

ВІСНИК

№2 (59)
ТРАВЕНЬ 2023

КЛУБУ ПАНКРЕАТОЛОГІВ

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



Микола Дмитрович Стражеско

УКРАЇНСЬКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГІВ



УКРАИНСКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГОВ
UKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

ДОСЛІДЖЕННЯ
ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

М. Д. Стражеско

PANCREAS EXAMINATION

N. D. Strazhesko

ІМУНОТРОПНІ ЕФЕКТИ ВКЛЮЧЕННЯ
КОМБІНАЦІЇ ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ
ДО КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ
ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ
У ПОЄДНАННІ ІЗ ХРОНІЧНИМ
ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ С

Г. О. Хомин, Л. С. Бабінець

IMMUNOTROPIC EFFECTS OF
INCLUDING A COMBINATION OF
HEPATORPROTECTORS IN THE COMPLEX
THERAPY OF CHRONIC PANCREATITIS
COMBINED WITH CHRONIC VIRAL
HEPATITIS C

H. O. Khomyn, L. S. Babinets

ЧАСТОТА, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА
ТА ДИФЕРЕНЦІАЛЬНА ДІАГНОСТИКА
ПАТОЛОГІЇ ТРАВНОГО ТРАКТУ
(СТРАВХІД, ШЛУНОК, КИШЕЧНИК)
ПРИ IgG4-АСОЦІЙОВАНІЙ ХВОРОБІ
(АУТОІМУННОМУ ПАНКРЕАТИТІ)

Н. Б. Губерґріц

FREQUENCY, CLINICAL PICTURE,
DIAGNOSIS, AND DIFFERENTIAL
DIAGNOSIS OF THE PATHOLOGY
OF THE DIGESTIVE TRACT
(ESOPHAGUS, STOMACH, AND BOWEL)
IN IgG4-RELATED DISEASE (AUTOIMMUNE
PANCREATITIS)

N. B. Gubergrits



IAP
INTERNATIONAL
ASSOCIATION
OF PANCREATOLOGY

ПРОТИ ЧИСЛЕННИХ ПРИЧИН ДИСКОМФОРТУ В КИШЕЧНИКУ



2019 ПРЕПАРАТ ПЕРШОЇ
ЛІНІЇ ТЕРАПІЇ
ПРИ СПК ЗГІДНО З
РЕКОМЕНДАЦІЯМИ УГА

NEW!

**НОВА КАПСУЛА
З ПОСИЛЕНОЮ
КИСЛОТСТІЙКІСТЮ
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





Микола Дмитрович Стражеско (1876–1952) — академік АН України та АН СРСР, член Академії медичних наук СРСР, Герой Соціалістичної Праці (1947).

Микола Дмитрович Стражеско народився в Одесі. Після закінчення гімназії у 1894 р. вступив на медичний факультет Київського університету та у 1899 р. отримав диплом «лікаря з відзнакою». Ще студентом 3-го курсу М. Д. Стражеско захопився ідеями В. П. Образцова і почав активно відвідувати його клініку. На пропозицію знаменитого професора, який оцінив неабиякі здібності молодого студента, М. Д. Стражеско залишив для роботи у клініці В. П. Образцова. У своїй дисертації Н. Д. Стражеско описав низку важливих фізіологічних закономірностей роботи кишечника.

За роки, проведені у факультетській терапевтичній клініці В. П. Образцова (1904–1917), він досконало опанував мистецтво об'єктивного обстеження хворого, удосконалив розроблені В. П. Образцовим методики пальпації органів черевної порожнини та безпосередньої аускультатії серця.

Діяльність Н. Д. Стражеска зі створення власної клінічної школи була перервана у 1919 р. у зв'язку з його від'їздом до Одеси, де він до 1922 р. керував факультетською терапевтичною клінікою Новоросійського університету. Саме в ці роки були записані його лекції з діагностики захворювань органів черевної порожнини, прочитані студентам старших курсів медичного факультету та лікарям. На прохання своїх слухачів М. Д. Стражеско погодився на публікацію цих лекцій, оскільки «глава про діагностику захворювань черевної порожнини є зовсім не розробленою, і навіть у великих монографіях із хвороб органів черевної порожнини ми не знаходимо щодо цього достатніх відомостей». Так побачило світ відоме клінічне керівництво «Основи фізичної діагностики захворювань черевної порожнини». У цьому посібнику окрема лекція присвячена дослідженню підшлункової залози (лекція опублікована в цьому номері «Вісника Клубу панкреатологів»).

М. Д. Стражеско завжди був клініцистом широкого профілю, з поля зору якого не вислизала жодна галузь патології внутрішніх органів. Проте найбільше дослідника цікавили проблеми гастроентерології та кардіології.

**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

Свідцтво

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: 03.05.2023 р.

№ замовлення: 0305/2023

Ціна договірної

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ, ВИДАВЦЯ:

вул. Сим'ї Штененків, 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. Губергрітс (N. B. Gubergrits), Одеса, Україна
(ТОВ «Медичний центр «Медікап»)

ЗАСТУПНИКИ ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

(Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького)

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

(Національний інститут хірургії і трансплантології

ім. О. О. Шалімова НАМН України)

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР EXECUTIVE SECRETARY

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

(багатопрофільна лікарня «Вітацентр»)

ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ РАДИ EDITORIAL COUNCIL MEMBERS

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

(Тернопільський державний медичний університет

ім. І. Я. Горбачевського)

Професор А. В. Тепікін, Ліверпуль, Великобританія

(Університет Ліверпуля)

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

(Національний інститут раку МОЗ України)

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

(Буковинський державний медичний університет)

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

(Державний науково-дослідний центр

з проблем гігієни харчування МОЗ України)

ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

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

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

(Національний університет охорони здоров'я України

імені П. Л. Шупика, Київ)

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

(Національний університет охорони здоров'я України

імені П. Л. Шупика, Київ)

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

Україна (Харківський національний медичний університет)

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

(Республіканський спеціалізований науково-практичний

медичний центр терапії та медичної реабілітації,

Ташкент, Узбекистан)

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

(Харківський національний медичний університет)

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

(Медичний університет Астана, Казахстан)

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

(Буковинський державний медичний університет)

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

(Донецький національний медичний університет МОЗ України)

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

(Донецький національний медичний університет МОЗ України)

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

(Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,

трансплантації ендокринних органів і тканин, Київ)

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 ВИСЛОВАЮЄ ПОДЯКУ СПОНСОРАМ ВИПУСКУ



Зміст

3	ПЕРЕДМОВА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА
	ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
4	Імунотропні ефекти включення комбінації гепатопротекторів до комплексної терапії хронічного панкреатиту у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С <i>Г. О. Хомин, Л. С. Бабінець</i>
9	Оптимізація комплексного лікування хронічного панкреатиту з використанням системної ензимотерапії у пацієнтів похилого віку <i>Н. О. Шевченко, Л. С. Бабінець</i>
15	Екзокринна недостатність підшлункової залози після баріатричних операцій <i>J. Y. Kwon, A. Nelson, A. Salih, J. Valery, D. M. Harris, F. Stancampiano, Y. Bi</i>
21	Ультразвукова гістографія в оцінці ступеня фіброзу підшлункової залози при хронічному панкреатиті <i>Н. Б. Губергриц, К. Ю. Лінєвська, О. А. Гомозова, Ю. І. Жданюк</i>
	ОГЛЯДИ
26	Частота, клініка, діагностика та диференціальна діагностика патології травного тракту (стравоходу, шлунка, кишечника) при IgG4-асоційованій хворобі (автоімунному панкреатиті) <i>Н. Б. Губергриц</i>
35	Сифіліс підшлункової залози: імітатор раку <i>Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва, О. О. Супрун, І. А. Козинська</i>
	ЛЕКЦІЇ ДЛЯ ЛІКАРІВ
39	Коментарі до Європейських рекомендацій щодо IgG4-асоційованих гастроентерологічних захворювань <i>Н. Б. Губергриц</i>
	КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ
44	Клінічне спостереження спадкового панкреатиту <i>G. P. Bensen, T. B. Gardner</i>
	МЕДИЧНИЙ АРХІВ
49	Дослідження підшлункової залози <i>М. Д. Стражеско</i>
	НЕ ТІЛЬКИ ПАНКРЕАТОЛОГІЯ
53	Ще раз до питання про ендолімфатичну терапію <i>О. В. Кайряк, Н. Б. Губергриц</i>
	НАШІ ЮБІЛЕЇ
58	Христинич Тамара Миколаївна
60	Хомяк Ігор Васильович

Contents

PREFACE FROM THE EDITOR-IN-CHIEF
ORIGINAL RESEARCH
Immunotropic effects of including a combination of hepatoprotectors in the complex therapy of chronic pancreatitis combined with chronic viral hepatitis C <i>H. O. Khomyn, L. S. Babinets</i>
Optimization of the complex treatment of chronic pancreatitis in elderly patients using systemic enzyme therapy <i>N. O. Shevchenko, L. S. Babinets</i>
Exocrine pancreatic insufficiency after bariatric surgery <i>J. Y. Kwon, A. Nelson, A. Salih, J. Valery, D. M. Harris, F. Stancampiano, Y. Bi</i>
Ultrasound histography in assessing the degree of pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis <i>N. B. Gubergrits, K. Yu. Linevska, E. A. Gomozyova, Yu. I. Zhdanyuk</i>
REVIEWS
Frequency, clinical picture, diagnosis, and differential diagnosis of the pathology of the digestive tract (esophagus, stomach, and bowel) in IgG4-related disease (autoimmune pancreatitis) <i>N. B. Gubergrits</i>
Pancreatic syphilis mimicking cancer <i>N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, A. A. Suprun, I. A. Kozinskaya</i>
LECTURES
Comments on the European guideline on IgG4-related digestive disease <i>N. B. Gubergrits</i>
CLINICAL CASES
Hereditary pancreatitis: case study <i>G. P. Bensen, T. B. Gardner</i>
MEDICAL ARCHIVE
Pancreas examination <i>N. D. Strazhesko</i>
NOT ONLY PANCREATOLOGY
Revisiting the question of endolymphatic therapy <i>O. V. Kajryak, N. B. Gubergrits</i>
OUR JUBILEES
Khrystych Tamara Mykolaivna
Khomiak Igor Vasyliovych



Шановні колеги!

Другий номер нашого журналу ми вирішили відкрити розділом «Оригінальні дослідження» та помістили у цьому розділі дві статті проф. Л. С. Бабинця та її учнів. Незважаючи на війну, тернопільська школа сімейної медицини та гастроентерології продовжує активні та перспективні наукові дослідження, що мають не лише науковий, але й практичний інтерес. Безумовно, важлива стаття наших колег із США щодо зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози після бариатричної хірургії. Цей розділ хірургії розвивається, і лікарі повинні бути поінформовані про панкреатичну недостатність як наслідок оперативних втручань. Останньою статтею розділу стала стаття про ультразвукову гістографію, яка дозволяє, хоч і непрямо, судити про вираженість фіброзу підшлункової залози при хронічному панкреатиті.

