження ендотелію судин, вазоспазм і підвищення загального периферійного опору, що спричиняє підвищення артеріального тиску (АТ) у хворих на ОА і зменшує антигіпертензивний ефект гіпотензивних препаратів [20, 23]. Відбувається це завдяки інгібуванню кальцій-АТФази саркоплазматичного ретикулуму, активації потоку кальцію через кальцієві канали. При цьому збільшується внутрішньоклітинний вміст кальцію і посилюються тонус та судинна скоротливість.

Низкою досліджень підтверджено наявність у хворих з АГ гіпокальціємії і гіперкальціурії, які більш виражені при поєднанні з ОА. Ці зміни вважаються одним із механізмів розвитку і прогресування обох захворювань. Так, при ОА вони є чинником зміни щільності шару субхондральної кістки, субхондрального остеопорозу, який негативно позначається на МС хрящової тканини. До таких процесів долучається і підшлункова залоза, оскільки для нормального її функціонування необхідно засвоювати достатню кількість кальцію, який поступає із кісткового депо.

При дисбалансі у системі антиоксидантів-прооксидантів первинні продукти вільнорадикального окиснення ліпідів визначають можливість мігрувати з місця безпосереднього утворення до екстрацелюлярного матриксу хрящів і там реалізовувати свою дію. Так, малоновий діальдегід зумовлює оксидацію волокон колагену, порушення біохімічних та біофізичних властивостей, робить їх схильними до деградації, реагує із залишками лізину та гістидину, утворюючи стабільні похідні (альдегідне окиснення) [3, 9].

Низькі рівні супероксиддисмутази суттєво зменшують вміст як супероксиду, пероксинітриту, так і вазорелаксанту NO. Зменшення біодоступності оксиду азоту та збільшення продукції пероксинітритів у цілому негативно позначається на перебігу патології ожиріння, ЦД 2-го типу при кардіоваскулярних ризиках при АГ у поєднанні з ОА [11, 12, 29]. Тобто асоційоване з ОС ушкодження визначає порушення тонусу та структурне ремоделювання судин при ОА у поєднанні з кардіоваскулярною патологією, особливо при АГ, ожирінні та ЦД 2-го типу (із порушенням екзокринної функції підшлункової залози).

Є кілька механізмів, за допомогою яких мікроциркуляторні порушення можуть сприяти розвитку ОА. Дистальні відділи кісток особливо сприйнятливі до мікросудинних ушкоджень. АГ, підвищення згортання крові, утворення мікроемболів спільно із венозною оклюзією можуть призводити до ішемії субхондральної кістки і ушкодження хряща [30].

Доведено, що при ОА субхондральна кістка знаходиться у стані гіперкоагуляції, гіпофібринолізу та тромбозу, все це призводить до венозного стазу і АГ, виникнення тромбозів та вогнищевих ішемічних некрозів кістки. Завдяки ангіогенезу у місці з'єднання суглобового гіалінового хряща та суміжної субхондральної кістки у хворих на ОА зменшується товщина субхондральної кістки, що сприяє розвитку аномального біомеханічного навантаження та посилює дегенеративно-запальні зміни хряща.

За даними ряду дослідників, виявляються пошкодження ендотелію і порушення його функцій — зниження антитромбогенної активності судинної стінки, підвищення ригідності артерій, вираженість якої корелює з тривалістю процесу в суглобі [36].

Отже, інтенсифікація пероксидного окиснення ліпідів та білків призводить до порушення мікроциркуляції, структури колагену, вивільнення прозапальних цитокінів, що сприяє прогресуванню дегенеративного процесу в суглобових тканинах при поєднанні ОА з МС.

Певну роль у розвитку і прогресуванні як ОА, так і ЦД 2-го типу *відіграє хронічне системне запалення низького ступеня*, що надає можливість вважати його загальною ознакою для обох захворювань [4].

На клітинні компоненти хрящової тканини, синовіальну оболонку і субхондральну кістку різноспрямовано діють чотири класи цитокінів: деструктивні (IL-1β, IL-17, IL-18, TNF-α, лейкемічний інгібуючий фактор, онкостатин М); регуляторні (IL-6, IL-8); інгібуючі (IL-4, IL-10, IL-13, антагоніст рецепторів IL-1, інтерферон-γ); анаболічні фактори росту (інсуліноподібний фактор росту — ІФР, трансформуючий фактор росту β — ТФР-β); рецептори кістково-морфогенетичного і хрящового морфогенетичного білка, а також фібробластні фактори росту (чинники ФФР-2, 4, 8) [18].

Прозапальні цитокіни викликають синовіальний ангіогенез і сприяють подальшій продукції медіаторів запалення синовіальними клітинами — так замикається «хибне коло» [7]. Вплив на хондроцит аномальних позаклітинних стимулів, таких як прозапальні синовіальні цитокіни, матричні зміни, паракринні й аутокринні фактори, індукує безліч аномальних клітинних відповідей, призводячи до змін катаболізму, анаболізму, апоптозу і клітинного фенотипу. Це стосується клітин, які диференціюються, гіпертрофованих хондроцитів і клітин — попередників хондроцитів.

Більшість цитокінів, за винятком IL-1 і IL-4, діють переважно місцево, тому концентрація цитокінів у синовіальній рідині вища, ніж у сироватці крові [18]. Але у випадку неспроможності місцевих захисних реакцій цитокіни потрапляють у циркуляторне русло, і їхня дія проявляється на системному рівні. IL-1β і TNF-α вважаються головними медіаторами деструкції суглобових хрящів. Механізм їх дії багатокомпонентний: під впливом IL-1β і TNF-α запускається лізосомний механізм клітинного пошкодження з руйнуванням колагену і протеогліканів суглобового хряща завдяки матриксним протеїназам, при цьому знижується експресія тканинного інгібітора металопротеїнази. IL-1β і TNF-α можуть викликати ушкодження ДНК і індукувати апоптоз хондроцитів,

активувати гіперпродукцію оксиду азоту і перекисних радикалів.

Отже TNF-α, так само як і IL-1β, вважається одним з ключових запальних цитокінів, що беруть участь в патофізіологічних процесах при ОА. TNF-α впливає на блокування синтезу хондроцитами протеогліканів, білків, що зв'язують протеоглікани, і колагену II типу [41]. Внаслідок порушення рівноваги між катаболічними і анаболічними процесами самі хондроцити починають продукувати «неповноцінні» низькомолекулярні білки матриксу хряща, що призводить до зниження його амортизаційних властивостей і деградації.

Взаємозв'язок показників цитокінів (IL-18, IL-10) та матриліну 3 вивчали Ю. І. Сердулець (2018), використовуючи біохімічні методики. Згідно з отриманими результатами, вміст IL-18 у сироватці крові вірогідно підвищувався тільки у хворих із ЦД 2-го типу та ожирінням та у групі, де приєднувалася АГ, на 31% та на 15,3% відповідно. Можливо це пов'язане з активністю низькоінтенсивного запалення не тільки у суглобах, але й у жировій тканині (за абдомінального ожиріння), а можливо зумовлюється генетично. При цьому міжгрупової різниці зазначеного показника між цими групами пацієнтів не виявлено. Однак вміст IL-18 у пацієнтів з ОА у поєднанні з АГ, ожирінням та ЦД 2-го типу вірогідно відрізнявся від такого в інших групах порівняння [16].

Оскільки прозапальні та протизапальні цитокіни повинні врівноважувати імунний баланс, інтерес викликало порівняння показників вмісту IL-10 у всіх групах пацієнтів. Порівняння показників вмісту IL-10 показало їх зниження в усіх групах хворих (порівняно з практично здоровими особами). У групі із ЦД 2-го типу та ожирінням та у групі, де приєднувалася АГ, відзначено тенденцію до підвищення цих показників відносно таких у пацієнтів груп з ізольованим ОА. Автори вважають, що при цьому зберігається рівновага компенсаторних можливостей у діяльності імунної ланки. У групі, де спостерігали наявність ЦД 2-го типу, ОА, АГ і ожиріння, показники протизапального IL-10 значно підвищувалися. Можна припустити, що компенсаторні механізми імунної відповіді за такого поєднання захворювань активуються, викликаючи не очікувану реакцію (зниження активності, яке характерне для виснаженості компенсаторних можливостей імунної системи). Крім того, можна припустити, що на таку реакцію вплинув і процес активації хронічної системної відповіді на прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки, підшлункової залози. Однак ці припущення підлягають вивченню.

Важливу роль у патогенезі ОА відіграє також родина трансформуючих факторів росту, зокрема ТФР-β, що активно продукується остеобластами і хондроцитами. Він моделює (регулює) синтез макромолекул міжклітинної речовини хряща. З одного боку, ТФР-β має анаболічний ефект і є одним із найпотужніших стимуляторів синтезу макромолекул гіалінового хряща, з іншого — гальмує їх деградацію [6].

Встановлено, що саме ТФР-β відіграє певну роль на всіх етапах хондрогенезу, мезенхімальної конденсації, проліферації хондроцитів і, нарешті, в остаточній диференціації хондроцитів. На ранніх етапах диференціювання хондроцитів ТФР-β, імовірно, має стимулюючий вплив. Надалі він гальмує термінальне диференціювання хондроцитів, тим самим стабілізуючи фенотип прегіпертрофічних хондроцитів. Це означає зменшення продукції металопротеїназ та збільшення пулу змінених/гіпертрофованих хондроцитів. Ці ефекти здійснюються через різні сигнальні шляхи, втім найважливішим є сигнальний шлях Smad 2/3 та Smad 1/5/8 [13, 31].

Тобто ТФР-β є одним із чинників, який запускає процес локального ремоделювання хрящової тканини.

Одними із таких чинників вважаються ІФР, кісткові морфометричні протеїни та цитокіни, які продукуються остеобластами в субхондральній кістці. Вони можуть впливати на продукцію колагенази та інших протеолітичних ферментів у хрящі, що сприяє ремоделюванню/деградації хрящового матриксу.

Отже на ранній або розгорнутій стадії патогенезу ОА інтенсифікується процес ремоделювання кісткової тканини в субхондральній кістці завдяки запальній реакції імунного генезу. Повторне навантаження призводить до локальних мікропереломів та/або появи дисбалансу системи ІФР/ІФР-зв'язувальний білок (як наслідок аномальної відповіді остеобластів субхондральної кістки), що зумовлює її склероз [8, 34].

Анаболічна активність ІФР-системи, яка сприяє росту клітин субхондральної кістки і формуванню кісткового матриксу, в субхондральній кістці хворих на ОА підвищена. Локальна активація системи активатор плазміногену/плазмін (місцевий регулятор ІФР-системи) у суглобовому хрящі зумовлює локальні зміни у ньому. Відтак у кістковій та хрящовій тканині локальна індукція ІФР-1 і протеаз призводить, з одного боку, до ушкодження хряща, а з іншого — до потовщення субхондральної кістки, формування субхондрального склерозу.

Отже у хворих на ОА у поєднанні з АГ, ожирінням та ЦД 2-го типу (зокрема із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози) характерним є істотне порушення процесів імунного хронічного запалення з напруженням компенсаторних можливостей та активацією дегенеративних змін хрящової, кісткової тканини й міжклітинної матриці в суглобах, про що засвідчує ряд авторів [26, 27].

Встановлено *паралелі між ожирінням, серцево-судинною патологією та наявністю ОА*, зокрема з ураженням суглобів кистей рук та нижніх кінцівок. За даними різних джерел, частота діагностування поєднання АГ і ОА у хворих з МС з ожирінням становить 53–78%. При цьому значення набуває атеросклеротичний процес, який також можна вважати тригером у патогенезі МС. Науковці інформують, що високий плазмовий вміст холестерину та тригліцеридів позитивно асоційований з суглобовим больовим синдромом. Прогресивний розвиток атеросклеротичного звуження судин поглиблює ішеміеподібні стани на рівні синовіально-хрящового комплексу і потенціює подальший розвиток деградації та блокування репарації на рівні тканин суглобів [14, 32].

Доведено, що чим довша тривалість захворювань, тим частіше у хворого діагностують ОА у поєднанні з різними компонентами МС із взаємообтяжуючим перебігом. Зростання АТ може супроводжуватися гіпоалгезією. Її механізмом є спорідненість між високими значеннями АТ і зменшенням перцепції болю за рахунок відмінностей у рівні β-ендорфінів (у гіпертоніків він дещо зростає). Оскільки при ОА біль є протекторним чинником і вважається «сигналом тривоги», який засвідчує про перевантаження хрящів уражених суглобів, надмірна гіпоалгезія спричиняє стан, за якого хворий не здатний належно оцінити свої можливості, і внаслідок цього створюються умови для подальшого механічного пошкодження суглобів [10, 24].

Зі свого боку, прогресування ОА з ЦД 2-го типу, ожирінням та АГ є несприятливим і викликає у хворих недбалість і звертання по допомогу в запущених випадках. При цьому хворі відзначають підвищену тривожність, високий рівень психоемоційного стресу, що спричиняє недостатню ефективність лікування. Отже у хворих на ОА абдомінальне ожиріння сприяє загостренню хронічного запального процесу у суглобах, обтяжує перебіг коморбідних захворювань, погіршуючи результати проведеного лікування [21].

Крім того, необхідність вивчення ролі цитокінового каскаду та маркерів запалення у хворих на ОА із ЦД 2-го типу та ожирінням зумовлюється його участю у процесі хронічного запалення не тільки у тканинах суглобу, а й судинах та вісцеральній жировій тканині, впливом на розвиток атерогенної дисліпідемії. При цьому не можна виключити впливу на стан імунної відповіді порушення рівноваги між прозапальними та протизапальними цитокінами, зокрема IL-18 та IL-10 [7, 18, 22, 33]. Патогенез ОА при цьому пов'язують із поєднанням генетичних, епігенетичних, біомеханічних, метаболічних чинників, які призводять до розвитку персистуючого запалення у всіх структурах суглоба, залучення в патологічний процес клітин імунної системи, жирової тканини, їх медіаторів і формування різноманітних клінічних варіантів захворювання. Вважається, що генетичні мутації призводять до ферментопатій і є причиною хронічного рецидивуючого запалення у тканинах суглобів. Визначним, з цього погляду, є значення позаклітинного матриксу (ПКМ) хряща, де важлива роль належить матриліну 3 (білку ПКМ), який бере участь у розвитку хрящів та можливих патологічних механізмів, у розвитку та прогресуванні ОА. Він суттєво підсилює експресію колагену II типу та агрекану, які необхідні для підтримки міцності на розтягування та еластичність хряща. Вагомим є той факт, що матрилін 3 приводить до підсилення продукції антагоністів інтерлейкінових рецепторів (IL-Ra) у хондроцитах. Це засвідчує про його роль у пригніченні запальної реакції, опосередкованої IL-1β. Він знижує експресію ферментів, які руйнують матрикс і колаген X під час розвитку запальних процесів, зокрема матриксної металопротеїнази 13. Крім того, залежно від концентрації, матрилін 3 індукує ОА-асоційовані маркери у хондроцитах. Існуючі дані визнають критичну роль матриліну 3 у запаленні, деградації та утворенні матриксу при розвитку хряща та при ОА [35, 40, 42].

Встановлено, що посилена експресія гена матриліну 3 і відповідного білка корелюється зі ступенем ушкодження тканин у пацієнтів з ОА. Ці висновки дозволяють припустити, що тісна регуляція експресії матриліну 3 необхідна для підтримки мікросередовища хрящового ПКМ. З цього приводу на увагу заслуговує робота Ю. І. Сердулець (2018) [15]. Висновки, які роблять автори, ґрунтуються на дослідженні 116 пацієнтів, які були розподілені на 4 групи: 26 пацієнтів мали ізольований ОА (I група), 21 — ОА у поєднанні з АГ (II група), 41 — ОА із супутньою АГ та ожирінням (III група), 28 — ОА у поєднанні з АГ, ожирінням та ЦД 2-го типу (IV група). Обстежено також 25 практично здорових осіб. За віком і статтю групи порівняння суттєво не відрізнялися. Жінок серед обстежених хворих було 78,45% (n=91), чоловіків — 21,55% (n=25). Дослідження показників матриліну 3 показало зниження його вмісту в сироватці крові у пацієнтів з ізольованими АГ, ОА, ЦД 2-го типу порівняно з показниками практично здорових осіб ($p>0,05$). У пацієнтів із ЦД 2-го типу, ОА, ожирінням він зберігав нижчі показники відносно практично здорових осіб, але вони також мали тенденцію до підвищення порівняно з такими в II групі. У групі, де поєднувалися ЦД 2-го типу, ОА, ожиріння, АГ, показники матриліну 3 достовірно підвищувалися. Відзначимо, що подібний результат отриманий і при вивченні показників IL-10. Тому можна припустити, що процеси активації IL-10 і пригнічення запальної реакції матриліном 3 спрямовані на захист мікросередовища хрящового ПКМ при ОА у мультиморбідному поєднанні зі складовими МС.

Висновки

Виходячи із літературних даних, при МС, де домінують поєднання ОА з ЦД 2-го типу (за наявності порушень екзокринної функції підшлункової залози), ожирінням, АГ, ураження кісткової та хрящової тканини суглобів є максимальними.

У патогенезі розвитку і прогресування ОА у хворих значення мають *ОС*, який безпосередньо регулює фактори транскрипції, модифікує цистеїнові залишки молекул (NF-kB, AP-1, Sp-1, C-Myb, p53, egr-1, HIF-1α), *хронічне системне запалення низької інтенсивності*, що реалізує відповідь прозапальних цитокінів, активує систему протеолітичних кіназ, p38, які відповідають за зміну фенотипу та синтетичного профілю хондроцитів завдяки розвитку ферментопатій. Крім того, ОА із ЦД 2-го типу, ожирінням та АГ супроводжується достовірним підвищенням вмісту малонового діальдегіду, рівня глутатіонпероксидази, показників IL-18, прогресуванням атерогенної дисліпідемії, підвищенням протеолізу низькомолекулярних білків та колагенолітичної активності порівняно з хворими на ізольований ОА. У хворих із ЦД 2-го типу, ожирінням, АГ встановлена односпрямована дія IL-10 (антизапальна дія) та матриліну 3, який підтримує мікросередовище хрящового ПКМ, що може свідчити про напруженість імунної системи, яка у даному випадку виконує захисну функцію (і тому активується).

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. Березняков И. Г., Корж И. В. Остеоартроз, артериальная гипертензия и ожирение: проблема коморбидности. *Международный медицинский журнал*. 2012. № 18 (4). С. 78–81.
3. Березняков И. Г., Корж И. В. Иммунологические и биохимические нарушения при остеоартрозе в сочетании с артериальной гипертензией и ожирением. *Международный медицинский журнал*. 2013. № 19 (2). С. 79–83.
4. Беспалова И. Д., Калюжин В. В., Рязанцева Н. В., Медянцев Ю. А. Плейотропные эффекты аторвастатина и динамика показателей качества жизни пациентов с гипертонической болезнью, ассоциированной с метаболическим синдромом. *Клиническая медицина*. 2013. № 91 (12). С. 46–50.
5. Головач И. Ю. Остеоартрит: современные фундаментальные и прикладные аспекты патогенеза заболевания. *Боль. Суставы. Позвоночник*. 2014. № 3. С. 54–58.
6. Головач І. Ю. Остеоартрит, індукований ожирінням: мультифакторіальні асоціації та провідна роль адипокінів, дисліпідемії й механічного навантаження. *Травма*. 2015. № 16 (4). С. 70–78.
7. Журавльова Л. В., Олійник М. О. Роль прозапальних цитокінів у розвитку остеоартрозу та цукрового діабету II типу. *Український ревматологічний журнал*. 2015. № 2. С. 31–35.
8. Коваленко В. М., Борткевич О. П. Остеоартроз. Практична настанова. 3-тє вид, допов., зі змінами. Київ: Моріон, 2010. 608 с.
9. Корж І. В. Вміст цитокінів і лептину у сироватці крові хворих на остеоартроз великих суглобів з артеріальною гіпертензією та ожирінням. *Сімейна медицина*. 2013. № 3. С. 88–90.
10. Магомедов С., Осадчук Т. І., Кузуб Т. А., Поліщук Л. В., Баран Р. П. Метаболічні порушення сполучної тканини (хрящової) у хворих на остеоартроз колінного суглоба. *Лабораторна діагностика*. 2016. № 4. С. 10–12.
11. Мітченко О. І., Лутай М. І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації. Київ: Асоціація кардіологів України, 2011. 48 с.
12. Мисула І. Р., Бакалюк Т. Г.., Голяченко А. О., Салайда І. М. Вплив сульфідної бальнеотерапії на метаболізм оксиду азоту та рівень прозапальних цитокінів у хворих на остеоартроз. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2013. № 1. С. 100–102.
13. Моісеєнко І. О., Приступа Л. Н. Показники ліпідного обміну та ризик виникнення дисліпідемії у хворих на артерійну гіпертензію залежно від C825T поліморфізму гену бета 3-субодиниці G-протеїну. *Львівський медичний часопис*. 2015. № 21 (4). С. 26–31.
14. Олійник М. О. Взаємозв'язок фактора некрозу пухлин-α і інтерлейкіну-1β та їхній вплив на вуглеводний обмін у хворих з поєднаним перебігом цукрового діабету 2-го типу та остеоартрозу. *Медицина сьогодні і завтра*. 2015. № 1. С. 47–51.
15. Сердулець Ю. І. Вплив поліморфізму генів матриліну 3-го типу (RS77245812) та інтерлейкіну 10 (RS1800872) на показники цитокінового профілю хворих на остеоартроз за поєднання з артеріальною гіпертензією, ожирінням і цукровим діабетом 2-го типу. *Буковинський медичний вісник*. 2018. № 22 (1). С. 124–132.
16. Сердулець Ю. І. Зміни показників пероксидації ліпідів, глутатіонової ланки, протиоксидантного захисту, ІЛ-18, ІЛ-10 та матриліну 3 у хворих на остеоартроз за поєднання з цукровим діабетом 2 типу, ожирінням, артеріальною гіпертензією. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2018. № 4. С. 11–13.
17. Соколова І. І., Соколов Б. В. Остеоартроз та метаболічний синдром: проблема коморбідності. *Хист*. 2015. № 17. С. 167.
18. Танас О. В., Хухліна О. С. Динаміка показників цитокінового та оксидантного гомеостазу при лікуванні діацереїном у пацієнтів з остеоартрозом та коморбідними захворюваннями. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. № 3. С. 241–244.
19. Успенский Ю. П., Иванов С. В., Вовк А. В., Кощеев А. В., Ганбарова Х. И. Желчнокаменная болезнь и метаболический синдром: до и после холецистэктомии. *Лечащий врач*. 2019. № 8. С. 32–35 .
20. Хитров Н. А. Остеоартроз и остеоартрит — от новых взглядов на патогенез к новому названию. *Медицинский совет*. 2013. № 4. С. 74–78.
21. Хухліна О. С., Танас О. В. Особливості метаболізму сполучної тканини та прозапальних цитокінів у пацієнтів з остеоартрозом та коморбідними гіпертонічною хворобою та ожирінням. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2016. № 2. С. 92–94.
22. Шеремета О. М. Взаємозв'язок між активністю цитокінів, дисліпідемією при інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію із серцевою недостатністю. *Галицький лікарський вісник*. 2013. № 20 (2). С. 130–133.
23. Шуба Н. М., Воронова Т. Д., Тарасенко Т. М., Крилова А. С. Нові аспекти патогенезу остеоартрозу та шляхи його корекції. *Український медичний часопис.* 2012. № 2. С. 113–119.
24. Alvarez-Garcia O., Rogers N. H., Smith R. G., Lotz M. K. Palmitate has proapoptotic and proinflammatory effects on articular cartilage and synergizes with interleukin-1. *Arthritis Rheumatol*. 2014. Vol. 66, No 7. P. 1779–1788.
25. Attur M., Belitskaya-Lévy I., Oh C., Krasnokutsky S., Greenberg J., Samuels J. Increased interleukin-1β gene expression in peripheral blood leukocytes is associated with increased pain and predicts risk for progression of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2011. Vol. 63, No 7. P. 1908–1917.
26. Berenbaum F., Eymard F., Houard X. Osteoarthritis, inflammation and obesity. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2013. Vol. 25, No 1. P. 114–118.
27. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype.

Postgraduate medical journal. 2012. Vol. 88, No 1038. P. 240–242.
28. Bijlsma J. W., Berenbaum F., Lafeber F. P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011. Vol. 377, No 9783. P. 2115–2126.
29. Casteda S., Roman-Blas J. A., Largo R., Harrero Beaumont G. Osteoartritis: a progressive disease with chaning phenotypes. *Rheumatology (Oxford).* 2014. Vol. 53, No 1. P. 1–3.
30. Choi J. W., Oh I. H., Lee C. H., Park J. S. Effect of synergistic interaction between abnormal adiposity-related metabolism and prediabetes on microalbuminuria in the general population. *PLoS One.* 2017. Vol. 12, No 7. P. 0180924.
31. Conde J., Scotece M., Gómez R., Lopez V., Gómez-Reino J. J., Gualillo O. Adipokines and osteoarthritis: novel molecules involved in the pathogenesis and progression of disease. *Arthritis*. 2011. Vol. 2011. P. 203901.
32. Courties A., Gualillo O., Berenbaum F., Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015. Vol. 23, No 11. P. 1955–1965.
33. de Lange-Brokaar B. J., Ioan-Facsinay A., van Osch G. J.., Zuurmond A. M., Schoones J., Toes R. E. Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012. Vol. 20, No 12. P. 1484–1499.
34. Fernández-Puente P., Mateos J., Fernández-Costa C., Oreiro N., Fernández-López C., Ruiz-Romero C. Identification of a panel of novel serum osteoarthritis biomarkers. *J. Proteome. Res.* 2011. Vol. 10, No 11. P. 5095–5101.
35. Fransès R. E., McWilliams D. F., Mapp P. I., Walsh D. A. Osteochondral angiogenesis and increased protease inhibitor expression in OA. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010. Vol. 18, No 4. P. 563–571.
36. Gaens K. H., Goossens G. H., Niessen P. M., van Greevenbroek M. M., van der Kallen C. J., Niessen H. W. Nε-(carboxymethyl)lysine-receptor for advanced glycation end product axis is a key modulator of obesity-induced dysregulation of adipokine expression and insulin resistance. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014. Vol. 34, No 6. P. 1199–1208.
37. Goldring M. B., Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011. Vol. 23, No 5. P. 471–478.
38. Hsieh Y. H., Wu M. F., Yang P. Y. What is the impact of metabolic syndrome and its components on reflux esophagitis? A cross-sectional study. *BMC Gastroenterol*. 2019. Vol. 19. P. 33.
39. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 5th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2011. 137 p.
40. Piepoli M. F., Hoes A. W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A. L., Cooney M. T., Corrà U., Cosyns B., Deaton C., Graham I. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J*. 2016. Vol. 37, No 29. P. 2315.
41. Wang Q., Rozelle A. L., Lepus C. M., Scanzello C. R., Song J. J., Larsen D. M. Identification of a central role for complement in osteoarthritis. *Nat. Med.* 2011. Vol. 17, No 12. P. 1674–1679.
42. Wu Y., Ding Y., Tanaka Y., Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int. J. Med. Sci.* 2014. Vol. 11. P. 1185–1200.

УДК 616.37-002(4) (063)
doi: 10.33149/vkp.2023.01.01

UA

Можливі патогенетичні особливості розвитку та прогресування остеоартрозу при метаболічному синдромі (цукровому діабеті, ожирінні, артеріальній гіпертензії)

Т. М. Христич
Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка, Кам'янець-Подільський, Україна

Ключові слова: метаболічний синдром, цукровий діабет, ожиріння, остеоартроз, оксидативний стрес, хронічне системне запалення низьких градацій, матрилін 3

У роботі висвітлюються патогенетичні особливості порушення структури кісткової та хрящової тканини суглобів, які характерні для остеоартрозу при метаболічному синдромі (цукровому діабеті 2-го типу, ожирінні, артеріальній гіпертензії). Увага приділяється значенню таких механізмів, як оксидантний стрес, хронічна системна запальна реакція низької градації та участь позаклітинного матриксу хряща, де важлива роль належить білку матриліну 3. Він бере участь у розвитку хрящів та можливих патологічних механізмів, у розвитку та прогресуванні остеоартрозу/остеоартриту.

Детально висвітлюється значення аномальних рівнів реактогенних форм кисню, супероксиданіону, монооксиду нітрогену, які забезпечують підвищення рівня пероксинітриту, перекису водню, мієлопероксидази і гіпохлористої кислоти. Вказується, що за наявності заліза та перекису водню хондроцити вивільняють гідроксил-радикали, які реагують з ненасиченими жирними кислотами мембран, та ініціюють ланцюгову реакцію, продукуючи радикали з тривалим часом існування. Це спричиняє деградацію як клітинного, так і міжклітинного компонентів хряща. Крім того, формуються внутрішньосуглобові з'єднання і відбувається перебудова судинної стінки, призводячи до порушення мікроциркуляції у кістковій та хрящовій тканині завдяки пошкодженню ендотелію, вазоспазму, підвищеному згортанню крові, утворенню мікроемболів разом із венозною оклюзією. Внаслідок цього розвиваються ішемія субхондральної кістки, ушкодження хрящевої тканини та локальне порушення мікроциркуляції.

Завдяки ангіогенезу у місці з'єднання гіалінового хряща і сусідньої субхондральної кістки у хворих на остеоартроз зменшується товщина субхондральної кістки. Даний процес посилює дегенеративно-запальні зміни у структурі хряща завдяки порушення метаболічних процесів у ньому.

Підкреслюється значення пероксидації ліпідів і білків у регуляції гомеостазу внутрішньоклітинного вмісту кальцію і схильність гладкої мускулатури до стійкого скорочення, що викликає біль у м'язах. З погляду на патогенез, в даному процесі важлива роль належить інгібуванню кальцій-АТФази саркоплазматичного ретикулуму, активації потоку кальцію через кальцієві канали, зростанню внутрішньоклітинного вмісту кальцію. Гіпокальціємія та гіперкальціурія у пацієнтів із метаболічним синдромом сприяють прогресуванню не тільки остеоартрозу, а й інших його складових.

Акцентується увага на значенні цитокінової ланки як важливого механізму розвитку і прогресування остеоартрозу/остеоартриту. Висвітлюються особливості реакції хронічного системного запалення за участі IL-18, IL-10 у структурі позаклітинного матриксу хряща, де важлива роль належить матриліну 3, оскільки він бере участь як у розвитку хрящів, так і у розвитку та прогресуванні остеоартрозу залежно від мультиморбідності з іншими складовими метаболічного синдрому.

УДК 616.72-007.24-06:616.1/.4-008.9]-036.1-02-092
doi: 10.33149/vkp.2023.01.01

RU Возможные патогенетические особенности развития и прогрессирования остеоартроза при метаболическом синдроме (сахарном диабете, ожирении, артериальной гипертензии)

Т. Н. Христич
Каменец-Подольский национальный университет имени Ивана Огиенко, Каменец-Подольский, Украина

Ключевые слова: метаболический синдром, сахарный диабет, ожирение, остеоартроз, оксидативный стресс, хроническое системное воспаление низких градаций, матрилин 3

В работе освещаются патогенетические особенности нарушения структуры костной и хрящевой ткани суставов, характерные для остеоартроза при метаболическом синдроме (сахарном диабете 2-го типа, ожирении, артериальной гипертензии). Внимание уделяется таким механизмам, как оксидативный стресс, хроническое системное воспаление низких градаций и участие внеклеточного матрикса хряща, где важная роль принадлежит белку матрилину 3. Он принимает участие в развитии хряща и возможных патологических механизмах, способствующих развитию и прогрессированию остеоартроза/остеоартрита.
Детально обсуждается значение аномальных уровней реактогенных форм кислорода, супероксиданиона, монооксида азота, которые обеспечивают повышение уровня пероксинитрита, перекиси водорода, миелопероксидазы и гипохлористой кислоты. Указывается, что в присутствии железа и перекиси водорода хондроциты освобождают гидроксил-радикалы, реагирующие с ненасыщенными жирными кислотами мембран, и инициируют цепную реакцию, продуцируя радикалы с длительным временем существования. Это вызывает деградацию как клеточного, так и межклеточного компонентов хряща. Кроме того, формируются внутрисуставные соединения и происходит перестройка структуры сосудистой стенки, приводя к нарушению микроциркуляции в костной и хрящевой ткани благодаря повреждению эндотелия сосудов, вазоспазму, повышению свертываемости крови, образованию микроэмболов совместно с венозной окклюзией. В результате развиваются ишемия субхондральной кости, повреждения хрящевой ткани и локальное нарушение микроциркуляции. Благодаря ангиогенезу в месте соединения суставного гиалинового хряща и соседней субхондральной кости у больных с остеоартрозом уменьшается толщина субхондральной кости. Данный процесс усиливает дегенеративно-воспалительные изменения в структуре хряща вследствие нарушения метаболических процессов в нем.
Подчеркивается значение пероксидации липидов и белков в регуляции гомеостаза внутриклеточного содержания кальция и способность гладкой мускулатуры к стойкому сокращению, что вызывает боль в мышцах. Патогенетически в данном процессе важная роль отводится ингибированию кальций-АТФазы саркоплазматического ретикулума, активации потока кальция через кальциевые каналы, увеличению содержания внутриклеточного кальция. Гипокальциемия и гиперкальциурия у пациентов с метаболическим синдромом способствует прогрессированию не только остеоартроза, но и других составных синдрома.
Обращается внимание на значение цитокинового звена в качестве важного механизма развития и прогрессирования остеоартроза/остеоартрита. Освещаются особенности реакции хронического системного воспаления при участии IL-18, IL-10 в структуре внеклеточного матрикса хряща, где важную роль играет белок матрилин 3, поскольку он участвует как в развитии хрящей, так и в прогрессировании остеоартроза в зависимости от мультиморбидности с другими составными метаболического синдрома.

EN Possible pathogenetic features of the development and progression of osteoarthritis in the metabolic syndrome (diabetes mellitus, obesity, arterial hypertension)

T. M. Khristich
Kamianets-Podilskyi National University n. a. Ivan Ohienko, Kamianets-Podilskyi, Ukraine

Key words: metabolic syndrome, diabetes mellitus, obesity, osteoarthritis, oxidative stress, low-grade chronic systemic inflammation, matriline-3

The paper emphasizes the pathogenetic features of osteoarthritis in the metabolic syndrome (type 2 diabetes, obesity, and arterial hypertension), such as the violation

of the structure of the bone and cartilage tissue of the joints. Attention is paid to such mechanisms as oxidative stress, low-grade chronic systemic inflammation, and participation of the cartilage extracellular matrix, where matriline-3 protein plays an important role. It is involved in cartilage development and possible pathological mechanisms contributing to the onset and progression of osteoarthritis/osteoarthritis.

The significance of abnormal levels of reactogenic forms of oxygen, superoxide anion, and nitrogen monoxide, which provide an increase in the level of peroxynitrite, hydrogen peroxide, myeloperoxidase, and hypochlorous acid, is discussed in detail. It is indicated that in the presence of iron and hydrogen peroxide, chondrocytes release hydroxyl radicals that react with unsaturated fatty acids of membranes and start a chain reaction, producing radicals with a long lifetime. This causes degradation of both the cellular and intercellular components of the cartilage. In addition, intra-articular connections are formed, and the vascular wall is restructured, leading to impaired microcirculation in bone and cartilage tissue due to damage to the vascular endothelium, vasospasm, increased blood clotting, the formation of microemboli, and venous occlusion. As a result, ischemia of the subchondral bone develops, along with damage to the cartilage tissue and a local disturbance of microcirculation. The thickness of the subchondral bone decreases due to angiogenesis at the junction of the articular hyaline cartilage and adjacent subchondral bone in patients with osteoarthritis. This process enhances degenerative-inflammatory changes in the structure of the cartilage due to a violation of metabolic processes in it.

The importance of lipid and protein peroxidation in the regulation of intracellular calcium homeostasis and the ability of smooth muscles to undergo persistent contractions, which cause muscle pain, are emphasized. Pathogenetically, an important role in this process is played by the inhibition of calcium-ATPase in the sarcoplasmic reticulum, the activation of calcium flow through calcium channels, and an increase in intracellular calcium. Hypocalcemia and hypercalciuria in patients with metabolic syndrome contribute to the progression of not only osteoarthritis but other components of the syndrome.

Attention is drawn to the significance of the cytokine link as an important mechanism for the onset and progression of osteoarthritis/osteoarthritis. The features of the reaction of chronic systemic inflammation with the participation of IL-18 and IL-10 in the structure of the extracellular matrix of cartilage, where matrilin-3 protein plays an important role since it is involved both in the development of cartilage and in the progression of osteoarthrosis, depending on multimorbidity with other components of metabolic syndrome, are highlighted.

УДК 616.34-008.87-06:616.37-002.2]-036.1-08-035
doi: 10.33149/vkp.2023.01.02

Про особливості корекції дисбіозу кишечнику при хронічному панкреатиті (огляд літератури)

К. В. Ферфецька[1], Д. О. Гонцарюк[1], Л. О. Піц[2], В. А. Піц[3]
[1]Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна
[2]Чернівецький медичний фаховий коледж, Чернівці, Україна
[3]Обласна клінічна лікарня, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, дисбіоз, пробіотики, пребіотики, синбіотики, кишкова мікробіота

Мікробіологічна система організму — це дуже складний динамічний комплекс, який складається з різних за кількісними і якісними властивостями асоціацій мікроорганізмів та продуктів їх метаболізму в певному середовищі проживання. За своєю роллю у підтриманні гомеостазу кишкова мікрофлора не поступається життєво важливим органам.

Лікування дисбактеріозу передбачає комплексний підхід, спрямований на усунення надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці, відновлення нормальної мікрофлори, поліпшення кишкового травлення і всмоктування, відновлення моторики кишечнику і нормалізацію імунної відповіді. При цьому включається лікування головного захворювання або стану, відміна/заміна антибактеріального засобу (при антибіотикоасоційованій діареї), призначення пробіотиків, пребіотиків, синбіотиків, метаболітів бактерій-симбіонтів, призначення відповідних антибактеріальних препаратів і бактеріофагів направленого спрямування (при тонкокишковому дисбіозі). Проводиться імунокорекція та вітамінотерапія.

На формування метаболічних порушень, виникнення дисбіозу впливають багато чинників і механізмів, серед яких певна роль відводиться імунній системі та її відповіді на різні подразники. Саме дисбіоз є важливим чинником, який визначає вираженість незавершеної імунної відповіді і впливає на розвиток системного запалення, на формування харчової поведінки. Це зумовлено тим, що мікробно-тканинний комплекс кишечнику є єдиною системою, яка об'єднує кишкову мікрофлору, харчові волокна, слиз, глікокалікс, епітелій, клітинні елементи і компоненти міжклітинного матриксу строми слизової оболонки кишечнику з кровоносними та лімфатичними судинами, лімфоїдними фолікулами, клітинами APUD-системи та закінченнями сплетень ентеральної нервової системи [17, 18].

Клінічна картина та асоціація високого рівня ендотоксину в крові при захворюваннях панкреатобіліарної системи дозволяє розглядати варіанти впливу мікробно-тканинного комплексу кишечнику як безпечного методу метаболічної терапії при поєднаному перебігу хронічного панкреатиту (ХП) із дисбактеріозом. Підтвердженням тому є достатня кількість праць, які засвідчують, що дисбіотичні порушення у багатьох випадках визначають формування та вираженість хронічного системного запального процесу також у підшлунковій залозі [13].

У свою чергу відновлення нормального функціонування мікробно-тканинного комплексу кишечнику покращує толерантність до перорального навантаження глюкозою і зменшує вираженість стеатозу печінки та підшлункової залози. Такий процес відбувається завдяки стимуляції росту облігатної мікрофлори кишечнику та пригнічення патогенної мікрофлори. До того ж, встановлений прямий кореляційний зв'язок між зменшенням кількості патогенних, умовно-патогенних бактерій у сліпій кишці та зниженням концентрації ліпополісахаридів у плазмі крові, а також зменшенням експресії матричної рибонуклеїнової кислоти кишкового фактора некрозу пухлини α (ФНП-α) [13]. Тобто застосування препаратів, які впливають на нормалізацію еубіотичних та метаболічних порушень, на формування почуття голоду та основний обмін, є патогенетичним і обґрунтованим підходом до лікування метаболічного синдрому та ожиріння, особливо за коморбідності з ХП.

Сучасними підходами до модифікації кишкової мікробіоти є дієта, застосування пробіотиків, пребіотиків (лактулоза, інулін), синбіотиків (про- та пребіотиків), антибіотиків (метронідазол, ванкоміцин, рифаксимін тощо), трансплантація фекальної мікрофлори.

Пробіотики покращують кишково-мікробний баланс господаря [9]. Більшість з них належить до роду *Lactobacillus, Bifidobacterium*. Кисломолочні бактерії — звичайні мешканці мікрофлори кишечнику людини, які частіше за все вважаються безпечними, вони непатогенні, грампозитивні, каталазонегативні, здебільшого не здатні утворювати спори. Вони включають

бактерії, що належать до кількох родів — *Lactococcus, Streptococcus, Enterococcus, Leuconostoc* та *Lactobacillus* [3]. Вважається, що до пробіотиків належать бактерії роду *Bifidobacterium, Escherichia, Saccharomyces cerevisiae* [7].

Позитивний вплив цих пробіотиків залежить від здатності модулювати проникність епітеліальних бар'єрів, змінювати запальний потенціал епітеліальних клітин, конкурувати з патогенами за колонізацію слизової оболонки чи безпосередньо змінювати активність імунних клітин [7]. Відповідно, взаємодія між імунною системою слизової оболонки та мікробіотою людини відіграє суттєву роль у підтримці її гомеостазу, тому терапевтичні підходи спрямовуються на модуляцію імунної системи слизової оболонки кишечнику за допомогою пробіотиків, які можуть бути інструментами у разі різної імунної патології у людини. Доведено, що пробіотики можуть впливати на імунні функції різними шляхами, але механізм їхньої дії є **штамспецифічним** [10].