У розділі «Огляди» ми вирішили опублікувати важливу, на наш погляд, інформацію про особливості ураження стравоходу, шлунка, кишечника при IgG4-асоційованій хворобі, головним проявом якої є автоімунний панкреатит. Другий огляд присвячений сифілісу підшлункової залози, який

вважають рідкісним. Однак ця патологія може перебігати на кшталт псевдотуморозного панкреатиту, і лікарі повинні вміти проводити диференціальну діагностику.

У лекції для лікарів висвітлено основні та найважливіші позиції європейських рекомендацій щодо IgG4-асоційованих захворювань, які все ще недостатньо знайомі практичним лікарям.

Цікаве та повчальне клінічне спостереження спадкового панкреатиту. Хоча не всі генетичні дослідження доступні в Україні, але важливо запідозрити таку етіологію захворювання та визначити правильну тактику ведення пацієнта.

У рубриці «Медичний архів» ми опублікували розділ із керівництва класика української медицини М. Д. Стражеска про дослідження підшлункової залози. Хоча наука пішла вперед, завжди корисно проаналізувати досвід старшого покоління.

І, нарешті, у розділі «Не лише панкреатологія» розміщено статтю про ендолімфатичну терапію злоякісних пухлин.

Сподіваємося, що цей номер журналу буде цікавим та корисним лікарям.

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

Імунотропні ефекти включення комбінації гепатопротекторів до комплексної терапії хронічного панкреатиту у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С

Г. О. Хомин, Л. С. Бабінець

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, хронічний вірусний гепатит С, гепатотрофні засоби, клітинна та гуморальна ланка імунітету, метадоксин, гепаризин

Вступ. При аналізі значущих етіологічних чинників формування хронічного панкреатиту (ХП) було встановлено, що серед інших інфекційний чинник був наявний у 56,88%, а гепатобіліарний — у 44,50% пацієнтів. Такий стан речей привернув увагу до значущості інфекційного та гепатобіліарного факторів [2, 20, 21]. Серед вірусних агентів найбільш актуальними причинами виникнення або ускладнення клінічного перебігу ХП є вірусні гепатити (ВГ) С, В і D, щодо яких доказово доведено здатність до хронізації інфекції [9, 14]. Для цих вірусів характерні однакові шляхи поширення (у т. ч. через кров та її продукти) і тривала персистенція в організмі [16, 23]. Одним з найважливіших винаходів останніх років є встановлення факту реплікації вірусів ВГВ і ВГС у тканинах лімфатичного і нелімфатичного походження, що привело до з'ясування патогенезу багатосистемності ураження, який спостерігається при цих інфекціях [18, 19]. Такий підхід дозволяє розглядати ВГ не тільки як хворобу печінки, але й як системну (генералізовану) інфекцію, яка впливає на інші органи, зокрема на підшлункову залозу та імунну систему [10, 12].

При коморбідному перебігу ХП і хронічного ВГС (ХВГС) необхідно проводити програму комплексного лікування патології печінки і підшлункової залози, у якій протокольні рекомендації повинні бути доповнені гепатотрофною терапією, яка при ХВГС включає два основні напрямки: етіотропну та патогенетичну терапію [1, 3, 4, 5]. Етіотропна терапія спрямована на пригнічення реплікації збудника захворювання та його елімінацію [1, 11, 15]. Основу патогенетичної терапії складають препарати, що впливають на структуру та функцію гепатоцитів, — гепатопротектори [8, 22]. Це фармакотерапевтична група різномірних лікарських засобів, що застосовуються у клінічній практиці і, як передбачається, перешкоджають руйнуванню клітинних мембран, стимулюють регенерацію гепатоцитів, позитивно впливаючи на функції

печінки. Вважається, що гепатопротектори підвищують стійкість печінки до патологічних впливів, посилюють її детоксикаційну функцію шляхом підвищення активності ферментних систем (включаючи цитохром Р450 та інші мікосомальні ферменти), а також сприяють відновленню її функцій за різних ушкоджень [3, 5, 6, 22]. Дані щодо клінічної ефективності застосування гепатопротекторів за різних станів суперечливі, часто говорять про відсутність доказовості при використанні цих засобів. Це стало мотивацією до проведення дослідження із включенням до протокової терапії коморбідності ХП і ХВГС, пролікованого етіотропно, комбінації гепатотрофних препаратів гепаризину (ГЗ) і метадоксину (МД).

Мета — дослідити стан клітинної та гуморальної ланок імунної системи пацієнтів із ХП на тлі пролікованого ХВГС під впливом запропонованого комплексного лікування із додатковим включенням гепатотрофних препаратів ГЗ і МД.

Матеріали і методи. Обстежили 80 пацієнтів із поєднаним перебігом ХП і ХВГС. За методиками лікування хворих поділили на 3 групи: 1-ша група (20 пацієнтів із ХП і ХВГС) отримувала загальноприйнятий комплекс лікування за протоколом (ЗПК) протягом трьох місяців; 2-га група (25 пацієнтів із ХП і ХВГС) отримувала ЗПК із додатковим включенням гепатотрофного засобу Гепаризин PLC по 1 капсулі 3 рази на добу після прийому їжі протягом 3 місяців; 3-тя група (35 пацієнтів із ХП і ХВГС із значенням $\text{CAGE} \geq 2,0$ [17, 25]) отримувала ЗПК із додатковим включенням гепатотрофного засобу Гепаризин PLC по 1 капсулі 3 рази на добу після прийому їжі протягом 3 місяців із додаванням МД (Ліверія ІС) по 500 мг (одна таблетка) 2 рази на добу за 15–30 хвилин перед прийомом їжі протягом 3 місяців. Для оцінки імунного статусу застосовували метод дослідження сироватки і мононуклеарних клітин венозної крові з використанням моноклональних антитіл класів CD3, CD4,

CD8, CD16, CD22 імуноферментним методом за E. L. Reinherz et al.

Діагноз ХП верифікували за клініко-статистичною класифікацією, запропонованою ДУ «НДІ гастроентерології НАМН України», 2003 р., а також за наказом МОЗ України від 10.09.2014 р. № 638 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ХП» [6, 12, 21]. Діагноз ХВГС встановлювали за критеріями клінічної настанови, заснованої на доказах «Вірусний гепатит С», створеної робочою групою за наказом МОЗ України від 18.08.2020 р. № 1908, на основі рекомендацій ВООЗ «Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection» (2018) і «EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C» (2020) [6, 14, 23, 24].

Для оцінки імунного статусу пацієнтів застосовували метод дослідження сироватки і моноклеарних клітин венозної крові з використанням моноклональних антитіл класів CD3, CD4, CD8, CD16, CD22 імуноферментним методом за E. L. Reinherz et al. (1979) у модифікації Е. Г. Скрябіна (1987) за рівнем експресії мембранних антигенів із визначенням параметрів: популяції Т-лімфоцитів (CD3) і В-лімфоцитів (CD22), субпопуляції Т-хелперів (CD4) і Т-супресорів (CD8), натуральних кілерів (CD16). Функціональну активність В-лімфоцитів визначали за концентрацією сироваткових Ig основних класів (М, G, A) методом радіальної імунодифузії глобулінів G. Mancini et al. (1965). Активність системи комплементу визначали гемолітичним тестом (C_{H50} за 50,0% гемолізом), а вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) — методом Й. І. Хоткової.

Результати та обговорення. Клітинні та гуморальні параметри імунного статусу свідчать про стан вісцеральної складової білкового обміну в організмі людини, а також про його здатність до адаптації до різних ушкоджуючих факторів, зокрема

запального, гіпоксичного, токсичного та інших, що мають місце при ХП у коморбідності із ХВГС навіть після проведеного етіотропного лікування [9, 13]. Це визначило актуальність проведення аналізу цих параметрів у ході дослідження запропонованих терапевтичних комплексів. У табл. 1–2 наведені параметри клітинної та гуморальної ланки імунограми досліджуваних хворих.

Було встановлено достовірну дієвість лікування у 1–3-й групах пацієнтів із ХП на тлі ХВГС за впливом на параметри кластерів імунних клітин, однак при додатковому призначенні ГЗ отримали більш високу динаміку стосовно таких у групі ЗПК, а при використанні комбінації ГЗ і МД — ще кращі результати у динаміці таких параметрів: підвищення загальної популяції Т-лімфоцитів на 5,2%, 22,9% і 57,7% у 1–3-й групах відповідно; NK-клітин — на 13,1%, 23,0% і 39,4%; Т-хелперів — на 10,7%, 22,8% і 36,3%; Т-супресорів — на 26,0%, 38,9% і 45,3%; зменшення кількості В-лімфоцитів — на 10,4%, 18,9% і 35,6%. Також було досягнуто підвищення імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) на 11,5%, 17,7% і 45,7% відповідно із його нормалізацією в усіх групах, причому у групі, де застосовували комбінацію ГЗ, показник динамічно підвищився від рівня Т-лімфоцитопенії (CD4/CD8 <1,7) до нормального значення.

Зменшення вмісту В-лімфоцитів під впливом лікування у всіх трьох групах супроводжувалось також зниженням активації гуморальних факторів у 1–3-й групах відповідно: зменшення вмісту IgG у сироватці крові — на 8,7%, 15,5% і 19,2%; IgA — на 21,8%, 70,2% і 88,5%; IgM — на 24,0%, 55,5% і 84,9%, а також значне зниження вмісту ЦІК — на 38,6%, в 1,9 рази і 2,9 рази ($p < 0,001$).

Це довело дієвість використання ГЗ і комбінації ГЗ і МД у найбільш проблемній групі пацієнтів із коморбідним перебігом ХП і ХВГС для нормалізації

Таблиця 1. Порівняльний аналіз динаміки показників клітинної ланки імунограми хворих на ХП із ХВГС під впливом запропонованих програм із диференційованим включенням гепатотрофних засобів

Показник клітинної ланки імунограми	Група хворих на ХП із ХВГС					
	1-ша група (ЗПК) (n=20)		2-га група (ЗПК+ГЗ) (n=25)		3-тя група (ЗПК+ГЗ+МД) (n=35)	
	1	2	1	2	1	2
CD3, %	46,46±0,41	48,89±0,36*	44,84±0,98	55,12±0,26* [£]	40,21±0,69	63,40±0,74* ^{£¥}
CD72, %	20,91±0,35	18,94±0,29*	21,36±0,41	17,96±0,17* [£]	22,85±0,27	16,85±0,19* ^{£¥}
CD16, %	9,67±0,19	10,94±0,18*	9,56±0,21	11,76±0,22* [£]	9,65±0,30	13,45±0,26* ^{£¥}
CD4, %	31,70±0,51	35,09±0,55*	30,92±0,68	37,96±0,56* [£]	30,70±0,64	41,85±0,45* ^{£¥}
CD8, %	13,73±0,31	17,30±0,34*	13,28±0,33	18,44±0,12* [£]	13,80±0,31	20,05±0,26* ^{£¥}
CD4/CD8	1,83±0,05	2,04±0,04*	1,75±0,06	2,06±0,03* [£]	1,64±0,07	2,39±0,04* ^{£¥}

Примітки:

1) 1 — показники до лікування; 2 — показники після лікування;

2) всі показники у групах до лікування статистично достовірно відмінні стосовно таких групи контролю ($p < 0,05$) і співставні між собою у групах порівняння;

3) * — вірогідна відмінність показників у своїй групі після лікування стосовно таких у своїй групі до лікування ($p < 0,001$);

4) [£] — вірогідна відмінність показників у групах після лікування стосовно таких у 1-й групі після лікування ($p < 0,001$);

5) [¥] — вірогідна відмінність показників після лікування у 3-й групі стосовно таких у 2-й групі після лікування ($p < 0,001$).