Механізми штамспецифічності пов'язують з:

- модуляцією вродженої імунної відповіді за рахунок впливу на процеси дозрівання дендритних клітин (ДК) (як результат взаємодії певного штаму з ентероцитами кишечнику та ДК);
- Th1/Th2-цитокіновим балансом та переважним посиленням Th1-хелперної імунної відповіді й потенційною можливістю зменшення Th2-хелперної імунної відповіді;
- проліферацією Т-регуляторних клітин та їхньою функціональною діяльністю.

Враховуючи те, що пробіотики у клінічній практиці застосовуються достатньо широко, необхідно дотримуватися певних вимог до них:

- пробіотики повинні позитивно впливати на організм хазяїна;
- не викликати побічних ефектів при тривалому застосуванні;
- володіти колонізаційним потенціалом (зберігатися у травному тракті до досягнення максимально позитивного результату — бути стійкими до кислотності шлункового вмісту, до жовчних кислот, антимікробних токсинів і ферментів, які продукує патогенна мікрофлора);
- володіти стабільною клінічною ефективністю, простою технологією виробництва;
- із метою корекції дисбіозу кишечнику доцільно застосовувати багатокомпонентні лікарські засоби, які вміщають мікроорганізми з доведеною ефективністю.

Пробіотики та вроджений імунітет. Багато штамів пробіотиків можуть впливати на вроджені захисні механізми, такі як фагоцитоз та активність природних кілерних клітин [14]. Фагоцитоз підвищують *Lactobacillus acidophilus (johnsonii) La1, Lactobacillus casei, Bifidobacterium lactis Bb12, Bifidobacterium lactis NH019, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus rhamnosus HN001, Bacillus coagulans.* Активність природних кілерних клітин підвищують *Lactobacillus rhamnosus HN001, Bifidobacterium lactis NH019, Lactobacillus casei subsp. casei* + декстрин.

Взаємодія між штамами пробіотиків та ентероцитами відіграє важливу роль у контрольованій секреції цитокінів та хемокінів епітеліальними клітинами. Продемонстровано, що деякі з них можуть модулювати експресію про- та протизапальних молекул залежно від штаму. Наприклад, *Lactobacillus casei* індукує експресію інтерлейкіну (ІЛ)-1b, ІЛ-8 та ФНП-α, тоді як *Lactobacillus johnsonii* стимулює вироблення трансформуючого фактору росту β в Caco-2-клітинах [6].

Пробіотики та адаптивний імунітет. Ключовою клітиною, яка бере участь в імунній відповіді під впливом пробіотиків, є ДК [10]. ДК кишечнику локалізуються у спеціальній лімфоїдній тканині, асоційованій із кишечником (gut-associated lymphoid tissue — GALT) [7]. Це тип ембріональних клітин, які залучаються у ролі «датчиків» мікробних лігандів шляхом активації вроджених імунних рецепторів (рецепторів розпізнавання антигенних структур: pattern recognition receptors — PRR, toll-like receptors — TLR, С-тип рецепторів лектинів тощо).

Щодо пробіотичної сигналізації, одним із найбільш досліджених є toll-подібний рецептор TLR-2, який разом із TLR-1 або TLR-6 розпізнає пептидоглікан стінки клітини, ліпотейхоєву кислоту та ліпопептиди. Сигнальні шляхи, які активуються за участі бактеріальних молекул, дозволяють змінити фенотипи ДК та секрецію цитокінів. Це є основою інтеграції мікробного метаболізму, метаболізму хазяїна з імунними функціями. Так, антигени нитчастих бактерій індукують $CD103^+$ ДК кишечнику і відіграють важливу роль для локальної індукції Th-17-лімфоцитів [5]. Капсульний полісахарид А з *Bacteroides fragilis* через TLR-2 безпосередньо взаємодіє з плазмоцитоїдними ДК, а також із секрецією молекул, які мають захисну функцію (пригнічують розвиток коліту шляхом стимуляції $CD4^+$-клітини для секреції ІЛ-10) [11]. Екзополісахарид із *Bacillus subtilis* запобігає запаленню кишечнику, що стимулюється *Citrobacter rodentium* і залежить від сигналізації TLR-4 та *MyD88* [11].

Різні штами пробіотиків можуть впливати на секрецію різних профілів цитокінів із про- та протизапальною дією. Вважається, що всі кисломолочні бактерії, такі як *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, інгібують Th-2-імунну відповідь. Вони суттєво зменшують продукцію ІЛ-4, ІЛ-5 мононуклеарними клітинами периферичної крові [6].

У деяких дослідженнях зазначено, що пробіотики сприяють виробленню ІЛ-10 — цитокіну, який продукується багатьма клітинами, зокрема Th-2, ДК, моноцитами, В-клітинами, кератиноцитами та регуляторними Т-клітинами. ІЛ-10 має протизапальну дію та інгібує Th-1-імунні реакції [6].

Таким чином, пробіотичні препарати призначаються відповідно до принципу мікроекологічної адекватності, з її урахуванням, визначенням мікробіологічних порушень і клінічної картини основного захворювання або стану. Серед пробіотиків відповідне місце займають препарати на основі лактобактерій (зокрема селективні). Ці штами володіють високою адгезивною здатністю до епітелію кишечнику, займаючи рецептори ентероцитів і захищаючи слизову оболонку від приєднання та впливу патогенів.

Лактобактерії беруть участь у гідролізі вуглеводів, утворюючи молочну кислоту, продукуючи лізоцим, лактоцидин, ацидофілін. Ферментативне утворення молочної кислоти не тільки забезпечує еубіоз, але і підкислює кишковий вміст, пригнічуючи гнилісну мікрофлору з розвитком корисної цукролітичної мікрофлори. Володіючи антагоністичною активністю, лактобактерії беруть участь у пригніченні розмноження синьогнійної палички, стафілококів, ешерихій, клебсієл, протея, деяких видів сальмонел, шигел, серацій, стрептококів та певних видів L-форм бактерій. Крім того, лактобактерії сприяють перетравленню харчових продуктів, беруть участь на кінцевих етапах метаболізму холестерину, перетворюють його в копростанол, який не всмоктується в товстій кишці, і жовчних кислот.

Існують певні вимоги до мікрорганізмів, які використовуються як основа того або іншого пробіотику. По-перше, вони повинні бути корисними для організму людини (це підтверджується завдяки лабораторному контролю при виготовленні препарату); не повинні викликати побічної дії при тривалому застосуванні, але повинні володіти мінімальною здатністю до транслокації з просвіту кишечнику у внутрішні органи; обов'язково бути стійкими до низьких значень pH, впливу жовчних кислот, до антимікробних субстанцій, які продукуються індигенною мікрофлорою; добре адгезуватися до епітелію слизових оболонок; володіти високою швидкістю росту і розмноження в кишечнику; обов'язково мати чітке фізіологічне, біохімічне і генетичне маркування (з метою періодичного контролю ідентичності висхідних пробіотичних штамів та виробничих культур у процесі їх експлуатації).

Критеріями ефективності є пробіотичний ефект, доказаний у подвійних плацебо контрольованих дослідженнях. Таким вимогам відповідають *B. bifidum, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus GG, Lactobacillus fermentum, Strepto(Entero)coccus faecium, Saccharomyces boulardii.* Вони є складовими багатьох пробіотиків.

Отже, для лікування дисбіозу кишечнику на тлі ХП можна застосовувати пробіотики на основі різних бактерій. Наприклад, на основі *Bacillus coagulans* в Україні зареєстровано препарат Лактовіт Форте, в якому *Bacillus coagulans* міститься в комбінації з вітамінами B_9 (фолієва кислота), B_{12} (ціанокобаламін).

Їх додавання сприяє росту та розмноженню даної бактерії, посиленню імуномодулюючого ефекту та відновлювальної дії на слизову оболонку кишечнику. Вітамін B_{12}, завдяки росту бактерицидної та опсонізуючої активності плазми крові, збільшення продукції антитіл, посилення фагоцитарної активності лейкоцитів, стимуляції утворення інтерферону гамма, підвищує протиінфекційну резистентність організму. Вітамін B_9 також впливає на імунну систему. У разі його дефіциту відзначено пригнічення $CD8^+$- і NK-клітин, що асоційоване зі зниженням резистентності до інфекцій, а також схильністю до запальних процесів інфекційного й аутоімунного генезу. Крім імуномодулюючого ефекту, вітаміни B_9 та B_{12} необхідні для кровотворення і профілактики анемії, для стимуляції репаративних процесів, що є показанням для застосування при ХП із трофологічним синдромом. Підтвердженням значимості вітамінотерапії у комплексному лікуванні є дані Л. В. Ярошенко, що засвідчують вплив вітамінотерапії B_6 на зменшення феномену «ухилення» ферментів у кров, підвищення дебіту ліпази та трипсину при поєднанні ХП із синдромом надлишкового бактеріального росту. Показники фекальної еластази 1 після лікування з включенням Магне В6 стали суттєво вищими, ніж після лікування тільки базисними засобами. Це є підтвердженням значення вітамінів групи В при лікуванні та застосуванні медикаментозних засобів реабілітації таких пацієнтів.

Штами *Bacillus clausii* володіють імуномодулюючими та антибактеріальними властивостями. Виділення антибактеріальних речовин відбувається під час стаціонарного росту і продовжується при спороутворенні. Бактерії цього штаму активні до *Staphylococcus aureus, Enterococcus faecium, Clostridium difficile*. Антимікробні речовини стійкі до хімотрипсину, субтилізину, протеїнкінази, але чутливі до дії пронази. Отже, штами *Bacillus clausii* володіють резистентністю до препаратів пеніцилінового ряду, цефалоспоринів, аміноглікозидів, макролідів, тетрациклінів, рифампіцину, лінкоміцину, ізоніазиду, циклосерину, налідиксової кислоти. Однак зберігають чутливість до карбапенемів, фторхінолонів, глікопептидів, стрептограмінів, ко-тримоксазолу. Слід зауважити, що *Bacillus clausii* високо резистентні до дії хімічних і фізичних факторів, тому легко долають бар'єр шлункового вмісту, жовчі і попадають у тонку кишку, де трансформуються у метаболічно активну форму вже через 2 години після прийому внутрішньо. У процесі трансформації спор у вегетативну форму відбувається інтенсивна продукція лізоциму, амінокислот, вітамінів групи В, протеолітичних ферментів, забезпечуючи оптимізацію травлення. Важливо, що вегетативні форми опосередковано впливають на вираженість запалення слизової оболонки, клітинного росту та диференціації, процесів апоптозу. Крім того, штами *Bacillus clausii* у вегетативній формі здатні індукувати активність NOS2 (синтази оксиду азоту II типу), підвищувати синтез інтерферону гамма та проліферацію $CD4^+$ Т-клітин. Розглядається питання про можливість використанні *Bacillus clausii* як транспортного засобу для пероральних вакцин.

Представником цієї групи пробіотиків є препарат Ентерожерміна (Sanofi-Aventis), він вміщає 4 штами живої непатогенної спороутворюючої бактерії *Bacillus clausii*, які не зустрічаються в складі облігатної мікрофлори організму людини. Препарат відноситься до пробіотиків-біоентеросептиків, які здатні елімінувати патогенну мікрофлору. Антимікробна дія цього препарату пояснюється дією дипіколінової кислоти та інших антибіотикоподібних субстанцій — бактеріоцинів, органічних кислот і включенням в їхню структуру гена антибіотикорезистентності. При цьому відсутня передача гена антибіотикорезистентності до *Enterococcus faecalis* і *Enterococcus faecium*, які є філогенетично спорідненим, та до інших мікроорганізмів. Це дозволяє не позбуватися пробіотичних властивостей при одночасному

застосуванні антибіотикотерапії. Препарат продемонстрував добрий профіль безпеки, можливо завдяки відсутності баластних речовин, стабілізаторів, консервантів (є тільки чиста вода).

Позитивний досвід застосування було продемонстровано і в лікуванні системних захворювань сполучної тканини, цукрового діабету, дивертикулярної хворобі; для профілактики спонтанного бактеріального перитоніту у хворих із цирозом печінки, при гострому панкреатиті і ХП, також при НПЗП-ентеропатіях [1].

Роль інших мікроорганізмів у підтриманні нормофлори також є очевидною, що дозволяє їм мати свою нішу у лікуванні дисбактеріозу при панкреатиті з порушеннями мікробіоценозу, наприклад *L. plantarum*.

Роль кишкового дисбактеріозу в прогресуванні ХП заключається у підтриманні моторно-евакуаторної дисфункції, а кишкова дисфункція є фактором, який підтримує дисбіоз. Із метою корекції застосовуються пробіотичні препарати, які ідентичні штамам кишечнику людини. До таких відноситься *L. plantarum*, який присутній у ферментованих харчових продуктах рослинного походження. *L. plantarum 299v* знаходиться в слизовій оболонці кишечнику людини, сприяючи зниженню транслокації патогенної мікрофлори, поліпшенню імунологічного статусу слизової оболонки. Цей штам складає основу пробіотичного препарату Спазмолак. У препараті присутня жива бактерія *L. plantarum 299v*, яка інгібує прилипання патогенної кишкової палички до колоноцитів. Для цього штаму була встановлена манозно-специфічна адгезія, вона є високоспецифічною в процесі колонізації і такою, що не дозволяє витиснути її з займаної поверхні. Крім того, вона інгібує зростання таких бактерій, як *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* [20]. Інкубація *L. plantarum 299v* у кишечнику сприяє покращенню колонізаційної резистентності завдяки поліпшенню продукції та властивостей муцинів, які продукуються слизовою оболонкою товстої кишки. Застосування Спазмолаку попереджає підвищення проникності клітин, що викликається кишковою паличкою, і сприяє зменшенню всмоктування токсинів, знижує системну запальну відповідь. Тобто демонструє позитивну імуномодулюючу активність шляхом підвищення синтезу ІЛ-10, зниження показників прозапальних цитокінів, підвищення концентрації імуноглобуліну А у сироватці крові не тільки щодо місцевого (кишкового), але й системного імунітету. За його застосування за тиждень значно збільшується кількість молочнокислих бактерій у фекальній мікрофлорі. Однією з важливих властивостей є здатність бути стійкою до шлункової секреції та дії жовчних кислот.

Отже, завдяки Спазмолаку можна відновити метаболізм, продукцію муцинів, колонізаційну резистентність, оптимізувати імунний компонент протекторної функції слизового бар'єру кишечнику, що зменшує абдомінальний больовий синдром та здуття у хворих із ХП.

Вважається, що кращим ефектом володіють ті пробіотики, які мають здатність пригнічувати умовно-патогенну та патогенну мікрофлору кишечнику, створювати умови для відновлення свого унікального мікробного пейзажу. Такими якостями володіє пробіотик Ентерол 250 (Біокодекс, Франція). Це самоелімінуючий пробіотик, кожна капсула якого вміщає 250 мг ліофілізованих клітин селекційного штаму лікувальних дріжджів, які отримують із тропічної рослини ліхеї (Індокитай) — *Saccharomyces boulardii*. Слід відзначити, що прийом препарату нормалізує склад мікрофлори, він є прямим антагоністом до різних патогенних, умовно патогенних мікроорганізмів та грибів. Для нього є характерною антитоксична дія щодо цитотоксину А *Clostridium dificile*; антисекреторна дія, завдяки якій виникає зниження утворення цАМФ у ентероцитах. *Saccharomyces boulardii* через підвищення продукції IgA та секреторних компонентів інших Ig посилює неспецифічний імунний захист, ферментативну активність, яка зумовлюється підвищенням активності дисахаридаз тонкої кишки (лактази, мальтази тощо), нормалізує трофічний ефект слизової оболонки тонкої кишки (завдяки вивільнення сперміну, спермідину).

Мікроорганізми *Saccharomyces boulardii* стійкі до дії шлункового соку, для цього мікроорганізму не є характерним швидке розмноження, тому його перебування в кишечнику є нетривалим. Важливою властивістю є стійкість до дії антибактеріальних засобів, що надає можливості їх одночасного застосування.

Експерти ВООЗ (McFarland, 2010) у журналі «World Journal of Gastroenterology» назвали Ентерол пробіотиком із рівнем доказовості А, він зареєстрований в Інституті Пастера в м. Парижі і має багаточисельні докази безпеки. Отже, його механізми вивчені достатньо і можуть бути використаними у широкій медичній практиці. Препарат попереджає ріст і сприяє елімінації широкого спектра патогенних мікроорганізмів, грибів (*Clostridium difficile, Clostridium pneumoniae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Candida crusei, Candida pseudotropical, Candida albicans, Salmonella typhi, Salmonella enteritidis, Escherichia coli, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Klebsiella, Proteus, Vibrio cholera, Enthamoeba hystolitica, Enterovirus, Rotavirus*). Він поліпшує імунний захист і чинить протизапальну дію (регулює сигнальні шляхи протизапальної відповіді), захищає і відновлює ентероцити, відновлює слизову оболонку кишечнику, нормалізуючи проникність стінки кишки та зберігаючи щільні контакти слизової оболонки.

Вживання Ентеролу в дозі 250 мг 2 рази на добу впродовж 14 діб забезпечує високу клінічну та мікробіологічну ефективність при лікуванні дисбактеріозу та синдрому надлишкового бактеріального росту. При цьому зменшується інтенсивність больового синдрому, здуття та інші ознаки кишкового дискомфорту. До того ж зменшується необхідність у спазмолітичній терапії. Важливим є можливість застосовувати препарат як при діареї, так і при запорах.

З метою корекції дисбактеріозу широко застосовуються ліофілізовані пробіотичні препарати, але кращий ефект досягається при їх поєднанні з пребіотичними препаратами. *Пребіотичні* препарати складаються з некрохмальних поліцукрів та олігоцукрів, які

погано перетравлюються ферментами людського організму. Вони позитивно впливають на стан мікробіоценозу, покращують життєздатність та відповідні умови для необхідної мікрофлори людини. До них відносять лактулозу, інулін, галактоолігоцукри, олігоцукри грудного молока [4].

На фармацевтичному ринку України існує препарат Еліміналь гель (Орісіл-Фарм, Україна). Це комбінований препарат, до складу якого входять високоактивний кремнієвий сорбент та лактулоза. Вони посилюють дію одне одного. Високодисперсний діоксид кремнію діє як адсорбент, є протимікробним, дезінтоксикаційним, бактеріостатичним і бактерицидним за своїми властивостями, зокрема і до грибів роду *Candida*. Діоксид кремнію елімінує із організму бактеріальні токсини, алергени, токсичні продукти, які утворюються при газоутворенні в кишечнику. Лактулоза як пребіотик сприяє швидкій колонізації кишечнику біфідо- та лактобактеріями, сприяючи зростанню захисної мікрофлори в ньому. Відтак, ферментація лактулози змінює середовище кишечнику в кислий бік. Це забезпечує гальмування зростання патогенної та умовно-патогенної мікрофлори й оптимальну дію харчових ферментів. Завдяки утворення коротколанцюгових жирних кислот лактулоза забезпечує захист та регенерацію слизової оболонки кишечнику, відновлюючи попередній стан проникності. Тобто препарат нівелює основні клінічні прояви дисбактеріозу, є безпечним і може застосовуватися в широкій медичній практиці.

Особливої уваги заслуговує оригінальний колонопротектор Зафакол, який є синбіотиком [2]. До складу цього препарату входять кальцію бутират 307 мг (це еквівалентно 250 мг масляної кислоти), інулін (фруктоолігосахарид) — 100 мг, *Bifidobacterium bifidum* — 800 млн, *Bifidobacterium lactis* — 220 млн (сумарно $1{,}02 \cdot 10^9$ КУО) в 1 таблетці.

Масляна кислота (кальцію бутират) належить до коротколанцюгових жирних кислот і є продуктом ферментації вуглеводів анаеробними бактеріями (вони домінують у складі кишкової мікрофлори). Продукують бутират анаеробні бактерії таких видів, як *Eubacterium rectal, E. ramulus, E. halii, Roseburiacecicola, R. faecis, Faecali bacterium prausnitzii* та *Coprococcus*, а також фузобактерії, непатогенні види клостридій.

До важливих функцій масляної кислоти належить зниження проникності кишкового бар'єру та попередження транслокації бактерій з просвіту кишечнику у кровоносне русло завдяки посиленню зв'язків між колоноцитами. Бутират є джерелом енергії для колоноцитів (70% використовується клітиною з енергетичною метою, а 30% іде на синтез фосфоліпідів клітинних мембран). Завдяки підвищенню продукції фагоцитами та колоноцитами антимікробних пептидів LL-37 та CAP-18, які попереджають інвазію бактерій через слизову оболонку травного тракту, знижується інтенсивність інтоксикаційного синдрому, суттєво допомагають цьому і *Bifidobacterium bifidum, B. lactis*.

Бутират має протизапальні механізми через вплив на цитокінову ланку імунної відповіді, знижує активність товстокишкової мієлопероксидази, активність оксидативного стресу через відновлення функції глутатіонової ланки антиоксидантного захисту та посилення активності глутатіон-S-трансферази в клітинах НТ-29, а також підвищення активності каталази у гладком'язових клітинах.

Механізмом протизапального ефекту бутирату є посилення експресії кишкового фактора TTF (фактора трилисника), що забезпечує в'язкоеластичні властивості слизу, затримку міграції запальних клітин у слизову оболонку; зниження секреції прозапальних медіаторів (ФНП-α, оксиду азоту, інтерферону гамма, ІЛ-2, ІЛ-8, ІЛ-12, підвищення вивільнення протизапального ІЛ-10 із моноцитів, інгібування адгезії ендотеліальних лейкоцитів за допомогою модуляції експресії ФМА-1 і MACE-1, активації ядерного фактора kB (NF-kB) [15]. При цьому зберігається нормальний фенотип колоноцитів (завдяки регуляції апоптозу), посилення процесів ДНК-регуляції, проапоптотичної дії ФНП-α, інгібування ЦОГ-2-активності клітин пухлин, затримується їхня проліферація.

Масляна кислота стимулює синтез муцину та секрецію слизу шляхом посилення експресії гена *MUC2*, нормалізує вісцеральну гіперчутливість, знижує продукцію прозапальних цитокінів [19]. Застосування Зафаколу в дозі 250 мг/добу в комплексному лікуванні синдрому подразненого кишечнику впродовж 4 тижнів сприяє зменшенню вираженості больового синдрому, відчуття дискомфорту в животі, нормалізації консистенції калу, підвищенню якості життя [16].

Інулін, який входить у склад Зафаколу, вважається природним добре розчинним харчовим волокном і водночас пребіотичним фактором для мікрофлори товстої кишки. Він проходить через шлунок та тонку кишку без змін і реабсорбції. При попаданні до товстої кишки він стимулює скорочувальну функцію стінки кишечнику, зростання відповідних бактерій, які ферментують інулін і сприяють утворенню ендогенної масляної кислоти. Частина інуліну виводиться без змін, зв'язуючи кристали холестерину, жирні кислоти, токсичні та хімічні з'єднання, які потрапили в організм із продуктами харчування або які утворилися у процесі діяльності патогенної мікробіоти. Це є дуже важливим при поєднанні ХП із ішемічною хворобою серця, ожирінням, оскільки посилює детоксикаційну дію, колонізаційну резистентність організму, здатність мікрофлори підтримувати всі види обміну речовин, особливо вуглеводний і ліпідний метаболізм, та впливає на імуномодулювальні й антиоксидантні властивості організму. Інулін знижує ризик виникнення остеопорозу завдяки підвищення всмоктування кальцію в товстій кишці та підвищує стійкість до атеросклеротичних процесів [12].

Наявність у Зафаколі біфідобактерій *Bifidobacterium bifidum, B. lactis* забезпечує антитоксичну дію, обмежує розмноження патогенних і гнилісних бактерій (шигели, сальмонели, золотистий стафілокок, протей, клебсієла), зменшує побічні ефекти трьохкомпонентної та чотирьохкомпонентної ерадикаційної терапії *H. pylori*. Крім того, у високій концентрації біфідобактерії активізують пристінкове травлення кишечнику, синтез вітамінів,

амінокислот, збільшують швидкість регенерації слизової оболонки кишечнику та значно поліпшують функцію печінки [8].

Отже, зважаючи на достатньо широке коло позитивних впливів, препарат Зафакол доцільно рекомендувати в комплексному лікуванні ХП за його поліморбдності не тільки з гастроентерологічними захворюваннями, але й з ішемічною хворобою серця та ожирінням, які перебігають із синдромом дисбіозу.

Таким чином, відновлення мікробіоти кишечнику суттєво впливає на ефективність терапії коморбідних захворювань, зокрема і ХП, особливо у випадках синдрому надлишкового бактеріального росту. Оскільки пробіотики застосовуються достатньо широко у клінічній практиці, важливо правильно підібрати ефективний препарат, який володіє стабільною клінічною ефективністю, не викликає побічних ефектів при тривалому застосуванні, володіє колонізаційним потенціалом. Доцільно застосовувати багатокомпонентні лікарські засоби, які вміщують мікроорганізми з достатнім рівнем доказовості, а також враховувати супутні захворювання.

Література

1. Дядик А. И., Чубенко С. С., Гайдуков В. О. Дисбіоз кишківника і принципи його корекції. *Новости медицины и фармации*. 2012. № 11. С. 11–12.
2. Звягинцева Т. Д., Гриднева С. В. Колонопротекція в гастроентерології. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 3 (89). С. 47–56.
3. Няньковський С. Л., Івахненко О. С. Роль і місце пробіотиків у профілактиці й лікуванні алергії у дітей. *Дитячий лікар*. 2013. № 4. С. 24–31.
4. Фадеенко Г. Д., Чирва О. В. Синдром раздраженного кишечника и возможности его коррекции. *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 2 (70). С. 39–44.
5. Dasgupta S., Erturk-Hasdemir D., Ochoa-Reparaz J., Reinecker H.-C., Kasper D. L. Plasmacytoid dendritic cells mediate anti-inflammatory responses to a gut commensal molecule via both innate and adaptive mechanisms. *Cell Host. Microbe.* 2014. Vol. 15, No 4. P. 413–423.
6. Delcenserie V., Martel D., Lamoureux M., Amiot J., Boutin Y., Roy D. Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. *Curr. Issues Mol. Boil.* 2008. Vol. 10, No 1–2. P. 37–54.
7. Dongarrà M. L., Rizzello V., Muccio L., Fries W., Cascio A., Bonaccorsi I., Ferlazzo G. Mucosal immunology and probiotics. *Cur. Allergy Asthma Rep.* 2013. Vol. 13, No 1. P. 19–26.
8. Fang H. R., Zhang G. Q., Cheng J. Y., Li Z. Y. Efficacy of Lactobacillus-supplemented triple therapy for Helicobacter pylori infection in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Pediatr*. 2019. Vol. 178, No 1. P. 7–16.
9. Fiocchi A., Pawankar R., Cuello-Garcia C., Ahn K., Al-Hammadi S., Agarwal A., Beyer K., Burks W., Canonica G. W., Ebisawa M., Gandhi S. World allergy organization-McMaster University guidelines for allergic disease prevention (GLAD-P): probiotics. *World Allergy Organ. J*. 2015. Vol. 8, No 1. P. 4.
10. Frei R., Akdis M., O'Mahoni L. Prebiotics, probiotics, synbiotics, and the immune system: experiment data and clinical evidence. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2015. Vol. 31, No 2. P. 153–158.
11. Jhones S. E., Paynich M. L., Kearns D. B., Knight K. L. Protection from intestinal inflammation by bacterial exopolysaccharides. *J. Immunol.* 2014. Vol. 192, No 10. P. 4813–4820.
12. Louis P., Young P., Holtrop G., Flint H. J. Diversity of human colonic butyrate producing bacteria revealed by analysis of the butyryl-CoA: acetate CoA-transferase gene. *Environ. Microbiol.* 2010. Vol. 12, No 2. P. 304–314.
13. Membrez M., Blancher F., Jaquet M., Bibiloni R., Cani P. D., Burcelin R. G., Corthesy I., Mace K., Chou C. J. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. FASEB J. 2008. Vol. 22, No 7. P. 2416–2426.
14. Rizzello V., Bonaccorsi I., Dongarra M. L., Fink L. N., Ferlazzo G. Role of natural killer and dendritic cell crosstalk in immunomodulation by commensal bacteria probiotics. *J. Biomed. Biotechnol*. 2011. P. 473.
15. Sabatino A. D., Morera R., Ciccocioppo R., Cazzola P., Gotti S., Tinozzi F. P., Tinozzi S., Corazza G. R. Oral butyrate for mildly to moderately active Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 22, No 9. P. 789–794.
16. Tarnowski W., Borycka-Kiciak K., Kiciak A. Outcome of treatment with butyric acid in irritable bowel syndrome — preliminary report. *Gastroenterol. Prakt*. 2011. Vol. 1. P. 43–48.
17. Tilg H., Moschen A. R., Kaser A. Obesity and the microbiota. *Gastroenterology*. 2009. Vol. 136, No 5. P. 1476–1483.
18. Tsukumo D. M., Carvalho B. M., Carvalho-Filho M. A., Saad M. J. Translational research into gut microbiota: new horizons in obesity treatment. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2009. Vol. 53, No 2. P. 139–144.
19. Vanhoutvin S. A. L. W., Troost F. J., Brummer R. J., Venema K., Hamer H. M., Jonkers D. M. Butyrate as a medicament to improve visceral perception in humans. WO-2009154463-A2, 23.12.2009.
20. Vedantam G., Hecht D. W. Antibiotics and anaerobes of gut origin. *Curr. Opin. Microbiol.* 2003. Vol. 6, No 5. P. 457–461.

УДК 616.37-002(4) (063)
doi: 10.33149/vkp.2023.01.02

UA Про особливості корекції дисбіозу кишечнику при хронічному панкреатиті (огляд літератури)

К. В. Ферфецька[1], Д. О. Гонцарюк[1], Л. О. Піц[2], В. А. Піц[3]
[1]Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна
[2]Чернівецький медичний фаховий коледж, Чернівці, Україна
[3]Обласна клінічна лікарня, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, дисбіоз, пробіотики, пребіотики, синбіотики, кишкова мікробіота

Метою огляду літератури було проаналізувати сучасний підхід до корекції дисбіозу кишечнику у хворих на хронічний панкреатит, зокрема за поєднання з метаболічним синдромом, ішемічною хворобою серця, особливо із синдромом надлишкового бактеріального росту.
Особлива увага приділена характеристикам медикаментозної терапії, фармакотерапевтичним механізмам впливу різних груп про-, пре- та синбіотиків на стан кишечнику, ланки імунітету, а також на запальні процеси. Розглянуто вимоги до правильного підбору препаратів. По-перше, вони повинні бути корисними для організму людини; не повинні викликати побічної дії при тривалому застосуванні, але повинні володіти мінімальною здатністю до транслокації з просвіту кишечнику у внутрішні органи; обов'язково бути стійкими до низьких значень pH, впливу жовчних кислот, антимікробних субстанцій, які продукуються індигенною мікрофлорою; добре адгезуватися до епітелію слизової оболонки; володіти високою швидкістю росту і розмноження в кишечнику; обов'язково мати чітке фізіологічне, біохімічне і генетичне маркування. Критерієм ефективності є пробіотичний ефект, доказаний у подвійних плацебо контрольованих дослідженнях. Таким вимогам відповідають *B. bifidum, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus GG, Lactobacillus fermentum, Strepto(Entero)coccus faecium, Saccharomyces boulardii.* Вони є складовими багатьох пробіотиків.
Подана цікава інформація про пробіотик із рівнем доказовості А, експерти ВООЗ так назвали Ентерол — це самоелімінуючий пробіотик, кожна капсула якого вміщає 250 мг ліофілізованих клітин селекційного штаму лікувальних дріжджів — *Saccharomyces boulardii*. Важливим є те, що препарат попереджає ріст і сприяє виведенню широкого спектра патогенних мікроорганізмів, грибів (*Clostridium difficile, Clostridium pneumoniae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Candida crusei, Candida pseudotropical, Candida albicans, Salmonella typhi, Salmonella enteriditis, Escherichia coli, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Klebsiella, Proteus, Vibrio cholera, Enthamoeba hystolitica, Enterovirus, Rotavirus*).

УДК 616.34-008.87-06:616.37-002.2]-036.1-08-035
doi: 10.33149/vkp.2023.01.02

RU Об особенностях коррекции дисбиоза кишечника при хроническом панкреатите (обзор литературы)

К. В. Ферфецкая[1], Д. А. Гонцарюк[1], Л. О. Пиц[2], В. А. Пиц[3]
[1]Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина
[2]Черновицкий медицинский профессиональный колледж, Черновцы, Украина
[3]Областная клиническая больница, Черновцы, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, дисбиоз, пробиотики, пребиотики, синбиотики, кишечная микробиота

Целью обзора литературы было проанализировать современный подход к коррекции дисбиоза кишечника у больных хроническим панкреатитом, в том числе при сочетании с метаболическим синдромом, ишемической болезнью сердца, особенно с синдромом избыточного бактериального роста.
Особое внимание уделено особенностям медикаментозной терапии, фармакотерапевтическим механизмам воздействия различных групп про-, пре- и синбиотиков на состояние кишечника, звенья иммунитета, а также воспалительные процессы. Рассмотрены требования к правильному подбору препаратов. Во-первых, они должны быть полезны для организма человека; не должны вызывать побочного действия при длительном применении, но должны обладать минимальной способностью к транслокации из просвета кишечника во внутренние органы; обязательно быть устойчивыми к низким значениям pH, воздействию желчных кислот, антимикробных субстанций, продуцируемых индигенной микрофлорой; хорошо адгезироваться к эпителию слизистой оболочки, обладать высокой скоростью роста и размножения в кишечнике; обязательно иметь четкую физиологическую, биохимическую и генетическую маркировку. Критерием эффективности является пробиотический эффект, доказанный в двойных плацебо контролируемых исследованиях. Таким требованиям отвечают *B. bifidum, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus GG, Lactobacillus fermentum, Strepto(Entero)coccus faecium, Saccharomyces boulardii.* Они являются составляющими многих пробиотиков.
Представлена интересная информация о пробиотике с уровнем доказательности А, эксперты ВОЗ так назвали Энтерол — это самоэлиминирующийся пробиотик, каждая капсула которого содержит 250 мг лиофилизированных клеток селекционного штамма лечебных дрожжей — *Saccharomyces boulardii*. Важно то, что препарат предупреждает рост и способствует элиминации широкого спектра патогенных микроорганизмов, грибов *(Clostridium difficile, Clostridium pneumoniae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Candida crusei, Candida pseudotropical, Candida albicans, Salmonella, Shigella flexneri, Klebsiella, Proteus, Vibrio cholera, Enthamoeba hystolitica, Enterovirus, Rotavirus).*

EN

On the features of the correction of intestinal dysbiosis in chronic pancreatitis (literature review)

K. V. Ferfetska[1], D. O. Hontsaryuk[1], L. O. Pits[2], V. A. Pits[3]
[1]Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
[2]Chernivtsi Medical Applied College, Chernivtsi, Ukraine
[3]Regional Clinical Hospital, Chernivtsi, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, dysbiosis, probiotics, prebiotics, synbiotics, intestinal microbiota

The aim of the literature review was to analyze the modern approach to the correction of intestinal dysbiosis in patients with chronic pancreatitis, including the one combined with metabolic syndrome, coronary heart disease, and especially bacterial overgrowth syndrome.
Particular attention is paid to the peculiarities of drug therapy and the pharmacotherapeutic mechanisms of influence of various groups of pro-, pre- and synbiotics on the condition of the intestine, immunity, and inflammatory processes. The requirements for an adequate selection of drugs are considered. They must be useful for the human body; should not cause side effects during long-term use, but should have a minimal ability to translocate from the lumen of the intestine to internal organs; must be resistant to low pH values, the influence of bile acids, and antimicrobial substances produced by endogenous microflora; adhere well to the epithelium of mucous membranes; have a high rate of growth and reproduction in the intestines; and must have a clear physiological, biochemical, and genetic marking. Efficacy criteria are the probiotic effect proven in double-blind placebo-controlled studies. These requirements are met by *B. bifidum, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus GG, Lactobacillus fermentum, Strepto(Entero)coccus faecium, Saccharomyces boulardii*, which are components of many probiotics.
Interesting information is provided about the probiotic with level A evidence, called Enterol by the WHO experts: it is a self-eliminating probiotic, each capsule of which contains 250 mg of lyophilized cells of a selective strain of medicinal yeast, *Saccharomyces boulardii*. It is crucial that the drug prevents the growth of a wide range of pathogenic microorganisms and fungi and promotes their elimination *(Clostridium difficile, Clostridium pneumoniae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Candida crusei, Candida pseudotropical, Candida albicans, Salmonella typhi, Salmonella enteriditis, Escherichia coli, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Klebsiella, Proteus, Vibrio cholera, Enthamoeba hystolitica, Enterovirus, Rotavirus)*.

УДК 616.37-002.2-008.64-036.1-06
doi: 10.33149/vkp.2023.01.03

Наслідки хронічного панкреатиту, зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, або Коли з дерев опадає листя

Н. Б. Губергріц[1], Н. В. Бєляєва[1], Т. Л. Можина[2], О. А. Гомозова[3]
[1]Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна
[2]Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна
[3]Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, ускладнення, серцево-судинна патологія, зниження мінеральної щільності кісткової тканини, якість життя, замісна ферментна терапія

Щороку в тобі щось вмирає, коли з дерев
опадає листя... а їхні голі гілки беззахисно гойдаються
на вітру в холодному зимовому світлі. Але ти знаєш,
що весна обов'язково прийде, так само як ти впевнений,
що річка, яка замерзла, знову звільниться від льоду...
Ернест Гемінґвей

Перебіг хронічного панкреатиту (ХП) з приєднанням явищ зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗНПЗ) можна порівняти з неспішним осіннім в'яненням, а поступову втрату основних функцій підшлункової залози (ПЗ), розвиток різноманітних ускладнень, трофологічних дефектів — з листопадом.

Наше порівняння неголослівне, виявляється, сама наявність ХП асоційована зі зростанням ризику летального результату. Такі дані наводяться в данському національному ретроспективному когортному дослідженні, у якому аналізувалася поширеність летальних наслідків, раку та інших супутніх захворювань у хворих на ХП (11 972 випадки; 71 814 людино-років) порівняно з контролем (n=119 720; 917 436 людино-років) [2]. Протягом 1995–2010 рр. померло 46% хворих на ХП, тоді як у контрольній групі померло всього 13% пацієнтів (відношення ризиків (ВР) 5,0; 95% довірчий інтервал (ДІ) 4,8–5,2). Одне з основних місць серед найбільш поширених причин смерті хворих на ХП посів рак, переважно рак ПЗ (10,2%), порівняно з контролем (3,3%) (ВР 6,9; 95% ДІ 7,5–11,8) [2].

В іншому проспективному когортному дослідженні вивчалася смертність хворих на ХП залежно від наявності або відсутності ЗНПЗ [9]. Поширеність ЗНПЗ у когорті хворих на ХП (n=430) становила 29,3%, рівень смертності — 10,9%. Найчастішими причинами смерті виявилися рак (40,4%), інфекції (21,3%), гострі серцево-судинні події (14,9%) [9]. Дослідники встановили пряму залежність між рівнем смертності та наявністю ЗНПЗ: розвиток ЗНПЗ підвищує ризик смертельного результату (ВР 2,59; 95% ДІ 1,42–4,71; p<0,003). Імовірність смерті у хворих на ХП зростає за наявності цирозу печінки (ВР 3,87; 95% ДІ 1,95–7,69; p<0,001), токсичної етіології ХП (ВР 3,11; 95% ДІ 1,11–8,70; p<0,05), за наявності супутньої респіраторної патології (ВР 2,19; 95% ДІ 1,12–4,31; p<0,003) [9]. Показники нутритивного статусу у пацієнтів із ЗНПЗ виявилися вірогідно нижчими за такі у хворих на ХП без ЗНПЗ (p<0,001), а також у померлих порівняно з тими, хто вижив (p<0,001) [9]. **ЗНПЗ є вірогідним незалежним фактором ризику смерті хворих на ХП, ці результати демонструють необхідність оптимальної корекції ЗНПЗ з метою зниження смертності у цій популяції.**

Згідно з результатами багатоцентрового дослідження, ЗНПЗ розвивається у 50% хворих на ХП через 10 років від моменту підтвердження діагнозу ХП, при цьому наявність ЗНПЗ асоційована з виникненням симптомів мальабсорбції, низьким значенням індексу маси тіла (ІМТ) [21].

На сьогодні виділяють три кластери ускладнень, що виникають при ХП:

- запалення (псевдокіста, асцит, плевральний випіт, нориця ПЗ, тромбоз ворітної або селезінкової вени, псевдоаневризма);
- фіброз (оклюзія протоки ПЗ, стеноз загальної жовчної протоки, стеноз дванадцятипалої кишки);
- панкреатична недостатність (ЗНПЗ, цукровий діабет (ЦД)) [35].

UKR2263868

Проведений аналіз етіологічних факторів показав, що запальні ускладнення переважно розвиваються при алкогольній етіології захворювання (відношення шансів (ВШ) 2,0; 95% ДІ 1,38–2,90; p<0,001), тоді як куріння провокує розвиток фіброзу (ВШ 2,23; 95% ДІ 1,56–2,30; p<0,001) і панкреатичної недостатності (ВШ 1,42; 95% ДІ 1,00–2,00; p=0,046) [35].

Згідно з даними ще одного великого мультицентрового дослідження, ЗНПЗ діагностують у 45,4% хворих на ХП (n=1869), при цьому розвиток ЗНПЗ асоційований з курінням (ВШ 1,47; 95% ДІ 1,20–1,79; p<0,001), метаболічною природою ХП (ВШ 0,52; 95% ДІ 0,31–0,87; p=0,01) [12]. Виконання таких оперативних втручань, як стентування панкреатичної або загальної жовчної протоки (ВШ 1,44; 95% ДІ 1,15–1,80; p=0,002), резекція ПЗ (ВШ 1,54; 95% ДІ 1,02–2,33; p<0,004), провокує виникнення ЗНПЗ. Наявність ЦД (ВШ 2,45; 95% ДІ 1,92–3,15; p<0,001), стенозу жовчних проток (ВШ 1,48; 95% ДІ 1,09–2,00; p<0,02), низька маса тіла (ВШ 2,05; 95% ДІ 1,40–3,02; p<0,001) також асоційовані з розвитком ЗНПЗ [12].

ЗНПЗ зумовлює не тільки зростання смертності хворих на ХП, але також сприяє розвитку різних трофологічних дефектів. Установлено, що низький середній рівень альбуміну та висока частота гіпоальбумінемії у групі ЗНПЗ у хворих на ХП пов'язані з високою захворюваністю цих пацієнтів [35]. Діагностувати мальабсорбцію жиророзчинних вітамінів за концентрацією вітаміну D небажано, тому що низький рівень вітаміну D властивий не лише хворим на ХП, а також реєструється у здорових людей. Висловлюється припущення, що вміст вітамінів A, E, можливо, є найкращим маркером мальабсорбції жиророзчинних вітамінів у хворих на ХП. Крім того, перебіг ЗНПЗ пов'язаний з розвитком остеопорозу; ЦД тісно пов'язаний із ЗНПЗ, ймовірно, відбиваючи той факт, що обидва ускладнення часто розвиваються на пізній стадії ХП [35].

ХП, ЗНПЗ та серцево-судинна система

Раніше зв'язок між ХП та розвитком, прогресуванням кардіоваскулярної патології вважався сумнівним; проте зараз відомо, що хворим на ХП властивий високий серцево-судинний ризик [7]. Основні патофізіологічні механізми виникнення серцево-судинних подій при ХП пов'язують із ЦД, токсичною дією алкоголю, куріння, а також з наслідками ЗНПЗ у вигляді трофологічної недостатності (дефіцит ліпопротеїнів високої щільності, аполіпопротеїну A, гіповітаміноз D, дефіцит мікронутрієнтів), мальнутриції (рис. 1) [7]. Водночас наголошується, що перебіг хронічної серцевої недостатності (ХСН) та ХП супроводжується розвитком таких клінічно значущих станів, як саркопенія, кахексія, мальнутриція внаслідок прогресування власне серцевої недостатності та розвитку ЗНПЗ.

У нещодавно опублікованому проспективному дослідженні аналізувалася залежність між наявністю ЗНПЗ та кардіоваскулярними факторами ризику. У дослідженні взяли участь хворі на ХП (n=430) переважно токсичної (алкоголь та/або куріння) етіології (n=290), при цьому ЗНПЗ та панкреатогенний ЦД діагностували, відповідно, у 29,3% та 29,5% пацієнтів [8]. Діагноз ХП підтверджували ендосонографічно, за необхідності проводили магнітно-резонансну томографію, магнітно-резонансну холангіопанкреатографію із секретином, явища ЗНПЗ підтверджували за допомогою тригліцеридного дихального тесту, нутритивний статус оцінювали, визначаючи концентрацію гемоглобіну, магнію, альбуміну, преальбуміну, ретинол-зв'язуючого білка, глікозильованого гемоглобіну. Під великими кардіоваскулярними подіями розуміли інфаркт міокарда та інсульт, до периферичних кардіоваскулярних подій віднесли артеріальний тромбоз, переміжну кульгавість. Протягом 8 років спостереження у 23,09% хворих на ХП розвинулася ЗНПЗ, при цьому у них вірогідно частіше виникали кардіоваскулярні події (ВШ 3,67; 95% ДІ 1,92–7,24; p<0,001) порівняно з хворими без ЗНПЗ, у яких серцево-судинні ускладнення розвинулися лише у 5,6% випадків [8]. Дослідники встановили, що ЗНПЗ без ЦД (ВШ 4,96; 95% ДІ 1,68–14,64), а також наявність одночасно ЗНПЗ та ЦД (ВШ 6,54; 95% ДІ 2,71–15,77), наявність коморбідної артеріальної

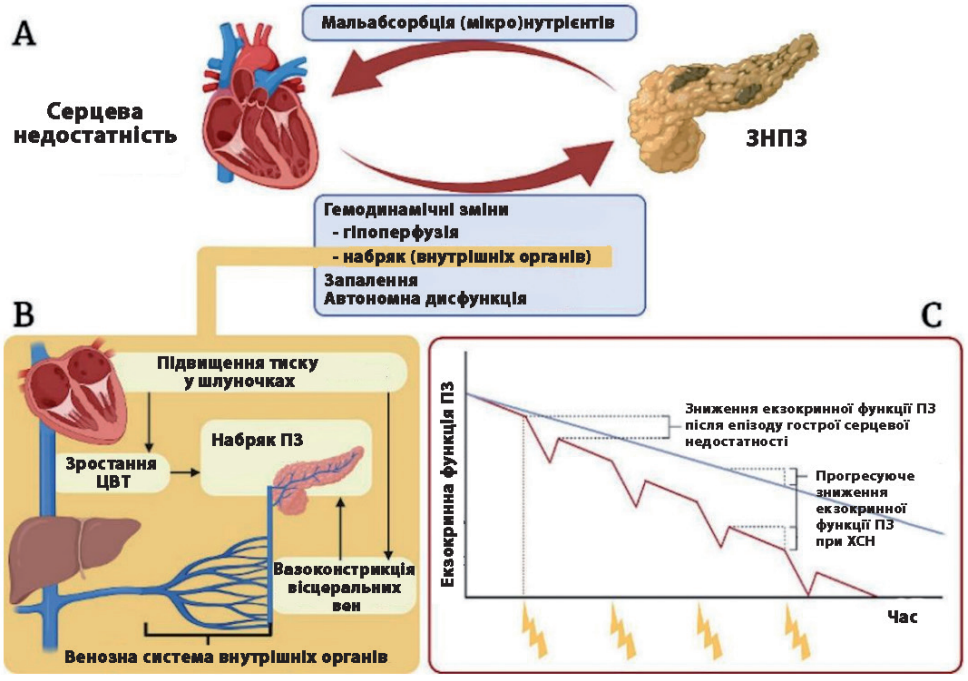


Рис. 1. Можливі патофізіологічні взаємозв'язки між серцем та ПЗ (за O. Dams et al., 2022 [7]). Основними загальними патогенетичними факторами є ішемічне ушкодження та набряк, що призводять до набряку ацинарних клітин. Зниження екзокринної функції ПЗ призводить до мальабсорбції нутрієнтів, сприяючи розвитку серцевої недостатності. ЦВТ — центральний венозний тиск.

гіпертензії (ВШ 3,40; 95% ДІ 1,50–7,72), куріння (ВШ 2,91; 95% ДІ 1,07–7,97) є незалежними факторами зростання кардіоваскулярного ризику [8].

Імовірний взаємозв'язок між ХП та кардіальною патологією, зокрема серцево-судинними захворюваннями та ХСН, наведений на рис. 1, а також розглядався у систематичному огляді, виконаному провідними дослідниками [33]. Як первинні кінцеві точки вибрано поширеність гострого коронарного синдрому, хронічних ішемічних захворювань, патології периферичних артерій, а також поширеність ЗНПЗ у хворих на ХП. Згідно з отриманими даними, прояви ЗНПЗ, асоційовані з мальабсорбцією важливих нутритивних компонентів (вітамін D, селен, фосфор, цинк, фолієва кислота, преальбумін), у хворих на ХСН нівелюються на фоні прийому ферментних препаратів. У когорті хворих на ХП зафіксовано 2,5-кратне збільшення поширеності гострого коронарного синдрому [33]. У деяких дослідженнях у хворих на алкоголь-індукований ХП та супутній ЦД 3-го типу відзначено значну поширеність каротидних атеросклеротичних бляшок порівняно з хворими на ЦД іншої етіології [33]. **Таким чином, наявні докази констатують можливий взаємозв'язок між ЗНПЗ та мальнутрицією у хворих на ХП. ХП гіпоксичної етіології посилює гіпоперфузію внутрішніх органів, що, ймовірно, посилює мальнутрицію та кахексію при ХСН, а ХП та ЗНПЗ є незалежними факторами ризику кардіоваскулярних подій [33].**

Кісткова система при ХП

Відомо, що ХП провокує розвиток мальнутриції, яка є вірогідним фактором ризику зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та виникнення переломів. Ретроспективний аналіз даних подвійної енергетичної рентгенівської абсорбціометрії у хворих на ХП (n=118) дозволив встановити, що 53,4% з них мали ознаки зниження МЩКТ (рис. 2) [41]. Середній вік діагностування ХП становив 53,1 року і був вірогідно нижчим у хворих на ХП з незміненою МЩКТ порівняно з пацієнтами з низькою МЩКТ (45,5 vs 59,8; p<0,001). Переважна більшість хворих з низькою МЩКТ курили раніше і були курцями в даний час, при цьому нікотин і алкоголь виявилися найбільш ймовірною причиною ХП (p<0,05). Протягом усього періоду спостереження, який становив 898 людино-років, діагностовано 33 (28,0%) переломи: у 16,7% хворих з незміненою МЩКТ та у 44,4% пацієнтів з низькою МЩКТ (скориговане ВР 3,4; 95% ДІ 1,2–9,6; рис. 3) [41]. Медіана часу до розвитку переломів у пацієнтів з ХП, які протягом 3 місяців приймали замісну ферментну терапію (ЗФТ) чи вітамін D, вірогідно подовжувалась. Частота переломів у хворих з низькою МЩКТ була вірогідно вищою, ніж у пацієнтів з нормальною МЩКТ [41].

Згідно з результатами іншого ретроспективного обсерваційного дослідження, 37–55% хворих на ХП мають низьку МЩКТ [18]. Вчені констатували, що ХП асоційований зі зниженням МЩКТ, зокрема МЩКТ поперекового відділу хребта, особливо в осіб віком від 30 років [18].

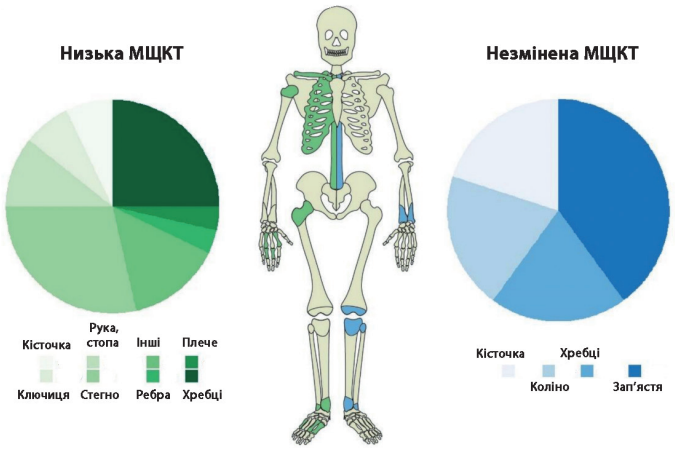


Рис. 2. Поширеність та локалізація переломів залежно від МЩКТ у хворих на ХП (за M. Vujasinovic et al., 2021) [41].

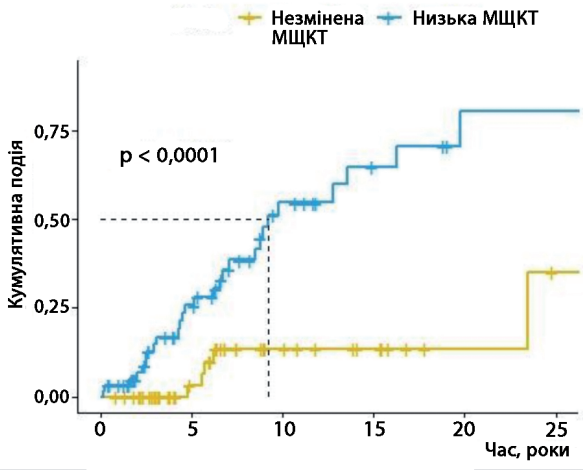


Рис. 3. Крива Каплана — Мейєра розвитку переломів у хворих на ХП залежно від МЩКТ (за M. Vujasinovic et al., 2021) [41].

У ще одному ретроспективному дослідженні, у якому дані індивідуальних карт ветеранів, які страждали на ХП (n=3257), порівнювалися з такими пацієнтів, які не мали ХП та увійшли до складу контрольної групи (n=450 655), отримані цікаві результати [32]. Хворі на ХП мали високий ризик виникнення переломів будь-якої локалізації (ВШ 2,35; 95% ДІ 2,00–2,77), зокрема переломів хребта (ВШ 2,11; 95% ДІ 1,44–3,01), стегна (ВШ 3,49; 95% ДІ 2,78–4,38), зап'ястя (ВШ 1,68; 95% ДІ 1,29–2,18) проти контролю. Ризик переломів стегна у чоловіків, які страждають на ХП, майже в 3,5 раза перевищує такий у представників контрольної групи. Отримавши такі дані, автори дослідження рекомендують контролювати МЩКТ у всіх пацієнтів з ХП віком від 45 років [32].

Слід згадати про невелике ірландське дослідження, у якому констатовано частіший розвиток остеопорозу та остеопенії: відповідно у 31% та 44,8% хворих на ХП порівняно з контролем (p=0,019), що супроводжувалося вірогідним зниженням МЩКТ у поперековому відділі хребта (p=0,014), шийці стегнової кістки (p=0,029) [10]. Одночасно зафіксовано зростання маркерів формування кісткового матриксу (P1NP; p=0,0068), остеокальцину (p=0,033), маркерів запалення (високочутливий С-протеїн; p=0,0013) та

UKR2263868

зниження рівня вітаміну D (p=0,0126) проти контролю. Дослідники констатували взаємозв'язок між наявністю ХП, низьким рівнем вітаміну D, курінням, системним запальним процесом [10].

ХП: виникнення судинних ускладнень

Ретроспективний аналіз, виконаний упродовж 2003–2018 рр. за участю 394 хворих із безперечним ХП, зокрема 33 пацієнтів із судинними ускладненнями, продемонстрував високу частоту розвитку тромбозу селезінкової вени (53,3%) у хворих на ХП та більш рідкісне виникнення артеріальної псевдоаневризми селезінкової артерії або лівої шлункової артерії, варикозного розширення вен. Слід зазначити, що наявність судинних ускладнень у жодному разі не супроводжувалася розвитком кровотечі [40]. Кумулятивна поширеність судинних ускладнень становила 3,2% протягом 5 років [40].

Систематичний огляд та метааналіз, що вивчав ймовірність розвитку судинних ускладнень у хворих на панкреатит, констатував високу ймовірність розвитку панкреатит-індукованого тромбозу селезінкової вени (ПІТСВ; рис. 4) [5].

Метааналіз 47 досліджень, 52 клінічних випадків показав, що середня частота розвитку ПІТСВ у сформованій когорті (n=805) становить 14,1%, у хворих на гострий панкреатит — 22,6%, у пацієнтів з ХП — 12,4%. Частота асоційованої спленомегалії у цих пацієнтів становила лише 51,9%, при цьому варикозно розширені вени виявлено у 53,0% хворих, максимально часто відзначали зміни вен шлунка (77,3%); загальна частота шлунково-кишкових кровотеч становила 12,3% [5]. Автори метааналізу наголосили, що, незважаючи на значні відмінності у частоті виявлення ПІТСВ за даними різних досліджень, показники узагальненої поширеності становлять 14,1%. Спленомегалію не можна вважати вірогідною ознакою ПІТСВ: слід очікувати виникнення асоційованих шлунково-кишкових кровотеч у 12,3% хворих [5].

Нестача мікронутрієнтів при ХП

У низці робіт вивчалися зміни мікронутритивного статусу при ХП. В одному з таких досліджень визначали плазмову концентрацію жиророзчинних вітамінів (A, D, E) та макро- і мікроелементів (магній, цинк) [20]. Для характеристики макронутритивного статусу використовували тести біоелектричного імпедансу та оцінки м'язової функції. Найбільш поширеним гіповітамінозом виявився дефіцит вітаміну D (22%), за яким слідували дефіцит цинку (20%), магнію (17%). Гіповітаміноз A (10%) та нестачу вітаміну E (7%) діагностували тільки у пацієнтів із ЗНПЗ (p<0,03), тоді як дефіцит мікроелементів виявився пов'язаним з рівнем альбуміну в плазмі крові (p⩽0,006). У пацієнтів із саркопенією на фоні ХП констатували низький уміст цинку в плазмі крові (p<0,001) [20]. З огляду на отримані дані дослідники наголосили на важливості одночасного визначення рівня білків у плазмі крові, запальної активності та макронутрієнтного статусу.

В іншій роботі аналізували вміст каротиноїдів (бета-каротину, лікопену, криптотаксину, зеаксантину), альфа-токоферолу, вітаміну D, фолатів, інтерлейкіну 6, фактора некрозу пухлини альфа у хворих на ранній і безперечний ХП (n=53) порівняно з контролем (n=52) [43]. Учені зафіксували низький рівень усіх вищенаведених мікронутрієнтів, за винятком фолієвої кислоти, у хворих на ХП порівняно з контролем. Прогресивне зниження концентрації мікронутрієнтів, що вивчаються, відзначено як при ранньому, так і при безперечному ХП (лікопен відповідно 21,5 і 14,5 мкг/дл; у всіх випадках p⩽0,0012) порівняно з контролем (36,6 мкг/дл). Дослідники виявили зворотний кореляційний зв'язок між умістом усіх мікронутрієнтів, за винятком фолієвої кислоти, і ХП (для лікопену: ВШ 0,10; 95% ДІ 0,04–0,27; для альфа-токоферолу: ВШ 0,15; 95% ДІ 0,05–0,38; для вітаміну D: ВШ 0,24; 95% ДІ 0,09–0,64) [43]. Таким чином, при ХП має місце зниження циркулюючих рівнів деяких каротиноїдів, зокрема α-токоферолу та вітаміну D, яке більш виражене при безперечному ХП, ніж при ранньому ХП [43].

У ще одній роботі, проведеній за участю 40 хворих на ХП з переважно алкогольною етіологією захворювання (50%), встановлено, що у 70% пацієнтів

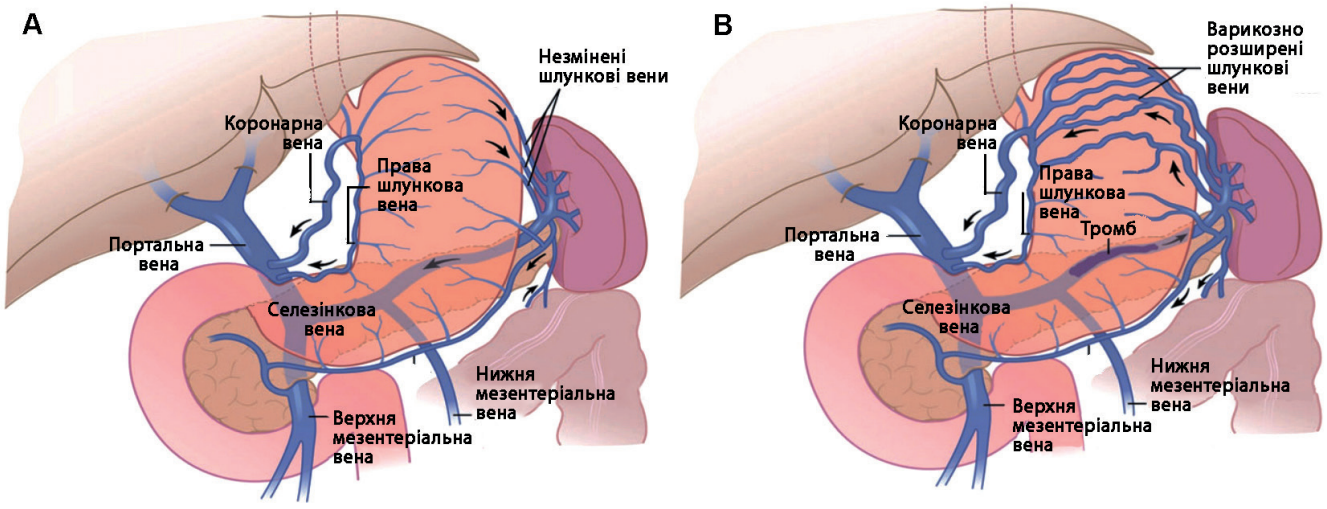


Рис. 4. Механізм розвитку тромбозу селезінкової вени у хворих на ХП (за J. Bundred et al., 2022 [5]). A — норма; B — ПІТСВ.

розвивається ЗНПЗ [38]. При цьому у 3%, 53%, 10% та 63% пацієнтів із ЗНПЗ має місце дефіцит вітамінів A, D, E та K відповідно; 45% і 10% хворих на ХП страждають на остеопенію та остеопороз, що супроводжується зниженням МЩКТ [38]. Дефіцит жиророзчинних вітамінів, зниження МЩКТ часто ускладнюють перебіг ХП, особливо у пацієнтів із ЗНПЗ. З огляду на це дослідники рекомендують усім хворим на ХП регулярно проводити скринінг дефіциту жиророзчинних вітамінів, МЩКТ [38].

Варто згадати результати багатоцентрового (n=8) проспективного дослідження P-BONE Study, у якому взяли участь хворі на ХП (n=211; 67% чоловіків), при цьому 56% страждали на ЗНПЗ, у 43% випадків констатовано алкогольну етіологію захворювання [39]. Дефіцит вітаміну D і K діагностований у 56 та 32% хворих відповідно; остеопенія та остеопороз — у 42% та 22% пацієнтів відповідно [39]. Факторами ризику розвитку остеопорозу у жінок виявилися вік (ВШ 1,07 випадку/рік), високий індекс маси тіла (ВШ 0,84), у чоловіків — дефіцит вітаміну K (ВШ 4,23) [39].

За даними M. Min et al. [31], ЗНПЗ розвивається у 84,6% хворих на ХП, при цьому у 35,2% з них має місце дефіцит вітаміну A, у 62,5% — гіповітаміноз D, у 17,7% — дефіцит вітаміну E; остеопенію або остеопороз діагностують у 68,9% пацієнтів [31]. «Існує значна поширеність дефіциту жиророзчинних вітамінів, остеопатії та мальнутриції у пацієнтів з ХП, що недооцінюється через відсутність ефективної діагностики та неоптимальну терапію ЗНПЗ», — констатували вчені [31].

Згідно з даними систематичного огляду 12 досліджень, у яких взяли участь хворі на ХП (n=548), узагальнена поширеність дефіциту вітамінів A, D та E у цій когорті становить відповідно 16,8% (95% ДІ 6,9–35,7), 57,6% (95% ДІ 43,9–70,4) та 29,2% (95% ДІ 8,6–64,5) зі значною гетерогенністю між дослідженнями [30]. Дефіцит жиророзчинних вітамінів характерний для ХП; однак необхідні більш масштабні дослідження для точної оцінки поширеності дефіциту жиророзчинних вітамінів [30].

В одному з нещодавно опублікованих оглядів підкреслюється можлива роль дефіциту вітаміну D у розвитку ХП у зв'язку з наявністю у цього вітаміну протизапальної та антифібротичної дії та розглядається доцільність додавання вітаміну D у схему лікування хворих на ХП з метою полегшення стану та прискорення стабілізації хворих [6].

Саркопенія як ускладнення ХП

Протягом кількох десятиліть опублікована достатня кількість досліджень, які висвітлюють асоціацію саркопенії та ХП. Систематичний огляд 9 досліджень (n=977) демонструє значну поширеність саркопенії у хворих на ХП — 32,3% (95% ДІ 22,9–42,6%), при цьому щорічна смертність пацієнтів з ХП та саркопенією вірогідно вища порівняно з хворими без саркопенії (16% vs 3%; ВР 6,69; 95% ДІ 1,79–24,9; p<0,001) [4]. За даними іншого метааналізу, поширеність саркопенії при ХП становить 42,09% (95% ДІ 27,84–57,05) [27].

Слід зазначити, що саркопенія частіше виникає при тривалому перебігу ХП, її часто діагностують у пацієнтів із нормальним чи підвищеним ІМТ, що зумовлює несвоєчасну діагностику цього стану [4]. За даними проспективного контрольованого когортного дослідження (n=128), саркопенія асоціюється з проявами мальнутриції: майже 50% хворих на ХП мають надмірну масу тіла або ожиріння, при цьому середні значення ІМТ у пацієнтів з ХП нижче за такі у контрольній групі (p=0,007), так само як сила стиснення кисті (p=0,048), запаси жирової тканини (p=0,000), запаси м'язової тканини (p=0,001) [11]. У 14,5% та 24,2% пацієнтів діагностовано дефіцит вітамінів A та E відповідно [11]. З огляду на отримані дані дослідники рекомендують проводити детальну оцінку нутритивного статусу, включно з антропометрією та показниками вітамінів, у всіх хворих на ХП [11].

Незважаючи на те, що деякі клінічні результати щодо саркопенії при ХП вже відомі, є значна нестача знань про патофізіологію, наслідки, оптимальне лікування цього стану [14]. ЗНПЗ при ХП визнана незалежним фактором ризику саркопенії [37]. Саркопенія є поширеним ускладненням ХП [27], вона асоціюється зі зниженням якості життя хворих на ХП, тенденцією до зростання частоти госпіталізації (ВШ 2,2; 95% ДІ 0,9–5,0; p=0,07), збільшенням тривалості перебування у стаціонарі (p<0,001) та зниженням виживаності (ВР 6,7; 95% ДІ 1,8–25,0; p=0,005) [23, 34]. Беручи до уваги високу частоту несприятливих наслідків, асоційованих із саркопенією, необхідно своєчасно діагностувати цей патологічний стан у хворих на ХП [27].

ХП: вплив на імунітет

Існують дані, що дозволяють припустити зниження протибактеріального імунітету у хворих на ХП. Наприклад, за даними румунського дослідження, захворюваність на туберкульоз хворих на ХП у 4 рази перевищує таку в загальній популяції [26]. Туберкульоз частіше діагностують у пацієнтів з тяжким ХП, перебіг якого супроводжується розвитком стеатореї, мальнутриції, кальцифікацією ПЗ, ЦД, імунодепресією [26]. На туберкульоз частіше страждають хворі на ХП, які зловживають алкоголем, нікотином [26]. «Запобігання розвитку туберкульозу у хворих на ХП містить адекватну ЗФТ, контроль глікемії, а подальше спостереження за такими пацієнтами має включати скринінг туберкульозу за наявності факторів ризику», — вважають дослідники [26].

ХП і нервова система

Біль істотно погіршує самопочуття, впливаючи на різні компоненти здоров'я, зокрема фізичне і психічне. Доведено, що виражений і постійний біль при ХП асоційований зі зростанням депресії, тривоги, безсоння та зниженням фізичної працездатності (ВШ 2,11–4,74) [41]. Ретроспективний аналіз канадської національної бази даних показав, що з 75 744 хворих на ХП відчувають тривогу та/або страждають на депресію 23 323 (31%) пацієнти [29]. Поширеність тривоги у цій когорті зросла з 7,33% у 2007 р. до 20,02% у 2014 р.; подібна динаміка зафіксована щодо депресії: її поширеність за цей час збільшилася з 18,49% до 23,89% [29]. Незалежними факторами ризику розвитку тривоги та депресії у хворих на ХП

UKR2263868

виявилися молодий або середній вік, жіноча стать, наявність супутньої коморбідної патології [29].

Подібні дані отримані в широкомасштабному американському популяційному дослідженні, у якому аналізувалася багатоцентрова база даних Explorys, а тривалість спостереження за хворими на ХП (n=67 260) становила 5 років. Доведено, що при ХП вірогідно частіше розвивається тривога (ВШ 6,94; 95% ДІ 6,85–7,04) та депресія (ВШ 5,09; 95% ДІ 5,01–5,17) [1]. Хворі на ХП із супутньою депресією мають високий ризик суїцидальних думок, частіше зловживають наркотиками, гірше відповідають на терапію, що проводиться, частіше потребують госпіталізації, мають високий ризик мальнутриції та переломів порівняно з контролем [1].

Злоякісні пухлини у хворих на ХП

Метааналіз 25 когортних досліджень та досліджень «випадок — контроль» зафіксував високий ризик розвитку панкреатичної протокової аденокарциноми (ППА) у хворих на ХП (стандартизований коефіцієнт захворюваності (СКЗ) 22,61, 95% ДІ 14,42–35,44) (рис. 5) [15]. Зазначене підвищення ризику виникнення ППА зберігалося навіть після виключення з аналізу пацієнтів, у яких ППА розвинулася протягом 2 років після діагностики ХП (СКЗ 21,77, 95% ДІ 14,43–32,720). Найбільш високий ризик ППА зафіксований у хворих на спадковий панкреатит (СКЗ 63,36, 95% ДІ 45,39–88,46); відзначено зростання показників захворюваності на ППА зі збільшенням тривалості ХП [15].

За даними національного південнокорейського когортного дослідження, хворим на ХП властивий розвиток різних неоплазій шлунково-кишкового тракту. Зі всієї когорти пацієнтів, які на момент проведення дослідження не мали будь-якого пухлинного захворювання протягом 2002–2010 рр. (n=8 317 616), відібрали 10 899 пацієнтів, які страждали на ХП, і 32 697 пацієнтів без ХП, порівнянних за статтю та віком [19]. Порівняно з контрольною групою хворі на ХП мали більш високий ризик виникнення будь-якого виду раку (ВР 1,2; 95% ДІ 1,1–1,3). ХП асоційований з високим ризиком розвитку раку стравоходу (ВР 3,9, 95% ДІ 1,8–8,5), раку ПЗ (ВР 3,9, 95% ДІ 2,7–5,5), але ймовірність формування колоректального раку у цих хворих виявилася досить низькою (ВР 0,7, 95% ДІ 0,5–0,9). Крім того, ймовірність смерті хворих на ХП від будь-якої неоплазії в 1,2 раза перевищувала таку в контрольній групі (95% ДІ 1,1–1,4), пацієнти з ХП частіше вмирали від раку стравоходу (ВР 3,5, 95% ДІ 1,5–8,0), раку ПЗ (ВР 3,3, 95% ДІ 2,3–4,7), але вкрай рідко від раку шлунка (ВР 0,4, 95% ДІ 0,2–0,8) [19].

Якість життя хворих на ХП

У ретроспективному дослідженні, проведеному для оцінки поширеності мальнутриції у хворих на ХП відповідно до критеріїв Глобальної ініціативи лідерів з мальнутриції (GLIM), додатково аналізували якість життя пацієнтів (n=287) [16]. Мальнутриція виявилася асоційованою зі зниженням якості життя (50,0 vs 66,7; p<0,001), дефіцитом енергії (50,0 vs 58,3; p=0,003) порівняно з контролем. Усі три компоненти фенотипових критеріїв GLIM (низький ІМТ (50,0 vs 66,7; p=0,003), втрата маси тіла >5% за останні 6 місяців (41,7 vs 58,3; p=0,002), низька маса жирової тканини (50,0 vs 66,7; p=0,004)) виявилися пов'язаними з нижчою якістю життя [16]. Багатофакторний аналіз підтвердив, що низька якість життя незалежно пов'язана з мальнутрицією (p=0,015), більшою тривалістю больового абдомінального синдрому протягом останніх 6 місяців (p<0,001) [16].

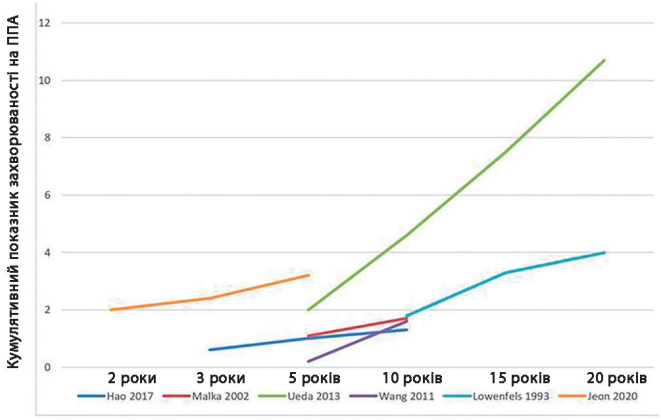


Рис. 5. Кумулятивний показник захворюваності на ППА у хворих на ХП залежно від тривалості перебігу ХП (за S. Gandhi et al., 2022 [15]).

ЗФТ та відновлення якості життя

Згідно з чинними Європейськими рекомендаціями, діагностика ЗНПЗ потребує призначення ЗФТ. Однак не всі гастроентерологи, панкреатологи дотримуються високої прихильності до виконання положень Європейських рекомендацій з діагностики, лікування та ведення хворих на ХП із ЗНПЗ. Згідно з результатами перехресного обсерваційного дослідження, у якому взяли участь 1006 хворих на ймовірний або безперечний ХП (8 клінічних центрів, 5 країн), 64% пацієнтів отримують лікування згідно з Європейськими рекомендаціями [13]. Однак 25% хворих на ЗНПЗ ферментні препарати не призначені, 20% пацієнтів приймають недостатні дози ЗФТ, а 14% хворих отримують ЗФТ, незважаючи на збережену зовнішньосекреторну функцію ПЗ [13]. Прихильність до дотримання рекомендацій щодо призначення ЗФТ є недостатньою [13]. Водночас, за даними M. Khan, чітке виконання рекомендацій HaPanEU [25] дозволяє стабілізувати стан хворих та підвищити ефективність лікування завдяки поліпшенню всмоктування жиророзчинного вітаміну D (p=0,02), а також заліза (p=0,02) [22].

Ефективність та безпека використання **Креон мінімікросфери®** у хворих на ХП та ЗНПЗ аналізувалися у різних дослідженнях. В одному з них, виконаному під керівництвом H. Ramesh [36], тривалість ЗФТ становила 51 тиждень, в іншому рандомізованому контрольованому дослідженні, очолюваному N. Gubergrits, ЗФТ проводили протягом 24 тижнів (в обох дослідженнях ЗФТ проводили препаратом **Креон®**) [17]. В індійському (першому) дослідженні використовували вищі дози ферментного препарату — 80 000 USP з основним прийомом їжі, 40 000 USP з проміжними

прийомами їжі; у другій роботі — 72 000 USP 3 рази на добу з основними прийомами їжі, 36 000 USP 2 рази на добу — при перекусах. В обох дослідженнях були отримані подібні дані щодо впливу ЗФТ на ІМТ, усунення абдомінального болю, нормалізацію консистенції випорожнень, нівелювання флатуленції порівняно з вихідними показниками (рис. 6). Індійські дослідники показали, що проведення ЗФТ асоційовано з підвищенням якості життя (оціненим за допомогою шкали SF-36), вірогідним поліпшенням психічного здоров'я, рольового емоційного функціонування, життєздатності, загального здоров'я, зменшенням фізичного болю [36]. У роботі N. Gubergrits et al. був зафіксований вірогідний вплив ЗФТ на якість життя [17]. Найбільш імовірним поясненням цього факту може бути різна тривалість застосування ЗФТ та дози ферментного препарату — в індійському дослідженні пацієнти більш тривало приймали високі дози ферментів (51 тиждень), що дозволило досягти позитивного впливу на якість життя та психоемоційний стан.

Спочатку для проведення ЗФТ використовували ферментні препарати у вигляді гранул, потім — у порошках, таблетках, таблетках з кислотостійкою оболонкою, мікротаблетках, сьогодні перевагу віддають Креон мінімікросфери®, що мають кислотостійку оболонку, рівномірно розподіляються в хімусі і добре евакуюються зі шлунка.

Необхідно навести результати одного дослідження *in vitro*, у якому порівнювалися фізико-хімічні властивості ферментних препаратів, доступних у країнах колишнього СНД [28]. Серед інших препаратів привертає увагу препарат *Креон*®: розмір його частинок мінімальний порівняно з іншими ферментними препаратами, що дозволяє збільшити площу їхнього дотику з хімусом, забезпечити своєчасну евакуацію до

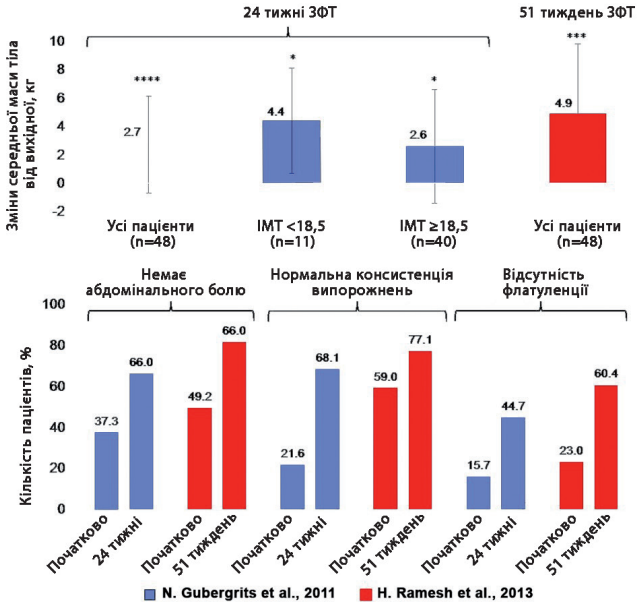


Рис. 6. Порівняння результатів двох досліджень, що аналізували вплив ЗФТ на стан хворих на ХП [17, 36]. Порівняно з вихідним показником: *p<0,05; *** p<0,001; **** p<0,0001.

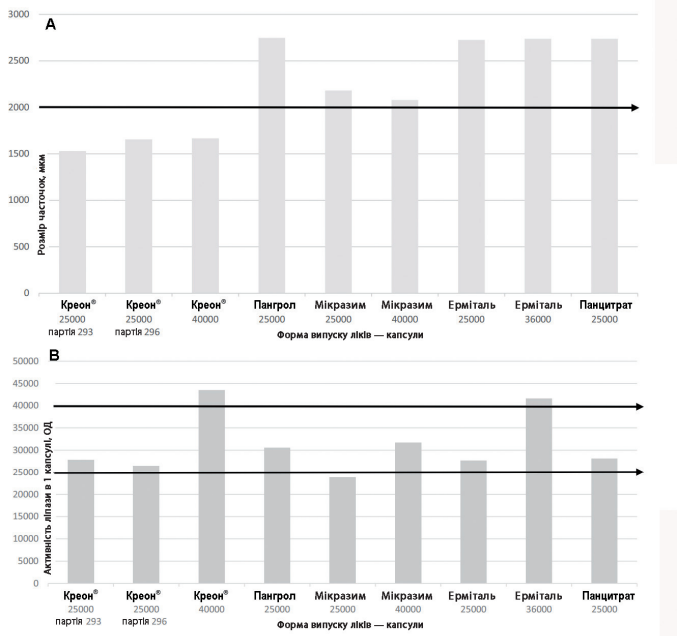


Рис. 7. Порівняння *in vitro* властивостей різних ферментних препаратів, доступних на теренах колишнього СНД [28].

відділів кишечнику, які знаходяться нижче. Активність ліпази в препараті *Креон*® повністю відповідає заявленій на відміну від деяких інших медикаментів (рис. 7).

ЗФТ необхідно проводити довгостроково, у більшості випадків — довічно [25].

ЗФТ може бути ефективним засобом нівелювання наслідків ЗНПЗ, зокрема деяких трофологічних дефектів. Такого висновку дійшли дослідники, які аналізували динаміку рівня вітаміну D у хворих на ХП на тлі ЗФТ [3]. Хворих на ХП (n=58), які мали клінічні маркери ЗНПЗ та показники ФЕ-1 менше ніж 200 мкг/г, розділили на дві групи залежно від результатів лабораторної оцінки показників нутритивного статусу [3]. Остання містила аналіз наступних маркерів: загальний білок, альбумін, вітаміни D і B_{12}, трансферин, залізо, магній. До першої групи увійшли пацієнти з ХП та ЗНПЗ без відхилень у нутритивному статусі, до другої групи включили хворих на ХП із ЗНПЗ та аномальним нутритивним статусом [3].

Зафіксовано зворотну кореляцію між тривалістю анамнезу та вмістом вітаміну D (p=0,0147), а також між рівнем ФЕ-1 та вітаміном D (p<0,0001) у групі з аномальним нутритивним статусом, тобто чим більш вираженою і тривалою є ЗНПЗ при ХП, тим вищий ризик формування дефіциту вітаміну D [3]. З метою проведення ЗФТ у цьому дослідженні використовували **Креон®**, його дозу коригували з урахуванням ступеня тяжкості ЗНПЗ: пацієнти з помірною ЗНПЗ (ФЕ-1 — 100–200 мкг/г) отримували 75–100 тис. ОД ліпази на добу, поділені на декілька прийомів, пацієнти із вираженою ЗНПЗ (ФЕ-1 — менше ніж 100 мкг/г) отримували не менше 150 тис. ОД ліпази на добу [3]. Довгострокова ЗФТ, яку проводили протягом 8–12 місяців, сприяла вірогідному підвищенню рівня вітаміну D у групі осіб з аномальним нутритивним

UKR2263868

Abbott

Креон МІНІМІКРОСФЕРИ®

Містить панкреатин у **найефективнішій**[2] формі випуску[2-4]

Досягає максимальної активності в кишечнику вже **через 15 хвилин**[3]

Креон мінімікросфери® допомагають перетравлювати **максимальний обсяг їжі**[5]

Підтримує власне травлення, **не пригнічуючи** підшлункову залозу[1,6]

UKR2263868

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ КРЕОН® 10000, КРЕОН® 25000, КРЕОН® 40000

Реєстраційні посвідчення МОЗ України № UA/9842/01/01, № UA/9842/01/02, № UA/9842/01/03 від 22.02.2019 р. дійсні безстроково. **Склад:** 1 капсула містить панкреатин в гастрорезистентних гранулах (Креон мінімікросфери®). Креон® 10000 – 150 мг панкреатину (ліпази 10000 од. ЄФ, амілази 8000 од. ЄФ, протеази 600 од. ЄФ); Креон® 25000 – 300 мг панкреатину (ліпази 25000 од. ЄФ, амілази 18000 од. ЄФ, протеази 1000 од. ЄФ); Креон® 40000 – 400 мг панкреатину (ліпази 40000 од. ЄФ, амілази 25000 од. ЄФ, протеази 1600 од. ЄФ). **Лікарська форма.** Капсули тверді з гастрорезистентними гранулами. **Код АТХ** A09A A02. Препарати, що поліпшують травлення, включаючи ферменти. Поліферментні препарати. **Показання.** Лікування екзокринної недостатності підшлункової залози у дорослих і дітей, спричиненої різними захворюваннями і станами, в тому числі зазначеними нижче, але не обмеженими цим переліком: муковісцидоз; хронічний панкреатит; панкреатектомія; гастректомія; операції з накладенням шлунково-кишкового анастомозу (наприклад гастроентеростомія за Більротом 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 кишечнику і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія). Як запобіжний захід рекомендовано у разі появи незвичних абдомінальних симптомів або зміни характеру абдомінальних симптомів звернутися за медичною консультацією, щоб виключити можливість фіброзуючої колонопатії, особливо якщо пацієнт приймає більше 10000 од. ЄФ ліпази/кг/добу. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** При необхідності вагітні або жінки, які годують груддю, можуть приймати Креон® у дозах, достатніх для забезпечення адекватного статусу харчування. **Діти.** Креон® можна застосовувати дітям. **Спосіб застосування та дози.** Дозування препарату базується на індивідуальних потребах хворого і залежить від ступеня тяжкості захворювання та складу їжі. Капсули і гранули слід ковтати цілими, не розламуючи та не розжовуючи, і запивати достатньою кількістю рідини під час або після прийому їжі, у т. ч. легкої закуски. Якщо пацієнт не може проковтнути капсулу цілою (наприклад, діти і пацієнти літнього віку), її можна розкрити і додати гранули до м'якої їжі з кислим середовищем (pH<5,5) , що не вимагає розжовування, або до рідини з кислим середовищем (pH<5,5). Це може бути яблучне пюре або йогурт, або фруктовий сік з pH<5,5, наприклад, яблучний, апельсиновий або ананасовий сік. Таку суміш не слід зберігати. Під час лікування препаратами Креон® дуже важливим є вживання достатньої кількості рідини, особливо в період її підвищеної втрати. Дефіцит рідини може посилити запори. *Дозування при муковісцидозі:* початкова доза для дітей віком до 4-х років становить 1000 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі і для дітей віком від 4-х років – 500 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі. Підтримуюча доза для більшості пацієнтів не повинна перевищувати 10000 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла на добу або 4000 од. ЄФ ліпази на грам 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. ЄФ 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 кишечнику і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія) у хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози препаратів панкреатину. Специфічних побічних реакцій у дітей встановлено не було. Частота, тип та тяжкість побічних реакцій у дітей, хворих на муковісцидоз, були подібними до таких у дорослих. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Дослідження взаємодії не проводилися. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** Абботт Лабораторіз ГмбХ, Німеччина. Повна інформація про препарати знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Креон® 10000, Креон® 25000, Креон® 40000 від 16.05.2022 р.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЧНИХ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ, РОЗПОВСЮДЖУЄТЬСЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ 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. Löhr 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 гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. РЭГГК, 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. Гасилина Т.В. Пищеварительная недостаточность поджелудочной железы у детей. Дифференцированный подход // Гастро News Лайн.- 2008.- №3- с.7-11.