Таблиця 2. Порівняльний аналіз динаміки показників гуморальної ланки імунотропічних хворих на ХП із ХВГС під впливом досліджуваних програм

Показник гуморальної ланки імунотропічних	Група хворих на ХП					
	1-ша група (ЗПК) (n=20)		2-га група (ЗПК+ГЗ) (n=25)		3-тя група (ЗПК+ГЗ+МД) (n=35)	
	1	2	1	2	1	2
IgG, г/л	12,46±0,17	11,46±0,16*	12,68±0,17	10,98±0,11* [£]	12,21±0,21	10,24±0,22* ^{£¥}
IgA, г/л	2,91±0,08	2,39±0,06*	3,03±0,09	1,78±0,04* [£]	2,96±0,11	1,57±0,03* ^{£¥}
IgM, г/л	2,58±0,07	2,08±0,05*	2,69±0,09	1,73±0,02* [£]	2,81±0,10	1,52±0,04* ^{£¥}
ЦІК, ум. од.	229,73±8,10	166,30±4,85*	243,40±9,82	111,12±4,55* [£]	231,45±9,34	79,90±3,87* ^{£¥}
C _{H50} , гем. од.	160,39±2,41	185,03±2,82*	153,16±3,28	221,20±3,41* [£]	155,65±3,86	257,75±5,59* ^{£¥}

Примітки:
 1) 1 — показники до лікування; 2 — показники після лікування;
 2) всі показники у групах до лікування статистично достовірно відмінні стосовно таких групи контролю (p<0,05) і співставні між собою у групах порівняння;
 3) * — вірогідна відмінність показників у своїй групі після лікування стосовно таких у своїй групі до лікування (p<0,01);
 4) [£] — вірогідна відмінність показників у групах після лікування стосовно таких у 1-й групі після лікування (p<0,001);
 5) [¥] — вірогідна відмінність показників після лікування у 3-й групі стосовно таких у 2-й групі після лікування (p<0,001).

гуморальної ланки імунної системи, а також для зниження рівня ендотоксикозу за вмістом ЦІК.

Також відбулась суттєва активація неспецифічного захисту за вмістом C_{H50}, гем. од (система комплементу): підвищення C_{H50} у 1–3-й групах на 15,6%, 44,4% і 64,7% (p<0,001). Це довело активуючий ефект використання ГЗ і МД щодо білкових чинників антиоксидантної захисної системи комплементу, який є також показником білкового обміну.

Висновки:

1. Було доведено позитивний імунокоригувальний ефект усіх трьох програм комплексного лікування із достовірно вищим рівнем його при додатковому

включенні ГЗ і особливо комбінації ГЗ і МД в комплексній терапії хворих на ХП на тлі пролікованого етіотропно ХВГС.

2. Досягнуті результати корекції клітинного і гуморального імунітету як складової частини трофологічного нутритивного статусу дозволяють стверджувати про доцільність включення запропонованих програм з метою усунення трофологічних та інших розладів у хворих на ХП у поєднанні із ХВГС.

У перспективі подальших досліджень — дослідження дієвості запропонованих комплексних програм лікування пацієнтів із ХП у поєднанні із ХВГС за впливом на інші ланки патогенезу.

Література:

- Бабінець Л. С. Ефективність біорегуляційного підходу у комплексній корекції ендогенної інтоксикації при хронічних ураженнях панкреатогепатобіліарної системи. *Гастроентерологія*. 2020. № 2. С. 84–87.
- Бабінець Л. С., Криський О. І., Шайген О. Р., Хомин Г. О. Аналіз впливу різних етіологічних чинників на виникнення хронічного панкреатиту. *Вісник Вінницького держ. мед. університету*. 2013. № 7 (2/1). С. 444–445.
- Бабінець Л. С., Палихата М. В., Сасик Г. М. Можливості комплексної реабілітації хворих на хронічний панкреатит на етапі первинної медичної допомоги (огляд літератури). *Вестник клуба панкреатологов*. 2018. № 2 (39). С. 4–11.
- Бабінець Л. С., Сасик Г. М. Аналіз функціональної спроможності підшлункової залози при коморбідності хронічного панкреатиту з цукровим діабетом 2-го типу. *Сімейна медицина*. 2020. № 5–6 (91–92). С. 47–50.
- Бабінець Л. С., Сасик Г. М. Оптимізація корекції ентевропанкреатичного синдрому у комплексній реабілітації пацієнтів з хронічним панкреатитом у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. *Український терапевтичний журнал*. 2020. №2. С. 37–42.
- Мостовий Ю. М. (ред.) Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів. 21-ше вид. доп. і перероб. Вінниця, 2022. 1011 с.
- Abdel Alem S., Elsharkawy A., Fouad R., Adel E., Abdelatif Z., Musa S., Nagy A., Hussein M. S., Yosry A., Esmat G. Improvement of glycemic state among responders to Sofosbuvir-based treatment regimens: single center experience. *J. Med. Virol.* 2017. Vol. 89. P. 2181–2187.
- Babinets L. S., Sasyk H. M., Halabitska I. M., Mykuliak V. R. Possibilities of complex rehabilitation of patients with type 2 diabetes and concomitant chronic pancreatitis in ambulatory practice. *Balneologia*. 2021. Vol. 1. P. 12–15.
- Babinets L. S., Shaihen O. R., Khomyn H. O., Halabitska I. M. Specific aspects of clinical course in case of combination of chronic pancreatitis and concomitant viral hepatitis C. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*. 2019. Vol. 72, No 4. P. 595–599.
- Bitton S., Pettei M. J. Exocrine pancreatic insufficiency. *Pediatr. Rev.* 2016. Vol. 37, No 2. P. 85–87.
- Chevaliez S., Soulier A., Poiteau L., Bouvier-Alias M., Pawlotsky J. M. Clinical utility of hepatitis C virus core

- antigen quantification in patients with chronic hepatitis C. *J. Clin. Virol.* 2014. Vol. 61. P. 145–148.
12. Dominguez-Munoz J. E., Lucendo A., Carballo L. F., Iglesias-Garcia J., Tenias J. M. A Spanish multicenter study to estimate the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2014. Vol. 106, No 4. P. 239–245.
 13. Drazilova S., Janicko M., Skladany L., Kristian P., Oltman M., Szantova M., Krkoska D., Mazuchova E., Piesecka L., Vahalova V., Rac M. Glucose metabolism changes in patients with chronic hepatitis C treated with direct acting antivirals. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 2018. 6095097.
 14. European Association for Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J. Hepatol.* 2015. Vol. 63. P. 199–236.
 15. Foster G. R., Dore G. J., Wang S., Grebely J., Sherman K. E., Baumgarten A., Conway B., Jackson D., Asseleh T., Gschwandler M., Tomasiewicz K. Glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic HCV and recent drug use: an integrated analysis of 7 phase III studies. *Drug Alcohol. Depend.* 2019. Vol. 194. P. 487–494.
 16. Gower E., Estes C., Blach S., Razavi-Shearer K., Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* 2014. Vol. 61. P. S45–57.
 17. Hagstrom H. Alcohol consumption in concomitant liver disease: how much is too much? *Curr. Hepatol. Rep.* 2017. Vol. 16. P. 152–157.
 18. Indolfi G., Easterbrook P., Dusheiko G., El-Sayed M. H., Jonas M. M., Thorne C., Bulterys M., Siberry G., Walsh N., Chang M. H., Meyers T. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 4. P. 477–487.
 19. Levy P., Dominguez-Munoz E., Imrie C., Löhr M., Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol. J.* 2014. Vol. 2, No 5. P. 345–354.
 20. Lew D., Afghani E., Pandol S. Chronic pancreatitis: current status and challenges for prevention and treatment. *Dig. Dis. Sci.* 2017. Vol. 62, No 7. P. 1702–1712.
 21. Löhr J. M., Oliver M. R., Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterol. J.* 2013. Vol. 1, No 2. P. 79–83.
 22. Nahon P., Bourcier V., Layese R., Audureau E., Cagnot C., Marcellin P., Guyader D., Fontaine H., Larrey D., De Lédinghen V., Ouzan D. Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology.* 2017. Vol. 152. P. 142–156, e2.
 23. Razavi H., Robbins S., Zeuzem S., Negro F., Buti M., Duberg A. S., Roudot-Thoraval F., Craxi A., Manns M., Marinho R. T., Hunyady B. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 2. P. 325–336.
 24. Soulier A., Poiteau L., Rosa I., Hézode C., Roudot-Thoraval F., Pawlotsky J. M., Chevaliez S. Dried blood spots: a tool to ensure broad access to hepatitis C screening, diagnosis, and treatment monitoring. *J. Infect. Dis.* 2016. Vol. 213. P. 1087–1095.
 25. Younossi Z. M., Zheng L., Stepanova M., Venkatesan C., Mir H. M. Moderate, excessive or heavy alcohol consumption: each is significantly associated with increased mortality in patients with chronic hepatitis C. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 37. P. 703–709.

УДК 616.37-002-07-085:616.36-002

doi: 10.33149/vkp.2023.02.01

UA Імунотропні ефекти включення комбінації гепатопротекторів до комплексної терапії хронічного панкреатиту у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С

Г. О. Хомин, Л. С. Бабінець

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, хронічний вірусний гепатит С, гепатотрофні засоби, клітинна та гуморальна ланка імунітету, метадоксин, гепаризин

При аналізі значущих етіологічних чинників формування хронічного панкреатиту (ХП) було встановлено, що серед інших інфекційний чинник був наявний у 56,88%, а гепатобілярний — у 44,50% пацієнтів. Такий стан речей привернув увагу до значущості інфекційного та гепатобілярного факторів. Серед вірусних агентів найбільш частим і вагомим причинним фактором виникнення або ускладнення клінічного перебігу ХП є вірусний гепатит С (ВГС). ВГС є не тільки хворобою

печінки, але й системною (генералізованою) інфекцією, яка впливає на інші органи, зокрема на підшлункову залозу та імунну систему.

Мета — дослідити стан клітинної та гуморальної ланок імунної системи пацієнтів із ХП на тлі пролікованого хронічного ВГС (ХВГС) під впливом запропонованого комплексного лікування із додатковим включенням гепатотрофних препаратів гепаризину (ГЗ) і метадоксину (МД).

Матеріали і методи. Обстежили 80 пацієнтів із поєднаним перебігом ХП і ХВГС. За методиками лікування хворих поділили на 3 групи: 1-ша група (20 пацієнтів із ХП і ХВГС) отримувала загальноприйнятий комплекс лікування за протоколом (ЗПК) протягом трьох місяців; 2-га група (25 пацієнтів із ХП і ХВГС) отримувала ЗПК із додатковим включенням гепатотрофного засобу Гепаризин PLC по 1 капсулі 3 рази на добу після прийому їжі протягом 3 місяців; 3-тя група (35 пацієнтів із ХП і ХВГС із значенням CAGE $\geq 2,0$) отримувала ЗПК із додатковим включенням гепатотрофного засобу Гепаризин PLC по 1 капсулі 3 рази на добу після прийому їжі протягом 3 місяців із додаванням МД (Ліверія ІС) по 500 мг (одна таблетка) 2 рази на добу за 15–30 хв перед прийомом їжі протягом 3 місяців.

Результати та обговорення. При додатковому призначенні ГЗ отримали більш високу динаміку параметрів клітинного імунітету стосовно таких у групі ЗПК, а при використанні комбінації ГЗ і МД — ще кращі результати у динаміці таких параметрів: підвищення загальної популяції Т-лімфоцитів на 5,2%, 22,9% і 57,7% у 1–3-й групах відповідно; NK-клітин — на 13,1%, 23,0% і 39,4%; Т-хелперів — на 10,7%, 22,8% і 36,3%; Т-супресорів — на 26,0%, 38,9% і 45,3%; зменшення кількості В-лімфоцитів — на 10,4%, 18,9% і 35,6%. Також було досягнуто підвищення імунорегуляторного індексу (CD4/CD8) — на 11,5%, 17,7% і 45,7%. Зменшення вмісту В-лімфоцитів під впливом лікування у всіх трьох групах супроводжувалось також зниженням активації гуморальних факторів у 1–3-й групах відповідно: зменшення вмісту IgG у сироватці крові — на 8,7%, 15,5% і 19,2%; IgA — на 21,8%, 70,2% і 88,5%; IgM — на 24,0%, 55,5% і 84,9%, а також значне зниження вмісту циркулюючих імунних комплексів — на 38,6%, в 1,9 рази і 2,9 рази ($p < 0,001$).

Висновки. Було доведено позитивний імунокоригувальний ефект усіх трьох програм комплексного лікування із достовірно вищим рівнем його при додатковому включенні ГЗ і особливо комбінації ГЗ і МД в комплексній терапії хворих на ХП на тлі пролікованого етіотропно ХВГС. Досягнуті результати корекції клітинного і гуморального імунітету як складової частини трофологічного нутритивного статусу дозволяють стверджувати про доцільність включення запропонованих програм з метою усунення трофологічних та інших розладів у хворих на ХП у поєднанні із ХВГС.

EN Immunotropic effects of including a combination of hepatoprotectors in the complex therapy of chronic pancreatitis combined with chronic viral hepatitis C

H. O. Khomyn, L. S. Babinets

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, chronic viral hepatitis C, hepatotrophic agents, cellular and humoral immunity, metadoxine, heparizine

Among significant etiological factors contributing to chronic pancreatitis (CP), the infectious factor plays a role in 56.88% of patients and the hepatobiliary factor in 44.50%, which has drawn attention to the particular importance of these factors. Hepatitis C virus (HCV) is the most common and important viral agent that causes or worsens CP. HCV is not only a disease of the liver but also a systemic (generalized) infection that

involves other organs, in particular the pancreas and the immune system.

The aim is to study the state of the cellular and humoral immune systems of patients with CP against the background of treated chronic HCV (CHCV) under the influence of the proposed complex treatment with the additional inclusion of hepatotrophic drugs heparizine (HZ) and metadoxine (MD).

Materials and methods. We examined 80 patients with a combined course of CP and CHCV. According to the methods of treatment, the patients were divided into 3 groups: group 1 (20 patients with CP and CHCV) received the generally accepted complex of protocol treatment (PT) for three months; group 2 (25 patients with CP and CHCV) received PT with the additional inclusion of the hepatotrophic agent Heparizine PLC 1 capsule 3 times a day after meals for 3 months; and group 3 (35 patients with CP and CHCV with CAGE ≥ 2.0) received PT with the additional inclusion of the hepatotrophic agent Heparizine PLC (one capsule) 3 times a day after meals for 3 months with the addition of MD (Liveria IS) 500 mg (one tablet) 2 times a day 15–30 min before meals for 3 months.

Results and discussion. With the additional administration of HZ, a higher dynamics of cellular immunity indices was reached in relation to those in the PT group. When using a combination of HZ and MD, even better results were obtained in the dynamics of the following indices: an increase in the total population of T-lymphocytes by 5.2%, 22.9%, and 57.7% in groups 1–3, respectively; NK cells — by 13.1%, 23.0%, and 39.4%; T-helpers — by 10.7%, 22.8%, and 36.3%; T-suppressors — by 26.0%, 38.9%, and 45.3%; a decrease in the number of B-lymphocytes — by 10.4%, 18.9%, and 35.6%. An increase in the immunoregulatory index (CD4/CD8) was also achieved — by 11.5%, 17.7%, and 45.7%. The decrease in the levels of B-lymphocytes under the influence of treatment in all three groups was accompanied by a decrease in the activation of humoral factors in groups 1–3, respectively: a decrease in the content of IgG in blood serum by 8.7%, 15.5%, and 19.2%; IgA — by 21.8%, 70.2%, and 88.5%; and IgM — by 24.0%, 55.5%, and 84.9%; as well as a significant decrease in the levels of circulating immune complexes by 38.6%, 1.9 times and 2.9 times ($p < 0.001$).

Conclusion. A positive immunocorrective effect of all three programs of complex treatment was proven, with a significantly higher level of those with the additional inclusion of HZ and especially the combination of HZ and MD in the complex therapy of patients with CP against the background of CHCV treated causally. Based on the results of correcting cellular and humoral immunity as an integral part of nutritional trophological status, it seems reasonable to include the proposed programs to eliminate nutritional and other disorders in people with CP and CHCV.

Оптимізація комплексного лікування хронічного панкреатиту з використанням системної ензимотерапії у пацієнтів похилого віку

Н. О. Шевченко¹, Л. С. Бабінець²

¹Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

²Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, системна ензимотерапія, пацієнти похилого віку, комплексне лікування, функціональна недостатність підшлункової залози

Вступ. Серед усіх захворювань шлунково-кишкового тракту хронічний панкреатит (ХП) викликає чи не найбільше запитань, на які нема чітких відповідей, оскільки він належить до поліетіологічних і поліморбідних захворювань, яке характеризується запальними і дегенеративними змінами у підшлунковій залозі (ПЗ), має тяжкий перебіг і з віком призводить до низки ускладнень.

В Україні епідеміологічні показники захворюваності на ХП у 3–4 рази гірші, ніж в Європі, причому захворюваність і розповсюдженість продовжують зростати. В Україні рівень захворюваності патологією ПЗ у 2002 р. становив 149,8 випадку, а поширеність — 2400–2760 на 100 тис. дорослих і підлітків. З 1997 р. показники зросли відповідно на 49,9% і 71,3%. Первинна інвалідизація досягає 15%. Хворі на ХП становлять 25% всіх, які звертаються в гастроентерологічні кабінети поліклінік України, а в спеціалізованих гастроентерологічних стаціонарах нашої країни ці хворі займають 9–12% ліжок. Серед хворих на ХП у 30% випадків розвиваються ранні ускладнення (гнійно-септичні, кровотечі з виразок гастродуоденальної зони, тромбоз у системі порталної вени, стеноз холедоха або дванадцятипалої кишки та ін.), летальність становить 5,1%. З подальшим розвитком ХП прогресує функціональна недостатність ПЗ. Захворювання ПЗ в 10,9% випадків є причиною інвалідизації хворих з патологією органів травлення [1, 4]. Водночас дослідження у Франції, Японії та Китаї звітують, що частота проявів хронічного запалення ПЗ становить 6–9 випадків на 100 тис. людей, а розповсюдженість — 14–33 на 100 тис. осіб [6, 10].

ПЗ, будучи одним із головних органів травного каналу, має великі компенсаторні властивості: тривалий час прогресуюча зовнішньосекреторна недостатність (ЗСН) клінічно проявляється лише синдромом мальабсорбції, а порушення саме панкреатичної

секреції проявляються лише при тяжкому ураженні залози [1, 8, 11].

Останніми роками спостерігається чітке зростання поширеності патології ПЗ в осіб молодого працездатного віку, однак загострення хронічного процесу у разі «сприятливих умов» відбувається у всіх вікових категоріях. Маніфестація запального процесу у ПЗ починається з ушкоджуючого впливу на залозу одного або сукупності декількох етіологічних чинників, до яких належить неправильне харчування (надмірне вживання жирної їжі), зловживання алкоголем та його сурогатами, тютюнопаління тощо. Тканини ПЗ при ХП відчувають хронічну гіпоксію, пов'язану з фіброзом і панкреатичною протоковою гіпертензією. Зі свого боку, вторинна ішемія ПЗ може бути значущим фактором у прогресуванні фіброзу і хронічного больового синдрому при ХП. Запальний процес у ПЗ прогресує завдяки сукупності чинників та супроводжується трансформацією її нормальної архітекτονіки, зокрема за рахунок розвитку фіброзу органу [2, 8, 9].

За даними сучасної класифікації ВООЗ (2015), похилий вік починається з 65 років, що, майбуть, пов'язано з тим, що в більшості розвинутих країн пенсійний вік встановлюють саме в цей період. Суттєво, що у світі простежується процес збільшення кількості людей похилого та старечого віку. Звичайно, середня тривалість життя людей має пряму залежність від низки соціальних, економічних і політичних факторів, що в Україні особливо актуальні протягом останніх подій (пандемія COVID-19, військова агресія РФ). За прогнозами ООН, у світі на 2025 р. чисельність людей, старших за 60 років, перевищить 600 млн і становитиме понад 15% усього дорослого населення планети [7, 15].

Останніми роками встановлено [9, 15], що фіброз ПЗ розвивається на тлі накопичення жиру у ПЗ

та пов'язаний із ожирінням і метаболічним синдромом (МС). Фактори ризику розвитку стеатозу ПЗ включають сукупність чинників: ожиріння, вік, чоловіча стать, гіпертензія, дисліпідемія, алкоголь та гіперферитинемія.

Часто першим маркером втрати функцій і старіння є формування дисліпідемії, яка часто притаманна і ХП, що призводить до ускладнення його клінічного перебігу. Є новітні дані, що вік дисліпідемії «помолодшав», і у людей навіть молодше 55 років без морбідного ожиріння, цукрового діабету (ЦД) і артеріальної гіпертензії мали місце ехокардіографічні ознаки ранньої діастолічної дисфункції лівого шлуночка і порушення кровообігу [8]. Тому дисліпідні порушення при ХП важливо вчасно діагностувати і контролювати.

Все більше даних підтверджують роль стеатозу ПЗ у розвитку не тільки ЦД 2-го типу, МС, атеросклерозу, але й тяжкого гострого панкреатиту і навіть раку ПЗ [1, 12]. З'ясовано, що за наявності в анамнезі ХП ризик розвитку раку ПЗ упродовж 20 років підвищується в 5 разів. Зі свого боку, рак ПЗ, що розвивається на тлі ХП, може бути пов'язаний з процесом хронічного запалення і мати вкрай несприятливий прогноз [14].

Тому профілактика загострень ХП, своєчасна діагностика та адекватне лікування захворювання з урахуванням етіопатогенетичних факторів, визначення особливостей перебігу захворювання залежно від віку пацієнтів становлять важливу медико-соціальну проблему. Відомо, що протокольні можливості лікування ХП не завжди досягають успіху і потребують оптимізації.