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

Креон®
Панкреатин

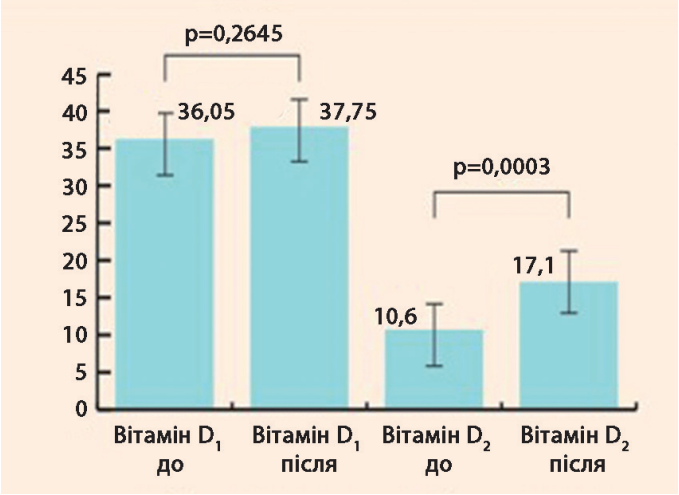


Рис. 8. Рівні вітаміну D на тлі ЗФТ у пацієнтів із нормальним (1-ша група) та аномальним (2-га група) нутритивним статусом (за T. Bideyeva et al., 2019 [3]).

статусом. Незважаючи на позитивну динаміку, зафіксовану у другій групі, медіана рівня вітаміну D залишилася у референтному інтервалі, характерному для його дефіциту, хоча й наблизилася до нижньої межі норми (рис. 8) [3].

Таким чином, сучасна ЗФТ дозволяє компенсувати деякі наслідки хронічної ЗНПЗ, пом'якшити численні прояви трофологічної недостатності, нормалізувати ІМТ, поліпшити якість життя хворих на ХП із ЗНПЗ.

Література:

1. Alkhayyat M., Abou Saleh M., Coronado W., Abureesh M., Al-Otoom O., Qapaja T., Mansoor E., Simons-Linares C. R., Stevens T, Chahal P. Increasing prevalence of anxiety and depression disorders after diagnosis of chronic pancreatitis: a 5-year population-based study. *Pancreas*. 2021. Vol. 50, No 2. P. 153–159.
2. Bang U. C., Benfield T., Hyldstrup L., Bendtsen F., Jensen J. E. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: a Danish nationwide matched-cohort study. *Gastroenterology*. 2014. Vol. 146, No 4. P. 989–994.
3. Bideyeva T. V., Andreyev D. N., Kucheryavy Yu. A., Maev I. V. Dynamics of vitamin D level in patients with chronic pancreatitis on the background of enzyme replacement therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019. No 3. P. 156–160. (In Russ.)
4. Bundred J., Thakkar R. G., Pandanaboyana S. Systematic review of sarcopenia in chronic pancreatitis: prevalence, impact on surgical outcomes, and survival. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2022. Vol. 16, No 7. P. 665–672.
5. Butler J. R., Eckert G. J., Zyromski N. J., Leonardi M. J., Lillemoe K. D., Howard T. J. Natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis of its incidence and rate of gastrointestinal bleeding. *HPB (Oxford)*. 2011. Vol. 13, No 12. P. 839–845.
6. Cai F., Hu C., Chen C. J., Han Y. P., Lin Z. Q., Deng L. H., Xia Q. Vitamin D and pancreatitis: a narrative review of current evidence. *Nutrients*. 2022. Vol. 14, No 10. P. 2113.
7. Dams O. C., Vijver M. A. T., van Veldhuisen C. L., Verdonk R. C., Besselink M. G., van Veldhuisen D. J. Heart failure and pancreas exocrine insufficiency: pathophysiological mechanisms and clinical point of view. *J. Clin. Med*. 2022. Vol. 11, No 14. P. 4128.
8. de la Iglesia D., Vallejo-Senra N., López-López A., Iglesias-Garcia J., Lariño-Noia J., Nieto-García L., Domínguez-Muñoz J. E. Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: A prospective, longitudinal cohort study. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2019. Vol. 34, No 1. P. 277–283.
9. de la Iglesia-Garcia D., Vallejo-Senra N., Iglesias-Garcia J., López-López A., Nieto L., Domínguez-Muñoz J. E. Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol*. 2018. Vol. 52, No 8. P. e63–e72.
10. Duggan S. N., Purcell C., Kilbane M., O'keane M., McKenna M., Gaffney P., Ridgway P. F., Boran G., Conlon K. C. An association between abnormal bone turnover, systemic inflammation, and osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a case-matched study. *Am. J. Gastroenterol*. 2015. Vol. 110, No 2. P. 336–345.
11. Duggan S. N., Smyth N. D., O'Sullivan M., Feehan S., Ridgway P. F., Conlon K. C. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. *Nutr. Clin. Pract*. 2014. Vol. 29, No 3. P. 348–354.
12. Erchinger F., Engjom T., Dimcevski G., Drewes A. M., Olesen S. S., Vujasinovic M., Löhr J. M., Nøjgaard C., Novovic S., Laukkarinen J., Parhiala M. Exocrine pancreas insufficiency in chronic pancreatitis — Risk factors and associations with complications. A multicentre study of 1869 patients. *Pancreatology*. 2022. Vol. 22, No 3. P. 374–380.
13. Erchinger F., Tjora E., Nordaas I. K., Dimcevski G., Olesen S. S., Jensen N., Dahl E. E., Borch A., Nøjgaard C., Novovic S., Barauskas G. Pancreatic enzyme treatment in chronic pancreatitis: Quality of management and adherence to guidelines-A cross-sectional observational study. *United European Gastroenterol. J*. 2022. Vol. 10, No 8. P. 844–853.
14. Fasullo M., Omer E., Kaspar M. Sarcopenia in chronic pancreatitis — prevalence, diagnosis, mechanisms and potential therapies. *Curr. Gastroenterol. Rep*. 2022. Vol. 24, No 4. P. 53–63.
15. Gandhi S., de la Fuente J., Murad M. H., Majumder S. Chronic pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer, and incidence increases with duration of disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Transl. Gastroenterol*. 2022. Vol. 13, No 3. P. e00463.
16. Gopi S., Qamar S., Singh N., Agarwal S., Yegurla J., Rana A., Gunjan D., Saraya A. Malnutrition by GLIM criteria in chronic pancreatitis: Prevalence, predictors, and its impact on quality of life. *Pancreatology*. 2022. Vol. 22, No 3. P. 367–373.
17. Gubergrits N., Malecka-Panas E., Lehman G. A., Vasileva G., Shen Y., Sander-Struckmeier S., Caras S.,

UKR2263868

Whitcomb D. C. A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2011. Vol. 33, No 10. P. 1152–1161.
18. Gupta N., Singh S., Vargas L., Moore T. E., Shostrom V. K., Boerner B. P. Prevalence of low bone density and comorbid hypogonadism in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2019. Vol. 48, No 3. P. 387–395.
19. Han M., Tran T. P.T., Oh J. K. Chronic pancreatitis and cancer risk in a matched cohort study using national claims data in South Korea. *Sci. Rep*. 2022. Vol. 12, No 1. P. 5545.
20. Jøker-Jensen H., Mathiasen A. S., Køhler M., Rasmussen H. H., Drewes A. M., Olesen S. S. Micronutrient deficits in patients with chronic pancreatitis: prevalence, risk factors and pitfalls. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2020. Vol. 32, No 10. P. 1328–1334.
21. Kempeneers M. A., Ahmed Ali U., Issa Y., van Goor H., Drenth J. P., van Dullemen H. M., van Hooft J. E., Poen A. C., Van Veldhuisen S. L., Besselink M. G., van Santvoort H. C. Natural course and treatment of pancreatic exocrine insufficiency in a nationwide cohort of chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2020. Vol. 49, No 2. P. 242–248.
22. Khan M., Rutkowski W., Vujasinovic M., Löhr J. M. Adherence to European guidelines for treatment and management of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis patients. *J. Clin. Med*. 2021. Vol. 10, No 12. P. 2737.
23. Kuan L. L., Dennison A. R., Garcea G. Prevalence and impact of sarcopenia in chronic pancreatitis: a review of the literature. *World J. Surg*. 2021. Vol. 45, No 2. P. 590–597.
24. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J. Gastroenterol*. 2013. Vol. 19, No 42. P. 7258–7266.
25. Löhr J. M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., Besselink M., Mayerle J., Lerch M. M., Haas S., Akisik F., Kartalis N., Iglesias-Garcia J., Keller J. 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.
26. Machicado J. D., Papachristou G. I. Pancreatogenic diabetes, acute pancreatitis management, and pancreatic tuberculosis: Appraising the present and setting goals for the future. *United European Gastroenterol. J*. 2020. Vol. 8, No 4. P. 365–368.
27. Maev I. V., Andreev D. N., Kucheryavyy Y. A., Levchenko A. I. The prevalence of sarcopenia in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Ter. Arkh*. 2020. Vol. 92, No 12. P. 43–47.
28. Maev I. V., Kucheryavyy Y. A., Gubergrits N. B., Bonnacker I., Shelest E. A., Janssen-van Solingen G. P., Domínguez-Muñoz J. E. Differences in in vitro properties of pancreatin preparations for pancreatic exocrine insufficiency as marketed in Russia and CIS. *Drugs R&D*. 2020. Vol. 20, No 4. P. 369–376.
29. Makar M., Vodusek Z., Xia W., Greenberg P., Abdelsayed G. G. Rising prevalence of anxiety and depression in chronic pancreatitis: a nationwide analysis. *Pancreas*. 2022. Vol. 51, No 4. P. 325–329.
30. Martínez-Moneo E., Stigliano S., Hedström A., Kaczka A., Malvik M., Waldthaler A., Maisonneuve P., Simon P., Capurso G. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2016. Vol. 16, No 6. P. 988–994.
31. Min M., Patel B., Han S., Bocelli L., Kheder J., Vaze A., Wassef W. Exocrine pancreatic insufficiency and malnutrition in chronic pancreatitis: identification, treatment, and consequences. *Pancreas*. 2018. Vol. 47, No 8. P. 1015–1018.
32. Munigala S., Agarwal B., Gelrud A., Conwell D. L. Chronic pancreatitis and fracture: a retrospective, population-based veterans administration study. *Pancreas*. 2016. Vol. 45, No 3. P. 355–361.
33. Nikolic S., Dugic A., Steiner C., Tsolakis A. V., Löfman I. M., Löhr J. M., Vujasinovic M. Chronic pancreatitis and the heart disease: Still terra incognita? *World J. Gastroenterol*. 2019. Vol. 25, No 44. P. 6561–6570.
34. Olesen S. S., Büyükuslu A., Køhler M., Rasmussen H. H., Drewes A. M. Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2019. Vol. 19, No 2. P. 245–251.
35. Olesen S. S., Nøjgaard C., Poulsen J. L., Haas S. L., Vujasinovic M., Löhr M., Lindkvist B., Bexander L., Gulbinas A., Kalaitzakis E., Ebrahim M. Chronic pancreatitis is characterized by distinct complication clusters that associate with etiological risk factors. *Am. J. Gastroenterol*. 2019. Vol. 114, No 4. P. 656–664.
36. Ramesh H., Reddy N., Bhatia S., Rajkumar J. S., Bapaye A., Kini D., Kalla M., Thorat V. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40 000 enteric-coated mini-microspheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2013. Vol. 13, No 2. P. 133–139.
37. Shintakuya R., Uemura K., Murakami Y., Kondo N., Nakagawa N., Urabe K., Okano K., Awai K., Higaki T., Sueda T. Sarcopenia is closely associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic disease. *Pancreatology*. 2017. Vol. 17, No 1. P. 70–75.
38. Sikkens E. C., Cahen D. L., Koch A. D., Braat H., Poley J. W., Kuipers E. J., Bruno M. J. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2013. Vol. 13, No 3. P. 238–242.
39. Stigliano S., Waldthaler A., Martinez-Moneo E., Lionetto L., Robinson S., Malvik M., Hedstrom A., Kaczka A., Scholdei M., Haas S., Simmaco M. Vitamins D and K as factors associated with osteopathy in chronic pancreatitis: a prospective multicentre study (P-BONE Study). *Clin. Transl. Gastroenterol*. 2018. Vol. 9, No 10. P. 197.
40. Vujasinovic M., Dugic A., Nouri A., Brismar T. B., Baldaque-Silva F., Asplund E., Rutkowski W., Ghorbani P., Sparrelid E., Hagström H., Löhr J. M. Vascular

complications in patients with chronic pancreatitis. *J. Clin. Med*. 2021. Vol. 10, No 16. P. 3720.
41. Vujasinovic M., Nezirevic Dobrijevic L., Asplund E., Rutkowski W., Dugic A., Kahn M., Dahlman I., Sääf M., Hagström H., Löhr J. M. Low bone mineral density and risk for osteoporotic fractures in patients with chronic pancreatitis. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, No 7. P. 2386.
42. Yadav D., Askew R. L., Palermo T., Li L., Andersen D. K., Chen M., Fisher W. E., Fogel E. L., Forsmark C. E., Hart P. A., Othman M. O. Association of chronic pancreatitis pain features with physical, mental and social health. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2022. S1542-3565(22)00924-7.
43. Zhang J., Fan H., Gross M., Liu N., Carlson H., Wood A., Hoffman K., Petrosino J., Pankratz N., Thyagarajan B., Fisher W. Progressive reduction in circulating levels of carotenoids and other micronutrients in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2022. Vol. 22, No 8. P. 1126–1133.

УДК 616.37-002.2-008.64-036.1-06
doi: 10.33149/vkp.2023.01.03

UA Наслідки хронічного панкреатиту, зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, або Коли з дерев опадає листя

Н. Б. Губергріц[1], Н. В. Бєляєва[1], Т. Л. Можина[2], О. А. Гомозова[3]
[1]Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна
[2]Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна
[3]Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, ускладнення, серцево-судинна патологія, зниження мінеральної щільності кісткової тканини, якість життя, замісна ферментна терапія

Ціль. Проаналізувати сучасні літературні дані щодо ускладнень хронічного панкреатиту (ХП), які обумовлені зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози (ЗНПЗ).
Головні тези. Статистичні дані стверджують, що саме наявність ХП асоційована зі зростанням ризику смерті, а супутня ЗНПЗ достовірно підвищує ризик смерті. ЗНПЗ є достовірним незалежним фактором ризику смерті хворих на ХП; цей факт підкреслює необхідність оптимальної корекції ЗНПЗ з метою зниження смертності у цій популяції.
ЗНПЗ асоційована не лише зі зростанням смертності хворих на ХП, але також з розвитком різних трофологічних дефектів. Встановлено, що перебіг ХП супроводжується зниженням рівня альбуміну, мальабсорбцією жиророзчинних вітамінів A, E, D і каротиноїдів (бета-каротину, лікопена, криптотаксину, зеаксантину), розвитком остеопенії та остеопорозу. Перебіг ХП асоційований з виникненням тривоги, депресії, пухлин (панкреатичної протокової аденокарциноми, рака стравоходу та шлунка), ураженням серцево-судинної системи, зростанням кардіоваскулярного ризику та високою ймовірністю розвитку інфаркту міокарда, інсульту, панкреатит-індукованого тромбозу селезінкової вени. Сучасна замісна ферментна терапія дозволяє компенсувати деякі наслідки хронічної ЗНПЗ, пом'якшити численні прояви трофологічної недостатності, нормалізувати індекс маси тіла, покращити якість життя хворих на ХП з ЗНПЗ.

УДК 616.37-002.2-008.64-036.1-06
doi: 10.33149/vkp.2023.01.03

RU Последствия хронического панкреатита, внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, или Когда с деревьев опадают листья

Н. Б. Губергриц[1], Н. В. Беляева[1], Т. Л. Можина[2], Е. А. Гомозова[3]
[1]Многопрофильная клиника «Инто Сана», Одесса, Украина
[2]Центр здорового сердца доктора Крахмаловой, Харьков, Украина
[3]Донецкий национальный медицинский университет, Лиман, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, осложнения, сердечно-сосудистая патология, снижение минеральной плотности костной ткани, качество жизни, заместительная ферментная терапия

Цель. Проанализировать современные литературные данные об осложнениях хронического панкреатита (ХП), обусловленных внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (ВНПЖ).
Основные положения. Статистические данные утверждают, что само наличие ХП ассоциировано с возрастанием риска летального исхода, а сопутствующая ВНПЖ достоверно повышает риск смертельного исхода. ВНПЖ является достоверным независимым фактором риска смерти больных ХП, что подчеркивает необходимость оптимальной коррекции ВНПЖ с целью снижения смертности в этой популяции.
ВНПЖ ассоциирована не только с ростом смертности больных ХП, но также развитием различных трофологических дефектов. Установлено, что течение ХП сопровождается снижением уровня альбумина, мальабсорбцией жирорастворимых витаминов A, E, D, каротиноидов (бета-каротина, ликопена, криптотаксина, зеаксантина), развитием остеопении и остеопороза. Течение ХП ассоциировано с возникновением тревоги, депрессии, опухолевой патологии (панкреатической протоковой аденокарциномой, раком пищевода и желудка), поражением сердечно-сосудистой системы, возрастанием кардиоваскулярного риска и высокой вероятностью развития инфаркта миокарда, инсульта, панкреатит-индуцированного тромбоза селезеночной вены. Современная заместительная ферментная терапия позволяет компенсировать некоторые последствия хрониче-

UKR2263868

ской ВНПЖ, смягчить многочисленные проявления трофологической недостаточности, нормализовать значения индекса массы тела, улучшить качество жизни больных ХП с ВНПЖ.

EN

Consequences of chronic pancreatitis and exocrine pancreatic insufficiency, or When leaves fall from trees

N. B. Gubergrits[1], N. V. Byelyayeva[1], T. L. Mozhyna[2], E. A. Gomozova[3]

[1]"Into Sana" Multifield Clinic, Odessa, Ukraine

[2]Dr. Krakhmalova Center of the Healthy Heart, Kharkiv, Ukraine

[3]Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, complications, cardiovascular pathology, decreased bone mineral density, quality of life, enzyme replacement therapy

Aim. To analyze current literature data on the complications of chronic pancreatitis (CP) with exocrine pancreatic insufficiency (EPI).

Main statements. According to statistical evidence, the presence of CP is associated with an increased risk of death, while the concomitant EPI significantly increases the risk of death. EPI is a big independent risk factor for death in patients with CP, which emphasizes the need for adequate correction of EPI in order to reduce mortality in this group.

EPI is associated not only with an increase in mortality in CP patients but also with the development of various trophological defects. It has been stated that CP course is accompanied by a decrease in the level of albumin, malabsorption of fat-soluble vitamins (A, E, and D), carotenoids (beta-carotene, lycopene, cryptotaxin, and zeaxanthin), and the development of osteopenia and osteoporosis. CP course is linked to anxiety, depression, tumor pathology (pancreatic ductal adenocarcinoma, esophageal cancer, and stomach cancer), damage to the cardiovascular system, an increase in cardiovascular risk, and a high chance of myocardial infarction, stroke, and pancreatitis-induced thrombosis of the splenic vein. Modern enzyme replacement therapy makes it possible to compensate for some of the consequences of chronic EPI, reduce numerous signs of malnutrition, normalize the body mass index, and improve the quality of life of CP patients with EPI.

UKR2263868

УДК 616.37-002.2-008.64-07-08
doi: 10.33149/vkp.2023.01.04

Діагностика та лікування зовнішньо-секреторної недостатності підшлункової залози при хронічному панкреатиті: міжнародне експертне опитування та оцінка випадків із клінічної практики

F. E. M. de Rijk[1,2], C. L. van Veldhuisen[2,3], M. G. Besselink[3], J. E. van Hooft[4], H. C. van Santvoort[5,6], E. J. M. van Geenen[7], P. Hegyi[8,9], J.-M. Löhr[10], J. E. Dominguez-Munoz[11], P. J. F. de Jonge[1], M. J. Bruno[1], R. C. Verdonk[12], the Dutch Pancreatitis Study Group

[1]Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands
[2]Department of Research and Development, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands
[3]Department of Surgery, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam Gastroenterology Endocrinology Metabolism, the Netherlands
[4]Department of Gastroenterology and Hepatology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
[5]Department of Surgery, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands
[6]Department of Surgery, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands
[7]Department of Gastroenterology and Hepatology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands
[8]Center for Translational Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary
[9]Institute for Translational Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary
[10]Center for Digestive Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden
[11]Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain
[12]Department of Gastroenterology and Hepatology, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands

Стаття опублікована у журналі *Pancreatology*. 2022. Vol. 22, No 4. P. 457–465.

Ключові слова: хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, думка експертів, HaPanEU-рекомендації, замісна терапія ферментами підшлункової залози

1. Вступ

Хронічний панкреатит (ХП) характеризується тривалим запаленням тканини підшлункової залози (ПЗ) із значним негативним впливом на якість життя [2, 32]. Оцінити справжні показники поширеності ХП складно, оскільки не всі пацієнти отримують спеціалізовану стаціонарну допомогу [27]. ХП часто ускладнюється зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ (ЗНПЗ), яка за відсутності належного лікування може призвести до мальдигестії та мальнутриції [11]. Оцінка поширеності ЗНПЗ серед пацієнтів з ХП коливається від 35% до 50% протягом 10 і 15 років після встановлення діагнозу, і частота значно підвищується через 15 років [27]. Клінічна картина ЗНПЗ широко варіює у різних пацієнтів. У той час як симптоми ЗНПЗ можуть містити явну стеаторею або інші менш специфічні симптоми, такі як діарея, втрата маси тіла, біль у животі та здуття живота, у деяких пацієнтів перебіг залишається безсимптомним. Однак навіть у безсимптомних пацієнтів часто розвивається дефіцит жиророзчинних вітамінів та мікронутрієнтів через порушення травлення, що також зветься «субклінічною ЗНПЗ» [5, 11, 28, 39]. Порушення трофологічного статусу у пацієнтів з ХП асоціюється з підвищеним ризиком ускладнень, пов'язаних із недостатністю харчування, серцево-судинними явищами, а також зі збільшенням смертності [7]. Важливо відзначити, що ЗНПЗ негативно впливає на якість життя пацієнтів, а адекватна замісна терапія ферментами ПЗ пов'язана з поліпшенням самопочуття пацієнтів [25]. Таким чином, регулярний скринінг та адекватне лікування ЗНПЗ у пацієнтів з ХП має вирішальне значення для зниження ризику ускладнень та поліпшення результатів лікування пацієнтів. З цієї причини сучасні керівництва рекомендують проводити тестування на ЗНПЗ при

встановленні діагнозу ХП і щороку надалі [29]. Однак, незважаючи на ці рекомендації, ЗНПЗ часто не діагностують та не лікують у повсякденній практиці [15, 23, 40]. Голландська дослідницька група з панкреатиту (DPSG) нещодавно оцінила рівень догляду за пацієнтами з ХП у Нідерландах з використанням рекомендацій HaPanEU як стандарту [9]. Аналогічне дослідження нещодавно було проведено в лікарні Каролінського університету в Стокгольмі [24]. Обидва дослідження показали субоптимальне дотримання цих рекомендацій, особливо щодо ведення пацієнтів із ЗНПЗ. Ці дані наголошують на необхідності більш оптимального впровадження в клінічну практику рекомендованої стандартизованої тактики обстеження та лікування ЗНПЗ у пацієнтів з ХП. Можливими поясненнями неоптимального дотримання існуючих настанов є непоінформованість про їх існування та відсутність консенсусу серед панкреатологів щодо запропонованих діагностичних критеріїв та відповідного тестування на ЗНПЗ. Не зрозуміло, чи існують аналогічні проблеми в інших країнах. Таким чином, мета цього дослідження — отримати більш повне уявлення про поточну думку та процес прийняття клінічних рішень панкреатологами різних країн щодо діагностичного підходу та лікування ЗНПЗ у пацієнтів з ХП.

2. Методи

2.1. Дизайн дослідження

Ми провели онлайн-опитування міжнародних експертів та огляд клінічних випадків, щоб вивчити поточну практику діагностики та лікування ЗНПЗ у пацієнтів з ХП. Щоб отримати загальне уявлення про рівень сучасної практики, це опитування було поширене як серед фахівців з ХП, так і серед членів різних великих асоціацій панкреатологів та гепатопанкреатобіліарних хірургів, включно з Європейським клубом панкреатологів (EPC), Європейсько-Африканською гепатопанкреатобіліарною асоціацією (E-AHPBA) та Нідерландською групою з вивчення панкреатиту (DPSG). Списки членів цих асоціацій були конфіденційними, тому точна кількість адресатів, які отримали запрошення до участі, була недоступною. Експерти були відібрані на основі наявності ⩾5 публікацій про ХП за останні п'ять років та запрошені електронною поштою у січні 2021 року з наступним нагадуванням кожні два тижні. Ті, хто не відповів, отримували до двох нагадувань.

Опитування складалося з 5 запитань, що стосуються профілю респондентів та досвіду лікування пацієнтів з ХП, та 15 загальних запитань, присвячених діагностиці та лікуванню ЗНПЗ, і продовжувалося п'ятьма описами випадків та трьома твердженнями. Ці описи стосувалися різних клінічних випадків, зокрема пацієнтів із субклінічною ЗНПЗ (пацієнти A, B та C), а також пацієнтів із незадовільною відповіддю на замісну терапію панкреатичними ферментами (пацієнти D та E). Консенсус визначався як згода щонайменше 80% всіх респондентів. Цей рівень був обраний тому, що такий самий рівень згоди використовувався у настановах HaPanEU для оцінки сили рекомендацій [29]. Опитування було розроблено міждисциплінарним комітетом (FR, CV, MBes, JH, HS, JD, PJ, MB та RV). Усі запитання були перевірені на ясність та зміст носієм англійської мови. Огляд змісту опитування наведений у додатку. Відповіді на опитування було зібрано анонімно за допомогою інструментів електронного збору даних, розміщених у шпиталі St. Antonius (REDCap, Університет Vanderbilt, projectredcap.org) [18, 19]. Неповні відповіді виключалися з подальшого аналізу.

2.2. Статистичний аналіз

Застосовувалася стандартна описова статистика. Дані були подані у вигляді частоти з відсотками для категоріальних даних та у вигляді середнього значення зі стандартним відхиленням (СВ) або медіани з міжквартильним діапазоном (IQR) для безперервних даних залежно від нормальності розподілу. Аналіз підгруп проводився з використанням точного критерію хі-квадрат або точного критерію Fisher для порівняння стратегій ведення між різними підгрупами панкреатологів на основі спеціалізації та досвіду лікування пацієнтів із ХП. Двостороння альфа <0,05 вважалася статистично значущою. Ці дані були проаналізовані з використанням IBM SPSS Statistics версії 26.

3. Результати

3.1. Профіль респондентів

Загалом 310 міжнародних експертів було відібрано на основі їх публікацій та запрошено для участі в опитуванні. Відповіді було отримано від 107 (35%) осіб, з яких 47 (44%) повідомили, що перестали активно займатися лікуванням ХП (тобто фундаментальні вчені, рентгенологи чи пенсіонери тощо), і, отже, були виключені з аналізу. Детальний опис процесу виявлення та відбору міжнародних експертів-панкреатологів наведено на рис. 1. Було запрошено ще 269 респондентів. Загальний відсоток відгуків після запрошення розрахувати неможливо через обмеження конфіденційності. Загалом в опитуванні взяли участь 329 міжнародних панкреатологів. В опитуванні взяли участь 252 панкреатологи (77%): 102 хірурги (41%), 142 гастроентерологи (56%) та 8 (3%) фахівців інших медичних спеціальностей або дослідників, що спеціалізуються на захворюваннях ПЗ. Більшість фахівців (74%) працювали в академічних центрах, 80% були з Європи. Близько 44% (n=111) мали досвід лікування хворих на ХП протягом понад 15 років, а 88 фахівців (35%) лікували понад 50 хворих на ХП на рік. Демографічні характеристики 252 міжнародних панкреатологів наведені у табл. 1.

3.2. Діагностичний підхід до ЗНПЗ

Дані про діагностичний підхід до ЗНПЗ наведені в табл. 2. Скринінг ЗНПЗ у рамках стандартного діагностичного обстеження пацієнтів із вперше виявленим ХП проводиться 175 панкреатологами (69%). Тільки 54 панкреатологи (21%) згодні із щорічним скринінгом на ЗНПЗ, а 65% (n=163) рекомендують виконувати тест з оцінки функції ПЗ (ТФПЗ) з появою чи погіршенням клінічних симптомів ЗНПЗ. Близько 87% панкреатологів вказують, що у повсякденній практиці вони вважають тест на фекальну еластазу 1 (ФЕ-1) діагностичним методом першого вибору з метою оцінки функції ПЗ. Немає єдиної думки щодо найбільш придатного порогового значення для цього тесту. Результат ФЕ-1 менше ніж 200 мкг/г

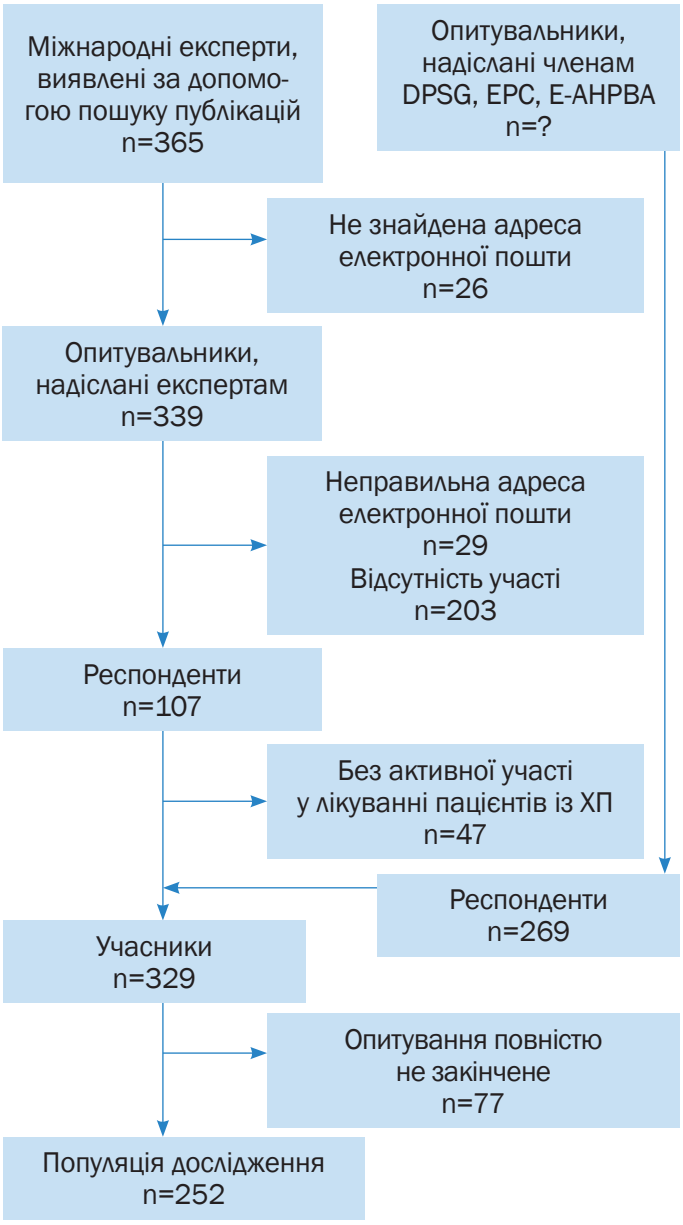


Рис. 1. Ідентифікація та вибір міжнародних експертів-панкреатологів.

Таблиця 1. Демографічні характеристики міжнародних панкреатологів, які взяли участь в опитуванні (n=252)

Спеціальність	**n (%)**	
Гастроентеролог	142	56,3
Хірург	102	40,5
Інший	8	3,2
Рентгенолог	1	
Терапевт	1	
Дослідники, що спеціалізуються на захворюваннях ПЗ	6	
Тип лікарні		
Академічна лікарня	186	73,8
Навчальна лікарня	59	23,4
Не навчальна лікарня	7	2,8
Континент походження		
Африка	7	2,8
Азія	18	7,1
Європа	202	80,2
Північна Америка	19	7,5
Океанія	4	1,6
Південна Америка	2	0,8
Роки досвіду в лікуванні пацієнтів із ХП		
<5 років	51	20,2
5–15 років	90	35,7
>15 років	111	44,0
Кількість пацієнтів з ХП, які отримують лікування щороку		
<10 пацієнтів	56	22,2
10–50 пацієнтів	108	42,9
>50 пацієнтів	88	34,9

запропонований як найоптимальніший поріг 59% панкреатологів. Переважна більшість (92%) згодні з тим, що діагностичне обстеження на ЗНПЗ має включати принаймні оцінку клінічних симптомів, ТФПЗ та вимірювання нутритивних лабораторних маркерів, і що коли два з цих трьох параметрів вказують на наявність ЗНПЗ, діагноз має бути встановлений (табл. 5, консенсус за твердженнями). Цікаво, що 79 панкреатологів (31%) відзначають, що патологічний результат ТФПЗ для встановлення ЗНПЗ потрібен для діагностики ЗНПЗ незалежно від наявності супутніх симптомів або дефіциту харчування. Крім того, немає єдиної думки щодо скринінгу дефіциту нутрієнтів у рамках стандартного обстеження на ЗНПЗ (74%). Пацієнтів із ХП найчастіше обстежують на дефіцит кальцію (47%), заліза (42%), вітаміну D (61%) та альбуміну (59%). Дані стратифіковані за спеціальністю та досвідом лікування ХП. Відмінності в згоді між підгрупами були значущими лише щодо стандартного нутритивного скринінгу на користь гастроентерологів (84% порівняно з 59%, p<0,000) та фахівців, які лікують понад 50 пацієнтів з ХП на рік (83% порівняно з 69%, p=0,016), обидва були пов'язані з вищою частотою скринінгу дефіциту певних нутрієнтів (вітамін D, кальцій та альбумін).

3.3. Лікування ЗНПЗ

Дані про лікування ЗНПЗ подано в табл. 3. Близько 71% респондентів (n=179) погоджуються з тим, що замісна ферментна терапія (ЗФТ) показана за наявності клінічно вираженої стеатореї. 97 панкреатологів (39%) призначають ЗФТ за патологічного результату ТФПЗ незалежно від наявності клінічних ознак ЗНПЗ. Проте більшості панкреатологів необхідно, щоб позитивний результат ТФПЗ супроводжувався або клінічними симптомами ЗНПЗ (80%), втратою маси тіла (64%), або лабораторними ознаками трофологічної недостатності (60%) до початку ЗФТ. Для 23% панкреатологів початкова доза ЗФТ залежить від рівня ФЕ-1 у пацієнта. Близько 79% згодні з тим, що оцінка трофологічного статусу та підтримка дієтолога відіграють важливу роль у лікуванні ХП незалежно від ускладнень, пов'язаних із харчуванням

Таблиця 2. Результати опитування — діагноз ЗНПЗ

Загальна популяція (n=252)		
Показання до функціонального тестування ПЗ (можливі кілька відповідей)		
У рамках діагностичного обстеження при ХП	175	69,4%
Щорічно	54	21,4%
Кожні 1–2 роки	31	12,3%
Кожні 2–5 років	15	6,0%
Коли з'являються/погіршуються клінічні симптоми ЗНПЗ	163	64,7%
Тип діагностичного методу, який переважно використовується у повсякденній практиці для скринінгу ЗНПЗ		
Фекальний еластазний тест (ФЕ-1)	218	86,5%
Інший панкреатичний функціональний тест	34	13,5%
Найбільш відповідне граничне значення ФЕ-1 для розмежування нормальної функції ПЗ та ЗНПЗ		
ФЕ-1 <500 мкг/г	13	5,2%
ФЕ-1 <200 мкг/г	148	58,7%
ФЕ-1 <100 мкг/г	46	18,3%
ФЕ-1 <50 мкг/г	9	3,6%
ФЕ-1 <15 мкг/г	0	0,0%
Відсутнє специфічне граничне значення	36	14,3%
Необхідний ненормальний результат функціонального панкреатичного тесту для встановлення ЗНПЗ		
Так	79	31,3%
Ні	173	68,7%
Скринінг дефіциту нутрієнтів є частиною стандартного діагностичного обстеження при ЗНПЗ		
Так	186	73,8%
Ні	66	26,2%
Нутритивні маркери крові (можливі кілька відповідей)		
Цинк	69	27,4%
Кальцій	118	46,8%
Залізо	105	41,7%
Магній	100	39,7%
Селен	25	9,9%
Вітамін А	80	31,7%
Вітамін D	153	60,7%
Вітамін Е	72	28,6%
Вітамін К	65	25,8%
Преальбумін	78	31,0%
Альбумін	149	59,1%
Ретинол-зв'язуючий білок	40	15,9%

(табл. 5, консенсус за твердженнями). Однак менше половини панкреатологів (40%) направляють понад 50% своїх пацієнтів із ХП до дієтолога. 59 панкреатологів (23%) направляють пацієнтів безпосередньо до дієтолога, не надаючи рекомендацій щодо харчування. Більшість панкреатологів (62%) консультують з питань харчування кожного пацієнта, тоді як 25% (n=62) надають поради з питань харчування тільки тим пацієнтам, яким, на їхню думку, це піде на користь, а 14% (n=35) не звертаються до цієї теми через обмеження часу. Дієтичні рекомендації, які надані принаймні більше ніж половиною фахівців, містять часті прийоми їжі, невеликими порціями, але висококалорійної (53%), проковтування капсул цілком, не розжовуючи (71%), а також розподіл доз ферментів рівномірно при основних прийомах їжі та перекусах (52%). Полегшення вираженості симптомів, пов'язаних з порушенням травлення, 92% панкреатологів вважають найбільш ефективним способом оцінки ефективності ЗФТ, тоді як 17% виконують ТФПЗ для перевірки ефективності (наприклад, тригліцеридний дихальний тест, кислотний стеатокрит та кількісний аналіз фекального жиру). У разі незадовільної клінічної відповіді 89% панкреатологів підвищують дозу ферментного препарату як перший крок. Близько 150 панкреатологів (60%) призначають інгібітори протонної помпи як додаткове лікування пацієнтам без відповіді, а 127 панкреатологів (50%) ініціюють пошук іншої причини порушення травлення. Щодо оптимальних термінів контрольного візиту з метою оцінки ефекту лікування єдиної думки немає. Майже всі (97%) згодні з тим, що потрібне міжнародне керівництво зі стандартизації ведення ЗНПЗ (табл. 5, консенсус за твердженнями). Дані стратифіковані за спеціальністю та досвідом лікування ХП. Хірурги та фахівці, які лікують менше ніж 50 пацієнтів з ХП на рік, зазвичай направляють до дієтолога більше пацієнтів, тоді як гастроентерологи та панкреатологи, більш досвідчені у лікуванні пацієнтів з ХП, набагато частіше самі проводять консультації щодо харчування та надають інструкції щодо правильного проведення ЗФТ.