Системна ензимотерапія (СЕТ) — терапевтичний метод, заснований на комплексному впливі спеціально підбраної суміші гідролітичних ферментів (переважно протеаз рослинного і тваринного походження) у поєднанні з рутином, що впливає на ключові фізіологічні та патофізіологічні процеси.

Широкий спектр показань до СЕТ обумовлений її основними фармакологічними ефектами — протизапальним (через модуляцію активності цитокінів та обмеження патологічних проявів аутоімунних та імунотоксичних процесів), антиоксидантним, протинабряковим, здатністю знижувати в'язкість крові, відновлювати її реологічні властивості, через що відбувається поліпшення мікроциркуляції та трофіки тканин. Одним із ефективних засобів СЕТ є Вобензим, доцільність якого при різних захворюваннях і станах доведена у низці досліджень [5].

Серед додаткових можливостей посилення комплексного лікування ХП нашу увагу привернули внутрішньоклітинні ензими, які є специфічними білками, що значно прискорюють хімічні процеси в живих організмах.

Метою дослідження стало вивчення клініко-етіологічних факторів ХП у пацієнтів похилого віку та оптимізація комплексного лікування даної категорії хворих шляхом включення засобу СЕТ.

Матеріали і методи. Обстеження проводилось на базі КНП «Одеський обласний клінічний медичний центр Одеської обласної ради» та

в поліклінічному відділенні КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня №2». Джерелом інформації були «Медичні карти амбулаторного хворого» (ф. 025/о) і «Медичні карти стаціонарного хворого» (ф. 003/о) пацієнтів різного віку і статі, хворих на ХП упродовж 2015–2022 рр. Діагноз ХП було встановлено на підставі клінічного протоколу згідно із Наказом МОЗ України №638 від 10.09.2014 р. Групу спостереження склали 98 обстежених, серед яких чоловіків було 39 (39,7%), жінок — 59 (60,3%). Середній вік в групі становив $71,3 \pm 1,4$ року.

Критеріями включення до обстеження були: пацієнти віком старше 66 років, що відносяться до категорії похилого і старечого віку, із встановленим діагнозом ХП у фазі повної та неповної ремісії з урахуванням супутньої патології поза загострення.

Критеріями виключення стали: захворювання крові, онкологічні хвороби, гострі інфекційні захворювання упродовж останніх трьох місяців, загострення будь-якої хронічної патології, стан декомпенсації життєво важливих органів, пацієнти із ЦД на інсулінотерапії.

Усі пацієнти отримували стандартний загальний лікувальний комплекс (ЗЛК): пантопразол 40 мг натще за вимогою, постійна замісна ферментна терапія (ЗФТ) препаратом чистого панкреатину в адекватній дозі з кожним прийомом їжі, прокінетики або спазмолітики за необхідністю (Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації при хронічному панкреатиті, згідно із Наказом МОЗ України №638 від 10.09.2014 р.).

I група представлена 20 пацієнтами з ХП, які приймали лише ЗЛК протягом 6 тижнів (ЗЛК).

II група (78 пацієнтів) додатково до ЗЛК отримували препарат Вобензим по 5 таблеток тричі на добу протягом 6 тижнів (ЗЛК+В).

Пацієнти груп дослідження перебували під амбулаторним спостереженням і дотримувались рекомендацій із нормотрофного харчування, що показане при ХП поза загостренням.

Обстеження пацієнтів з ХП включало клініко-інструментальне обстеження за загальноприйнятими методиками, а саме: анамнестичне, клінічне (для оцінки суб'єктивного і об'єктивного гастроентерологічного статусу хворого з урахуванням виразності диспепсичного та больового синдромів захворювання), параклінічні дослідження.

Оцінку ЗСН ПЗ визначали за рівнем фекальної α -елазази (Ф α Е) методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми BIOSERV-ELASTASE1-ELISA згідно із загальноприйнятими міжнародними критеріями: виражена ЗСН ПЗ — <100 мкг/г; середній ступінь — 100–150 мкг/г; легкий ступінь — 150–200 мкг/г; збережена функція ПЗ — >200 мкг/г [13].

Статистичний аналіз виконували згідно із державними стандартами і настановами з медично-біологічної статистики за допомогою Excel та статистичного пакету Statistica 5.0 [3]. Параметричні критерії t Ст'юдента і F Фішера для зв'язаних і незв'язаних вибірок використовували при порівнянні їх після перевірки

на однорідність дисперсій за критерієм Бартлета. Розбіжність середніх значень, що порівнювали, і силу взаємозв'язку між варіацією показників оцінювали за величиною коефіцієнта вибіркової кореляції Пірсона, відмінність якого від нульового значення вважали значущою при $p < 0,05$.

Обговорення отриманих результатів. Аналіз отриманих результатів показав, що супутні захворювання шлунково-кишкового тракту представлені наступним чином: стан після холецистектомії — 23 (23,5%) пацієнти, застійні явища у жовчному міхурі — 17 (17,3%) пацієнтів, структурні зміни жовчного міхура, але без каменів, виявлено у 14 (14,2%) хворих, дифузні зміни в печінці та ознаки стеатогепатиту виявлено більш ніж у половини обстежених — 67 (68,3%). Атаку гострого панкреатиту в анамнезі перенесли 5,1%. Супутні хронічні захворювання гастродуоденальної зони в даній групі представлені хронічним гастритом (неатрофічним та атрофічним) — 83 (84,7%), виразковою хворобою дванадцятипалої кишки та/або шлунку поза загостренням — 19 (19,3%), ковзаючою кілою стравохідного отвору діафрагми I–II ступеня — 13 (13,2%) пацієнтів. Хронічні коліти та ентеропатії анамнестично визначено у 54 (55,1%) пацієнтів.

Коморбідність патології у літніх людей має різноманітність діагнозів і патологічних станів, перші місця належать серцево-судинній патології — 81 (82,6%) пацієнт. Хронічні обструктивні та необструктивні захворювання легень визначено у 42 (42,8%) обстежених, патологія опорно-рухового апарату спостерігалась у 66 (67,3%) обстежених, ЦД середньої тяжкості в стадії компенсації або субкомпенсації — у 29 (29,5%) пацієнтів.

Аналіз амбулаторних карт довів різноманітність супутньої патології, яка сама собою має досить складний патогенез, а в коморбідності з ХП ускладнює перебіг. Це підштовхнуло нас вичислити індекс коморбідності залежно від вікових критеріїв пацієнтів. У нашій когорті він становив $4,18 \pm 0,06$.

Частота загострення ХП у більшості обстежених — 84 (85,7%) — в даній групі до початку лікування становила 3–4 рази на рік.

За тривалістю основного захворювання пацієнти були розподілені на три групи. Із загальної кількості хворих діагноз ХП встановлено 10 (10,2%) пацієнтам впродовж останніх 5 років, 24 (24,5%) пацієнти спостерігаються з приводу ХП від 5 до 10 років, 64 (65,3%) обстежених проходять лікування понад 10 років.

Аналіз етіологічних чинників виникнення основного захворювання ретельно наведено у табл. 1.

За даними табл. 1, констатували, що у переважної кількості хворих похилого віку з ХП маніфестацією запального процесу у ПЗ були змішані фактори — 96,9%, ішемічний — 87,7%, гастродуоденогенний та дисліпідний фактори — 84,7% та 77,7% відповідно, що доводить притаманну ХП «поліетіологічність» [4, 7, 14].

Дослідження клінічних даних на початку лікування встановило переважання астеничного (92,8%) та диспепсичного (77,5%) синдромів, значно менше

Таблиця 1. Розподіл хворих похилого віку на ХП за гендерною ознакою залежно від етіологічного фактору та коморбідної патології, %, $n=98$

Етіологічний фактор*	Чоловіки (%)	Жінки (%)
Алкогільний	20 (20,41)	14 (14,28)
	34 (34,69)	
Біліарний	15 (15,31)	7 (7,14)
	22 (22,45)	
ЦД	11 (11,22)	18 (18,36)
	29 (29,59)	
Дисліпідемічний	45 (45,91)	24 (24,49)
	69 (70,41)	
Ішемічний	51 (52,04)	35 (35,71)
	86 (87,75)	
Посттравматичний	8 (8,16)	6 (6,12)
	14 (14,28)	
Після гострого панкреатиту	5 (5,10)	—
	5 (5,10)	
Гастродуоденогенний	42 (42,86)	41 (41,84)
	83 (84,69)	
Ятрогенний	10 (10,21)	16 (16,33)
	26 (26,00)	
Змішаний	39 (39,79)	56 (57,14)
	95 (96,94)	

Примітка. * — в одного хворого могло бути декілька факторів.

пацієнти скаржилися на больовий абдомінальний синдром. Суттєво, що 46,9% обстежених відчували біль в суглобах або скутість під час рухів.

Аналіз даних клінічного дослідження до та після лікування встановив позитивний терапевтичний ефект, однак в різних групах спостереження виявились деякі відмінності, що представлено на рис. 1.

За отриманими даними, можна стверджувати про позитивний терапевтичний вплив запропонованих програм лікування. В групі, де приймали лише стандартну лікувальну схему, вірогідної динаміки щодо зменшення проявів синдромів рефлюксу, обстигання та артралгії відзначено не було ($p > 0,05$). Доведено, що доповнення ЗЛК системним ензимом сприяє значно позитивному впливу щодо зменшення проявів основних клінічних синдромів ($p < 0,05$) та значному зменшенню ознак диспепсії ($p < 0,001$), астеничного синдрому та стеатореї ($p < 0,003$).

Аналіз антропометричних даних на початку лікування показав зниження маси тіла переважної

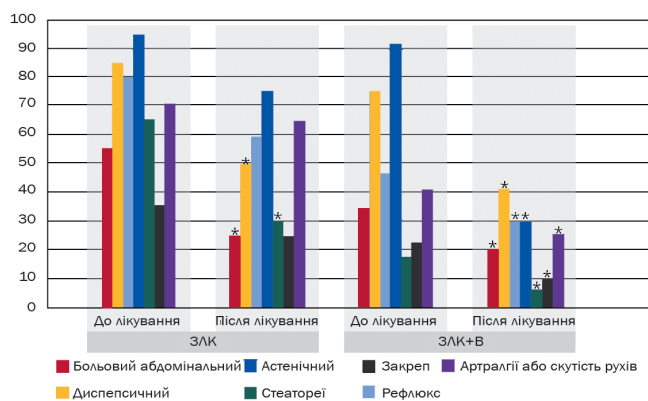


Рис. 1. Динаміка клінічних даних під впливом різних лікувальних комплексів.

кількості (64,28%) пацієнтів даної групи — $51,23 \pm 0,16$ кг, і зниження індексу маси тіла (ІМТ) в середньому до рівня $18,58 \pm 1,15$ кг/м².

Позитивний терапевтичний ефект від проведеного лікування супроводжувався тенденцією до підвищення маси тіла від $51,01 \pm 0,11$ кг до $56,24 \pm 0,13$ кг, тобто на $5,23 \pm 0,02$ кг. Об'єм талії у чоловіків збільшився на $0,02 \pm 0,01$ см, у жінок — на $0,04 \pm 0,02$ см. Середній показник ІМТ становив $19,16 \pm 1,09$ кг/м² проти $18,36 \pm 1,22$ кг/м² на початку терапії в групі ЗЛК, тобто збільшився на 4,35%.

Додаткове включення СЕТ до ЗЛК сприяло більш вираженій позитивній динаміці, що виражалась збільшенням маси тіла від $52,03 \pm 0,12$ кг до $58,10 \pm 0,09$ кг, тобто на $6,07 \pm 0,03$ кг, збільшенням об'єму талії у чоловіків і жінок на $0,02 \pm 0,04$ см та $0,05 \pm 0,01$ см відповідно. Наприкінці лікування ІМТ збільшився на 7,05% та становив $19,43 \pm 1,14$ кг/м² проти $18,15 \pm 1,12$ кг/м² на початку спостереження.

Аналізуючи стан вуглеводного обміну в даній групі спостереження, встановили порушення у 29 обстежених. Вихідний рівень глікованого гемоглобіну серед цих пацієнтів знаходився в діапазоні від 5,75 до 7,3% і в середньому становив $6,61 \pm 0,49\%$. Рівень глюкози венозної крові натще по групі становив $6,18 \pm 0,86$ ммоль/л і знаходився в діапазоні від 4,5 до 7,9 ммоль/л. Рівень постпрандіальної глікемії знаходився в межах від 6,7 до 11,5 ммоль/л і становив $8,76 \pm 1,26$ ммоль/л.

Рівень глікованого гемоглобіну наприкінці лікування знизився на 0,16% і становив $6,45 \pm 0,52\%$.

Таблиця 2. Динаміка показників вуглеводного контролю у хворих на ХП старшого віку під впливом різних лікувальних комплексів, ($M \pm m$), $n=29$

Показник вуглеводного обміну	ЗЛК (I група), $n=18$		ЗЛК+В (II група), $n=11$	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Глюкоза сироватки крові натще, ммоль/л	$6,15 \pm 0,43$	$6,04 \pm 0,41$	$6,24 \pm 0,40$	$5,20 \pm 0,35^{**}$ $p < 0,05$
Постпрандіальний вміст глюкози, ммоль/л	$8,73 \pm 0,30$	$8,05 \pm 0,43^*$	$8,8 \pm 0,47$	$7,05 \pm 0,37^{**}$ $p < 0,05$
Рівень глікованого гемоглобіну	$6,58 \pm 0,09$	$6,02 \pm 0,13^*$	$6,63 \pm 0,41$	$6,44 \pm 0,49^{**}$

Примітки: * — відмінність різниць показників своєї групи стосовно таких до лікування ($p < 0,05$);

** — відмінність різниць показників після лікування у II групі стосовно таких у I групі хворих до лікування ($p < 0,05$).

Рівень глюкози натще наприкінці лікування становив $5,95 \pm 0,65$ ммоль/л, рівень постпрандіальної глікемії — $8,25 \pm 1,03$ ммоль/л.

У групі порівняння, що приймала лише комплекс ЗЛК, у обстежених проведено лікування сприяло зниженню показників базальної глюкози сироватки крові, що спричинило за собою тенденцію до зниження по групі ($p > 0,05$). Доповнення ЗЛК запропонованою схемою засвідчило суттєву позитивну динаміку щодо показників вуглеводного обміну в порівнянні з пацієнтами, які приймали лише стандартну терапію, що відображено у табл. 2.

Суттєво, що курсове призначення ЗЛК+В приводить до зниження рівня глікемії натще ($p < 0,05$), водночас як в групі, що приймала лише ЗЛК, відзначено тенденцію до зниження рівня глюкози натще ($p > 0,05$) та помірне зменшення постпрандіальної глікемії ($p < 0,05$), що детально відображено у табл. 2. Динаміка інших показників була достовірною, але менш значимою.

Дослідження функціональної здатності ПЗ проводилось за оцінкою параметрів ЗСН за рівнем $\Phi\alpha E$. Було встановлено зниження показника у 69 (70,4%) обстежених серед загальної кількості пацієнтів. Середнє значення рівня $\Phi\alpha E$ всіх пацієнтів віком старше 65 років становило $141,57 \pm 5,43$ мкг/г. Такі дані свідчать про наявність трофологічної недостатності у пацієнтів похилого віку.

Наприкінці лікування доведено ефективність запропонованої програми лікування хворих на ХП похилого віку із включенням Вобензиму також на функціональну здатність ПЗ за показником $\Phi\alpha E$ (дані у табл. 3).

Під впливом лікування відбулось статистично значуще підвищення рівня $\Phi\alpha E$ на 42,6% у пацієнтів II групи стосовно такого показника до лікування ($p < 0,001$). Показник $\Phi\alpha E$ в I групі після запропонованого лікування підвищувався порівняно із вихідним рівнем на 15,8% і становив $143,87 \pm 3,24$ мкг/г, однак мав менший ступінь достовірності ($p < 0,05$).

Таким чином, ХП у похилому віці перебігає на тлі астенізації пацієнтів за рахунок багатогранної коморбідної патології, рідше клінічно проявляється вираженим больовим абдомінальним синдромом. Тривала хронізація захворювання призводить до розвитку внутрішньо- та зовнішньосекреторної недостатності ПЗ і порушень нутритивного статусу пацієнтів. Доповнення ЗЛК препаратом Вобензим на тлі

Таблиця 3. Порівняльний аналіз дієвості лікувальних програм на ЗСН ПЗ при ХП у пацієнтів похилого віку

Група порівняння	Показник Ф α Е, мкг/г	
	До лікування	Після лікування
ЗЛК (I група, n=18)	124,17 $\pm$ 5,76	143,87 $\pm$ 3,24* p<0,05
ЗЛК+В (II група, n=51)	118,56 $\pm$ 8,21	169,16 $\pm$ 5,12** p<0,001

Примітки: * — відмінність різниць показників своєї групи стосовно таких до лікування;

** — відмінність різниць показників після лікування у II групі стосовно таких у I групі хворих до лікування.

збалансованого харчування сприяє покращенню клінічного перебігу ХП, помірному позитивному впливу на порушення вуглеводного обміну і достовірному — на порушення ЗСН ПЗ.

Висновки

1. Доведено, що ХП у пацієнтів похилого віку розвивається на тлі змішаних етіопатогенетичних факторів: ішемічного (87,7%), гастродуоденального (84,7%) і дисліпідного (70,4%). Для клініки притаманне домінування астеничного та диспепсичного синдромів — 92,8% і 77,5% відповідно, формування

дефіциту маси тіла за даними антропометричного обстеження у 64,3% із розвитком внутрішньосекреторної недостатності ПЗ у 29,6% за рівнем глюкози натще та розвитком ЗСН ПЗ — за рівнем Ф α Е у 70,4% обстежених.

2. Застосування ЗЛК сприяло вірогідному зменшенню диспепсичного та больового абдомінального синдромів (p<0,05), зменшенню дефіциту маси тіла на 4,3% за показником ІМТ, незначному вірогідному, але недостатньому впливу на функціональну спроможність ПЗ.

3. Доповнення ЗЛК препаратом СЕТ (Вобензим) привело до достовірно більш значимої позитивної динаміки щодо клінічного стану пацієнтів віком старше 65 років: зменшення клінічних проявів захворювання, що досліджувались (p<0,03 – p<0,05), покращення вуглеводного дисбалансу за показниками постпрандіальної глікемії (p<0,05) на тлі тенденції до зниження рівня глікованого гемоглобіну в середньому на 0,2%.

4. Призначення Вобензиму в комплексному лікуванні ХП у пацієнтів похилого віку сприяло статистично значущому підвищенню рівня Ф α Е на 42,6% стосовно такого показника до лікування (p<0,001) та зменшенню нутрієнтної недостатності за рахунок збільшення ІМТ даної категорії пацієнтів на 7,0%.

Література:

- Ахмедов В. А., Гаус О. В. Новые аспекты формирования и прогрессирования фиброза поджелудочной железы при панкреатите. *Вестник Клуба Панкреатологов*. 2019. № 2 (43). С. 20–24.
- Бабінець Л. С., Шевченко Н. О. Дослідження трофологічної недостатності у хворих на хронічний панкреатит у віковому аспекті. *Гастроентерологія*. 2018. № 1 (52). С. 28–31.
- Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Київ: Морион, 2001. 408 с.
- Мостовий Ю. М. (ред.) Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів. 16-те вид., доп. і перероб. Вінниця, 2021. 1022 с.
- Шевченко Н. О., Бабінець Л. С. Диференційований підхід до лікування хворих на хронічний панкреатит в залежності від віку. Протокольні та ад'ювантні методики лікування та реабілітації хронічного панкреатиту у загальнолікарській практиці. *Навчально-методичний посібник за ред. проф. Л. С. Бабінець*. Львів: Видавель Марченко Т. В., 2021. С. 263–292.
- Decker G. A., Batheja M. J., Collins J. M., Silva A. C., Mekeel K. L., Moss A. A., Nguyen C. C., Lake D. F., Miller L. J. Risk factors for pancreatic adenocarcinoma and prospects for screening. *Gastroenterol. Hepatol (NY)*. 2010. Vol. 6, No 4. P. 246–254.
- Dominguez-Munoz E. J. Latest advances in chronic pancreatitis. *Gastroenterol. Hepatol*. 2016. Vol. 39, Suppl. 1. P. 87–92.
- Drewes A. M. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol*. 2013. Vol. 19 (42). P. 7231–7240.
- Duggan S. N., Egan S. M., O'Grady H. The identification of nutritional deficiencies in a patient with a 5 year history of chronic alcohol-induced pancreatitis. *Pancreatology*. 2017. Vol. 7. P. 269.
- Feng D., Park O., Radaeva S., Wang H., Yin S., Kong X., Zheng M., Zakhari S., Kolls J. K., Gao B. Interleukin-22 ameliorates cerulein-induced pancreatitis in mice by inhibiting the autophagic pathway. *Int. J. Biol. Sci*. 2012. Vol. 8, No 2. P. 249–257.
- Hobbs P. M., Johnson W. G., Graham D. Y. Management of pain in chronic pancreatitis with emphasis on exogenous pancreatic enzymes. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther*. 2016. Vol. 7, No 3. P. 370–386.
- Kolodecik T., Shugrue C., Ashat M., Thrower E. C. Risk factors for pancreatic cancer: underlying mechanisms and potential targets. *Front. Physiol*. 2014. Vol. 4. P. 415.
- Löhr J. M. Exocrine pancreatic insufficiency. 1st ed. Bremen: UNIMED, 2017. 71 p.
- Syed A., Babich O., Thakkar P. Defining pancreatitis as a risk factor for pancreatic cancer: the role, incidence and timeline of development. *Pancreas*. 2019. Vol. 48, No 8. P. 1098–1101.
- Xu M., Cai J., Wei H., Zhou M., Xu P., Huang H., Peng W., Du F., Gong A., Zhang Y. Scoparone protects against pancreatic fibrosis via TGF- β /Smad signaling in rats. *Cell Physiol. Biochem*. 2016. Vol. 40, No 1–2. P. 277–286.