Таблиця 3. Результати опитування — лікування ЗНПЗ

Загальна популяція (n=252)		
Показання до ЗФТ (можливі кілька відповідей)		
Клінічно виражена стеаторея	179	71,0%
Патологічний тест функції ПЗ незалежно від інших симптомів ЗНПЗ	97	38,5%
Патологічний тест функції ПЗ та симптоми ЗНПЗ	202	80,2%
Патологічний тест функції ПЗ у поєднанні із втратою маси тіла	160	63,5%
Патологічний тест функції ПЗ у поєднанні з лабораторними ознаками трофологічної недостатності	150	59,5%
ФЕ-1 пацієнта впливає на початкову стартову дозу ЗФТ		
Так	59	23,4%
Ні	193	76,6%

Кількість пацієнтів із ЗНПЗ, направлених до дієтолога		
<50%	151	59,9%
≥50%	101	40,1%
Рекомендації щодо харчування, надані пацієнтам із ЗНПЗ (можливі кілька відповідей)		
Ні, я завжди направляю пацієнтів до дієтолога	59	23,4%
Уникати дієти з високим умістом клітковини	28	11,1%
Уникати дієтичного обмеження жиру	112	44,4%
Приймати їжу часто, невеликими порціями, але висококалорійну	133	52,8%
Інструкції щодо правильного проведення ЗФТ (можливі кілька відповідей)		
Капсули ковтати повністю і не розжовувати	180	71,4%
Розкрити капсули та змішати з кислою речовиною, якщо пацієнт не може проковтнути капсули	112	44,4%
Розділяти ферменти по прийманнях їжі	132	52,4%
Титрувати кількість ферментів відповідно до споживання жиру	110	43,7%
Стратегії оцінки ефективності ЗФТ (можливі кілька відповідей)		
Полегшення симптомів, пов'язаних із порушенням травлення	231	91,7%
Нормалізація нутритивного статусу	185	73,4%
Використання функціонального тесту ПЗ	42	16,7%
Наступний крок у лікуванні у разі незадовільного клінічного результату (можливі кілька відповідей)		
Підвищення дози ферменту	223	88,5%
Додавання інгібітору протонної помпи	150	59,5%
Звернення до дієтолога за інструкціями з адекватної терапії або дієтичними добавками	112	44,4%
Пошук іншої причини порушення травлення	127	50,4%

3.4. Клінічні випадки

Результати опису клінічних випадків наведено в табл. 4. У жодного з пацієнтів із субклінічною ЗНПЗ (пацієнт А: позитивний тест ФЕ-1 та дефіцит вітаміну D за відсутності клінічних симптомів; пацієнт В: позитивний тест ФЕ-1 та клінічні симптоми, крім стеатореї; пацієнт С: позитивний тест ФЕ-1, множинний дефіцит поживних речовин та втрата маси тіла) не досягнуто консенсусу щодо діагнозу ЗНПЗ. Кількість панкреатологів, згодних з діагнозом, значно вища у пацієнта В (n=183; 73%) та пацієнта С (n=149; 59%) порівняно з пацієнтом А (n=112; 44%). У пацієнта А 50% (n=127) панкреатологів лікування починають із ЗФТ як тимчасове лікування. Для пацієнтів В та С ця частка становить 77% та 75% відповідно. У разі незадовільної відповіді на застосування ЗФТ думки панкреатологів щодо наступного терапевтичного кроку розділилися. Пацієнт D (поточна доза: 100 000 PhU для основних прийомів їжі та 50 000 PhU для перекусів) повідомив про втрату маси тіла та інші симптоми, пов'язані із ЗНПЗ, незважаючи на ЗФТ. Більше ніж половина панкреатологів вказують на такі варіанти лікування пацієнта D: додавання інгібітору протонної помпи (69%), направлення до дієтолога (55%) та пошук іншої причини порушення травлення (53%). Пацієнт Е (поточна доза: 50 000 PhU для основних прийомів їжі та 25 000 PhU для перекусів) повідомив про стабільну масу тіла, але все ще мав симптоми, пов'язані із ЗНПЗ. У пацієнта Е більшість (>50%) респондентів не віддає перевагу жодному з наведених вище терапевтичних варіантів. У цьому випадку більшість панкреатологів підвищують дозу ферментного препарату (49%) або направляють хворого до дієтолога (41%). В обох випадках (D та E) більшість панкреатологів вважають за доцільне оцінювати статус харчування шляхом розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) та скринінгу дефіциту нутритивних лабораторних маркерів.

4. Обговорення

Цей міжнародний експертний огляд показує певну відсутність консенсусу та відмінності у сучасних моделях клінічної практики щодо лікування ЗНПЗ у пацієнтів з ХП, незважаючи на різні опубліковані настанови [9, 18, 24, 28, 35, 36]. Це також відображується у різних підходах до діагностики та пропонованих стратегій лікування серед міжнародних панкреатологів при описі клінічних випадків. Той факт, що клінічні випадки наводять типових пацієнтів з ознаками певного типу ХП, які часто зустрічаються, робить наші висновки ще більш примітними.

Велика частка респондентів, які не перевіряли регулярно харчові маркери та ЗФТ під час діагностики ХП (30%) та під час наступного спостереження (79%), свідчить про те, що багато клініцистів дотримуються скоріше пасивного, ніж активного підходу до ЗФТ. Ці клініцисти не вважають рутинний скринінг клінічно значущим, як це пропонується в поточних настановах, незважаючи на той факт, що у більшості пацієнтів під час спостереження розвивається ЗНПЗ через наростаючу втрату нормально функціонуючої тканини ПЗ при прогресуванні захворювання [3, 4, 26, 29, 38]. Крім того, навіть у пацієнтів без клінічних симптомів ЗНПЗ часто спостерігається дефіцит нутрієнтів [12]. Тому керівництва рекомендують скринінг на ЗНПЗ та оцінку нутритивного статусу як частину діагностичного обстеження на ХП, і тести слід повторювати не рідше ніж один раз на рік [29]. Більшість панкреатологів (87%) віддають перевагу тесту ФЕ-1 як діагностичному методу першого вибору для діагностики ЗНПЗ. Відмінності у клінічній практиці також стали очевидними, коли не вдалося встановити оптимальне граничне значення тесту ФЕ-1. Незначна більшість лікарів (59%) використовують <200 мкг/г як порогове значення для позитивного результату тесту, що відповідає рекомендованому (чутливість: 63–100% для легкої та тяжкої ЗНПЗ, специфічність: 93%) [31].

Близько 71% панкреатологів призначають ЗФТ при клінічно вираженій стеатореї, що напрочуд мало, оскільки стеаторея вважається кардинальним

Таблиця 4. Результати опитування — клінічні випадки

Діагностичний підхід				
Клінічний випадок	Діагноз ЗНПЗ (n=252)	Необхідне додаткове тестування (n=252)	ЗФТ показана (n=252)	
Пацієнт A Позитивний тест ФЕ-1 та дефіцит вітаміну D без інших клінічних симптомів, пов'язаних із ЗНПЗ. Результати тесту: рівень ФЕ-1 126 мкг/г, рівень вітаміну D 23 нмоль/л (норма: 50–150 нмоль/л)	112 (44,4%)	59 (23,4%)	Так Тільки як досліджувана терапія Ні	73 (29,0%) 54 (21,4%) 125 (49,6%)
Пацієнт B Позитивний тест ФЕ-1 та болі в животі з диспепсією та здуттям, але без наявності стеатореї чи дефіциту харчування. Результати тесту: рівень ФЕ-1 50 мкг/г	183 (72,6%)	63 (25,0%)	Так Тільки як досліджувана терапія Ні	123 (48,8%) 72 (28,6%) 57 (22,6%)
Пацієнт C Позитивний тест ФЕ-1, втрата маси тіла, симптоми, пов'язані із ЗНПЗ, та множинний поживний дефіцит за відсутності клінічно явної стеатореї. Результати тесту: рівень ФЕ-1 230 мкг/г	149 (59,1%)	94 (37,3%)	Так Тільки як досліджувана терапія Ні	105 (41,7%) 84 (33,3%) 63 (25,0%)
Лікування ЗНПЗ				
Клінічний випадок	Наступний терапевтичний крок (можливі кілька відповідей) (n=252)		Метод скринінгу нутритивного статусу (n=252)	
Пацієнт D Симптоми, пов'язані із ЗНПЗ на фоні ЗФТ, та втрата маси тіла. Поточна доза: основний прийом їжі: 100 000 PhU, перекус: 50 000 PhU	Функціональне тестування ПЗ	56 (22,2%)	ІМТ	133 (52,8%)
	Підвищення дози ферментів	116 (46,0%)	Антропометричні вимірювання	64 (25,4%)
	Додавання інгібітора протонної помпи	174 (69,0%)	MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) або NRS-2002 (Nutritional Risk Screening 2002)	66 (26,2%)
	Направлення до дієтолога	139 (55,2%)	Лабораторні значення	175 (69,4%)
	Пошук іншої причини	134 (53,2%)	Направлення до дієтолога	93 (36,9%)
Пацієнт E Частий біль у животі на тлі ЗФТ, проте без стеатореї та зі стабільною масою тіла. Поточна доза: основний прийом їжі: 50 000 PhU, перекус: 25 000 PhU	Функціональне тестування ПЗ	42 (16,7%)	ІМТ	70 (27,8%)
	Підвищення дози ферментів	124 (49,2%)	Антропометричні вимірювання	40 (15,9%)
	Додавання інгібітора протонної помпи	62 (24,6%)	MUST або NRS-2002	44 (17,5%)
	Направлення до дієтолога	104 (41,3%)	Лабораторні значення	121 (48,0%)
	Пошук іншої причини	83 (32,9%)	Направлення до дієтолога	51 (20,2%)

Таблиця 5. Консенсус щодо тверджень про діагностику та лікування ЗНПЗ

Загальна популяція (n=252)		
Діагностичне обстеження при ЗНПЗ повинне включати клінічну оцінку симптомів, дослідження функції ПЗ та вимірювання нутритивних маркерів. Якщо хоча б два з цих трьох дають підстави підозрювати ЗНПЗ, це робить діагноз дуже ймовірним і показана ЗФТ		
Правда	232	92,1%
Неправда	20	7,9%
Дієтологи повинні відігравати більш помітну роль у лікуванні пацієнтів із ХП. Усі пацієнти з ХП повинні бути направлені до дієтолога, незалежно від наявності ЗНПЗ, щоб отримати більше інформації про можливі майбутні ускладнення їх захворювання та про те, як підтримувати здоровий харчовий статус		
Правда	199	79,0%
Неправда	53	21%
Необхідні стандартні діагностичні дослідження та лікування ЗНПЗ. Розробка міжнародних рекомендацій щодо ведення пацієнтів із ЗНПЗ була б дуже корисною у клінічній практиці		
Правда	245	97,2%
Неправда	7	2,8%

симптомом ЗНПЗ та показанням до початку ЗФТ згідно з усіма міжнародними рекомендаціями. Проте фактична кількість панкреатологів, які призначають ЗФТ у разі стеатореї, незалежно від лабораторного підтвердження, може бути вищою, оскільки неправильна інтерпретація запитання могла призвести до того, що панкреатологи обрали лише одне твердження, тоді як допускалося кілька відповідей. Ще одним цікавим відкриттям є те, що 23% панкреатологів коригують дозу ЗФТ залежно від рівня ФЕ-1 пацієнта. Для такого підходу немає наукового обґрунтування, оскільки немає прямого зв'язку між рівнем ФЕ-1 та тяжкістю ЗНПЗ. Крім того, тест ФЕ-1 не можна використовувати для моніторингу ефективності ЗФТ, оскільки цей тест специфічний для еластази людини і не дозволяє вимірювати еластазу ПЗ свині, що входить до складу препаратів ферментів ПЗ [29]. Натомість коригування доз ЗФТ має ґрунтуватися на щоденній кількості споживаних жирів та клінічних симптомах [30].

Що стосується дієтичного лікування при ЗНПЗ, то обмеження жирів у раціоні більше не вважається необхідним відповідно до міжнародних рекомендацій, оскільки воно пов'язане зі зниженою здатністю засвоювати жиророзчинні вітаміни та недоїданням. Крім того, ЗФТ виявилася ефективнішою при призначенні з дієтою з високим вмістом жирів [10]. Також слід уникати дієт з високим вмістом клітковини, оскільки високі концентрації харчових волокон взаємодіють із препаратами ЗФТ, знижуючи її активність та викликаючи збільшення екскреції жиру [14, 37].

Проте лише 11% лікарів інформують про це своїх пацієнтів. Незважаючи на те, що деякі настанови рекомендують залучати дієтолога до ведення пацієнтів з ХП навіть за відсутності ознак мальабсорбції або мальдигестії, лише 40% панкреатологів направляють до дієтолога більше ніж 50% своїх пацієнтів з ХП [29, 30, 42]. Цей висновок відповідає результатам раніше проведених досліджень, у яких менше ніж половина пацієнтів із ЗНПЗ отримували індивідуальні консультації дієтолога щодо харчування [15, 23, 40, 41]. Це надзвичайно мало, тому що трофологічна недостатність є частим ускладненням ЗНПЗ, викликаним мальдигестією та мальабсорбцією переважно жирів [13]. Крім того, дієтологи відіграють важливу роль у наданні дієтичних рекомендацій та інструкцій щодо правильного прийому ЗФТ.

Як зазначено в настановах, пацієнти із ЗНПЗ та підозрою на трофологічну недостатність повинні бути обстежені на дефіцит жиророзчинних вітамінів, рівень HbA1c та маркери недостатності харчування в крові, такі як преальбумін, ретинол-зв'язуючий білок та мінерали, включно з залізом, цинком та магнієм (твердження 3-12 та 6-2.3 HaPanEU) [29]. Переважна більшість панкреатологів (92%) погоджується з тим, що нутритивні лабораторні маркери є частиною стандартного діагностичного дослідження при ЗНПЗ. Однак це дослідження показало, що скринінг нутритивного статусу зазвичай не проводиться. Цьому може бути кілька пояснень. По-перше, показники поширеності дефіциту поживних речовин при ХП різняться серед досліджуваних популяцій, що, можливо, може бути пов'язане з відмінностями в ризиках в окремих пацієнтів залежно від віку, супутніх захворювань та ступеня запалення, що негативно впливає на рівень альбуміну та мікроелементів у сироватці крові [22]. По-друге, докази зв'язку між дефіцитом деяких поживних речовин та ЗНПЗ залишаються непереконливими. Дефіцит жиророзчинних вітамінів A, D, E та K часто спостерігається у пацієнтів із ЗНПЗ і тому має бути частиною стандартного діагностичного обстеження на ЗНПЗ [13, 33, 39]. У метааналізі 12 досліджень, що включали 548 пацієнтів з ХП, зведені показники поширеності дефіциту вітамінів A, D та E становили 16,8% (95% ДІ 6,9–35,7), 57,6% (95% ДІ 43,9–70,4) та 29,2% (95% ДІ 8,6–64,5) відповідно [33]. Рівні магнію, преальбуміну та ретинол-зв'язуючого білка нижче нормальних значень та рівень HbA1c вище верхньої межі зустрічаються рідше, але також пов'язані із ЗНПЗ [16, 22, 28]. Однак даних про потенційну користь вивчення рівнів заліза та цинку у сироватці крові у пацієнтів із ЗНПЗ недостатньо. Навпаки, у попередніх дослідженнях спостерігалося підвищене всмоктування заліза у пацієнтів із ЗНПЗ [6]. Крім того, у пацієнтів з ХП були виявлені низькі рівні цинку у сироватці крові, хоча вони не були пов'язані із ЗНПЗ [34, 43]. Незважаючи на те, що у пацієнтів із ХП спостерігався дефіцит різних речовин, не завжди він виявлявся пов'язаним із ЗНПЗ. Майбутні дослідження мають бути зосереджені на оцінці переваг скринінгу дефіциту мікронутрієнтів у пацієнтів із ХП із підозрою на ЗНПЗ. Нарешті, оскільки тести сироватки крові в деяких випадках дуже дорогі, скринінг може бути економічно неефективним, тому що дефіцит не завжди має клінічні наслідки, а також не кожен дефіцит легко

усунути за допомогою дієтичних добавок [29]. Проте мета нутритивного скринінгу полягає не в тому, щоб оцінити потребу в добавках, а в тому, щоб виявити тих пацієнтів, яким буде корисна ЗФТ, оскільки вона може скоригувати трофологічну недостатність без додаткових добавок [8].

Наші результати показують, що, незважаючи на кілька міжнародних та національних керівництв, ЗНПЗ, як і раніше, недостатньо діагностується та лікується, що узгоджується з дослідженнями, проведеними раніше [8, 9, 15, 23, 24, 40]. Існує кілька можливих факторів, пов'язаних з неоптимальним дотриманням цих рекомендацій. По-перше, обсяг та складність цих настанов можуть перешкодити лікарям використовувати їх у клінічній практиці. По-друге, немає високоякісних доказів на підтримку оптимальної стратегії ведення ЗНПЗ, рекомендованої в цих настановах. Наприклад, більшість рекомендацій керівництва HaPanEU з діагностики та лікування ЗНПЗ засновані на помірному рівні доказовості згідно з GRADE, що відображає нечисленність рандомізованих контрольованих досліджень на цю тему [1, 29]. Відсутність доказів хорошої якості може призвести до того, що лікарі не захочуть починати ЗФТ у пацієнтів з дефіцитом мікроелементів, але без будь-яких інвалідизуючих симптомів. Лікарі, ймовірно, очікують, що прихильність до лікування у пацієнтів із субклінічною ЗНПЗ буде набагато нижчою, ніж у пацієнтів із симптомами, оскільки для цих пацієнтів переваги ЗФТ менш очевидні, тоді як ЗФТ значно вплине на їхнє повсякденне життя, оскільки показано довічне лікування. Крім того, ЗФТ є дорогою, і високі витрати можуть бути фінансовим бар'єром для лікарів при призначенні ЗФТ, особливо пацієнтам без симптомів [17]. Однак це не пояснює, чому частка панкреатологів, які призначають ЗФТ пацієнтам із вираженою клінічною стеатореєю, є низькою (71%). ЗФТ — один з небагатьох неінвазивних терапевтичних варіантів, доступних для пацієнтів з ХП, і при правильному застосуванні вона пов'язана з поліпшенням якості життя та полегшенням симптомів мальабсорбції, спричинених ЗНПЗ [4]. Крім того, деякі дослідження також показують, що ЗФТ поліпшує виживаність пацієнтів, проте ці результати потенційно необ'єктивні, оскільки вони отримані лише у пацієнтів з ХП, які перенесли операцію, а довгострокові дані відсутні [20, 25]. Поточні рекомендації викладають загальні принципи ведення ЗНПЗ на основі наявних даних і насамперед зосереджені на регулярному скринінгу ЗНПЗ та оптимізації ЗФТ. У цьому огляді 97% панкреатологів підтримують необхідність розробки нового міжнародного керівництва зі стандартизації ведення ЗНПЗ. Скоріше за все, незважаючи на існування схвалених настанов, лікарі або не знають про ці публікації, або вважають, що вони недостатньо висвітлюють проблеми, які виникають при веденні ЗНПЗ у пацієнтів з ХП. Тим не менш, більшість рекомендацій засновані на доказах середньої чи низької якості, і тому деякі з них слід розглядати як необов'язкові доти, доки не буде отримано більше наукових доказів їхньої клінічної користі та економічної ефективності.

Це дослідження має кілька обмежень. По-перше, більшість панкреатологів (80%) — з Європи, що могло викликати систематичну помилку відбору та обмежити застосування наших результатів у решті світу. По-друге, враховуючи той факт, що учасники були відібрані на основі їхнього специфічного інтересу до ХП, можна припустити, що наші результати навіть надто оптимістичні, а поточна відданість керівним принципам щодо загальної лікарської допомоги набагато нижча. По-третє, формулювання деяких запитань могло збивати з пантелику або наводити на роздуми, наприклад подвійне заперечення і часові інтервали і варіанти відповідей, що перекриваються, надані в запитаннях з декількома варіантами відповідей. Це могло вплинути на відповіді на ці запитання, особливо тому, що не всі панкреатологи були носіями мови, а запитання не були перекладені іншими мовами. Зрештою, кількість панкреатологів, які були особисто запрошені та відповіли на наше опитування, була обмежена 107 (35%). З цієї групи лише 60 респондентів (56%) брали активну участь у лікуванні ХП, що можна пояснити нашим методом відбору, який базується на даних публікацій. Таким чином, ми в деяких випадках запрошували до участі експертів, яких наше опитування не стосувалося (тобто вчених, які займаються базисними (теоретичними) розділами, радіологів, пенсіонерів тощо). Оскільки ми прагнули охопити якнайбільше міжнародних панкреатологів, ми звернулися до різних асоціацій панкреатологів із проханням схвалити та поширити наш опитувальник серед своїх членів. Хоча точний відсоток тих, хто відповів, неможливо розрахувати, оскільки списки членів асоціацій з вивчення ПЗ були конфіденційними, ми вважаємо, що велика кількість респондентів забезпечує адекватне відображення міжнародної практики. Крім того, кількість респондентів у нашому опитуванні майже дорівнює кількості учасників експертного опитування, раніше проведеного нашою дослідною групою з питань діагностики та лікування ХП [21]. Незважаючи на те, що прихильність до існуючих рекомендацій вивчалася під час численних досліджень у минулому, нас особливо цікавили поточні відмінності у практиці міжнародних панкреатологів щодо ведення пацієнтів із ЗНПЗ. Таким чином, це дослідження спрямоване не стільки на уточнення субоптимальної допомоги, скільки на її розуміння. Як видається, важливою перешкодою на шляху впровадження настанов є відсутність консенсусу щодо визначень та оптимального лікування. Сильною стороною цього дослідження є група респондентів із великим досвідом. Хоча лише 34% респондентів лікують понад 50 пацієнтів із ХП на рік, ми не вважаємо це обмеженням нашого дослідження. Навпаки, ми вважаємо, що наші результати узгоджуються з поточною практикою, оскільки багато пацієнтів з ХП лікуються в центрах із відносно невеликою кількістю пацієнтів, внаслідок чого лікарі лікують лише кілька пацієнтів із ХП на рік. Крім того, гастроентерологи та хірурги однаково широко представлені у нашому дослідженні. Тому ми вважаємо, що наші результати є надійним поданням поточної думки експертів щодо лікування ЗНПЗ.

На закінчення, це міжнародне дослідження виявило відсутність консенсусу та суттєву різноманітність практики серед панкреатологів щодо діагностичного та терапевтичного підходу до ЗНПЗ у пацієнтів з ХП. Крім того, це дослідження підтвердило, що ЗНПЗ нині недостатньо діагностується та лікується. І це незважаючи на те, що ЗНПЗ є відмінною рисою ХП, одним із небагатьох ускладнень ХП, які піддаються адекватному лікуванню та впливають як на ризик соматичних ускладнень, так і на якість життя.

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

Література:

1. Aguayo-Albasini J. L., Flores-Pastor B., Soria-Aledo V. GRADE system: classification of quality of evidence and strength of recommendation. *Cirugia Espanola (English Ed.).* 2014. Vol. 92, No 2. P. 82–88.
2. Amann S. T., Yadav D., Barmada M. M., O'Connell M., Kennard E. D., Anderson M., Baillie J., Sherman S., Romagnuolo J., Hawes R. H., AlKaade S. Physical and mental quality of life in chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2013. Vol. 42, No 2. P. 293–300.
3. Bagul A., Siriwardena A. K. Evaluation of the Manchester classification system for chronic pancreatitis. *J. Pancreas*. 2006. Vol. 7, No 4. P. 390–396.
4. Buchler M. W., Martignoni M. E., Friess H., Malfertheiner P. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2009. Vol. 9. P. 1–8.
5. Capurso G., Traini M., Piciucchi M., Signoretti M., Arcidiacono P. G. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2019. Vol. 12. P. 129–139.
6. Davis A. E., Biggs J. C. The pancreas and iron absorption: current views. *Am. J. Dig. Dis.* 1967. Vol. 12, No 3. P. 293–302.
7. de la Iglesia D., Vallejo-Senra N., López-López A., Iglesias-Garcia J., Lariño-Noia J., Nieto-García L., Domínguez-Muñoz J. E. Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: a prospective, longitudinal cohort study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 34, No 1. P. 277–283.
8. de La Iglesia-Garcia D., Huang W., Szatmary P., Baston-Rey I., Gonzalez-Lopez J., Prada-Ramallal G., Mukherjee R., Nunes Q. M., Domínguez-Muñoz J. E., Sutton R. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-Analysis. *Gut*. 2017. Vol. 66, No 8. P. 1474–1486.
9. de Rijk F. E. M., Kempeneers M. A., Bruno M. J., Besselink M. G. H., van Goor H., Boermeester M. A., van Geenen E. J., van Hooft J. E., van Santvoort H. C., Verdonk R. C., Dutch Pancreatitis Study Group. Suboptimal care for chronic pancreatitis patients revealed by moderate to low adherence to the United European Gastroenterology evidence-based guidelines (HaPanEU): a Netherlands nationwide analysis. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2020. Vol. 8, No 7. P. 764–774.
10. Dominguez-Munoz J. E. Clinical update: advances in the treatment of pancreatic insufficiency. *Gastroenterol. Hepatol*. 2011. Vol. 7, No 6. P. 401–403.
11. Dominguez-Munoz J. E. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2018. Vol. 34, No 5. P. 349–354.
12. Dominguez-Munoz J. E., Iglesias-Garcia J. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? *J. Pancreas*. 2010. Vol. 11, No 2. P. 158–162.
13. Duggan S. N., Smyth N. D., O'Sullivan M., Feehan S., Ridgway P. F., Conlon K. C. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. *Nutr. Clin. Pract.* 2014. Vol. 29, No 3. P. 348–354.
14. Dutta S. K., Hlasko J. Dietary fiber in pancreatic disease: effect of high fiber diet on fat malabsorption in pancreatic insufficiency and in vitro study of the interaction of dietary fiber with pancreatic enzymes. *Am. J. Clin. Nutr.* 1985. Vol. 41, No 3. P. 517–525.
15. Forsmark C. E., Tang G., Xu H., Tuft M., Hughes S. J., Yadav D. The use of pancreatic enzyme replacement therapy in patients with a diagnosis of chronic pancreatitis and pancreatic cancer in the US is infrequent and inconsistent. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020. Vol. 51, No 10. P. 958–967.
16. Greer J. B., Greer P., Sandhu B. S., Alkaade S., Wilcox C. M., Anderson M. A, Sherman S., Gardner T. B., Lewis M. D., Guda N. M., Muniraj T. Nutrition and inflammatory biomarkers in chronic pancreatitis patients. *Nutr. Clin. Pract.* 2019. Vol. 34, No 3. P. 387–399.
17. Gupta A., Premnath N., Sedhom R., Beg M. S., Khera R., Laheru D. A., Dusetzina S. B. Projected 30-day out-of-pocket costs and total spending on pancreatic enzyme replacement therapy under Medicare Part D. *Pancreatology*. 2021. Vol. 21, No 5. P. 1009–1010.
18. Harris P. A., Taylor R., Minor B. L., Elliott V., Fernandez M., O'Neal L., McLeod L., Delacqua G., Delacqua F., Kirby J., Duda S. N. The REDCap consortium: building an international community of software platform partners. *J. Biomed. Inform.* 2019. Vol. 95. P. 103208.
19. Harris P. A., Taylor R., Thielke R., Payne J., Gonzalez N., Conde J. G. Research electronic data capture (REDCap)-A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J. Biomed. Inform.* 2009. Vol. 42, No 2. P. 377–381.
20. Imrie C. W., Connett G., Hall R. I., Charnley R. M. Review article: enzyme supplementation in cystic fibrosis, chronic pancreatitis, pancreatic and periampullary cancer. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 32, Suppl. 1. P. 1–25.
21. Issa Y., van Santvoort H. C., Fockens P., Besselink M. G., Bollen T. L., Bruno M. J., Boermeester M. A., Moody F. G., Bertrand C., Johnson C., van Lander A. Diagnosis and treatment in chronic pancreatitis: an

international survey and case vignette study. *Hpb*. 2017. Vol. 19, No 11. P. 978–985.
22. Jker-Jensen H., Mathiasen A. S., Khler M., Rasmussen H. H., Drewes A. M., Olesen S. S. Micronutrient deficits in patients with chronic pancreatitis: prevalence, risk factors and pitfalls. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 32, No 10. P. 1328–1334.
23. Kempeneers M. A., Ahmed Ali U., Issa Y., Van Goor H., Drenth J. P. H., Van Dullemen H. M., van Hooft J. E., Poen A. C., Van Veldhuisen S. L., Besselink M. G., van Santvoort H. C. Natural course and treatment of pancreatic exocrine insufficiency in a nationwide cohort of chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2020. Vol. 49, No 2. P. 242–248.
24. Khan M., Rutkowski W., Vujasinovic M., Löhr J.-M. Adherence to European guidelines for treatment and management of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis patients. *J. Clin. Med*. 2021. Vol. 10, No 12. P. 2737.
25. Layer P., Kashirskaya N., Gubergrits N. Contribution of pancreatic enzyme replacement therapy to survival and quality of life in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *World J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 25, No 20. P. 2430–2441.
26. Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L., Clain J. E., Bakken L. J., DiMagno E. P. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1994. Vol. 107, No 5. P. 1481–1487.
27. Levy P., Dominguez-Munoz E., Imrie C., Löhr M., Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2014. Vol. 2, No 5. P. 345–354.
28. Lindkvist B., Dominguez-Munoz J. E., Luaces-Regueira M., Castineiras-Alvarino M., Nieto-Garcia L., Iglesias-Garcia J. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2012. Vol. 12, No 4. P. 305–310.
29. Löhr J.-M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., Besselink M., Mayerle J., Lerch M. M., Haas S., Akisik F., Kartalis N., Iglesias-Garcia J., Keller J. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United Eur. Gastroenterol. J.* 2017. Vol. 5, No 2. P. 153–199.
30. Löhr J.-M., Oliver M. R., Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2013. Vol. 1, No 2. P. 79–83.
31. Looser C., Moollgaard A., Foolsch U. R. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut*. 1996. Vol. 39, No 4. P. 580–586.
32. Majumder S., Chari S. T. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2016. Vol. 387. P. 10031.
33. Martinez-Moneo E., Stigliano S., Hedstwm A., Kaczka A., Malvik M., Waldthaler A., Maisonneuve P., Simon P., Capurso G. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2016. Vol. 16, No 6. P. 988–994.
34. Nealon W. H., Walser E. Main pancreatic ductal anatomy can direct choice of modality for treating pancreatic pseudocysts (surgery versus percutaneous drainage). *Ann. Surg*. 2002. Vol. 235, No 6. P. 751–758.
35. Nikfarjam M., Wilson J. S., Smith R. C. Diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency. *Med. J. Aust.* 2017. Vol. 207, No 4. P. 161–165.
36. Phillips M. E., Hopper A. D., Leeds J. S., Roberts K. J., McGeeney L., Duggan S. N., Kumar R. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021. Vol. 8, No 1. P. 1–17.
37. Ribichini E., Stigliano S., Rossi S., Zaccari P., Sacchi M. C., Bruno G., Badiali D., Severi C. Role of fibre in nutritional management of pancreatic diseases. *Nutrients*. 2019. Vol. 11, No 9. P. 1–12.
38. Schneider A., Löhr J. M.., Singer M. V. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 42, No 2. P. 101–119.
39. Sikkens E. C. M., Cahen D. L., Koch A. D., Braat H., Poley J. W., Kuipers E. J., Bruno M. J. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2013. Vol. 13, No 3. P. 238–242.
40. Sikkens E. C. M., Cahen D. L., Van Eijck C., Kuipers E. J., Bruno M. J. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: a Dutch national survey. *Pancreatology*. 2012. Vol. 12, No 1. P. 71–73.
41. Sikkens E. C. M.., Cahen D. L., van Eijck C., Kuipers E. J., Bruno M. J. The daily practice of pancreatic enzyme replacement therapy after pancreatic surgery: a northern European survey: enzyme replacement after surgery. *J. Gastrointest. Surg.* 2012. Vol. 16, No 8. P. 1487–1492.
42. Smith R. C., Smith S. F., Wilson J., Pearce C., Wray N., Vo R., Chen J., Ooi C. Y., Oliver M., Katz T., Turner R. Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreatology*. 2016. Vol. 16, No 2. P. 164–180.
43. Vujasinovic M., Hedstroom A., Maisonneuve P., Valente R., von Horn H., Löhr J.-M., Haas S. L. Zinc deficiency in patients with chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol*. 2019. Vol. 25, No 5. P. 600–607.

УДК 616.37-002.2-008.64-07-08
doi: 10.33149/vkp.2023.01.04

UA Діагностика та лікування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при хронічному панкреатиті: міжнародне експертне опитування та оцінка випадків із клінічної практики

F. E. M. de Rijk[1,2], C. L. van Veldhuisen[2,3], M. G. Besselink[3], J. E. van Hooft[4], H. C. van Santvoort[5,6], E. J. M. van Geenen[7], P. Hegyi[8,9], J.-M. Löhr[10], J. E. Dominguez-Munoz[11], P. J. F. de Jonge[1], M. J. Bruno[1], R. C. Verdonk[12], the Dutch Pancreatitis Study Group

[1]Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands
[2]Department of Research and Development, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands
[3]Department of Surgery, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam Gastroenterology Endocrinology Metabolism, the Netherlands
[4]Department of Gastroenterology and Hepatology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
[5]Department of Surgery, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands
[6]Department of Surgery, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands
[7]Department of Gastroenterology and Hepatology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands
[8]Center for Translational Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary
[9]Institute for Translational Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary
[10]Center for Digestive Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden
[11]Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain
[12]Department of Gastroenterology and Hepatology, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands

Стаття опублікована у журналі *Pancreatology*. 2022. Vol. 22, No 4. P. 457–465.

Ключові слова: хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, думка експертів, HaPanEU-рекомендації, замісна терапія ферментами підшлункової залози

Вступ. Незважаючи на рекомендації на основі фактичних даних, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози часто не діагностується і не лікується у пацієнтів з хронічним панкреатитом. Таким чином, мета даного дослідження полягає в тому, щоб дати уявлення про поточну думку та прийняття клінічних рішень міжнародними панкреатологами щодо лікування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози.

Методи. Онлайн-опитування та дослідження випадків з клінічної практики були розіслані експертам з хронічного панкреатиту та членам різних асоціацій, які займаються вивченням підшлункової залози: EPC, E-AHPBA та DPSG. Експерти були відібрані на основі публікацій за останні 5 років.

Результати. Загалом у дослідженні взяли участь 252 панкреатологи, з яких 44% мали досвід ≥15 років, а 35% лікували ≥50 пацієнтів із хронічним панкреатитом на рік. Скринінг зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози в рамках діагностичного обстеження на хронічний панкреатит проводять 69% та щороку повторюють 21% лікарів. Близько 74% лікарів вважають оцінку нутритивного статусу частиною стандартного обстеження. Пацієнтів найчастіше обстежують на дефіцит кальцію (47%), заліза (42%), вітаміну D (61%) та альбуміну (59%). У разі стеатореї 71% лікарів призначають ферментну терапію. З усіх панкреатологів 40% направляють більше половини своїх пацієнтів до дієтолога. Незважаючи на існуючі рекомендації, 97% опитаних підтримують необхідність більш конкретних та індивідуальних інструкцій щодо лікування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози.

Висновок. Це дослідження виявило відсутність консенсусу та суттєві відмінності у практиці серед панкреатологів різних країн щодо рекомендацій з лікування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози. Результати наголошують на необхідності подальшої адаптації цих рекомендацій відповідно до поточної думки експертів та рівня наявних наукових даних.

УДК 616.37-002.2-008.64-07-08
doi: 10.33149/vkp.2023.01.04

RU Диагностика и лечение внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при хроническом панкреатите: международный экспертный опрос и оценка случаев из клинической практики

F. E. M. de Rijk[1,2], C. L. van Veldhuisen[2,3], M. G. Besselink[3], J. E. van Hooft[4], H. C. van Santvoort[5,6], E. J. M. van Geenen[7], P. Hegyi[8,9], J.-M. Löhr[10], J. E. Dominguez-Munoz[11], P. J. F. de Jonge[1], M. J. Bruno[1], R. C. Verdonk[12], the Dutch Pancreatitis Study Group

[1]Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands
[2]Department of Research and Development, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands
[3]Department of Surgery, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam Gastroenterology Endocrinology Metabolism, the Netherlands
[4]Department of Gastroenterology and Hepatology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
[5]Department of Surgery, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands
[6]Department of Surgery, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands
[7]Department of Gastroenterology and Hepatology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands
[8]Center for Translational Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary

[9]Institute for Translational Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary
[10]Center for Digestive Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden
[11]Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain
[12]Department of Gastroenterology and Hepatology, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands

Статья опубликована в журнале *Pancreatology*. 2022. Vol. 22, No 4. P. 457–465.

Ключевые слова: хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, мнение экспертов, HaPanEU-рекомендации, заместительная терапия ферментами поджелудочной железы

Введение. Несмотря на рекомендации, основанные на фактических данных, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы часто не диагностируется и не лечится у пациентов с хроническим панкреатитом. Таким образом, цель данного исследования состоит в том, чтобы дать представление о текущем мнении и принятии клинических решений международными панкреатологами в отношении лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.
Методы. Онлайн-опрос и исследования случаев из клинической практики были разосланы экспертам по хроническому панкреатиту и членам различных ассоциаций, занимающихся изучением поджелудочной железы: EPC, E-AHPBA и DPSG. Эксперты были отобраны на основе публикаций за последние 5 лет.
Результаты. Всего в исследовании приняли участие 252 панкреатолога, из которых 44% имели опыт ≥15 лет, а 35% лечили ≥50 пациентов с хроническим панкреатитом в год. Скрининг внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы в рамках диагностического обследования на хронический панкреатит проводят 69% и ежегодно повторяют 21% врачей. Около 74% врачей считают оценку нутритивного статуса частью стандартного обследования. Пациентов чаще всего обследуют на дефицит кальция (47%), железа (42%), витамина D (61%) и альбумина (59%). В случае стеатореи 71% врачей назначают ферментную терапию. Из всех панкреатологов 40% направляют более половины своих пациентов к диетологу. Несмотря на существующие рекомендации, 97% опрошенных поддерживают необходимость более конкретных и индивидуальных инструкций по лечению внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.
Заключение. Это исследование выявило отсутствие консенсуса и существенные различия в практике среди панкреатологов разных стран в отношении руководств, касающихся лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Результаты подчеркивают необходимость дальнейшей адаптации этих рекомендаций в соответствии с текущим мнением экспертов и уровнем имеющихся научных данных.

EN

Diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: an international expert survey and case vignette study

F. E. M. de Rijk[1,2], C. L. van Veldhuisen[2,3], M. G. Besselink[3], J. E. van Hooft[4], H. C. van Santvoort[5,6], E. J. M. van Geenen[7], P. Hegyi[8,9], J.-M. Löhr[10], J. E. Dominguez-Munoz[11], P. J. F. de Jonge[1], M. J. Bruno[1], R. C. Verdonk[12], the Dutch Pancreatitis Study Group
[1]Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands
[2]Department of Research and Development, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands
[3]Department of Surgery, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam Gastroenterology Endocrinology Metabolism, the Netherlands
[4]Department of Gastroenterology and Hepatology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands
[5]Department of Surgery, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands
[6]Department of Surgery, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands
[7]Department of Gastroenterology and Hepatology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands
[8]Center for Translational Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary
[9]Institute for Translational Medicine, Medical School, University of Pécs, Pécs, Hungary
[10]Center for Digestive Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden
[11]Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain
[12]Department of Gastroenterology and Hepatology, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands

Pancreatology. 2022. Vol. 22, No 4. P. 457–465.

Key words: chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, expert opinion, HaPanEU-guidelines, pancreatic enzyme replacement therapy

Introduction. Despite evidence-based guidelines, exocrine pancreatic insufficiency is frequently underdiagnosed and undertreated in patients with chronic pancreatitis. Therefore, the aim of this study is to provide insight into the current opinion and clinical decision-making of international pancreatologists regarding the management of exocrine pancreatic insufficiency.
Methods. An online survey and case vignette study was sent to experts in chronic pancreatitis and members of various pancreatic associations: EPC, E-AHPBA and DPSG. Experts were selected based on publication record from the past 5 years.
Results. Overall, 252 pancreatologists participated of whom 44% had ≥15 years of experience and 35% treated ≥50 patients with chronic pancreatitis per year. Screening for exocrine pancreatic insufficiency as part of the diagnostic work-up for chronic pancreatitis

is performed by 69% and repeated annually by 21%. About 74% considers nutritional assessment to be part of the standard work-up. Patients are most frequently screened for deficiencies of calcium (47%), iron (42%), vitamin D (61%) and albumin (59%). In case of clinically steatorrhea, 71% prescribes enzyme supplementation. Of all pancreatologists, 40% refers more than half of their patients to a dietician. Despite existing guidelines, 97% supports the need for more specific and tailored instructions regarding the management of exocrine pancreatic insufficiency.

Conclusion. This survey identified a lack of consensus and substantial practice variation among international pancreatologists regarding guidelines pertaining the management of exocrine pancreatic insufficiency. These results highlight the need for further adaptation of these guidelines according to current expert opinion and the level of available scientific evidence.

УДК 616.37-002.1-02-092"2000/2016"
doi: 10.33149/vkp.2023.01.05

Тенденції захворюваності та етіології гострого панкреатиту з 2000 до 2016 року: популяційне дослідження

M. Horibe[1,2], B. Ravella[1], S. Chandra[1], A. Sharma[1], Y. Sato[3], S. S. Vege[1]
[1]Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA
[2]Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan
[3]Department of Preventive Medicine and Public Health, K School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan

Стаття опублікована у журналі *Pancreatology*. 2022. Vol. 22, No 6. P. 828–829.

Ключові слова: гострий панкреатит, епідеміологія, етіологія, зниження частоти біліарного панкреатиту, підвищення частоти ідіопатичного панкреатиту

Незважаючи на те, що кількість госпіталізацій з приводу гострого панкреатиту (ГП) у лікарнях США збільшується, існує нестача популяційних досліджень, що вивчають тенденцію захворюваності на ГП [2, 3, 5]. Попри те, що частота етіології ГП відрізняється в різних популяціях і в різні періоди часу (найпоширенішими є біліарний та алкогольний), наскільки нам відомо, жодне дослідження не повідомляло про зміни з часом у популяційній когорті США [6, 8].

Рочестерський епідеміологічний проект (REP), започаткований у 1966 р., збирає дані про здоров'я населення округу Olmstead, що налічує приблизно 150 000 осіб різного віку [7]. Підрахунки перепису REP були порівнянними з чотирма переписами населення США, що проводилися кожні десять років [7], а база даних надала результати досліджень у різних медичних галузях з більше ніж 2000 публікацій, які рецензуються на сьогодні [7]. Нашою метою було вивчити тенденції захворюваності на ГП та фактори ризику з використанням бази даних REP за 2 десятиліття.

Ми включили дорослих пацієнтів, які були госпіталізовані з ГП у період з 2000 по 2016 рр. в окрузі Olmstead (від 131 017 до 159 121 мешканця), і в кожному випадку діагноз ГП був підтверджений відповідно до переглянутих класифікаційних критеріїв Атланти [1]. Регресійний аналіз Poisson був використаний для розрахунку коефіцієнтів захворюваності з поправкою на вік та стать з урахуванням однорічного приросту та дослідження хронологічних тенденцій (SAS, версія 9.4). Параметр масштабу був доданий до рівняння регресії, встановленого як показник хі-квадрат Pearson, розділений на залишкові ступені свободи, для усунення надмірної дисперсії, пов'язаної з даними підрахунку. Інформація про етіологію ГП була отримана з історій хвороби, включно з картами, лабораторними аналізами та результатами візуалізації, якщо вони були доступні. Тенденції співвідношення етіологічних факторів оцінювали за допомогою тесту Cochran Armitage Trend.

У період із 2000 по 2016 р. виявлено 965 пацієнтів, які відповідають критеріям ГП, більшість із них чоловіки (48,5%, 468/965) європеоїдної раси (87,3%, 843/965), середній вік становив 55,8±19,5 року. Загальна захворюваність на ГП становила 0,40 (95% ДІ 0,38–0,43) на 1000 населення. На рис. 1 наведена захворюваність на ГП на рік і 95% ДІ. Захворюваність значно збільшувалася щорічно, і коефіцієнт захворюваності на рік становив 1,028 (95% ДІ 1,009–1,048) (p=0,004). Етіологічні фактори включали біліарний (n=452; 46,8%), алкогольний (n=135; 14,0%), ідіопатичний (n=213; 22,1%) ГП та інші причини (n=165; 17,1%). Ми оцінювали етіологічну тенденцію чотирьох груп, зокрема біліарну, алкогольну, ідіопатичну та інші причини (рис. 2) [9]. Цікаво, що річний аналіз виявив стійке зниження частоти біліарного (унаслідок жовчнокам'яної хвороби) панкреатиту (p=0,0015), тоді як частота ідіопатичного панкреатиту підвищувалася (p=0,028). Захворюваність на алкогольний ГП та ГП іншої етіології залишалася стабільною (p=0,27 та p=0,44 відповідно).

Сильні сторони цього дослідження ґрунтуються на базі даних REP, яка пов'язує воєдино медичні записи практично всього населення округу Olmstead, незалежно від демографічних або соціально-економічних характеристик, і, таким чином, з меншою ймовірністю схильна до статистичної помилки участі, з огляду на те, що дані збираються пасивно через медичні записи [7]. Водночас обмеженням нашого дослідження є відсутність етнічної різноманітності з огляду на демографічні та географічні обмеження бази даних REP.

Рис. 1. Річні показники захворюваності на ГП на 1000 населення з 95% ДІ.

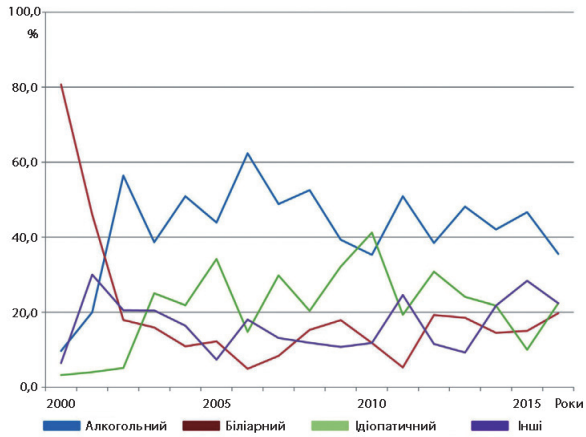


Рис. 2. Частота основних етіологічних факторів ГП на рік.

У цьому дослідженні ми спостерігали, що кількість госпіталізацій з приводу ГП значно збільшилася за останні два десятиліття з одночасним зниженням частоти біліарної етіології, що, як і раніше, є найчастішою причиною захворювання, та збільшенням ідіопатичного ГП. Дивно, що з більш широким використанням передових діагностичних методів можна було б думати, що кількість ідіопатичних причин зменшилася, але результати показали фактичне збільшення такої етіології. Можливо, що інші етіологічні фактори, такі як незрозумілі інфекції, можуть бути причиною ГП [4].

З огляду на зростаючу тенденцію захворюваності на ГП та зміну частоти звичайних причин практична охорона здоров'я та дослідницькі зусилля мають бути зосереджені на вивченні причини такої динаміки епідеміологічних даних.

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

Література:

1. Banks P. A., Bollen T. L., Dervenis C., Gooszen H. G., Johnson C. D., Sarr M. G., Tsiotos G. G., Vege S. S. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013. Vol. 62. P. 102–111.
2. Brindise E., Elkhatib I., Kuruvilla A., Silva R. Temporal trends in incidence and outcomes of acute pancreatitis in hospitalized patients in the United States from 2002 to 2013. *Pancreas*. 2019. Vol. 48. P. 169–175.
3. Brown A., Young B., Morton J., Behrns K., Shaheen N. Are health related outcomes in acute pancreatitis improving? An analysis of national trends in the U.S. from 1997 to 2003. *JOP*. 2008. Vol. 9. P. 408–414.
4. Nomura A. M., Perez-Perez G. I., Lee J., Stemmermann G., Blaser M. J. Relation between Helicobacter pylori caga status and risk of peptic ulcer disease. *Am. J. Epidemiol.* 2002. Vol. 155. P. 1054–1059.
5. Peery A. F., Crockett S. D., Murphy C. C., Lund J. L., Dellon E. S., Williams J. L., Jensen E. T., Shaheen N. J., Barritt A. S., Lieber S. R., Kochar B. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018. *Gastroenterology*. 2019. Vol. 156. P. 254–272. e211.
6. Roberts S. E., Morrison-Rees S., John A., Williams J. G., Brown T. H., Samuel D. G. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology*. 2017. Vol. 17. P. 155–165.
7. Rocca W. A., Yawn B. P., St Sauver J. L., Grossardt B. R., Melton 3rd L. J. History of the Rochester epidemiology project: half a century of medical records linkage in a US population. *Mayo Clin. Proc*. 2012. Vol. 87. P. 1202–1213.
8. Yadav D., Lowenfels A. B. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*. 2006. Vol. 33. P. 323–330.
9. Yasuda H., Horibe M., Sanui M., Sasaki M., Suzuki N., Sawano H., Goto T., Ikeura T., Takeda T., Oda T., Ogura Y. Etiology and mortality in severe acute pancreatitis: a multicenter study in Japan. *Pancreatology*. 2020. Vol. 20. P. 307–317.

УДК 616.37-002.1-02-092"2000/2016"
doi: 10.33149/vkp.2023.01.05

UA Тенденції захворюваності та етіології гострого панкреатиту з 2000 до 2016 року: популяційне дослідження

M. Horibe[1,2], B. Ravella[1], S. Chandra[1], A. Sharma[1], Y. Sato[3], S. S. Vege[1]
[1]Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA
[2]Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan
[3]Department of Preventive Medicine and Public Health, K School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan

Стаття опублікована у журналі *Pancreatology*. 2022. Vol. 22, No 6. P. 828–829.

Ключові слова: гострий панкреатит, епідеміологія, етіологія, зниження частоти біліарного панкреатиту, підвищення частоти ідіопатичного панкреатиту

Незважаючи на те, що кількість госпіталізацій з приводу гострого панкреатиту (ГП) у лікарнях США збільшується, існує нестача популяційних досліджень, що вивчають тенденцію захворюваності на ГП.
Метою дослідження було вивчити тенденції захворюваності на ГП та фактори ризику з використанням бази даних Рочестерського епідеміологічного проекту (REP) за 2 десятиліття. До дослідження були включені дорослі пацієнти, які були госпіталізовані з ГП у період з 2000 по 2016 рр. в окрузі Olmstead (від 131 017 до 159 121 мешканця), і в кожному випадку діагноз ГП був підтверджений відповідно до переглянутих класифікаційних критеріїв Атланти.
У період із 2000 по 2016 рр. виявлено 965 пацієнтів, які відповідають критеріям ГП, більшість із них чоловіки (48,5%) європеоїдної раси (87,3%), середній вік становив 55,8±19,5 року. Загальна захворюваність на ГП становила 0,40 (95% ДІ 0,38–0,43) на 1000 населення. Ця захворюваність значно збільшувалася щорічно, і коефіцієнт захворюваності на рік становив 1,028 (95% ДІ 1,009–1,048) (p=0,004). Етіологічні фактори включали біліарний (46,8%), алкогольний (14,0%), ідіопатичний (22,1%) ГП та інші причини (17,1%). Річний аналіз виявив стійке зниження частоти біліарного (внаслідок жовчнокам'яної хвороби) панкреатиту (p=0,0015), тоді як частота ідіопатичного панкреатиту підвищувалася (p=0,028). Захворюваність на алкогольний ГП та ГП іншої етіології залишалася стабільною (p=0,27 та p=0,44 відповідно). Дивно, що з ширшим використанням передових діагностичних методів можна було б вважати, що кількість ідіопатичних причин зменшилася, але результати показали фактичне збільшення такої етіології. Можливо, що інші етіологічні фактори, такі як незрозумілі інфекції, можуть бути причиною ГП.
Враховуючи зростаючу тенденцію захворюваності на ГП та зміну частоти звичайних причин, практична охорона здоров'я та дослідницькі зусилля мають бути зосереджені на вивченні причини такої динаміки цих епідеміологічних даних

УДК 616.37-002.1-02-092"2000/2016"
doi: 10.33149/vkp.2023.01.05

RU Тенденции заболеваемости и этиологии острого панкреатита с 2000 по 2016 годы: популяционное исследование

M. Horibe[1,2], B. Ravella[1], S. Chandra[1], A. Sharma[1], Y. Sato[3], S. S. Vege[1]
[1]Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA
[2]Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan
[3]Department of Preventive Medicine and Public Health, K School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan

Статья опубликована в журнале *Pancreatology*. 2022. Vol. 22, No 6. P. 828–829.

Ключевые слова: острый панкреатит, эпидемиология, этиология, снижение частоты билиарного панкреатита, повышение частоты идиопатического панкреатита

Несмотря на то, что количество госпитализаций по поводу острого панкреатита (ОП) в больницах США увеличивается, существует недостаток популяционных исследований, изучающих тенденцию заболеваемости ОП.
Целью исследования было изучить тенденции заболеваемости ОП и факторы риска с использованием базы данных Рочестерского эпидемиологического проекта (REP) за 2 десятилетия. В исследование были включены взрослые пациенты, госпитализированные с ОП в период с 2000 по 2016 гг. в округе Olmstead (от 131 017 до 159 121 жителя), и в каждом случае диагноз ОП был подтвержден в соответствии с пересмотренными классификационными критериями Атланты.
В период с 2000 по 2016 гг. выявлено 965 пациентов, отвечающих критериям ОП, большинство из них мужчины (48,5%) европеоидной расы (87,3%), средний возраст составлял 55,8±19,5 года. Общая заболеваемость ОП составила 0,40 (95% ДИ 0,38–0,43) на 1000 населения. Эта заболеваемость значительно увеличивалась ежегодно, и коэффициент заболеваемости в год составил 1,028 (95% ДИ 1,009–1,048) (p=0,004). Этиологические факторы включали билиарный (46,8%), алкогольный (14,0%), идиопатический (22,1%) ОП и другие причины (17,1%). Годовой анализ выявил устойчивое снижение частоты билиарного (вследствие желчнокаменной болезни) панкреатита (p=0,0015), в то время как частота идиопатического панкреатита повышалась (p=0,028). Заболеваемость алкогольным ОП и ОП другой этиологии оставалась стабильной (p=0,27 и p=0,44 соответственно). Удивительно, что с более широким использованием передовых диагностических методов можно было бы думать, что количество идиопатических причин уменьшилось, но результаты показали фактическое увеличение такой этиологии. Возможно, другие этиологические факторы, такие как непонятные инфекции, могут быть причиной ОП.

Учитывая возрастающую тенденцию заболеваемости ОП и изменение частоты обычных причин, практическое здравоохранение и исследовательские усилия должны быть сосредоточены на изучении причины такой динамики этих эпидемиологических данных.

EN

Trends in the incidence and etiology of acute pancreatitis from 2000 to 2016: a population-based study

M. Horibe[1,2], B. Ravella[1], S. Chandra[1], A. Sharma[1], Y. Sato[3], S. S. Vege[1]

[1]Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

[2]Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan

[3]Department of Preventive Medicine and Public Health, K School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan

Pancreatology. 2022. Vol. 22, No 6. P. 828–829.

Key words: acute pancreatitis, epidemiology, etiology, decrease in the incidence of biliary pancreatitis, increase in the incidence of idiopathic pancreatitis

Although acute pancreatitis (AP) hospitalizations are increasing in most US hospital-based studies, there is a dearth of population-based studies examining the incidence trend of AP.

The aim of this study was to examine the trends in AP incidence, and risk factors using the Rochester Epidemiology Project (REP) database over 2 decades. The study included adult patients hospitalized with AP between 2000 and 2016 in Olmsted County (131,017 to 159,121 resident), and each case verified to confirm AP diagnosis according to the revised Atlanta classification criteria

Between 2000 and 2016, 965 patients meeting the criteria for AP were identified, the majority were males (48.5% 468/965), Caucasians (87.3%, 843/965) with a mean age of 55.8±19.5 years. The overall incidence rate of AP between was 0.40 (95% CI 0.38–0.43) per 1000. This incidence significantly increased annually and the incidence rate ratio per year was 1.028 (95% CI 1.009–1.048) (p=0.004) Etiological factors included biliary (46.8%), alcoholic (14.0%), idiopathic (22.1%), and others (17.1%). The year-wise analysis revealed a steady decline in the frequency of gallstone pancreatitis overall (p=0.0015), while idiopathic pancreatitis increased (p=0.028). Alcoholic AP and AP due to other etiology remained stable. (p=0.27 and p=0.44, respectively). It is surprising that with increased use of advanced diagnostic techniques, one would think reduced number of idiopathic cause, but the results suggested actual increase in such etiology. It may be possible that AP of another etiology such as unexplained infections might be involved in pancreatitis.

Given the increased trend of AP, and change in the frequency of usual culprits, public health and research efforts should focus on exploring the drive behind these epidemiologic observations.

УДК 616.37-002.2+616.233-002.2]:616.839
doi: 10.33149/vkp.2023.01.06

Функціональний стан вегетативної нервової системи у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з хронічним бронхітом

Н. Б. Губергріц[1], Н. В. Бєляєва[1], Ю. І. Жданюк[2], І. А. Козинська[2]
[1]Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна
[2]Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, хронічний бронхіт, регуляторні індекси вегетативної нервової системи, аналіз варіабельності серцевого ритму, співвідношення активності симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи

Поширеність захворювань органів травлення в Україні зростає, що пов'язують із неякісним харчуванням, неправильним лікуванням при розвитку захворювання, а також із психологічними факторами, зниженням рівня життя сім'ї, наявністю супутньої патології [3]. Одне з перших місць за частотою серед захворювань органів травлення займає патологія підшлункової залози [2, 4, 6].

Панкреатити, зокрема хронічний панкреатит, за поширеністю, зростанням захворюваності, тимчасової непрацездатності та інвалідизації є важливою соціальною та економічною проблемою в сучасній медицині [5]. Проблема хронічного панкреатиту є дуже актуальною і в Україні. Останніми роками стали домінувати випадки захворювання з первинно-хронічним перебігом, частими загостреннями. Характерним є поєднання хронічного панкреатиту з іншими захворюваннями внутрішніх органів, зокрема із хронічним бронхітом [3].

Медико-соціальне значення хронічного панкреатиту визначається також його прогресуючим перебігом з неухильним наростанням функціональної недостатності підшлункової залози та формуванням трофологічної недостатності, больовим синдромом, що погано піддається лікуванню, необхідністю постійного дотримання дієти, тривалим, часто довічним прийомом ферментних препаратів [2].

У хворих на хронічний панкреатит істотно знижується якість життя, у 30% випадків розвиваються ранні ускладнення, а летальність досягає 5,1%. Доведено, що хронічний панкреатит — передракове захворювання. Двадцятирічний перебіг цієї патології підвищує ризик раку підшлункової залози в 5 разів [5].

Складність діагностики та лікування хронічного панкреатиту визначається насамперед недостатніми знаннями про патогенез цього захворювання. Вивчення окремих механізмів не приводить до оптимізації результатів терапії, ймовірно, через участь у розвитку панкреатиту одночасно цілої низки взаємопов'язаних ланок [5].

Деякі ланки патогенезу хронічного панкреатиту, особливо у поєднанні з іншою патологією, не вивчені. Зокрема, у літературі практично немає відомостей про роль вегетативної дисфункції у розвитку та прогресуванні хронічного панкреатиту.

Мета дослідження: оцінити регуляторні індекси вегетативної нервової системи при хронічному панкреатиті у поєднанні із хронічним бронхітом.

Матеріали та методи. Обстежено 60 хворих на хронічний панкреатит у стадії загострення у поєднанні з хронічним бронхітом у стадії нерізкого загострення. Серед хворих були 41 (68,3%) жінка та 19 (31,7%) чоловіків. Вік обстежених коливався від 21 до 64 років. Обстежено також 33 практично здорові особи (контрольна група), стать і вік яких були порівнянні зі статтю та віком хворих.

Функціональний стан вегетативної нервової системи оцінювали за допомогою аналізу варіабельності серцевого ритму [1]. Дослідження проводилося у два етапи. Електрокардіограму записували у II стандартному відведенні в умовах спокою та в активному ортостазі по 100 кардіоциклів (електрокардіограф ЕК1Т-07 «АКСІОН»). Отримані дані обробляли за допомогою комп'ютерної програми «Корвег». На підставі отриманих даних розраховували такі індекси:

- індекс напруження (ІН) регуляторних систем, що відбиває сумарну активність центральних механізмів регуляції, дозволяє оцінити ступінь зміщення вегетативного балансу у бік симпатичної регуляції, характеризує напруження компенсаторних механізмів, рівень функціонування центрального контура регуляції серцевого ритму;
- індекс вегетативної рівноваги (ІВР), який відображає співвідношення активності симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи;

- показник адекватності процесів регуляції (ПАПР), який відбиває адекватність активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи;
- вегетативний показник ритму (ВПР), який відбиває вегетативний баланс з погляду на оцінку активності автономного контура регуляції;
- коефіцієнт ортопроби (КО), який є відношенням 30-го інтервалу R–R до 15-го інтервалу R–R від початку вставання; цей коефіцієнт відображає стан парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи (чим КО нижчий, тим вища активність блукаючого нерва; КО називають також «коефіцієнтом витривалості») [1].

Результати. ІН був статистично значуще вищім ($p<0,01$) у групі хронічного панкреатиту у поєднанні з бронхітом у спокої, ніж у контролі, що вказувало на зміщення вегетативного балансу у бік симпатичної системи. ІН становив відповідно 159,20±6,21 та 127,21±5,91.

ІВР у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з бронхітом був вірогідно вищим у положенні лежачи ($p<0,001$), але істотно нижчим ($p<0,01$) у положенні стоячи, ніж у контролі. Так, у хворих із поєднаними захворюваннями ІВР у положенні лежачи становив 273,12±7,35, а в контрольній групі — 216,88±9,46; ІВР в ортостазі становив відповідно 232,76±9,12 та 272,72±8,41. Ці дані вказують на посилення симпатичної регуляції при хронічному панкреатиті у поєднанні з бронхітом у спокої та ослаблення її в ортостазі.

Наступний індекс — ПАПР був статистично значуще нижчим у групі хворих у положенні стоячи ($p<0,05$), що говорить про деяку надмірну централізацію управління ритмом серця при поєднаних захворюваннях. ПАПР у хворих в ортостазі становив 43,62±1,21, а у здорових — 47,02±1,03.

ВПР статистично значуще не відрізнявся у контролі та групі хронічного панкреатиту у поєднанні з бронхітом, що вказує на нормалізацію парасимпатики у групі хворих при навантаженні.

КО був вірогідно нижчим при хронічному панкреатиті у поєднанні з бронхітом ($p<0,05$), що вказує на посилення впливу парасимпатичної нервової системи. Зокрема, КО у хворих — 1,64±0,04, а у контрольній групі — 1,81±0,07.

Висновки. У хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з хронічним бронхітом має місце дисбаланс симпатичної та парасимпатичної ланок вегетативної нервової системи, який залежить від того, у якому положенні знаходиться пацієнт (лежачи або стоячи).

Перспективи дослідження полягають у вивченні залежності між вегетативними розладами та клінічними проявами поєднаної патології, а також у розробці медикаментозної корекції вегетативного дисбалансу.

Література:

1. Баевский Р. М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. Москва: Медицина, 1979. 289 с.
2. Губергриц Н. Б., Лукашевич Г. М., Клочков А. Е., Можина Т. Л., Бородий К. Н., Беляева Н. В. Панкреатология: трудные больные. Киев: Редбиз, 2021. 400 с.
3. Христич Т. М., Телекі Я. М., Гонцарюк Д. О., Оліник О. Ю., Жигульова Е. О. Хронічний панкреатит: клініко-патогенетичні особливості розвитку поєднання деяких захворювань та методи медикаментозної корекції. Чернівці, 2021. 584 с.
4. Adams D. B., Cotton P. B., Zyromski N. J., Windsor J. A. (eds.). Pancreatitis: medical and surgical management. Chichester: Wiley Blackwell, 2017. 336 p.
5. Beger H. G., Buchler M., Kozarek R. (eds.). The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery. Oxford: Willey Blackwell, 2018. 1173 p.
6. Gardner T. B., Smith K. D. Pancreatology: a clinical casebook. Cham (Switzerland): Springer International Publishing AG, 2017. 193 p.

УДК 616.37-002.2+616.233-002.2]:616.839
doi: 10.33149/vkp.2023.01.06

UA Функціональний стан вегетативної нервової системи у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з хронічним бронхітом

Н. Б. Губергріц[1], Н. В. Бєляєва[1], Ю. І. Жданюк[2], І. А. Козинська[2]

[1]Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна
[2]Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, хронічний бронхіт, регуляторні індекси вегетативної нервової системи, аналіз варіабельності серцевого ритму, співвідношення активності симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи

Обстежено 60 хворих на хронічний панкреатит у стадії загострення у поєднанні з хронічним бронхітом у стадії нерізкого загострення. Обстежено також 33 практично здорових особи (контрольна група).

Функціональний стан вегетативної нервової системи оцінювали за допомогою аналізу варіабельності серцевого ритму.

Дослідження проводилося у два етапи. Електрокардіограму записували у II стандартному відведенні в умовах спокою та активному ортостазі по 100 кардіоциклів. Отримані дані обробляли за допомогою комп'ютерної програми «Корвег». На підставі отриманих даних розраховували такі індекси: індекс напруги (ІН) регуляторних систем, який відображає сумарну активність центральних механізмів регуляції, дозволяє оцінити ступінь зміщення вегетативного балансу у бік симпатичної регуляції, характеризує напругу компенсаторних механізмів, рівень функціонування центрального контуру регуляції серцевого ритму; індекс вегетативної

рівноваги (ІВР), який відображає співвідношення активності симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи; показник адекватності процесів регулювання (ПАПР), який відображає адекватність активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи; вегетативний показник ритму (ВПР), який відображає вегетативний баланс з погляду на оцінку активності автономного контуру регуляції; коефіцієнт ортопроби (КО), який є відношенням 30-го інтервалу R–R до 15-го інтервалу R–R від початку вставання — цей коефіцієнт відображає стан парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи.

ІН був статистично значимо вищим у групі хронічного панкреатиту у поєднанні з бронхітом у спокої, ніж у контролі, що вказувало на зміщення вегетативного балансу у бік симпатичної системи.

ІВР у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з бронхітом був достовірно вищим у положенні лежачи, але істотно нижчим у положенні стоячи, ніж у контролі.

ПАПР був статистично значимо нижчим у групі хворих у положенні стоячи, що свідчить про деяку надмірну централізацію управління ритмом серця при поєднаних захворюваннях.

ВПР статистично значимо не розрізнявся у контролі та групі хронічного панкреатиту у поєднанні з бронхітом, що вказує на нормалізацію парасимпатики у групі хворих при навантаженні.

КО був достовірно нижчим при хронічному панкреатиті у поєднанні з бронхітом, що вказує на посилення впливу парасимпатичної нервової системи.

Таким чином, у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з хронічним бронхітом має місце дисбаланс симпатичної та парасимпатичної ланок вегетативної нервової системи, який залежить від того, в якому положенні знаходиться пацієнт (лежачи або стоячи).

УДК 616.37-002.2+616.233-002.2]:616.839
doi: 10.33149/vkp.2023.01.06

RU Функциональное состояние вегетативной нервной системы у больных хроническим панкреатитом в сочетании с хроническим бронхитом

Н. Б. Губергриц[1], Н. В. Беляева[1], Ю. И. Жданюк[2], И. А. Козинская[2]
[1]Многопрофильная клиника «Инто Сана», Одесса, Украина
[2]Донецкий национальный медицинский университет, Лиман, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, хронический бронхит, регуляторные индексы вегетативной нервной системы, анализ вариабельности сердечного ритма, соотношение активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы

Обследованы 60 больных хроническим панкреатитом в стадии обострения в сочетании с хроническим бронхитом в стадии нерезкого обострения. Обследованы также 33 практически здоровых индивидуума (контрольная группа).

Функциональное состояние вегетативной нервной системы оценивали с помощью анализа вариабельности сердечного ритма.

Исследование проводилось в два этапа. Электрокардиограмму записывали во II стандартном отведении в условиях покоя и активном ортостазе по 100 кардиоциклов. Полученные данные обрабатывались с помощью компьютерной программы «Корвег». На основании полученных данных рассчитывали следующие индексы: индекс напряжения (ИН) регуляторных систем, который отражает суммарную активность центральных механизмов регуляции, позволяет оценить степень смещения вегетативного баланса в сторону симпатической регуляции, характеризует напряжение компенсаторных механизмов, уровень функционирования центрального контура регуляции сердечного ритма; индекс вегетативного равновесия (ИВР), который отражает соотношение активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы; показатель адекватности процессов регуляции (ПАПР), который отражает адекватность активности симпатического отдела вегетативной нервной системы; вегетативный показатель ритма (ВПР), который отражает вегетативный баланс с точки зрения оценки активности автономного контура регуляции; коэффициент ортопробы (КО), который представляет собой отношение 30-го интервала R–R к 15-му интервалу R–R от начала вставания — этот коэффициент отражает состояние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

ИН был статистически значимо выше в группе хронического панкреатита в сочетании с бронхитом в покое, чем в контроле, что указывало на смещение вегетативного баланса в сторону симпатической системы.

ИВР у больных хроническим панкреатитом в сочетании с бронхитом был достоверно выше в положении лежа, но существенно ниже в положении стоя, чем в контроле.

ПАПР был статистически значимо ниже в группе больных в положении стоя, что говорит о некоторой избыточной централизации управления ритмом сердца при сочетанных заболеваниях.

ВПР статистически значимо не различался в контроле и группе хронического панкреатита в сочетании с бронхитом, что указывает на нормализацию парасимпатики в группе больных при нагрузке.

КО был достоверно ниже при хроническом панкреатите в сочетании с бронхитом, что указывает на усиление влияния парасимпатической нервной системы.

Таким образом, у больных хроническим панкреатитом в сочетании с хроническим бронхитом имеет место дисбаланс симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы, который зависит от того, в каком положении находится пациент (лежа или стоя).

EN Functional state of the autonomic nervous system in patients with chronic pancreatitis combined with chronic bronchitis

N. B. Gubergrits[1], N. V. Byelyayeva[1], Yu. I. Zhdanyuk[2], I. A. Kozynska[2]
[1]"Into Sana" Multifield Clinic, Odessa, Ukraine
[2]Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, chronic bronchitis, regulatory indices of the autonomic nervous system, analysis of heart rate variability, ratio of activity of the sympathetic and parasympathetic divisions of the autonomic nervous system

60 patients with chronic pancreatitis (acute exacerbation) combined with chronic bronchitis (mild exacerbation) were examined. 33 almost healthy patients (the control group) were also examined.
The functional state of the autonomic nervous system was assessed using an analysis of heart rate variability.
The study was carried out in two stages. The electrocardiogram was recorded in standard lead II at rest and in active orthostasis for 100 cardiocycles. The obtained data were processed using the Korveg computer program. Based on the data obtained, the following indices were calculated: the regulatory system stress index (SI), which reflects the total activity of the central regulatory mechanisms, allows us to assess the degree of shift of the autonomic balance towards sympathetic regulation, characterizes the stress of compensatory mechanisms, and the level of functioning of the central circuit of heart rate regulation; vegetative balance index (VBI), which reflects the ratio of the activity of the sympathetic and parasympathetic divisions of the autonomic nervous system; an indicator of the adequacy of regulation processes (IARP), which reflects the adequacy of the activity of the sympathetic division of the autonomic nervous system; vegetative rhythm index (VRI), which reflects the vegetative balance in terms of assessing the activity of the autonomic regulation circuit; orthoprobe ratio (OR), which is the ratio of the 30th R–R interval to the 15th R–R interval after standing up, this coefficient reflects the state of the parasympathetic division of the autonomic nervous system.
SI was statistically significantly higher in the group of chronic pancreatitis combined with bronchitis at rest than in controls, indicating a shift in the autonomic balance towards the sympathetic system.
VBI in patients with chronic pancreatitis combined with bronchitis was significantly higher in the lying position, but significantly lower in the standing position than in the control group.
IARP was statistically significantly lower in the group of patients in the standing position, which indicates some excessive centralization of heart rate control in comorbidities.
VRI did not differ statistically significantly in the control group and in the group of chronic pancreatitis combined with bronchitis, which indicates the normalization of parasympathetics in the group of patients during exercise.
OR was significantly lower in chronic pancreatitis combined with bronchitis, which indicates an increase in the effect of the parasympathetic nervous system.
Thus, there is an imbalance in the sympathetic and parasympathetic divisions of the autonomic nervous system in patients with chronic pancreatitis combined with chronic bronchitis, which depends on the position of the patient (lying or standing).

УДК 616.37-002:616-022.7-036.12
doi: 10.33149/vkp.2023.01.07

Клінічні особливості хронічного панкреатиту у хворих, інфікованих Helicobacter pylori

К. Ю. Ліневська
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, клініка, абдомінальний біль, диспепсія, *Helicobacter pylori*

Етіологія та патогенез хронічного панкреатиту (ХП) до кінця не з'ясовані. Відомо, що захворювання нерідко розвивається вторинно у хворих на хронічний гастродуоденіт, виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки [1–4]. У зв'язку з цим важливо з'ясувати, із чим пов'язане виникнення ХП при захворюваннях гастродуоденальної зони. Патогенез такого вторинного панкреатиту пов'язують з гіперсекрецією хлористоводневої кислоти, набряком ділянки великого дуоденального сосочка, дискінезією сфінктера Одді, утрудненням відтоку панкреатичного секрету при рубцево-виразковій деформації дванадцятипалої кишки тощо [1–4]. Водночас доведено, що вакуолізуючий токсин *Helicobacter pylori* (Hp) має панкреотоксичну дію, спотворює панкреатичну секрецію [5, 6].

Мета роботи: з'ясувати частоту інфікування Hp хворих на ХП, а також проаналізувати клінічні особливості ХП у інфікованих Hp хворих.

Матеріали та методи. Обстежено 96 хворих на ХП, зокрема 58 (60,4%) жінок та 38 (39,6%) чоловіків віком від 16 до 75 років. Крім хворих на ХП, обстежено 30 хворих на хронічний гастрит, дуоденіт, виразкову хворобу шлунка або дванадцятипалої кишки без клінічних, біохімічних, сонографічних ознак захворювання підшлункової залози (ПЗ) — група порівняння. Серед хворих групи порівняння було 18 (60,0%) жінок та 12 (40,0%) чоловіків віком від 16 до 73 років. Хворі на ХП та хворі групи порівняння були подібні за статтю та віком. Контрольну групу становили 30 здорових осіб віком від 17 до 62 років (17 чоловіків та 13 жінок). В усіх хворих з'ясовували скарги, анамнез, проводили об'єктивне дослідження. Крім того, діагноз ХП підтверджували ретельним вивченням зовнішньо- та внутрішньосекреторної функції ПЗ беззондовими (зокрема проводили фекальний еластазний тест) та зондовими методами. Структурні зміни ПЗ, що підтверджують наявність панкреатиту, виявляли за допомогою ультразвукової діагностики, комп'ютерної томографії. Усім хворим та здоровим особам проводили фіброгастродуоденоскопію. Наявність Hp-інфекції визначали двома методами: виконували CLO-тест та проводили гістологічне дослідження біоптатів слизової оболонки, отриманих при виконанні верхньої ендоскопії.

Залежно від виявлення Hp-інфекції хворі на ХП були поділені на дві групи: 83 (86,5%) хворі на ХП, інфіковані Hp (1-ша група), та 13 (13,5%) хворих на ХП, у яких Hp не був виявлений жодним із методів, що застосовувалися (2-га група).

Інтенсивність болю та інших суб'єктивних проявів ХП оцінювалася за напівкількісною шкалою:

0 балів — прояви відсутні;
1 бал — прояви мінімальні;
2 бали — прояви помірні;
3 бали — прояви виражені або дуже виражені.

З урахуванням цієї шкали обчислювали середні ступені тяжкості (ССТ) різних клінічних проявів.

$$ССТ = \frac{a + 2b + 3c}{a + b + c + d},$$

де ССТ — середній ступінь тяжкості клінічних проявів;

a — кількість хворих із вираженістю ознаки в 1 бал;
b — кількість хворих із вираженістю ознаки в 2 бали;
c — кількість хворих із вираженістю ознаки в 3 бали;
d — кількість хворих з відсутністю ознаки.

Результати. Інфікування Hp виявлено у 83 (86,5%) хворих на ХП, у 23 (76,7%) пацієнтів групи порівняння та у 20 (66,7%) здорових осіб. Отже при ХП інфікування Hp спостерігалося частіше, ніж у групі порівняння. При оцінці цих даних слід мати на увазі, що практично у всіх хворих на ХП діагностовано запальні або ерозивно-виразкові зміни в слизовій оболонці гастродуоденальної зони. Тому частота виявлення Hp-інфекції при ХП є насправді показником такої при поєднаних захворюваннях. Усе ж Hp у хворих на ХП зустрічається на 9,8% частіше, ніж в обстежених хворих групи порівняння. Ймовірно, це пов'язано саме із ХП. У 60 (62,5%) хворих на ХП Hp виявлено обома методами, що застосовувалися, у 23 (24,0%) — лише одним методом, причому частіше за допомогою CLO-тесту (21 хворий).

Висока та помірна інфікованість Hp виявлена у 45 (46,9%), слабка — у 38 (39,6%) хворих на ХП. Збіг ступеня обсіменіння Hp за результатами обох методів спостерігався у 25 хворих (30,1% від усіх випадків інфікування Hp), різниця в 1 бал — у 28 (33,8%), у 2 бали — у 7 (8,4%) хворих на ХП. Тобто обидва тести надають результати, що абсолютно збігаються, лише у 30,1% випадків ХП. Тому використання двох методів діагностики Hp-інфекції паралельно виправдане, оскільки кожен з них має свої переваги та недоліки [5].

Болі у животі турбували всіх обстежених хворих на ХП. Зазвичай це були болі в лівому підребер'ї — у 85 (88,5%) хворих, рідше — в епігастрії — у 43 (44,8%) хворих, у правій половині епігастрія та у правому підребер'ї — у 20 (20,8%) хворих. Іррадіація болю у ліву половину попереку, на кшталт лівого напівпояса, спостерігалася у 66 (68,8%) хворих, на кшталт повного пояса — у 24 (25,0%) хворих, у ліву ключицю — у 8 (8,3%) хворих, у передсердну ділянку — у 9 (9,4%) хворих, під ліву лопатку — у 5 (5,2%) хворих, у лівий нижньощелепний суглоб або в ліву половину нижньої щелепи — у 3 (3,1%) хворих.

У хворих на ХП, інфікованих Hp, частіше відзначалися болі в епігастрії, його правій половині та правому підребер'ї — у 59 (71,1%) пацієнтів, тоді як серед хворих, не інфікованих Hp, така локалізація болю мала місце лише у 30,8% випадків (4 хворі). Крім того, у хворих 1-ї групи частіше виявлялася іррадіація за типом повного поясу — у 26,5% випадків (22 хворі), а у хворих 2-ї групи — у 15,4% випадків (2 хворі).

Болі були постійними у 51 (53,1%) хворого, причому у всіх цих хворих вони посилювалися через 20–40 хвилин після їди. Частота постійних болів була подібною в інфікованих та неінфікованих Hp хворих на ХП (відповідно 44 пацієнти — 53,0% та 7 пацієнтів — 53,8%). У 34 осіб із хворих, які мали постійні болі, вони посилювалися також натщесерце, через 1–1,5–2 години після прийому їжі та/або вночі, що становить 35,4% від усіх обстежених хворих на ХП та 66,7% від кількості пацієнтів, які мали постійні болі. Серед хворих на ХП, інфікованих Hp, постійні болі з посиленням натще зустрічалися частіше — у 37,4% випадків (31 пацієнт), ніж серед хворих 2-ї групи — у 23,1% випадків (3 пацієнти). Періодичні болі спостерігалися у 45 (46,9%) хворих на ХП, причому у всіх цих пацієнтів мала місце поява болю після їди. Ці хворі з однаковою частотою визначалися у 1-й групі — 39 пацієнтів (47,0%) та у 2-й групі — 6 пацієнтів (46,2%).

У всіх обстежених хворих на ХП болі посилювалися після прийому жирної, копченої, гострої їжі, алкоголю. 38 (39,6%) хворих відзначали посилення болю після з'їдання солодкого, печеного. Відмінностей у цьому плані серед хворих двох груп не виявлено.

При аналізі інтенсивності болів виявилося, що серед хворих, інфікованих Hp, вони були вираженими або дуже вираженими у 46 (55,4%) хворих, помірними — у 24 (28,9%) хворих та мінімальними — у 13 (15,7%)) хворих. ССТ больового синдрому становив 2,40. У хворих, які не інфіковані Hp, відповідні дані були такими: 3 хворі (23,1%), 6 хворих (46,2%), 4 хворі (30,7%), ССТ — 1,92. Тобто вираженість болю у хворих на ХП, інфікованих Hp, є вищою, ніж у хворих 2-ї групи.

Деякі відмінності у хворих двох груп виявлено щодо засобів, які хворі застосовували для зменшення або усунення болю. Так, 32 хворі 1-ї групи (38,6%) вважали ефективнішими антисекреторні препарати (блокатори протонової помпи), а спазмолітики полегшували біль лише у 18,1% випадків (15 хворих). Серед хворих 2-ї групи антисекреторні засоби для зменшення болю вважали ефективними 3 пацієнти (23,1%), а спазмолітики — 8 пацієнтів (61,5%). У хворих 2-ї групи голод протягом 1–2 діб викликав полегшення у 61,5% випадків (8 пацієнтів), а у хворих 1-ї групи — у 41,0% (34 пацієнти). Частота застосування інших засобів (прокінетики, піногасники, антациди, холод) для усунення болю не відрізнялася у двох групах хворих.

Диспептичні явища турбували всіх хворих на ХП. Вони були представлені нудотою у 39 (40,6%) хворих, блюванням у 15 (15,6%) хворих, печією у 46 (47,9%) хворих, відрижкою у 62 (64,6%) хворих, здуттям і бурчанням у животі — у 41 (42,7%) хворого. Послаблення випорожнень відзначали 38 (39,6%) хворих, запори — 28 (29,2%) хворих, чергування запорів та діареї — 18 (18,7%) хворих. Випорожнення були нормальними у 12 (12,5%) хворих.

У цілому частота диспептичних явищ не розрізнялася у двох групах хворих. Однак їх ССТ у 1-й групі становив 2,14, а у 2-й групі — 1,68.

Явища, пов'язані із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ, виражалися у схудненні у 42 (43,8%) хворих, наявності гіповітамінозу у 18 (18,8%) хворих, у вказівці на панкреатичні випорожнення, лієнтерею у 15 (15,6%) хворих. Вираженість цих змін була оцінена в 1 бал у 18 хворих (21,7%) 1-ї та у 2 хворих (15,4%) 2-ї групи, у 2 бали — у 14 хворих (16,7%) 1-ї та у 1 хворого (7,7%) 2-ї групи, у 3 бали — у 6 хворих (7,2%) 1-ї та у 1 хворого (7,7%) 2-ї групи. Тобто скарги, пов'язані зі зниженням екзокринної функції ПЗ, мали місце у 38 хворих (45,8%), інфікованих Hp, та у 4 хворих (30,8%), не інфікованих Hp. ССТ цих проявів у 1-й групі становив 0,77, а у 2-й групі — 0,54.

Клінічні прояви ендокринної недостатності ПЗ (спрага, поліурія, сухість шкіри) мали місце у 8 хворих на ХП, 7 з яких були інфіковані Hp, а 1 — не інфікований. Тобто серед хворих 1-ї групи частота клінічних проявів інкреторної недостатності ПЗ становила 9,6%, а серед хворих 2-ї групи — 7,7%.

При огляді дефіцит маси тіла був у 26 (27,1%) хворих, а її надлишок — у 15 (15,6%) хворих. Об'єктивні ознаки гіповітамінозів (глосит, тріщини у кутах рота) виявлялися у 18 (18,8%) хворих. Язик був обкладений білуватим або сіруватим нальотом у 78 (81,3%) хворих, відбитки зубів по краях язика визначалися у 69 (71,9%) хворих. Субіктеричність склер, шкіри мала місце у 24 (25,0%), симптом Гюльзова — у 5 (5,2%), симптом Холстеда — у 1 (1,1%), симптом Тужиліна — у 6 (6,3%) хворих. Відмінностей частоти цих симптомів у двох групах хворих не було.