УДК 616.37-002: 616.391
doi: 10.33149/vkr.2023.02.02

UA Оптимізація комплексного лікування хронічного панкреатиту з використанням системної ензимотерапії у пацієнтів похилого віку

Н. О. Шевченко¹, Л. С. Бабінець²

¹Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

²Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Тернопіль, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, системна ензимотерапія, пацієнти похилого віку, комплексне лікування, функціональна недостатність підшлункової залози

Останніми роками спостерігається зростання поширеності патології підшлункової залози (ПЗ) в осіб молодого працездатного віку, однак загострення хронічного панкреатиту (ХП) у разі «сприятливих умов» відбувається у всіх вікових категоріях та з віком призводить до вкрай несприятливих наслідків.

Метою дослідження стало вивчення клініко-етіологічних факторів ХП у пацієнтів похилого віку та оптимізація комплексного лікування даної категорії хворих шляхом включення засобу системної ензимотерапії.

Матеріали і методи. Групу спостереження склали 98 пацієнтів, хворих на ХП, середнім віком $71,3 \pm 1,4$ року. Усі пацієнти отримували стандартний загальний лікувальний комплекс (ЗЛК): пантопразол 40 мг натще за вимогою, постійна замісна ферментна терапія препаратом чистого панкреатину в адекватній дозі з кожним прийомом їжі, прокінетики та/або спазмолітики за необхідністю протягом 6 тижнів. Групу спостереження рандомізовано на дві групи: I група (ЗЛК) — 20 пацієнтів, які приймали лише ЗЛК; II група (ЗЛК+В) — 78 хворих додатково до ЗЛК отримували препарат Вобензим по 5 таблеток тричі на добу.

Результати і обговорення. Доведено, що ХП у пацієнтів похилого віку розвивається на тлі змішаних етіопатогенетичних факторів: ішемічного (87,7%), гастродуоденального (84,7%) і дисліпідемічного (70,4%). Для клініки притаманне домінування астеничного та диспепсичного синдромів — 92,8% і 77,5% відповідно. Формування дефіциту маси тіла за даними антропометричного обстеження у 64,3% із розвитком внутрішньосекреторної недостатності ПЗ у 29,6% за рівнем глюкози натще та розвитком зовнішньосекреторної — за рівнем Ф α Е у 70,4% обстежених. Застосування ЗЛК сприяло вірогідному зменшенню проявів диспепсичного та больового абдомінального синдромів ($p < 0,05$), зменшенню дефіциту маси тіла на 4,3% за показником індексу маси тіла, незначному вірогідному, але недостатньому впливу на функціональну спроможність ПЗ.

Висновки. Доповнення ЗЛК препаратом Вобензим привело до зменшення клінічних проявів захворювання, що досліджувались ($p < 0,03$ – $p < 0,05$), покращення вуглеводного дисбалансу за показниками постпрандіальної глікемії ($p < 0,05$) на тлі тенденції до зниження рівня глікованого гемоглобіну в середньому на 0,2%. Призначення Вобензиму в комплексному лікуванні ХП у пацієнтів похилого віку сприяло підвищенню рівня

Ф α Е на 42,6% стосовно такого показника до лікування ($p < 0,001$) та зменшенню нутрієнтної недостатності за рахунок збільшення індексу маси тіла даної категорії пацієнтів на 7,0%.

EN Optimization of the complex treatment of chronic pancreatitis in elderly patients using systemic enzyme therapy

N. O. Shevchenko¹, L. S. Babinets²

¹Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

²Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, systemic enzyme therapy, elderly patients, complex treatment, functional pancreatic insufficiency

In the last few years, the number of young people with pancreatic pathology has increased. However, exacerbation of chronic pancreatitis (CP) in “favorable conditions” occurs at any age, leading to extremely unfavorable consequences.

The **aim** is to study clinical and etiological factors of CP in elderly patients and optimize the complex treatment of this category of patients by including a systemic enzyme therapy agent.

Materials and methods. The study included 98 CP patients, with a mean age of 71.3 ± 1.4 years, who were randomized into two groups. All patients received the standard conventional treatment complex (CTC): pantoprazole 40 mg on an empty stomach on demand; prolonged enzyme replacement therapy with pure pancreatin at an adequate dose with each meal; prokinetics and/or antispasmodics as needed for 6 weeks. The study group was randomized into two groups: group I (CTC) — 20 patients got only CTC; group II (CTC+W) — 78 patients received Wobenzym in addition to CTC, 5 tablets three times per day.

Results and discussion. It has been proven that CP in elderly patients occurs against the background of mixed etiopathogenetic factors: ischemic (87.7%), gastroduodenal (84.7%), and dyslipid (70.4%). Clinically, asthenic and dyspeptic syndromes predominate (92.8% and 77.5%, respectively). According to the anthropometric examination, body weight deficiency is observed in 64.3% of the examined, with endocrine pancreatic insufficiency in 29.6% in terms of fasting glucose and exocrine pancreatic insufficiency in 70.4% in terms of F α E. The use of CTC contributed to the reduction of dyspeptic and painful abdominal syndromes ($p < 0.05$), a decrease in body weight deficit by 4.3% in terms of body mass index, and a tendency to normalize pancreatic function.

Conclusions. The addition of CTC with Wobenzym resulted in a decrease in the clinical manifestations of the disease ($p < 0.03$ – $p < 0.05$), an improvement in carbohydrate imbalance in terms of postprandial glycemia ($p < 0.05$), and a trend towards a decrease in the level of glycated hemoglobin by an average of 0.2%. The administration of Wobenzym in the complex treatment of CP in elderly patients contributed to an increase in the level of F α E by 42.6% compared to this index before treatment ($p < 0.001$) and a decrease in nutrient deficiency due to the elevated body mass index of this category of patients by 7.0%.

Екзокринна недостатність підшлункової залози після бariatричних операцій

J. Y. Kwon¹, A. Nelson², A. Salih², J. Valery³, D. M. Harris³, F. Stancampiano³, Y. Bi²

¹Department of Medicine, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA

²Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA

³Division of Community Internal Medicine, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA

Стаття опублікована у журналі *Pancreatology*. 2022. Vol. 22, No 7. P. 1041–1045.

Ключові слова: шлунковий анастомоз за Ру, екзокринна недостатність підшлункової залози, стеаторея, шлунковий рукав, бariatрична операція

1. Вступ

У міру зростання поширеності ожиріння у всьому світі бariatрична хірургія дедалі частіше використовується для лікування морбідного ожиріння. У період із 2011 по 2016 р. кількість бariatричних операцій, виконаних у США, збільшилася з 158 000 до 216 000, або на 36,5% [6]. Було показано, що хірургічне лікування ожиріння приводить до ефективної втрати маси тіла (20–30 кг), що зберігається до 10 років, з низькою загальною 30-денною смертністю — менше ніж 1% [13].

Багато пацієнтів також мають значне зниження тяжкості супутніх захворювань, пов'язаних з ожирінням, зокрема гіперліпідемії, цукрового діабету (ЦД), обструктивного апное уві сні та артеріальної гіпертензії [2, 19].

Проте бariatрична операція не позбавлена ризиків: побічні ефекти виникають приблизно у 20% випадків [13]. Ускладнення варіюють від дефіциту нутрієнтів та дискомфорту в животі до серйозних проблем, як-от неспроможність анастомозу та шлунково-кишкова кровотеча [5]. Поширеним симптомом після бariatричної операції, особливо після шлункового анастомозу (шунтування) за Ру (Roux-en-Y gastric bypass — RYGB), є діарея, яка може бути викликана багатьма причинами, включно з демпінг-синдромом, синдромом короткої кишки, мальабсорбцією жовчних кислот або вуглеводів, а також порушення мікробіоти кишечника, що призводить до надмірного бактеріального росту в тонкій кишці. Діарея може бути результатом екзокринної недостатності підшлункової залози (ЕНПЗ), стану, пов'язаного з неадекватною секрецією ферментів підшлункової залози, порушенням перетравлення жирів і стеатореєю [4]. Операції на підшлунковій залозі, гастректомія та езофагектомія є факторами ризику розвитку ЕНПЗ, оскільки зменшення об'єму паренхіми підшлункової залози та/або зміна нормальної анатомії може призвести до порушення скоординованих моделей кишкового транзиту та стимуляції секреції панкреатичних

ферментів, що лежить в їх основі (тобто впливу секретину і холецистокініну) [8, 18].

Симптоми ЕНПЗ багато в чому збігаються із симптомами після бariatричної операції, включно із здуттям живота, дискомфортом у животі, втратою маси тіла та дефіцитом нутрієнтів. За наявності клінічних симптомів лабораторні маркери, як-от фекальна еластаза, кількісна оцінка фекального жиру та пряме тестування функції підшлункової залози, можуть допомогти у діагностиці [12]. Розвиток ЕНПЗ становив 9,1–19% між 1 і 5 роками після операції RYGB в одному невеликому дослідженні [3]. Для порівняння, частота ЕНПЗ після гастректомії з приводу раку становить 40–80%, а після езофагектомії — 16% [10, 20]. Загалом ця тема недостатньо вивчена, оскільки більша частина існуючої літератури ґрунтується на невеликих когортних дослідженнях.

Ми визначали частоту панкреатичної недостатності у пацієнтів, які перенесли бariatричну операцію у кількох центрах клініки Мейо. Ми також оцінювали тип бariatричної процедури (RYGB порівняно з рукавною резекцією шлунка (gastric sleeve — GS)), найчастіше пов'язаної з ЕНПЗ. Нарешті, ми прагнули виявити додаткові клінічні ознаки, які можуть бути пов'язані з розвитком післяопераційної стеатореї та ЕНПЗ.

2. Методи

Цей ретроспективний когортний аналіз включав пацієнтів віком від 18 років, які перенесли бariatричну операцію в клініці Мейо в період з 2010 по 2020 р., причому пацієнти, оперовані більше ніж 10 років тому, були виключені з дослідження.

Усі дані були вилучені з електронних медичних карт і включали демографічні дані пацієнта, індекс маси тіла (ІМТ), супутні захворювання до операції, застосування психоактивних речовин (алкоголь і тютюн), розвиток стеатореї, рівень еластази в калі та рівень жиру в калі, клінічний діагноз ЕНПЗ. Шлунково-кишкові симптоми оцінювалися у всіх пацієнтів у передопераційному періоді, через

1 тиждень та 1 місяць після бариатричної операції та надалі щорічно. Не існувало стандартизованого протоколу для визначення рівня фекального жиру або еластази, і воно виконувалося на розсуд лікаря при оцінці інформації про стеаторею. ЕНПЗ визначали як рівень фекальної еластази <200 мкг/г або кількість фекального жиру >7 г/добу. Пацієнтам з діагностованою ЕНПЗ виконували комп'ютерну томографію для виявлення патологічних змін, пов'язаних із підшлунковою залозою.

Стандартний протокол збору випорожнень включав дієту з високим вмістом жирів (100 г жиру на добу) до збору випорожнень протягом 3 днів, тобто 72-годинного періоду (постійно при споживанні 100 г жиру на добу). Випорожнення зберігалися у холодильнику до тестування. Кал зважували і сушили, визначали відсотковий вміст жиру у зразку за допомогою спектрометра ядерного магнітного резонансу, а потім відсотковий вміст переводили у грами жиру/24-годинну екскрецію [11].

Когорта була поділена на дві групи залежно від типу бариатричної операції, зокрема RYGB або GS, та був проведений однофакторний аналіз відмінностей у характеристиках. Були також проаналізовані характеристики пацієнтів з RYGB, у яких розвинулася післяопераційна стеаторея, порівняно з тими, у кого її не було.