При поверхневій пальпації у 32 (33,3%) хворих була болючість у проєкції ПЗ. При глибокій пальпації ця болючість визначалася у всіх хворих. Болючість по ходу всієї ПЗ мала місце у 35 (36,5%) хворих, переважно в проєкції головки ПЗ (у зоні Шоффара) — у 31 (32,3%) хворого, переважно в проєкції тіла та хвоста ПЗ (у зоні Губергріца — Скульського) — у 30 (31,2%) хворих. При аналізі частоти пальпаторної болючості виявилося, що у хворих, інфікованих Hp, дещо частіше, ніж у решти хворих, виявляється болючість у зоні Шоффара — у 28 (33,7%) пацієнтів. У 2-й групі цей показник становив 23,1% (3 пацієнти). Можливо, це пов'язано з близьким розташуванням і навіть частковим накладенням одна на одну зони Шоффара і пілородуоденальної зони. У 9 хворих (9,4%) вдалося промацати різко болючу ПЗ у вигляді поперечного тяжа. У 20 хворих (20,8%) при пальпації у проєкції ПЗ болючість іррадіювала у ліву половину попереку. Крім того, у 18 (18,7%) хворих відзначалася болючість у точці Дежардена, у 15 (15,6%) хворих — у точці Мейо — Робсона. Позитивні симптоми Воскресенського, Чухрієнка, Георгієвського — Мюссі зліва мали місце відповідно у 2 (2,1%), 4 (4,2%) та 8 (8,3%) хворих на ХП. Частота цих симптомів не відрізнялася в обох групах.

Висновки

У хворих на ХП інфікованість Hp вища, ніж у хворих на кислотозалежні захворювання гастродуоденальної зони. Ця інфікованість становить 86,5%.

Для хворих на ХП, інфікованих Hp, більше, ніж для неінфікованих хворих, характерні болі в епігастрії, у його правій половині та правому підребер'ї. В інфікованих Hp хворих частіше виявляється іррадіація болю на кшталт повного пояса. Для цих хворих типові постійні болі з посиленням не тільки після, але й до їди. Інтенсивність болю у хворих на ХП, інфікованих Hp, є вищою, ніж у неінфікованих хворих. При інфікуванні Hp панкреатичні болі більш виражено усуваються антисекреторними препаратами і менш виражено — спазмолітиками та голодом. У хворих, не інфікованих Hp, переважає усунення болю голодом і спазмолітичними препаратами.

Вираженість диспептичних явищ, симптомів, пов'язаних з функціональною недостатністю ПЗ, у хворих на ХП, інфікованих Hp, більша, ніж у неінфікованих хворих.

У інфікованих Hp хворих на ХП частіше, ніж в інших хворих, визначається болючість у зоні Шоффара.

Література:

1. Василенко В. Х., Гребенёв А. Л., Шептулин А. А. Язвенная болезнь. Москва: Медицина, 1987. 288 с.
2. Губергриц Н. Б., Лукашевич Г. М., Клочков А. Е., Можина Т. Л., Бородий К. Н., Беляева Н. В. Панкреатология: трудные больные. Киев: ООО «РедБиз Лаборатория Медицинского Бизнеса», 2021. 400 с.
3. Циммерман Я. С. Гастроэнтерология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 816 с.
4. Beger H. G., Buchler M., Kozarek R. (editors). The pancreas: An integrated textbook of basic science, medicine and surgery. Oxford: Willey Blackwell, 2018. 1173 p.
5. Bilski J., Javorek J., Cieszkowski M. Exocrine pancreatic response to ammonia in vivo and in vitro. *First Combined Meeting of the European Pancreatic Club and the International Association of Pancreatology*. Mannheim (Germany), 1996. P. 7.
6. Hori Y., Takeyama Y., Shinkai M. Inhibitory effect of vacuolating toxin of Helicobacter pylori on enzyme secretion from rat pancreatic acini. *Pancreas*. 1999. Vol. 18, No 3. P. 324–327.

УДК 616.37-002:616-022.7-036.12
doi: 10.33149/vkp.2023.01.07

UA Клінічні особливості хронічного панкреатиту у хворих, інфікованих Helicobacter pylori

К. Ю. Ліневська
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, клініка, абдомінальний біль, диспепсія, *Helicobacter pylori*

У статті проаналізовано інфікованість *Helicobacter pylori* (Hp) хворих на хронічний панкреатит (ХП). Проведено порівняльну оцінку клінічних проявів захворювання у хворих, інфікованих Hp, та у неінфікованих пацієнтів. Виявлено особливості больового, диспептичного синдромів, даних пальпації.

Обстежено 96 хворих на ХП, зокрема 58 (60,4%) жінок та 38 (39,6%) чоловіків віком від 16 до 75 років. Крім хворих на ХП, обстежено 30 хворих на хронічний гастрит, дуоденіт, виразкову хворобу шлунку або дванадцятипалої кишки без клінічних, біохімічних, сонографічних ознак захворювання підшлункової залози — група порівняння. Контрольну групу склали 30 здорових осіб.

У хворих на ХП інфікованість Hp вища, ніж у хворих на кислотозалежні захворювання гастродуоденальної зони. Ця інфікованість становить 86,5%.

Для хворих на ХП, інфікованих Hp, більше, ніж для неінфікованих хворих, характерні болі в епігастрії, у його правій половині та правому підребер'ї. У інфікованих Hp хворих частіше виявляється іррадіація болю на кшталт повного поясу. Для цих хворих типові постійні болі з посиленням як після, так і до їди. Інтенсивність болю у хворих на ХП, інфікованих Hp, вища, ніж у неінфікованих хворих. При інфікуванні Hp панкреатичні болі краще усуваються антисекреторними препаратами і гірше — спазмолітиками та голодом. У хворих, не інфікованих Hp, біль усувають переважно голодом і спазмолітичними препаратами.

Вираженість диспептичних явищ, симптомів, пов'язаних з функціональною недостатністю підшлункової залози, у хворих на ХП, інфікованих Hp, більша, ніж у неінфікованих хворих.

Доведено, що у інфікованих хворих більшою мірою виражені клінічні прояви функціональної недостатності підшлункової залози.

УДК 616.37-002:616-022.7-036.12
doi: 10.33149/vkp.2023.01.07

RU Клинические особенности хронического панкреатита у больных, инфицированных Helicobacter pylori

К. Ю. Линевская
Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, клиника, абдоминальная боль, диспепсия, *Helicobacter pylori*

В статье проанализирована инфицированность *Helicobacter pylori* (Hp) больных хроническим панкреатитом (ХП). Проведена сравнительная оценка клинических проявлений заболевания у больных, инфицированных Hp, и у неинфицированных пациентов. Выделены особенности болевого, диспептического синдромов, данных пальпации.
Обследованы 96 больных ХП, в том числе 58 (60,4%) женщин и 38 (39,6%) мужчин в возрасте от 16 до 75 лет. Кроме больных ХП, обследованы 30 больных хроническим гастритом, дуоденитом, язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки без клинических, биохимических, сонографических признаков заболевания поджелудочной железы — группа сравнения. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц.
У больных ХП инфицированность Hp выше, чем у больных кислотозависимыми заболеваниями гастродуоденальной зоны. Эта инфицированность составляет 86,5%.
Для больных ХП, инфицированных Hp, больше, чем для неинфицированных больных, характерны боли в эпигастрии, его правой половине и правом подреберье. У инфицированных Hp больных чаще выявляется иррадиация боли по типу полного пояса. Для этих больных типичны постоянные боли с усилением не только после, но и до еды. Интенсивность болей у больных ХП, инфицированных Hp, выше, чем у неинфицированных больных. При инфицировании Hp панкреатические боли более отчётливо купируются антисекреторными препаратами и менее отчётливо — спазмолитиками и голодом. У больных, не инфицированных Hp, купирование боли предпочтительно голодом и спазмолитическими препаратами.
Выраженность диспептических явлений, симптомов, связанных с функциональной недостаточностью ПЖ, у больных ХП, инфицированных Hp, больше, чем у неинфицированных больных.
Доказано, что у инфицированных больных в большей степени выражены клинические проявления функциональной недостаточности поджелудочной железы.

EN Clinical features of chronic pancreatitis in Helicobacter pylori-infected patients

K. Yu. Linevska
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, clinical picture, abdominal pain, dyspepsia, *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori infection (Hp) in patients with chronic pancreatitis (CP) is analyzed in this article. A comparative assessment of the clinical manifestations of the disease in Hp-infected and non-infected patients is carried out. Peculiarities of pain, dyspeptic syndromes, and palpation data are revealed.
96 patients with CP were examined, including 58 (60.4%) women and 38 (39.6%) men from 16 to 75. In addition to patients with CP, 30 patients with chronic gastritis, duodenitis, gastric ulcer, or duodenal ulcer without clinical, biochemical, or sonographic signs of pancreatic disease were examined (as a comparison group). The control group consisted of 30 healthy individuals.
In patients with CP, the Hp infection rate is higher than in patients with acid-related disorders of the gastroduodenal zone. It is equal to 86.5%.
Pain in the epigastrium, in its right half, and in the right hypochondrium is more typical for CP patients infected with Hp than for non-infected patients. Full belt pain irradiation is more frequent in Hp-infected patients. Constant, intense pain occurs in these patients both before and after meals. The intensity of pain in CP patients infected with Hp is higher than in non-infected patients. In the case of Hp infection, pancreatic pain is more clearly stopped by antisecretory drugs and less clearly by antispasmodics and hunger. In non-infected patients, pain relief is preferably achieved through hunger and antispasmodic drugs.
The severity of dyspeptic manifestations, symptoms associated with functional pancreatic insufficiency, is higher in CP patients infected with Hp than in non-infected patients. It is proven that the clinical manifestations of functional pancreatic insufficiency are more severe in infected patients.

УДК 616.37-002-036.11
doi: 10.33149/vkp.2023.01.08

Клінічна оцінка ефективності прокальцитоніну в діагностиці гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту

О. В. Ротар[1], І. В. Хомяк[2], Б. В. Петрюк[1], А. І. Хомяк[2], С. І. Райляну[1], С. Барбу[3]
[1]Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна
[2]Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова, Київ, Україна
[3]Університет медицини та фармації Юліу Хаціегану, Клуж-Напока, Румунія

Ключові слова: гострий некротичний панкреатит, гнійно-септичні ускладнення, сепсис, органна недостатність, прокальцитонін

Вступ

Гострий панкреатит є одним із найважчих і найнебезпечніших захворювань органів черевної порожнини [9]. Незважаючи на прогрес, досягнутий за останні десятиліття в консервативному та хірургічному лікуванні, летальність при гострому некротичному панкреатиті (ГНП) залишається високою і становить 5–36% [2]. Високий рівень летальності є наслідком розвитку гнійно-септичних ускладнень, які в більшості випадків характеризуються пізньою діагностикою, що має принципове значення при виборі тактики лікування. Водночас, загальновизнані клініко-лабораторні критерії, що використовуються для своєчасної діагностики гнійно-септичних ускладнень за іншої хірургічної патології, такі як показники синдрому системної запальної відповіді (СЗВВ) та лейкоцитоз, мають низьку специфічність при ГНП, що значно ускладнює раннє встановлення діагнозу інфікованого панкреонекрозу [3, 10]. Останніми роками для проведення диференціальної діагностики між ССЗВ та сепсисом використовують різні серологічні маркери запалення, зокрема прокальцитонін (ПКТ) [6–8].

Метою дослідження було оцінити ефективність ПКТ для ранньої діагностики гнійно-септичних ускладнень ГНП.

Матеріал і методи

Обстежено 151 хворого на ГНП, що лікувалися у лікарні швидкої медичної допомоги м. Чернівці, віком від 19 до 76 років (середній вік 48±3 роки). Жінок було 45, чоловіків — 106. ГНП діагностували на основі анамнезу, клінічної картини, даних лабораторних (амілаза крові і діастаза сечі) та інструментальних (ультразвукове дослідження та контрастно підсилена комп'ютерна томографія) методів дослідження. Ступінь тяжкості ГНП оцінювали за шкалою APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II). Для визначення органної недостатності оцінювали функції дихальної, серцево-судинної систем і нирок за модифікованою шкалою Marshall [1], неврологічну недостатність за шкалою ком Глазго. Діагностику кишкової дисфункції проводили за клінічними та рентгенологічними ознаками і концентрацією цитруліну в плазмі крові [4]. Критеріями відбору хворих були наявність 2 і більше ознак ССЗВ, транзиторна та/або постійна органна недостатність (ОН), тривалість захворювання не більше 72 годин [5]. При госпіталізації обстежені пацієнти були розподілені на три групи залежно від тяжкості стану за бальною шкалою APACHE II: I група (n=36) — від 0 до 10 балів, II група (n=18) — від 11 до 20 балів і III група (n=16) — більше 21 бала. Контрольною групою були практично здорові особи (n=10). Концентрацію ПКТ визначали в плазмі крові імуноферментним методом за допомогою наборів «Вектор-Бест». Забір крові на дослідження проводили при госпіталізації та при клінічній підозрі на розвиток гнійно-септичних ускладнень. Статистичний аналіз проводили з використанням критерію t Ст'юдента для оцінки безперервних величин та критерію U Мана — Уітні — Вілкоксона для категорованих показників. Для прогнозування тяжкості стану пацієнтів, інфекційних ускладнень та летальності у хворих на ГНП використовували ROC-аналіз з розрахунком площі, обмеженою ROC-кривою (AUC).

Результати та їх обговорення

Відповідно до рекомендацій робочої групи з класифікації гострого панкреатиту (Atlanta, 2012), тяжкість стану у 101 пацієнта з транзиторною ОН була оцінена як помірна, а у 50 пацієнтів з постійною ОН — як важка. Необхідність інтервенційного лікування виникла у 74 пацієнтів із гострими некротичними скупченнями в терміни до 4-го тижня від початку захворювання, позитивний бактеріальний ріст

спостерігався у 41 (55,4%) пацієнта. У післяопераційному періоді нові випадки ОН було діагностовано у 12 (16,2%) пацієнтів, у 16 (21,6%) випадках виникла множинна ОН. Вторинне інфікування некротичних скупчень виявлено у 43 (58,1%) оперованих пацієнтів; у 10 (13,5%) випадках виявлено ознаки генералізації та розвитку сепсису. Після 4-го тижня від початку захворювання інтервенційне лікування було застосовано у 41 (53,2%) пацієнта із відмежованим панкреонекрозом. Вторинне інфікування некротичних скупчень виявлено у 6 (14,6%) спостереженнях, нові випадки ОН — у 5 (12,2%), розвиток множинної ОН — у 3 (7,3%).

Загалом із 151 пацієнта з ознаками ССЗВ інфікований ГНП підтверджено бактеріологічним дослідженням у 89 (58,9%) осіб, зокрема місцеві гнійні ускладнення — у 27, сепсис — у 33, септичний шок — у 29. Стерильний ГНП виявлено у 62 хворих на ГНП з клінічними ознаками ССЗВ (табл. 1). У пацієнтів із ССЗВ без інфекції концентрація ПКТ становила у середньому 1,34±0,19 нг/мл і достовірно не зростала (p>0,05) порівняно з показниками здорових осіб. Рівень ПКТ у більшості з них був у межах 0,37–0,67 нг/мл. У осіб із субтотальним некрозом підшлункової залози (>50%) він підвищувався до 1,28±0,32 нг/мл, а у 10 пацієнтів, які поступили у стані панкреатогенного шоку, до 1,54±0,12 нг/мл.

Розвиток інфікованого ГНП асоціювався зі збільшенням концентрації ПКТ в середньому на 4,35±0,76 нг/мл, що виявилося у 3–4 рази вищим, ніж показники хворих на ССЗВ без гнійно-септичних ускладнень (стерильний ГНП). Водночас, зміни концентрації ПКТ ставали достовірними лише при генералізації даних ускладнень: у хворих на сепсис вона сягала 5,03±1,38 нг/мл (p=0,001), а на септичний шок — 7,21±1,91 нг/мл (p=0,001), тоді як в осіб з локальною інфекцією — 2,03±0,48 нг/мл (p=0,072).

ROC-аналіз підтвердив різницю у діагностичній ефективності ПКТ у цих 2 підгрупах пацієнтів. У хворих з місцевими інфекційними ускладненнями AUC ROC становила 0,665±0,10 (p=0,102), а в осіб з генералізацією (підгрупи сепсису та септичного шоку) досягала 0,796±0,06 (p=0,0002).

Загальна смертність становила 11,3%. У померлих осіб рівень ПКТ сягав 8,44±0,76 нг/мл (p=0,0001). У пацієнтів, які вижили з інфікованим ГНП, показники ПКТ до операції залишалися на тому ж рівні зазвичай через 2–4 дні. ПКТ повернувся до нормальних показників на 6–8-й день. Кореляційний зв'язок між рівнем ПКТ та тяжкістю стану хворого за шкалою APACHE II досягав r=0,688, p=0,001. За даними ROC-аналізу, рівень ПКТ понад 4,0 нг/мл протягом 6 днів післяопераційного періоду асоціювався з несприятливим прогнозом щодо виживання пацієнтів.

Таблиця 1. Розподіл хворих на ГНП за концентрацією ПКТ у плазмі крові (M±m)

Групи хворих	ПКТ, нг/мл	APACHE II, бали	ТОН/ ПОН
Практично здорові особи, n=10	0,27±0,07	0	0
Пацієнти із панкреонекрозом без інфекції, n=62	1,34±0,19	4±1	11/7
Пацієнти з гнійно-септичними ускладненнями (n=89), у т. ч.:	4,47±0,69*	13,6±2,5*	89/40
місцеві гнійні ускладнення, n=27	2,08±0,56	6±0,7	17/0
сепсис, n=33	5,05±0,92*	12±1*	33/11
септичний шок, n=29	7,25±2,15*	23±2*	29/29
Вижили, n=120	4,93±0,56	13±1	59/16
Померли, n=31	8,44±0,76¥	24±2¥	31/31

Примітки: ТОН — транзиторна органна недостатність; ПОН — постійна органна недостатність; * — p<0,05, порівнюючи з контрольною групою; ** — p<0,05, порівнюючи з пацієнтами із ССЗВ без інфекції; ¥ — порівнюючи з пацієнтами, які вижили.

Висновки

Концентрація ПКТ вище 1,8 нг/мл є ефективним критерієм діагностики генералізованих гнійно-септичних ускладнень у хворих на ГНП (чутливість — 75,1%, специфічність — 71,4%).

Ступінь підвищення концентрації ПКТ у сироватці крові корелює з тяжкістю стану хворих на ГНП за шкалою APACHE II. Його рівень понад 4,0 нг/мл вказує на несприятливий прогноз щодо виживання пацієнта.

Література:

1. Covington E. W., Roberts M. Z., Dong J. Procalcitonin monitoring as a guide for antimicrobial therapy: a review of current literature. Pharmacotherapy. 2018. Vol. 38, No 5. P. 569–581.
2. Dronov O. I., Nastashenko I. L., Susak Y. M., Tsymbalyuk R. S., Tyulyukin I. O. Surgical treatment of patients who suffer from acute biliary pancreatitis and biliary hypertension. Klin. Khir. 2018. Vol. 85, No 4. P. 5–8.
3. Holub M., Džupová O., Růžková M., Stráníková A., Bartáková E., Máca T., Beneš J., Herwald H., Beran O. Selected biomarkers correlate with the origin and severity of sepsis. Med. Infl. 2018. Vol. 2018. P. 7028267.
4. Rotar O., Khomiak I., Rotar V., Khomiak A., Shafraniuk V., Poliansky O. Determination of grade of gastrointestinal injury and its prognostic utility in patients with acute necrotizing pancreatitis. Med. Surg. J. Revista. Med. Chir. 2018. Vol. 122. P. 759–765.
5. Singer M., Deutschman C. S., Seymour C. W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G. R., Chiche J. D., Coopersmith C. M., Hotchkiss R. S. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA. 2016. Vol. 315. P. 801–810.

6. Sproston N. R., Ashworth J. J. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. Front. Immun. 2018. Vol. 9. P. 754.
7. Sridharan P., Chamberlain R. S. The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills? Surg. Inf. 2013. Vol. 14, No 6. P. 489–511.
8. Twomey M., Fleming H., Moloney F., Murphy K., Crush L., O'Neill S., Flanagan O., James K., Bogue C., O'Connor O. J., Maher M. M. C-reactive protein and radiographic findings of lower respiratory tract infection in infants. World J. Rad. 2017. Vol. 9, No 4. P. 206–211.
9. Usenko O. Y., Kopchak V. M., Khomiak I. V., Khomiak A. I., Malik A. V. Results of surgical treatment of paraduodenal (groove) pancreatitis. Klin. Khir. 2019. Vol. 85, No 11. P. 5–8.
10. Yang C. J., Chen J., Phillips A. R., Windsor J. A., Petrov M. S. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: a systematic review. Dig. Liv. Dis. 2014. Vol. 46, No 5. P. 446–451.

УДК 616.37-002-036.11
doi: 10.33149/vkp.2023.01.08

UA Клінічна оцінка ефективності прокальцитоніну в діагностиці гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту

О. В. Ротар[1], І. В. Хомяк[2], Б. В. Петрюк[1], А. І. Хомяк[2], С. І. Райляну[1], С. Барбу[3]
[1]Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна
[2]Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова, Київ, Україна
[3]Університет медицини та фармації Юліу Хаціегану, Клуж-Напока, Румунія

Ключові слова: гострий некротичний панкреатит, гнійно-септичні ускладнення, сепсис, органна недостатність, прокальцитонін

Розвиток гнійно-септичних ускладнень суттєво погіршує прогноз у хворих на гострий некротичний панкреатит. Рання діагностика є важливим етапом у виборі ефективного консервативного та інтервенційного лікування. Нещодавно прокальцитонін (ПКТ) був запропонований як діагностичний критерій бактеріальної контамінації вогнищ панкреатичного некрозу.
Мета роботи — оцінити ефективність ПКТ для своєчасної діагностики гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту та дослідити його значення щодо прогнозу перебігу захворювання.
Матеріал і методи. Проведено проспективне когортне дослідження 151 хворого на гострий некротичний панкреатит. Проводили клінічні, лабораторні, бактеріологічні дослідження. У плазмі крові визначали ПКТ при госпіталізації, перед інтервенційним лікуванням та в післяопераційному періоді.
Результати і обговорення. Інфікований гострий некротичний панкреатит діагностовано у 89 (55,6%) пацієнтів. У 27 осіб виявлено місцеві гнійні ускладнення, у 33 — сепсис, у 29 — септичний шок. У 62 пацієнтів зі стерильним панкреонекрозом концентрація ПКТ була вищою, ніж у здорових осіб, і сягала 1,34±0,19 нг/мл (p=0,045). Розвиток інфікованого гострого некротичного панкреатиту супроводжувався підвищенням концентрації ПКТ у хворих на сепсис до 5,03±1,38 нг/мл (p=0,001), на септичний шок — до 7,21±1,91 нг/мл (p=0,001), тоді як у осіб із локальними гнійно-септичними ускладненнями — до 2,03±0,48 нг/мл (p=0,072). Рівень ПКТ вище 4,0 нг/мл був прогностично несприятливим для виживання пацієнтів.
Висновки. Рівень ПКТ в сироватці крові є ефективним критерієм діагностики генералізованих гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту. Його рівень понад 4,0 нг/мл свідчить про несприятливий прогноз щодо виживання пацієнтів.

УДК 616.37-002-036.11
doi: 10.33149/vkp.2023.01.08

RU Клиническая оценка эффективности прокальцитонина в диагностике гнойно-септических осложнений острого некротического панкреатита

А. В. Ротарь[1], И. В. Хомяк[2], Б. В. Петрюк[1], А. И. Хомяк[2], С. И. Райляну[1], С. Барбу[3]
[1]Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина
[2]Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А. А. Шалимова, Киев, Украина
[3]Университет медицины и фармации Юлиу Хациегану, Клуж-Напока, Румыния

Ключевые слова: острый некротический панкреатит, гнойно-септические осложнения, сепсис, органная недостаточность, прокальцитонин

Развитие гнойно-септических осложнений существенно ухудшает прогноз у больных острым некротическим панкреатитом. Ранняя диагностика является важным этапом в выборе эффективного консервативного и интервенционного лечения. Недавно прокальцитонин (ПКТ) был предложен в качестве диагностического критерия бактериальной контаминации очагов панкреатического некроза.
Цель работы — оценить эффективность ПКТ для своевременной диагностики гнойно-септических осложнений острого некротического панкреатита и исследовать его значение для прогноза течения заболевания.
Материал и методы. Проведено проспективное когортное исследование 151 больного острым некротическим панкреатитом. Проводили клинические, лабораторные, бактериологические исследования. В плазме крови определяли ПКТ при госпитализации, перед интервенционным лечением и в послеоперационном периоде.
Результаты и обсуждение. Инфицированный острый некротический панкреатит диагностирован у 89 (55,6%) пациентов. У 27 человек выявлены местные гнойные осложнения, у 33 — сепсис, у 29 — септический шок.

У 62 пациентов со стерильным панкреонекрозом концентрация ПКТ была выше, чем у здоровых лиц, и достигала 1,34±0,19 нг/мл (p=0,045). Развитие инфицированного острого некротического панкреатита сопровождалось повышением концентрации ПКТ у больных сепсисом до 5,03±1,38 нг/мл (p=0,001), септическим шоком — до 7,21±1,91 нг/мл (p=0,001), в то время как у лиц с локальными гнойно-септическими осложнениями — до 2,03±0,48 нг/мл (p=0,072). Уровень ПКТ выше 4,0 нг/мл был прогностически неблагоприятным для выживаемости пациентов.

Выводы. Уровень ПКТ в сыворотке крови является эффективным критерием диагностики генерализованных гнойно-септических осложнений острого некротического панкреатита. Его уровень свыше 4,0 нг/мл свидетельствует о неблагоприятном прогнозе выживаемости пациентов.

EN

Clinical evaluation of the effectiveness of procalcitonin in diagnosing purulent septic complications of acute necrotizing pancreatitis

O. V. Rotar[1], I. V. Khomiak[2], B. V. Petryuk[1], A. I. Khomiak[2], S. I. Railianu[1], S. Barbu[3]

[1]Bukovina State Medical University, Chernivtsi, Ukraine
[2]Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv, Ukraine
[3]Luliu Hațieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

Key words: acute necrotizing pancreatitis, purulent septic complications, sepsis, organ failure, procalcitonin

Purulent septic complications seriously worsen the prognosis for patients with acute necrotizing pancreatitis. Early diagnosis is an important issue in establishing the effectiveness of their conservative and interventional treatment. Recently, procalcitonin (PCT) has been suggested as a diagnostic criterion for bacterial contamination of pancreatic necrotic tissue.

The aim of study is to estimate PCT efficacy for early diagnosis of purulent septic complications of acute necrotizing pancreatitis and to investigate its use for disease prognosis.

Materials and methods. A prospective cohort study of 151 patients with severe acute necrotizing pancreatitis was conducted. Clinical, laboratory, and bacteriological studies were carried out. Serum levels of PCT were determined during hospitalization, before intervening treatment, and in the postoperative period.

Results and discussion. Infected acute necrotizing pancreatitis was diagnosed in 89 (55.6%) patients. Local purulent complications were revealed in 27 patients, sepsis in 33, and septic shock in 29. PCT concentration was higher in 62 patients with sterile pancreatic necrosis than in healthy individuals, reaching 1.34±0.19 ng/ml (p=0.045). The development of infected acute necrotizing pancreatitis was accompanied by increased PCT levels in patients with sepsis (up to 5.03±1.38 ng/ml; p=0.001), septic shock (up to 7.21±1.91 ng/ml; p=0.001), and local purulent septic complications (up to 2.03±0.48 ng/ml; p=0.072). The PCT levels above 4.0 ng/ml were prognostically unfavorable for patient survival.

Conclusion. PCT levels in the blood serum are an effective criterion for diagnosing generalized purulent septic complications of acute necrotizing pancreatitis. Its levels above 4.0 ng/ml indicate an unfavorable prognosis for patient survival.

УДК 616.37-002.2-07-08
doi: 10.33149/vkp.2023.01.09

Щодо клініки хронічного панкреатиту

М. М. Губергріц
Київський державний медичний інститут

Стаття опублікована у журналі *Терапевтичний архів*. 1934. № 6.

Прогрес наших знань та успіхи функціональної діагностики захворювань панкреатичної залози дали нам можливість значно частіше встановлювати за життя правильний діагноз захворювань цього органа. Однак не можна сказати, що деякі і, мабуть, досить поширені за частотою її захворювання і сьогодні входять в коло роздумів лікаря-діагноста при встановленні їм диференціального діагнозу. До таких захворювань панкреатичної залози насамперед належить хронічний панкреатит.

Якщо гострим запальним процесам цього органа хірурги приділяли і приділяють багато уваги, то хронічні запалення його належать до пасинків внутрішньої медицини, і це незважаючи на те, що описане це захворювання вже досить давно; вже у Ріолана ми зустрічаємо згадки про підшлункову залозу, яка вся уявлялася «затверділою як хрящ».

У 1865 р. Краус перший звернув увагу на тісний зв'язок між виразкою дванадцятипалої кишки і хронічним панкреатитом, а через 10 років Клепс вказав, що це захворювання часто спостерігається при жовчнокам'яній хворобі. Лансеро, Лап'єр, Тіролуа відзначили наявність хронічного панкреатиту при цукровому діабеті. У той самий час Кліпель, Лефас, Опі, Карно та ін. експериментально викликали хронічні панкреатити.

У 1890 р. Мейо-Робсон вперше провів операцію з приводу хронічного панкреатиту. Після нього повідомлення про хірургічні втручання при хронічному панкреатиті опублікували численні автори — Рідель, Кер, Керте, Кеню, Дюваль, Вотрен, Дежарден, Дівер та ін. Усі вказані автори та останніми роками ціла низка нових вказують на надзвичайну частоту хронічного панкреатиту, особливо при захворюваннях печінки. Достатньо навести деякі статистичні дані. Так, Мейо-Робсон у 60% випадків захворювань печінки знаходив хронічний панкреатит. Кер на 520 лапаротомій з приводу жовчнокам'яної хвороби або хронічної жовтяниці знайшов 102 рази хронічний панкреатит, а при 76 втручаннях з приводу каміння в d. choledochus він у 38 випадках виявив індуровану підшлункову залозу.

Ейхмеєр при 156 операціях на жовчних шляхах знайшов хронічний панкреатит у 37 випадках, Кеню та Дюваль зі 104 випадків панкреатиту у 48 знайшли камінь у d. choledochus і у 8 — в ампулі. Вільям і Буш у 40% випадків панкреатитів знаходили жовчнокам'яне походження. Інші статистичні дані скромніші. Так, Меклін знаходив панкреатит лише у 12% випадків жовчнокам'яної хвороби, Керте — у 4%, Мейо — у 6%.

Потрібно, однак, сказати, що останні статистичні дані, що наводять такий незначний відсоток, пояснюються, мабуть, тим, що автори не особливо уважно досліджували pancreas під час операцій, що, втім, не завжди є достатнім, тому що макроскопічні зміни в панкреатичній залозі, як це показали блискучі патологоанатомічні роботи останнього часу, між іншим, зроблені і у нас прозектором Чайкою, недостатні для того, щоб поставити діагностику хронічного панкреатиту; дуже часто лише гістологічне дослідження виявляє глибокі зміни в залозі, яка при макроскопічному дослідженні здається незміненою; та й останніми досягненнями функціональної діагностики захворювань панкреатичної залози, яка, до речі, тоді й не була особливо розробленою, вони не завжди користувалися.

Частота хронічних панкреатитів знаходить своє пояснення в тому, що вони можуть бути наслідком різноманітних захворювань. Почати хоча б із гострих інфекцій. При черевному тифі ми досить часто спостерігаємо як ускладнення панкреатит. Це цілком зрозуміло, якщо взяти до уваги виділення бактерій через жовчні шляхи. При інфлуенці, ангіні, скарлатині, при епідемічному паротиті можуть спостерігатися запалення панкреатичної залози, які потім переходять у хронічну форму. У нас у клініці описані зміни панкреатичної залози хронічного порядку як наслідок пелагри (Міхельсон, Соколова), висипного тифу (Луканцевер, Нюренберг, Гінзбург). Хронічні панкреатити можуть спостерігатися як наслідок малярії, сифілісу, туберкульозу, хронічної інтоксикації, особливо — алкоголем (Ньютош Пітт, Жильбер, Лербулле, Кауфман, Гаген, Хвостек, Ганземан), деякими органічними сполуками — свинцем, ртуттю, фосфором, миш'яком (Шаброль). Венозний застій серцевого або печінкового походження може спричинити хронічний склеротичний процес у панкреатичній залозі (Глава, Жильбер, Шаброль, Крец, Карно, Аме, Квінке, Дикоф, Міхельсон, Соколова).

Хронічні закупорки вивідних проток каменями або глистами (Гадіні) можуть викликати хронічні панкреатити. Однак найчастішою причиною їх є захворювання печінки, як ми на це вже вказували у статті, присвяченій зв'язку між хворобами печінки та підшлункової залози.

Починаючи з гострого гепатиту та закінчуючи цирозом печінки і так званими гепатолієнальними синдромами, при всіх цих печінкових захворюваннях у дуже великому відсотку випадків супутнім захворюванням є тією чи іншою мірою виражений хронічний панкреатит (Губергріц, Міхельсон, Берлянд, Вайнштейн).

Не можна не згадати про ще один етіологічний фактор, який є причиною виникнення хронічного панкреатиту, — це гострі панкреатити. Ще деякий час тому вважалося, що гострий панкреатит є смертельним захворюванням, що гострий жировий некроз дає надзвичайно малу кількість одужань і що він завжди дає грізну клінічну картину. Це твердження, мабуть, слід вважати неправильним. Я вже наводив випадок рецидивуючого гострого панкреатиту у згаданій вище статті. Нещодавно в моїй клініці нам вдалося спостерігати випадок цукрового діабету, що закінчився летально при явищах геморагічного діатезу, причому на секції було виявлено вогнища жирового некрозу, різні за часом свого виникнення. Цей випадок описаний Вайнштейном та прозектором Чайкою. Звернувши на це увагу, Чайка останнім часом виявив такі вогнища жирового некрозу різного за часом походження у чотирьох суб'єктів, які загинули від різних захворювань.

Знайомлячись з літературою, ми з великим інтересом виявили, що в таких ґрунтовних посібниках із захворювань підшлункової залози, як Гулеке, Арнштейна, Вальтер-Сайліса та ін., жодних згадок про це не зустрічається. Тільки у Кальцавара наводяться два випадки — Донаті та Ніколя — про стеатонекрози у випадках хронічних панкреатитів. Шміден на з'їзді хірургів у 1927 р. у своїй програмній промові про гострий панкреатит вказав на можливість рецидивування нападів гострого жирового некрозу. Такі ж неясні вказівки дає Мондор.

Незважаючи на те, що, як видно з викладеного, хронічний панкреатит не є настільки рідкісною хворобою, його діагностика не завжди легка і не завжди можлива, якщо не застосовувати всі сучасні методи дослідження. Але головні труднощі — і щодо цього не можна не погодитися з Катчем — у правильному встановленні діагнозу хронічного панкреатиту, як і взагалі хвороб панкреатичної залози, полягають у тому, що про можливість захворювання цього органа мало думають.

Якщо включити в коло можливих захворювань, які потрібно брати до уваги хоча б при наведених вище захворюваннях і особливо при захворюваннях печінки, також і хронічні панкреатити, то ця діагностика стає значно легшою, і клінічна картина, що спостерігається ще до застосування точних хіміко-лабораторних досліджень, може змусити подумати про можливість захворювання на хронічний панкреатит. Ось чому твердження Керте, що діагноз хронічного панкреатиту поки що стоїть на дуже слабких ногах і містить багато джерел помилок, можна прийняти з певними обмеженнями. Щоправда, відсутність патогномонічних симптомів може інколи примусити лікаря-діагноста встановити діагноз per exclusionem. Однак не можна не погодитися з Бергманом, який каже, що у великій кількості випадків захворювання на панкреатит дають цілком певну клінічну картину. Ця клінічна картина може бути поліморфною. Саме тому різні автори пропонували виділити різні форми хронічних панкреатитів.

Кемідж запропонував розділити хронічні панкреатити на чотири форми: диспептичну, жовчнокам'яну, змішану та діабетичну. Карно запропонував також класифікацію, що складається з чотирьох форм: хронічного панкреатиту з болями, з диспептичними розладами, з глікозурією та жовтяницею. Пармантьє та Шаброль поєднують першу та другу форми в одну. І, нарешті, італійська школа поділяє хронічні панкреатити на такі, що супроводжуються і не супроводжуються жовтяницею (Кальцавара, Донаті).

Мені здається, що поділ цього захворювання на окремі форми не може бути виправданим, бо, без сумніву, в одному випадку спостерігаються найрізноманітніші симптоми, що можуть з'являтися в різних стадіях захворювання в одного і того самого індивідуума, так само як і в тих випадках, коли превалює той чи інший симптом, при уважному вивченні ми можемо спостерігати симптоми й іншої форми захворювання, не кажучи вже про такі форми, коли взагалі будь-яких провідних симптомів не можна визначити. Ось чому, як мені здається, корисніше буде зупинитися на тих симптомах та їх комбінаціях, які є провідними в цьому захворюванні і які надають, якщо так можна висловитися, йому забарвлення і повинні змусити лікаря подумати про наявність хронічного панкреатиту.

Серед цих симптомів на перше місце потрібно поставити болі. Якщо часто можна зустріти вказівки інтерністів і хірургів, що болі при захворюваннях панкреатичної залози не є характерними, що вони в переважній більшості випадків не відрізняються від болю, викликаного печінкою, то це не відповідає дійсності. І треба цілком погодитися з Катчем, Бергманом, Мейо-Робсоном у тому, що цей біль має надзвичайно багато характерного. Хворі на хронічний панкреатит нерідко скаржаться на рецидивні напади болю, що спостерігаються у лівому верхньому квадранті живота, а іноді просто — у надчеревній ділянці. Але ці болі на противагу печінковим болям мають своєрідну іррадіацію. Вони іррадіюють у лівий бік. Іноді ці болі мають оперізуючий характер, поширюючись уздовж лівого реберного краю і доходячи до хребта. Іноді ці болі, наче обручем, охоплюють нижню ліву половину грудної клітки. Ці болі можуть поширюватися в ділянку серця, іноді симулюючи стенокардію, вони можуть поширюватися в ділянку лівої лопатки і лівого плеча, а іноді і в шию, так само, як і з іншого боку, вони можуть іррадіювати уздовж colon descendens, в ліву клубову кістку, в ліве стегно і навіть іноді вздовж лівого сечовода, віддаючи в ліве яєчко або головку члена. Ця специфічна локалізація суб'єктивних відчуттів, на яку вказував ще Мейо-Робсон і яку останнім часом особливо відстоювали Катч і Бергман, за моїми спостереженнями, справді відзначається при захворюваннях панкреатичної залози. Ці болі можуть іноді змушувати

думати про рак низхідної товстої кишки або s. romanum, про стеноз його, іноді про ішіалгії, про печінкову коліку. Нерідко при хронічних панкреатитах спостерігаються lumbago, що часто повторюються, які за відсутності іншого етіологічного моменту повинні викликати підозру, чи немає в даному випадку захворювання підшлункової залози. Звичайно, не можна сказати, щоб ці болі були характерними лише для захворювання панкреатичної залози. Такі болі можуть спостерігатися при ульцерозних перигастритах, запаленнях сальника тощо. Однак, виключивши зазначені захворювання, потрібно завжди думати при подібних скаргах про можливість захворювання підшлункової залози.

Ці болі мають не тільки суб'єктивний характер — вони відзначаються і при об'єктивному дослідженні: аналогічно точці Шоффара у правому верхньому квадранті, характерній для захворювань жовчних шляхів і печінки, у лівому верхньому квадранті ми промацуємо у відповідному місці зліва, на передній черевній стінці або у XII грудного хребця зліва, болючі точки при захворюваннях панкреатичної залози. Ці об'єктивно констатовані болючі точки доповнюються розладами чутливості у відповідних зонах Геда, як це правильно вказав Катч, — від VIII до X лівого сегмента. У цих зонах ми знаходимо гіпералгезії, гіперестезії, а в деяких випадках нам вдавалося визначити там і гіпалгетичні зони, причому цікаво, що поширення цих зон може мати змінний характер. Слід сказати, що при хронічних панкреатитах болі здебільшого не мають постійного характеру: час від часу вони виникають, час від часу загострюються. Цікаво, що при загостренні болю розлади чутливості починають охоплювати великий простір.

Ми вже давно звернули увагу на те, що при хронічних панкреатитах іноді можна спостерігати особливі розлади поверхневої чутливості, підсилення так званого відчуття лоскотання (Kitzelgefiihl), а також наявність феномену Мендаля. Що всі ці розлади чутливості у VIII–X сегментах пов'язані із захворюванням панкреатичної залози, про це говорить, по-перше, значне звуження цих зон, а іноді тимчасове їх зникнення в період відсутності цих болів, а по-друге, припинення як суб'єктивних больових відчуттів, так і водночас і цих розладів чутливості при паравертебральній анестезії VIII–X сегментів, на що ми вже вказували ще в 1924 р. і про що у своєму рефераті на з'їзді хірургів говорив і Бергман (1927).

Повторюю, цим больовим відчуттям потрібно надавати максимального значення при діагностиці хронічних панкреатитів, і наявність екзацербації цих болів може навіть навести на думку про можливість існування вогнищ гострого панкреатиту, resp. вогнищ гострого жирового некрозу.

До іншої групи провідних симптомів, які можуть вказувати на хронічне захворювання панкреатичної залози, слід зарахувати так звані диспептичні явища.

Така назва по суті нічого не говорить, тому що диспептичні явища, як відомо, можна спостерігати при всіх рішуче захворюваннях органів черевної порожнини і навіть не черевної порожнини. Не можна сказати, щоб диспептичні явища при хронічних панкреатитах мали на собі печатку чогось специфічного. Однак у сукупності та у комбінації різних симптомів можна іноді вловити деяку закономірність, специфічність. До таких поєднань симптомів я хотів би віднести так звану псевдодіабетичну тріаду: сильний голод, спрагу і схуднення та відсутність глікозурії.

Ця тріада симптомів, на яку звернув увагу А. М. Левін, за моїми спостереженнями, досить часто відзначається при хронічних панкреатитах, що особливо довго тривають. Схуднення іноді настає раптово і може досягати дуже великих розмірів. Так, Мейо-Робсон описує схуднення протягом місяця на 20 кг. Я порівняно недавно спостерігав жінку, яка втратила протягом 6 тижнів 12 кг; при автопсії жодних змін, крім хронічного панкреатиту, у цієї жінки ми виявити не могли.

Нерідко, навпаки, люди, які страждають на хронічний панкреатит, не мають апетиту або ж апетит їх характеризується деякою особливістю. На це ми вже давно вказували (Губергріц, Міхельсон, Франкфурт). Так, хворі на хронічний панкреатит іноді страждають відразою до жирної їжі; мало того, після прийняття жирної їжі у них можуть з'явитися болі, які раніше не спостерігалися, нудота та блювання. Цікаво при цьому відзначити, що у таких хворих може спостерігатися диспанкреатизм, що виражається у виділенні нормальної кількості трипсину та діастази та знижених кількостей ліполітичного ферменту.

Говорячи про диспептичні явища, які можуть спостерігатися при хронічних запаленнях панкреатичної залози, я хотів би вказати ще на проноси. Ці проноси не входять як обов'язковий компонент до клінічної картини хронічних панкреатитів. Однак те, що ми раніше називали гастрогенними проносами та що відносили на рахунок achylia gastrica, при уважному вивченні розшифровувалося нами (Гольдштейн, Міхельсон) як недостатність функції підшлункової залози. Таким чином, твердження старих авторів про те, що при шлунковій ахілії відзначаються компенсаторні впливи панкреатичної залози, не відповідає дійсності, бо в значному відсотку випадків, особливо коли є диспептичні розлади, одночасно з нею спостерігається і ахілія або ж гіпохілія підшлункової залози.

Третя група симптомів стосується розладу вуглеводної функції. Я повинен сказати, що спонтанні гіперглікемії та глікозурії спостерігаються при хронічних панкреатитах порівняно не часто і лише у пізніх стадіях цього захворювання.

Аліментарна гіперглікемія не є особливо патогномонічною, тому що, як ми вказували вище, хронічні панкреатити нерідко є результатом захворювань печінки або якщо не є їх результатом, то принаймні розвиваються з ними одночасно. А за наявності такої комбінації встановити, що є причиною аліментарної гіперглікемії та глікозурії — печінка чи панкреатична залоза, — часто видається мало можливим.

У цьому відношенні дещо більше значення ми приписуємо подвійному навантаженню за Штаубом — Трауготтом, яке, як показали дослідження в нашій клініці (Міхельсон, Соколова), може певною мірою вказувати на порушення панкреатичної залози і за наявності інших симптомів дозволить ставити правильну діагностику хронічного панкреатиту.

Безсумнівно, найбільшу роль для правильної діагностики захворювання панкреатичної залози і зокрема хронічних панкреатитів відіграють ті розлади перетравлення харчових продуктів, які є результатом порушення функцій підшлункової залози. Потрібно, однак, зазначити, що грубих порушень функцій дуже часто може і не бути. І ось, як показано в експерименті, а також у клініці, іноді достатньо інтактності незначної частини панкреатичної залози для того, щоб розкладання та всмоктування всіх харчових речовин у грубих рисах відбувалося майже нормально. Ось чому для визначення порушення перетравлення харчових продуктів потрібно вдаватися до цілої низки функціональних проб, на яких я не хочу докладно зупинятися, а вкажу тільки на ті з них, які мають найбільше значення.

Насамперед слід визнати обґрунтованим старе спостереження, що при захворюваннях панкреатичної залози кількість калу значно збільшується. І справді, при виключенні захворювання кишкового тракту наявність великих кількостей калу, особливо оформленого, завжди має викликати думку, чи немає у цьому випадку захворювання панкреатичної залози. Особливо це характерно, коли у хворих спостерігаються запори, що нерідко буває при хронічних панкреатитах.

Якщо кал досліджувати з погляду на перетравлюваність окремих частин харчових речовин, слід сказати, що жодній із запропонованих проб на перетравлення м'яса не можна надавати абсолютного значення. Дещо більшого значення потрібно надавати вивченню перетравлення жирів. Наявність у калі великих кількостей нейтрального жиру, підвищений відсоток жиру, що не розклався, щодо жирних кислот і мил повинні привертати увагу. Однак і хвора панкреатична залоза може іноді давати в цьому відношенні нормальні показники. Ось чому ми (Губергріц, Міхельсон, Лірцман) останнім часом запропонували метод великого навантаження, який полягає в тому, що ми через дуоденальний зонд вводимо дуже великі кількості жиру, і в тих випадках, коли ослаблена у своїй функціональній дієздатності панкреатична залоза задовільно перетравлює звичайні норми жирів, тут вона з таким наднавантаженням не може впоратися, і тоді виявляються відповідні порушення всмоктування жирів, що відбиваються на кількості жиру в калі. Ця наша методика, перевірена на великій кількості хворих, дає змогу вловити іноді досить швидко функціональні порушення, а отже, і захворювання підшлункової залози.

Безсумнівно, значно більше даних надають дослідження дуоденального соку, особливо у динамічних пробах, запропоновані нашою клінікою (Гольдштейн). Зміни характеру секреторної кривої щодо всіх трьох ферментів підшлункової залози та концентрації їх у дуоденальному соку нерідко дають можливість встановити порушення функціональної дієздатності панкреатичної залози, що стосуються ферментоутворення та секреції, навіть тоді, коли ці порушення стосуються не всіх трьох ферментів її, а одного або двох.

Що ж до визначення атоксилрезистентної ліпази в крові та діастази в крові та сечі, то при хронічних панкреатитах ці дві проби, за нашими спостереженнями, не відіграють визначної ролі. Навпаки, ми дуже часто спостерігаємо знижену кількість обох ферментів і в крові, і в сечі, що цілком зрозуміло, особливо при атрофічних процесах. Я схильний надавати навіть патогномонічного значення особливо низьким показникам атоксилрезистентної ліпази та діастази, тому що при процесах атрофії в панкреатичній залозі, які різко розвинулися, ми нерідко могли спостерігати надзвичайно низькі величини діастази та атоксилрезистентної ліпази, низькі і абсолютно, і особливо у відсотковому відношенні.

Найкращі результати при дослідженні ферментів у крові можна, на думку Катча, отримати при дослідженні діастази за новою методикою з глікогеном. Бергман рекомендує тривалі, протягом кількох місяців систематичні визначення діастази в сечі та крові, тоді, каже він, можна іноді вловити підвищення діастатичного титру, що вказують на ураження панкреатичної залози.

Я свідомо не зупинявся на інших симптомах, які можуть спостерігатися в перебігу хронічного панкреатиту, бо всі вони є досить непостійними, мало патогномонічними і мало можуть бути використані для диференціальної діагностики хронічного панкреатиту. Сюди відносяться і дані пальпації.

Нормальну панкреатичну залозу ми можемо промацати лише при дуже тонких черевних стінках; так само ущільнену панкреатичну залозу ми порівняно рідко промацуємо. Вона повинна досягати дуже великих розмірів, щоб була можливість її промацати, і тоді вона може спричинити явища стенозу прилеглих органів — пілоричної частини шлунка або duodenum. Тоді і рентген може нам допомогти, але оскільки такі значні збільшення панкреатичної залози при хронічних панкреатитах спостерігаються порівняно рідко, цей симптом або, точніше сказати, ця група симптомів не мають великого значення в диференціальній діагностиці захворювань панкреатичної залози.

Іноді це збільшення може стосуватися не всього органа, а головним чином головки панкреатичної залози. Це збільшення може давати відчуття тумору, до того ж твердого тумору, що може симулювати злоякісне новоутворення підшлункової залози.

При цих формах ми нерідко можемо спостерігати і хронічну жовтяницю, причому ця жовтяниця може мати весь час прогресуючий характер, або вона може періодично то послаблюватися, то знову посилюватися з усіма симптомами, що випливають за наявності хронічної жовтяниці.

Цікаво при цьому, що якщо зробити операцію, яка розвантажує печінку від зайвої жовчі, то паралельно

з цим дуже часто можна протягом декількох місяців спостерігати повне зникнення цього твердого тумору.

Взагалі кажучи, жовтяниця, тією чи іншою мірою виражена, може досить часто спостерігатися при хронічних запальних процесах панкреатичної залози, але вона є в подібних випадках симптомом ускладнення з боку печінки, resp. її основного страждання, й у чисту картину хронічного панкреатиту вона у всякому разі не входить. У цих випадках, коли при хронічному панкреатиті є жовтяниця, поставити диференціальну діагностику захворювання часом надзвичайно важко, бо і функціональна діагностика підшлункової залози за наявності жовтяниці значною мірою ускладнюється.

Резюмуючи, можна сказати: хронічний панкреатит, який правильно діагностувався, за словами Альбу, головним чином на секційному столі, сьогодні діагностується значно частіше. У тих випадках, коли думають про можливість цього захворювання та беруть до уваги усі наведені вище симптоми та комбінації симптомів, там у переважній більшості випадків можна правильно встановити діагноз цього захворювання. А це, як цілком зрозуміло, має величезне значення, тому що відповідна терапія в подібних випадках може позбавити хворого і прогресування цього страждання, що у своїх розвинених формах безпосередньо загрожує життю, і тих неприємних відчуттів і розладів, які це захворювання приносить хворому.

УДК 616.37-002.2-07-08
doi: 10.33149/vkp.2023.01.09

UA Щодо клініки хронічного панкреатиту

М. М. Губергріц
Київський державний медичний інститут

Стаття опублікована у журналі *Терапевтичний архів*. 1934. № 6.

УДК 616.37-002.2-07-08
doi: 10.33149/vkp.2023.01.09

RU К клинике хронического панкреатита

М. М. Губергриц
Киевский государственный медицинский институт

Статья опубликована в журнале *Терапевтический архив*. 1934. № 6.

EN On the clinical picture of chronic pancreatitis

M. M. Gubergrits
Kyiv State Medical Institute

The article was published in *Therapeutic Archive*. 1934. No 6.

УДК 614.2:616-082
doi: 10.33149/vkp.2023.01.10

Менеджмент контролю якості медичної допомоги: ключові аспекти системного підходу та міжнародний досвід

О. М. Труш
ТОВ «РедБіз», Київ, Україна

Ключові слова: якість медичної допомоги, система охорони здоров'я, системний контроль якості, управління змінами, інновації в системі охорони здоров'я

Те, що можна виміряти, можна також адмініструвати та покращувати.
(Першоджерело цитати невідоме;
авторство у різних варіаціях приписують
багатьом відомим людям)

У фундаментальній роботі під егідою Європейської обсерваторії з питань систем та політики охорони здоров'я (European Observatory on Health Systems and Policies — EOHSP) є простий, як все геніальне, орієнтир для пошуку відповіді на запитання «Що таке якість?» [5]. Таким «золотим перетином» є певна пропорція дотримання провайдером технічних вимог та задоволення очікувань пацієнта. При цьому друга умова — «незалежна змінна», бо у іншому випадку маємо втілення чорного професійного гумору на кшталт «операція пройшла успішно, проте хворий помер». Тому врахувати потреби й очікування пацієнта є однією з основних засад поліпшення якості медичного продукту чи послуги. Тож система безпеки пацієнтів ґрунтується на таких принципах, як залучення пацієнтів або їх законних представників до прийняття рішень та відповідальності (концепція інформованої згоди), покращення належного інформування, санітарної грамотності, дотримання принципів доказової медицини та медичної етики.

Якість — це інтегральна характеристика, за якої «медичні послуги на індивідуальному та популяційному рівнях є ефективними, безпечними та орієнтованими на людей» [28]. Протягом останніх 20 років з метою сприяння кращому розумінню систем охорони здоров'я ті їхніх властивостей були розроблені численні рамкові концепції [12, 24]. Особливо впливовою є теорія «будівельних блоків» Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), що концептуалізує систему, розділяючи її на структурні та функціональні складові [22] (рис. 1).

Управління та оцінку якості традиційно виконують на декількох рівнях, причому завданням керівництва є досягнення відповідності між зовнішніми чинниками (макрорівень, який важко піддається впливу) та внутрішніми чинниками (оперативний мезо- та мікрорівні, які потрібно моделювати та корегувати) [23]:

- системи охорони здоров'я («макро»):
  – політика, фінанси, правова база;
- організації чи установи («мезо»):
  – стратегії, системи, практики, взаємовідносини;
- пацієнта та лікаря (клінічний («мікро»)):
  – компетенції, комунікації, очікування.

Деякі дослідження показують, що високоефективні організації мають кілька спільних рис, які відображають прагнення покращувати якість. Сюди входить створення сприятливої культури, розбудова відповідної інфраструктури та впровадження систем освіти та навчання [13]. Організації можуть самовдосконалюватись, розробляючи та впроваджуючи відповідні стратегії, залучаючи:

– аналіз даних для вимірювання та моніторингу продуктивності;

– пов'язування стимулів («батога і пряника») з показниками якості;

– відбір, розвиток, утримання та підтримку якісної та кваліфікованої робочої сили;

– достатні технічні ресурси і формування культури, яка підтримує вдосконалення.

Один з провідних учених світового рівня, лікар та дослідник, ліванець вірменського походження Аведіс Донабедян (Avedis Donabedian; 1919–2000) у 1966 р. розробив концептуальну модель, що забезпечує основу для вивчення медичних послуг та оцінки якості медичної допомоги. Вона включає три сфери (так звана тріада Донабедяна), що визначають якість медичної допомоги: структуру, процес та результат. Цей вчений, подібно іншим експертам, запропонував кілька різних вимірів якості, важливість яких залежить від контексту в рамках загального менеджменту якості (total quality management — TQM), — «сім стовпів»:

Рис. 1. Концепція «будівельних блоків» якості від ВООЗ [22].

1) Ефективність
2) Дієвість
3) Оптимальність
4) Прийнятність
5) Законність
6) Справедливість
7) Вартість

Як вважав А. Донабедян, ідентифікація компонентів чи процесів, залучення яких призводить до зниження якості нижче очікуваного чи бажаного рівня, — це єдиний безперечний привід для моніторингу медичної діяльності [25]. У його реалізації необхідний деякий проактивний підхід — планова розвідка (planned reconnaissance) та систематизоване вирішення (troubleshooting). При цьому проблеми зазвичай не є самоочевидними: причиною складності для виявлення та одночасно захисним механізмом є багатошарова будова медичних систем, коли ефект будь-якого дефекту компенсується на наступному рівні системи, що запобігає можливій шкоді — система «швейцарського сиру» (рис. 2) [8].

Оцінка та програми забезпечення якості

Всеосяжний характер загального менеджменту якості вимагає постійного моніторингу із зворотним зв'язком та оцінкою ефективності вдосконалень. Загальноприйнятий принцип якості визначається як цикл «Плануй-виконуй-перевіряй-дій» або «Плануй-роби-вивчай-дій».

Вимірювання чи оцінку якості (quality measures) зазвичай здійснюють на трьох рівнях:

1) структури, щодо оцінки наявності певних ресурсів (будівлі, обладнання, кадри, включаючи компетенції та командну культуру);

2) процесів, тобто фактично надана клінічна допомога та відповідне залучення різних ресурсів (наприклад, кількість пацієнтів, які отримали певну терапію);

3) результатів (стан здоров'я пацієнта або його задоволеність).

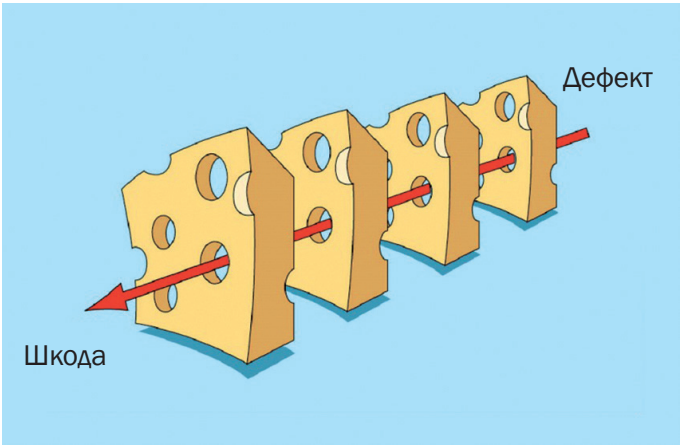


Рис. 2. Ефект «швейцарського сиру» на прикладі медичних систем.

Впровадження забезпечення якості традиційно проходить етапи від «реактивного» до «розрахункового, проактивного» і закінчується «генеративним», укоріненим у культурі. Тобто від реагування на катастрофи, що вже сталися, до створення «ціннісного простору». Зазначається, що загальне ставлення до якості у медицині перебуває десь на другій стадії: існує «реактивна» тактика, але останніми роками вона розвивається до більш «розрахункової» стратегічної поведінки [8]. На теренах вітчизняної медицини, на жаль, поки що переважає погано систематизоване управління якістю та, як наслідок, її нестабільний, невідтворювальний характер.

Гарна новина в тому, що розбудова цієї системи має накопичувальний характер, і після повільних перших етапів процес значно прискорюється. Так, часовий паттерн розповсюдження інновацій описують S-подібною кривою (рис. 3).

Віддане керівництво, поряд із управлінням, що інтегроване до медичної інформаційної системи, сприятимуть впровадженню таких засобів покращення якості, як внутрішній аудит, зворотний зв'язок

Рис. 3. Поступовий характер прийняття інновацій — від «випробувальників» до відстаючих [8].

всередині організації та коригувальні/профілактичні заходи, що відповідають чинним стандартам. Важливу роль у поширенні ініціатив щодо якості в системі охорони здоров'я відіграють «лідери думок». Без їхньої відданої підтримки досягти зрушень у звичних процесах дуже важко.

Фактори безпеки пацієнта

Існує безліч ідентифікованих процесів і результатів, які мають пряме відношення до питань безпеки пацієнтів, і багато з них піддаються виміру. Хоча безпека пацієнта явно передбачає певну базу знань, багато інших чинників ґрунтуються на навичках та поведінці — наприклад спілкування, робота в команді, професіоналізм, лідерство, культурна компетентність — ці показники структури не завжди коректно піддаються виміру. Дуже різнорідними та багатофакторними є також показники результатів з боку пацієнта. Вони варіюються від потенційно складних (таких як післяопераційна захворюваність і смертність) до простих показників (таких як частота внутрішньолікарняних інфекцій чи хірургічні помилки). Нерідко простіше та надійніше відстежувати показники, пов'язані із процесом (дотримання вимог технологічних документів, впровадження певних методів, структура призначень тощо). На цьому базується процесне управління, коли в клініці усі основні бізнес-процеси чітко регламентовані та вдосконалюються за потребою.

Сімейство стандартів ISO 9000 включає вимоги (9001) та настанови (9004) для системи управління якістю, розроблені та опубліковані Міжнародною організацією зі стандартизації (International Organization for Standardization — ISO). Воно успішно використовується та прийняте у всьому світі в організаціях охорони здоров'я. Стандарти містять вимоги, специфікації, інструкції та інструменти для надання продуктів та послуг, які постійно відповідають вимогам клієнтів (www.iso.org). Стандарти ISO спрощують порівняння, обмін інформацією, зведення великих даних і захист конфіденційності. По відношенню до пацієнтів вони покликані забезпечити якісний догляд, безпечні та надійні продукти та послуги. Застерігають, що прийняття додаткових моделей якості не обов'язково призведе до значного покращення діяльності установи, тобто тільки ґрунтовне запровадження систем призводить до підвищення якості допомоги [2, 10].

Виявлення та подолання проблем

Небажання документувати відповідні події внаслідок побоювань щодо точності даних та/або наслідків їх фіксації часто пов'язане з негативним впливом на оцінку професійної компетентності чи оплату за результатами роботи [14]. Проте початок оперування подібними даними може стати потужним двигуном для змін, а також ключовим мірилом їхнього успіху [19]. Навіть система ISO, яку часто вважають синонімом бюрократії, може парадоксальним образом зменшити організаційне навантаження завдяки оптимізації документообігу [6, 29].

Деякі перешкоди для впровадження програми забезпечення якості базуються на фінансових обмеженнях або відсутності вмотивованого та підтримуючого керівництва. Окрім таких бар'єрів є опір змінам, які часто зустрічаються під час впровадження нових правил в організаціях. Крім того, можна очікувати збільшення робочого навантаження або інших зусиль, пов'язаних із впровадженням. Минулий досвід може мати негативний вплив на реалізацію, якщо він не приніс позитивного результату для зацікавлених сторін. Брак інформації, навичок та формалізованих інструкцій також згадується як перешкода для залучення лікаря до ініціатив щодо покращення якості [4].

Відповідь на ці побоювання лежить у площині командної відповідальності та закономірності неспровокованого настання деяких небажаних наслідків за умов, що склалися, — «помилятися — це природньо» [17]. Проблема в тому, що у вітчизняних реаліях збір об'єктивної інформації про факти та причини несприятливих подій організований лише частково, немає презумпції невинності лікаря, безумовно неупередженої експертизи. Навіть на понятійному рівні належить пройти довгий шлях до опанування системи компенсації «без провини», тобто запровадження відшкодування шкоди та збитків без персонального покладання провини за помилку чи недбалість. З іншого боку, існує проблема невідповідальності матеріально-технічної бази та кадрового забезпечення сучасним вимогам, що стає дійсною перешкодою на шляху до отримання якісних послуг.

Роками у вітчизняному експертному середовищі формувалася культура «замовчування» навіть досить розповсюджених та «природніх» проблем, таких як внутрішньолікарняні інфекції, побічні дії ліків та вакцин. При повному розумінні наявності цих небажаних явищ «документального сліду» вони майже не лишають. Особливо актуальним під час впровадження управління та контролю якості повинно стати покращення якості допомоги, а не лише документообігу. Тому що і тут за взірець може бути взятий деякий показник «дозволених недоліків», що стане «новою нормальністю».

Навіть засновник системи якості проф. А. Донабедян, попри відомий редукціонізм власної теорії, перебуваючи на схилі років, був стурбований переважанням так званого «промислового підходу» до покращення якості. В одному з інтерв'ю перед смертю він зворушливо наказував: «Секрет якості — це любов. Ви повинні любити свого пацієнта, ви

повинні любити свою професію, ви повинні любити свого Бога» [3].

Проблеми якості під час відбудови системи

Країни, які постраждали від військових конфліктів, мають одні з найгірших показників здоров'я та найслабші у світі системи охорони здоров'я [15, 20]. Водночас відновлення, місцями навіть «перезапуск» вітчизняної системи — виняткова можливість заново розставити пріоритети, виправити недоліки, встановити більш міцні зв'язки із світовою професійною спільнотою. G. Cometto et al. припускають, що перехід до постконфліктного відновлення «надає вікно можливостей для швидких реформ та впровадження нових ідей» [7]. Це може стати місією світового масштабу — з огляду на те, що раніше подібний досвід був отриманий лише у країнах, які набагато більше схожі між собою, ніж з Україною, — Судані, Східному Тиморі, Демократичній Республіці Конго, Афганістані, Ліберії, Камбоджі, Сьєрра-Леоне, Лівії, Сирії, Мозамбіку тощо. Реконструкція охорони здоров'я у країнах із сучасними системами останніми роками та десятиріччями відбувалася лише в малих масштабах — після локальних природних та промислових катастроф, із можливістю евакуювати населення та поступово відновлювати необхідні функції по мірі їхнього повернення, як у японській Фукусімі [21].

Складність полягає в тому, що заходи із «ремонту» та зміцнення спроможності системи мають відбуватися поряд із задоволенням гострих потреб населення в медичних послугах. Хоча між цими двома напрямами неминуче виникає напруга, існує безперечне визнання обов'язкового виконання обох [18]. У процитованому вище труді експертів з США йдеться про необхідність стратегічного планування з боку міністерства охорони здоров'я та широке залучення громад як співорганізаторів. Для досягнення успіху розбудова потенціалу та поточне медичне обслуговування повинні підкріплювати одне одного, і це може відбуватися лише через важкий шлях розробки процесів підзвітності між організаторами, постачальниками та громадянами. Під час структурного та функціонального відновлення місцевих систем надання медичних послуг може покладатися на міжнародні та місцеві неурядові організації, проте це загрожує втратою єдиного плану розвитку та лідерства уряду у цих процесах. Це часто призводить до більш фрагментованої системи охорони здоров'я з нестійкими операційними стандартами, які зазвичай встановлюються зовнішніми суб'єктами, у відповідь на обмежені інституційні, технічні та управлінські можливості країн у стані конфлікту [20]. Міжнародні організації також мають власну пріоритизацію проблем, віддаючи перевагу боротьбі із інфекційними захворюваннями, що мають потенціал транскордонної передачі. Проте і системи акредитації місцевих неурядових організацій, зокрема в Україні, внаслідок додаткового бюрократичного тягаря можуть погіршувати доступність медичної допомоги [9].

Під час відновлення спостерігають посилення ще одного несприятливого тренду: порожнечу, створену слабкою системою громадського здоров'я, заповнюють приватні постачальники. Це надає певні можливості, так, наприклад, у Мосулі (Ірак) у 2017 р. польовими госпіталями керувала приватна медична фірма за контрактом від ВООЗ [9]. Проте непропорційне зростання приватного сектору може вести до деградації системи громадського здоров'я та критично низької якості послуг у її рамках із відтоком кадрів.

З організаційного погляду можуть допомогти Керівні принципи Sphere (2018) щодо «Гуманітарної хартії та мінімальних стандартів реагування на катастрофи» (Humanitarian Charter and Minimum Standards in Disaster Response) та методичні розробки інших міжнародних організацій [1, 9, 26, 27]. У них встановлюють мінімальні необхідні стандарти медичної допомоги для критичних періодів. Наприклад, у рекомендаціях Sphere зазначено, що у 80% населення має бути доступ до медичної допомоги в межах однієї години ходьби, і що на 10 000 осіб має бути принаймні один заклад первинної медичної допомоги [28].

Ініціатива на місцях має пріоритетне значення під час кризових явищ, тому на рівні громад, окремих установ та їх об'єднань проводять цілу низку заходів із відновлення функціональності. Не виключена і поява нових низових управлінських структур охорони здоров'я подібно Сирії, Палестині, Сомалі під час хронічних конфліктів на їхній території [11]. Серед заходів структурного та функціонального відновлення слід виділити такі [16].

1. Оцінка руйнувань та матеріально-технічної бази, що залишилася (експертиза із залученням за потребою фахівців різного профілю (будівельників, менеджерів охорони здоров'я, громадського здоров'я)).
2. Аналіз та оцінка потреб населення.
3. Складання кошторису на фінансування відновлювальних робіт.
4. Розуміння щодо джерел фінансування, постачання, найму та утримання персоналу.
5. Залучення вітчизняних та іноземних спонсорів та меценатів.
6. Відповідність штатного розкладу типам послуг, надання яких буде відновлено.
7. Забезпечення медичних закладів цифровими технологіями, засобами комунікацій, виходом у інтернет, джерелами безперебійного живлення.
8. Організація доступу до сучасних медичних технологій.
9. Доступ до інформаційних технологій та систем.
10. Безперервна професійна освіта та навчання.
11. Навчання медичного персоналу софт-скілам та стандартам клінічних комунікацій.
12. Створення стандартних операційних процедур, систем якості та контролю за їх дотриманням.

Дотримання якості медичних послуг із можливістю її оцінки та порівняння є запорукою поступального руху системи надання медичної допомоги до максимально можливого у непростих умовах, що склалися, задоволення потреб населення. Перевагами при цьому мають стати підтримання гідної якості життя співвітчизників та справедливий доступ до медичної допомоги.

Література:

1. A guidance document for medical teams responding to health emergencies in armed conflicts and other insecure environments. Geneva: World Health Organization, 2021. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Al-Qatawneh L. Framework for establishing records control in hospitals as an ISO 9001 requirement. *Int. J. Health Care Qual. Assur.* 2017. Vol. 30, No 1. P. 37–42.
3. Berwick D., Fox D. M. "Evaluating the quality of medical care": Donabedian's classic article 50 years later. *Milbank Q.* 2016. Vol. 94, No 2. P. 237–241.
4. Buciuniene I., Malciankina S., Lydeka Z., Kazlauskaite R. Managerial attitude to the implementation of quality management systems in Lithuanian support treatment and nursing hospitals. *BMC health services research*. 2006. Vol. 6, No 1. P. 1–10.
5. Busse R., Panteli D., Quentin W. An introduction to healthcare quality: defining and explaining its role in health systems. *Improving healthcare quality in Europe: Characteristics, effectiveness and implementation of different strategies.* Copenhagen (Denmark): European Observatory on Health Systems and Policies, 2019. Vol. 53. P. 1.
6. Colonna P., Pasini E., Pitocchi O., Bovenzi F., Sorino M., de Luca I. Il sistema qualità in cardiologia: un esempio pratico per sviluppare un modello organizzativo certificabile senza burocrazia [Quality system in cardiology: practical example to develop an organizational model for management certification without bureaucracy]. *Ital. Heart J. Suppl.* 2003. Vol. 4, No 4. P. 319–331.
7. Cometto G., Fritsche G., Sondorp E. Health sector recovery in early post-conflict environments: experience from southern Sudan. *Disasters*. 2010. Vol. 34. P. 885–909.
8. de Jonge V., Sint Nicolaas J., van Leerdam M. E., Kuipers E. J. Overview of the quality assurance movement in health care. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2011. Vol. 25, No 3. P. 337–347.
9. Debarre A. Hard to Reach: Providing Healthcare in Armed Conflict. International Peace Institute, 2018. URL: www.ipinst.org/wp-content/uploads/2018/12/1812_Hard-to-Reach.pdf (last accessed: 18.12.2022).
10. Dombrádi V., Csenteri O. K., Sándor J., Godény S. Association between the application of ISO 9001:2008 alone or in combination with health-specific standards and quality-related activities in Hungarian hospitals. *Int. J. Qual. Health Care*. 2017. Vol. 29, No 2. P. 283–289.
11. Douedari Y., Howard N. Perspectives on rebuilding health system governance in opposition-controlled syria: a qualitative study. *Int. J. Health Policy Manag*. 2019. Vol. 8, No 4. P. 233–244.
12. Fekri O., Macarayan E. R., Klazinga N. Оценка эффективности систем здравоохранения в Европейском регионе ВОЗ: какие сферы и показатели используют государства-члены при проведении измерений? Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. Сводный доклад. 2018. 38 с.
13. Fulop N. J., Ramsay A. I. G. How organisations contribute to improving the quality of healthcare. *BMJ*. 2019. Vol. 365.
14. Galbraith R. M., Holtman M. C., Clyman S. G. Use of assessment to reinforce patient safety as a habit. *Qual. Saf. Health Care*. 2006. Vol. 15, Suppl. 1. P. i30–33.
15. Hakki L., Stover L., Haar R. J. Breaking the silence: Advocacy and accountability for attacks on hospitals in armed conflict. 2022. *IRRC.* No. 915. URL: https://international-review.icrc.org/articles/breaking-the-silence-advocacy-and-accountability-for-attacks-on-hospitals-in-armed-conflict-915 (last accessed: 18.12.2022).
16. Khanyk N., Hromovyk B., Levytska O., Agh T., Wettermark B., Kardas P. The impact of the war on maintenance of long-term therapies in Ukraine. *Front. Pharmacol*. 2022. Vol. 13. P. 1024046.
17. Kohn L. T., Corrigan J., Donaldson M. S. To err is human: building a safer health system. Vol. 21. Washington, D. C.: National Academy Press, 2000.
18. Leonard S., Rubenstein L. S. Post-conflict Health Reconstruction: New Foundations for U.S. Policy Working paper. U.S. Institute of Peace, 2009. P. 87
19. Lewis J. J., Rosen C. L., Grossestreuer A. V., Ullman E. A., Dubosh N. M. Diagnostic error, quality assurance, and medical malpractice/risk management education in emergency medicine residency training programs. *Diagnosis (Berl)*. 2019. Vol. 6, No 2. P. 173–178.
20. Martineau T., McPake B., Theobald S., Raven J., Ensor T., Fustukian S., Ssengooba F., Chirwa Y., Vong S., Wurie H., Hooton N., Witter S. Leaving no one behind: lessons on rebuilding health systems in conflict- and crisis-affected states. *BMJ Glob. Health*. 2017. Vol. 2, No 2. P. e000327.
21. Miyagawa A., Tanigawa K. Health and medical issues in the area affected by Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021. Vol. 19, No 1. P. 144.
22. Monitoring the building blocks of health systems: A handbook of indicators and their measurement strategies. World Health Organization. 2010. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258734/9789241564052-eng.pdf
23. Øvretveit J. Quality evaluation and indicator comparison in health care. *Int. J. Health Plann. Manage.* 2001. Vol. 16, No 3. P. 229–241.
24. Papanicolas I, Smith P. Health system performance comparison: an agenda for policy, information and research. McGraw-Hill Education (UK), 2013.
25. Perides M. An Introduction to Quality Assurance in Health Care. *International Journal for Quality in Health Care.* 2003. Vol. 15, No 4. P. 357–358.
26. Primary health care coverage standard — UNHCR Emergency Handbook. URL: https://emergency.unhcr.org/entry/38925/primary-health-care-coverage-standard (last accessed: 18.12.2022).
27. Quality of care in fragile, conflict-affected and vulnerable settings: taking action. Geneva: World Health Organization, 2020.

28. Sphere. The Sphere Handbook Humanitarian Charter and Minimum Standards in Humanitarian Response. 2018. URL: spherestandards.org/wp-content/uploads/Sphere-Handbook-2018-EN.pdf (last accessed: 18.12.2022).

УДК 614.2:616-082
doi: 10.33149/vkp.2023.01.10

UA Менеджмент контролю якості медичної допомоги: ключові аспекти системного підходу та міжнародний досвід

О. М. Труш
ТОВ «РедБіз», Київ, Україна

Ключові слова: якість медичної допомоги, система охорони здоров'я, системний контроль якості, управління змінами, інновації в системі охорони здоров'я

Безпека, якість життя та забезпечення кращих результатів для здоров'я пацієнтів є головною метою діяльності закладів охорони здоров'я та системи в цілому. Сучасний підхід до забезпечення стабільної та відтворювальної якості медичних послуг почав формуватися ще у минулому столітті, а нині досяг високого ступеню узагальнення. Контроль у цій сфері — це багаторівневий процес, який охоплює усі ланки діяльності медичного закладу: від матеріально-технічного забезпечення до управління персоналом.

Показники якості медичних послуг з боку пацієнта варіюються від потенційно складних (післяопераційна захворюваність і смертність) до простих (частота внутрішньолікарняних інфекцій чи хірургічні помилки). Процесне управління, коли в клініці усі основні бізнес-процеси чітко регламентовані та вдосконалюються за потребою, дає змогу проектувати якість, беручи до уваги показники, пов'язані із дотриманням вимог технологічних документів.

Сімейство стандартів ISO 9000, що успішно використовується та прийняте у всьому світі в організаціях охорони здоров'я, містить вимоги, специфікації, інструкції та інструменти для надання продуктів та послуг. Вони спрощують порівняння, обмін інформацією, зведення великих даних і захист конфіденційності. По відношенню до пацієнтів стандарти покликані забезпечити якісний догляд, безпечні та надійні продукти та послуги. Існують певні застереження щодо занадто технологічного підходу під час забезпечення і контролю якості, але наразі найбільшою загрозою вважається руйнівний вплив війни та порушення в зв'язку із цим звичних відносин та процесів.

Тривожними щодо якості медичної допомоги є шкода матеріальному фонду, збідніння кадрового потенціалу, нестача фінансових та інших ресурсів. Потенційно погрозливими є фрагментація охорони здоров'я, нерівний доступ до неї у відношенні регіонів та соціальних груп. Приклади країн із тривалими військовими конфліктами на їх території свідчать про «розмивання» стандартів діяльності, які зазвичай у таких умовах встановлюються зовнішніми суб'єктами, у відповідь на обмежені інституційні, технічні та управлінські можливості країн у стані конфлікту. Комплекси заходів із відновлення функціональності системи надання медичної допомоги організують на рівні громад, окремих установ та їх об'єднань. Найбільш важливими при цьому є перші кроки, оскільки нерідко вони визначають розвиток на роки та десятиріччя вперед. Тому відновлення, місцями навіть «перезапуск» вітчизняної системи — виняткова можливість заново розставити пріоритети, виправити недоліки, встановити більш міцні зв'язки із світовою професійною спільнотою.

29. van den Heuvel J., Koning L., Bogers A. J., Berg M., van Dijen M. E. An ISO 9001 quality management system in a hospital: bureaucracy or just benefits? *Int. J. Health Care Qual. Assur. Inc. Leadersh. Health Serv.* 2005. Vol. 18, No 4–5. P. 361–369.

УДК 614.2:616-082
doi: 10.33149/vkp.2023.01.10

RU Менеджмент контроля качества медицинской помощи: ключевые аспекты системного подхода и международный опыт

Е. Н. Труш
ООО «РедБиз», Киев, Украина

Ключевые слова: качество медицинской помощи, система здравоохранения, системный контроль качества, управление изменениями, инновации в системе здравоохранения

Безопасность, качество жизни и обеспечение лучших результатов для здоровья пациентов являются главной целью деятельности учреждений здравоохранения и системы в целом. Современный подход к обеспечению стабильного и воспроизводственного качества медицинских услуг начал формироваться еще в прошлом веке, а сейчас достиг высокой степени обобщения. Контроль в этой сфере — это многоуровневый процесс, который охватывает все звенья деятельности медицинского учреждения: от материально-технического обеспечения до управления персоналом.

Показатели качества медицинских услуг со стороны пациента варьируются от потенциально сложных (послеоперационная заболеваемость и смертность) до простых (частота внутрибольничных инфекций или хирургические ошибки). Процессное управление, когда в клинике все основные бизнес-процессы четко регламентированы и совершенствуются по необходимости, позволяет проектировать качество, принимая во внимание показатели, связанные с соблюдением требований технологических документов.

Семейство стандартов ISO 9000, которое успешно используется и принято во всем мире в организациях здравоохранения, содержит требования, спецификации, инструкции и инструменты для предоставления продуктов и услуг. Они упрощают сравнение, обмен информацией, сведение больших данных и защиту конфиденциальности. По отношению к пациентам стандарты призваны обеспечить качественный уход, безопасные и надежные продукты и

услуги. Существуют определенные предостережения относительно слишком технологического подхода во время обеспечения и контроля качества, но сейчас наибольшей угрозой считается разрушительное влияние войны и нарушение привычных отношений и процессов.

Тревожными в отношении качества медицинской помощи являются ущерб материальному фонду, обеднение кадрового потенциала, нехватка финансовых и других ресурсов. Потенциально угрожающими являются фрагментация здравоохранения, неравный доступ к ней в разных регионах и социальных группах. Примеры стран с длительными военными конфликтами на их территории свидетельствуют о «размывании» стандартов деятельности, которые обычно в таких условиях устанавливаются внешними субъектами, в ответ на ограниченные институциональные, технические и управленческие возможности стран в состоянии конфликта. Комплексы мероприятий по восстановлению функциональности системы оказания медицинской помощи организуют на уровне общин, отдельных учреждений и их объединений. Наиболее важными при этом являются первые шаги, поскольку нередко они определяют развитие на годы и десятилетия вперед. Поэтому восстановление, местами даже «перезапуск» отечественной системы — исключительная возможность заново расставить приоритеты, исправить недостатки, установить более прочные связи с мировым профессиональным сообществом.

EN

Controlling the quality of medical care: key aspects of a systematic approach and international experience

O. M. Trush
"RedBiz" LLC, Kyiv, Ukraine

Key words: medical care quality, healthcare system, system quality control, change management, innovations in the healthcare system

Safety, quality of life, and ensuring the best results for the health of patients are the main goals of healthcare institutions and the system as a whole. The modern approach to ensuring stable and reproducible quality of medical services was shaped in the last century, and has now reached a high degree of generalization. Control in this field is a multi-level process that covers all parts of the medical institution's activities, from logistics to personnel management.

Indicators of the quality of medical services from the patient's side range from potentially complex (postoperative morbidity and mortality) to simple (the frequency of hospital-acquired infections or surgical errors). When all of the clinic's main business processes are clearly set up and improved as needed, this is called "process management." This makes it possible to design quality by taking into account the indicators of meeting the requirements of technical documents.

The ISO 9000 family of standards, which is successfully used and adopted worldwide in healthcare organizations, contains requirements, specifications, instructions, and tools for the provision of products and services. They simplify comparison, information exchange, big data aggregation, and privacy protection. Regarding the patients, the standards are designed to provide high-quality, safe, and reliable products and services. There are certain precautions about an overly technological approach during quality assurance and control, but now the greatest threat is considered to be the destructive impact of war and the disruption of habitual relationships and processes.

The state of medical care, the damage to the material fund, the depletion of human resources, and the lack of financial and other resources are all concerning. Fragmentation of healthcare and unequal access in different regions and social groups are potentially threatening. Examples of countries with long-term military conflicts on their territory indicate the "erosion" of activity standards, which are usually set by external actors in such conditions in response to the limited institutional, technical, and managerial capabilities of countries in a state of conflict. Complex measures to restore the functionality of the medical care system are organized at the level of communities, individual institutions, and their associations. In this case, the first steps are the most important, since they often determine the development for years and decades ahead. Therefore, the restoration, or sometimes the "reset," of the domestic system is an exceptional opportunity to re-prioritize, correct shortcomings, and establish stronger ties with the global professional community.

сінево synevo РОБОТОЧНІ АНАЛІЗИ

краще світове обладнання та міжнародний контроль якості досліджень сприяють отриманню точних результатів[1]

ISO RIQAS RfB INSTAND

понад **339+** лабораторних центрів у більш ніж **149+** населених пунктах по всій Україні[2]

[1]подробиці на сайті synevo.ua
[2]станом на 26.10.21

*за 70-ти годинного робочого тижня

дані 2020 року

1 000 досліджень у прайсі **1 916 000** тестів виконується щомісяця

synevo.ua | synevolab | SYNEVOUkraine | synevo_ukraine | 044 20 500 20 | Call-центр для лікарів: 044 467 52 70
Вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора

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 гуперчутливості, 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. Жилянська, 29, www.rostgroup.com.ua