2.1. Статистичний аналіз

Пацієнти були розподілені залежно від типу бариатричної операції у дві основні групи: пацієнти, які перенесли GS, та пацієнти, які перенесли RYGB. Однофакторний аналіз було проведено для оцінки зв'язку між GS та RYGB. Статистичний показник χ^2 -квадрат був розрахований як частина аналізу бінарних результатів та двовибіркового t -критерію для безперервних результатів. Усі аналізи проводились із використанням статистичного програмного забезпечення BlueSky.

3. Результати

Усього в аналіз було включено 150 пацієнтів. У загальній когорті була 121 жінка (80,7%) із середнім доопераційним ІМТ 43 кг/м²; 131 (87,3%) пацієнт був європеїдної раси, 7 (4,7%) — латиноамериканцями, 5 (3,3%) — афроамериканцями, 1 (0,7%) був азіатом і для 6 (4,0%) дані не були з'ясовані. Загалом у 31 пацієнта із 150 (20,6%) розвинулася післяопераційна стеаторея та у 14/150 (9,3%) була діагностована ЕНПЗ. Середній час після операції, протягом якого у пацієнтів було діагностовано ЕНПЗ, становив 1684 дні (285–3002 дні), або 4,6 року. Середній рівень панкреатичної еластази становив 287 ± 156 мкг/г, а рівень фекального жиру — 31 ± 22 г/добу. Повідомлень про стеаторею в усіх пацієнтів у доопераційному періоді не було. Комп'ютерну томографію черевної порожнини виконано 8 хворим. У двох пацієнтів спостерігалися ознаки атрофії підшлункової залози, в одного пацієнта — збільшення підшлункової залози, і в одного пацієнта спостерігали кальцифікацію підшлункової залози.

Характеристики 126 пацієнтів, які перенесли RYGB, та 24 пацієнтів, які перенесли GS, наведені в табл. 1. Не спостерігалось жодних істотних

відмінностей щодо статі, етнічної приналежності, вживання психоактивних речовин або доопераційного ІМТ між групами RYGB та GS. Що стосується супутніх захворювань, у пацієнтів, які перенесли RYGB, була статистично значуще вища частка ЦД 2-го типу та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) порівняно з GS. Відсоток пацієнтів з RYGB, у яких розвинулася післяопераційна стеаторея, був значно вищим порівняно з GS ($p=0,029$), але не спостерігалось вірогідної різниці серед пацієнтів з діагнозом ЕНПЗ.

У табл. 2 показано порівняння характеристик пацієнтів з післяопераційною стеатореєю та без неї. Між двома групами не спостерігалось вірогідної різниці за статтю, етнічною приналежністю чи вживанням психоактивних речовин. Середній доопераційний ІМТ був значно нижчим у тих, у кого розвинулася стеаторея (33,7), порівняно з тими, у кого її не було (46,3), зі значенням $p=0,01$. Не спостерігалось суттєвої різниці у супутніх захворюваннях між двома групами, за винятком вищої частки хронічної обструктивної хвороби легень у тих, у кого розвинулася стеаторея ($p=0,003$).

4. Обговорення

Зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози після бариатричних операцій вивчено недостатньо. Тим не менш, дуже важливо встановити правильний діагноз і призначити правильне лікування пацієнту, який страждає від післяопераційної діареї, здуття живота та мальабсорбції. У цьому дослідженні ми вивчили частоту ЕНПЗ у пацієнтів, які перенесли бариатричну операцію в клініці Мейо, та порівняли характеристики пацієнтів, які перенесли RYGB, з тими, хто переніс GS. Ми виявили, що у 9,3% пацієнтів розвинулася ЕНПЗ протягом 10 років після операції. Ми спостерігали більш високу частку як стеатореї, так і ЕНПЗ у пацієнтів, які перенесли RYGB, порівняно з тими, хто мав операцію GS.

В опублікованій літературі є лише кілька досліджень, які вивчають ЕНПЗ у цій популяції [3, 16, 17]. V. Miroslav et al. спостерігали 22 пацієнтів, які перенесли RYGB, та виявили, що у двох пацієнтів (9,1%) розвинулася ЕНПЗ протягом року після операції [16]. Основним обмеженням їхнього дослідження був невеликий розмір вибірки. Наші результати показали аналогічну частоту ЕНПЗ (9,3%), але в набагато більшій вибірці зі 150 пацієнтів. M. M. Ozmen et al. визначали рівні еластази у 60 пацієнтів через рік після обхідного шлункового анастомозу (one anastomosis gastric bypass — OAGB) або анастомозу дванадцятипалої кишки (single anastomosis duodenal switch — SADS) і виявили значно нижчі середні рівні у пацієнтів, які перенесли OAGB (378 мкг/г) та SADS (458 мкг/г), порівняно з контролем (518 мкг/г) [17]. Однак вони не повідомляли конкретно про кількість чи відсоток пацієнтів, у яких розвинулася ЕНПЗ з рівнем фекальної еластази <200 мкг/г. У дослідженнях пацієнтів, які перенесли тотальну гастректомію або езофагектомію з приводу злоякісного новоутворення, частота післяопераційної ЕНПЗ була вищою, ніж після бариатричних операцій, і коливалася від 16% до 80% [10, 16, 20].

Вимірювання 72-годинного вмісту жиру в калі є золотим стандартом неінвазивної діагностики

Таблиця 1. Характеристики пацієнтів із шлунковим анастомозом за Ру (RYGB) порівняно з рукавною резекцією шлунка (GS)

Тип операції	RYGB (n=126)	GS (n=24)	Значення p
Жінки	103 (81,7%)	18 (75,0%)	0,443
ІМТ до операції (середнє значення)	44,01 (8,56)	43,38 (5,64)	0,6486
Етнічна приналежність (раса)			
Європеїдна	112 (88,9%)	19 (79,2%)	
Афроамериканська	4 (3,2%)	1 (4,2%)	
Іспанська	6 (4,8%)	1 (4,2%)	0,227
Азіатська	1 (0,8%)	0	
Не розкривається	3 (2,4%)	3 (12,5%)	
Статус куріння			
Ніколи не курили	68 (54%)	13 (54,2%)	0,914
Кинули	50 (39,7%)	10 (41,7%)	
Курять зараз	8 (6,3%)	1 (4,2%)	
Надмірне вживання алкоголю	11 (8,7%)	0	0,133
Супутні захворювання/стан до операції			
ЦД 2-го типу	39 (31%)	1 (4,2%)	0,007
Обструктивне апное уві сні	66 (52,4%)	11 (45,8%)	0,556
Артеріальна гіпертензія	78 (61,9%)	10 (41,7%)	0,065
Гіперліпідемія	65 (51,6%)	8 (33,3%)	0,101
Неалкогольна жирова хвороба печінки	11 (8,7%)	2 (8,3%)	0,177
ГЕРХ	67 (53,2%)	4 (16,7%)	0,001
Регресування ЦД 2-го типу після операції	17 (13,5%)	0	0,384
Післяопераційна стеаторея	30 (23,8%)	1 (4,2%)	0,029
Аналіз фекального жиру	15	1	
Патологічні показники вмісту жиру в калі (>7 г жиру/24 години)	13	1	
Визначення панкреатичної еластази	21	0	
Відхилення значення панкреатичної еластази (<200 мкг/г)	7	0	
Діагностовано ЕНПЖ	13 (10,3%)	1 (4,2%)	0,085

ЕНПЗ, але може вимагати багато часу і бути складним для виконання у пацієнтів після бариатричної операції через деякі симптоми, як-от здуття живота та дискомфорт у животі. Мальабсорбція жиру визначається як >7 г жиру на добу, при цьому >15 г на добу свідчить про тяжку стеаторею [21]. Фекальна еластаза часто є тестом, якому віддають перевагу, при цьому значення <200 мкг/г вважається зниженим. Це високочутливий та специфічний тест на ЕНПЗ, особливо у випадках помірної та тяжкої ЕНПЗ, але він має низьку чутливість щодо легкої ЕНПЗ [9]. У нашому дослідженні більша кількість пацієнтів зі стеатореєю проходила тест на еластазу калу (71%) порівняно з тестом на жир у калі (51,6%), ймовірно, з вищезазначених причин. Тим не менш, ми спостерігали високий середній рівень жиру в калі — 32 г/добу, що вказує на те, що у більшості пацієнтів, які повідомили про симптоми стеатореї, спостерігалися клінічно значущі рівні жиру у випорожненнях та ознаки тяжкої стеатореї.

Пацієнти з біліопанкреатичною диверсією часто мають тяжкі симптоми мальабсорбції та стеатореї, оскільки загальний канал тонкої кишки (довжиною зазвичай 100 см) занадто короткий для адекватного всмоктування жовчі, що призводить до виснаження пулу жовчних солей [15]. У нашій когорті не було пацієнтів з біліопанкреатичною диверсією, але це явище також можна було спостерігати у пацієнтів з дистальною або дуже довгою петлею RYGB, яка б створювала аналогічну функціональну анатомію. На жаль, вимірювання довжини петлі не були доступні в електронній медичній карті та не бралися до уваги у наших даних. У недавньому дослідженні Y. Borbely et al. продемонстрували, що пацієнти з дистальним RYGB (визначеним як загальний канал <120 см) мали значно вищі показники післяопераційної ЕНПЗ порівняно із стандартним/проксимальним RYGB, 48% та 19% відповідно [3].

Крім того, видалення більшої частини тканини шлунка і, що більш важливо, воротаря, наприклад

Таблиця 2. Характеристики пацієнтів із шлунковим анастомозом за Ру (RYGB) зі стеатореєю та без неї після операції

RYGB	Зі стеатореєю (n=30)	Без стеатореї (n=96)	Значення p
Жінки	23 (74,2%)	80 (83,3%)	0,431
ІМТ до операції (середнє значення)	33,77 (23,87)	46,34 (23,06)	0,01
Раса			
Європеїдна	22 (71,0%)	90 (93,8,0%)	
Афроамериканська	3 (9,7%)	1 (10,4%)	
Іспанська	3 (9,7%)	3 (3,1%)	0,015
Азіатська	0	0	
Не розкривається	2 (6,5%)	2 (2,1%)	
Статус куріння			
Ніколи не курили	21 (67,7%)	47 (49,0%)	
Кинули	8 (25,8%)	42 (43,8%)	0,104
Курять зараз	1 (3,2%)	7 (7,3%)	
Надмірне вживання алкоголю	7 (22,6%)	4 (4,2%)	0,446
Супутні захворювання до операції			
ЦД 2-го типу	9 (29,0%)	30 (31,3%)	1
Обструктивне апное уві сні	17 (54,8%)	49 (51,0%)	0,674
Артеріальна гіпертензія	22 (71,0%)	56 (58,3%)	0,19
Гіперліпідемія	20 (64,5%)	45 (46,9%)	0,062
Неалкогольна жирова хвороба печінки	6 (19,3%)	5 (5,2%)	0,217
GERX	12 (38,7%)	55 (57,3%)	0,138
Захворювання, пов'язані з алкоголем	1 (3,2%)	3 (3,1%)	1

у разі RYGB, ймовірно, призводить до порушення гомеостазу ентеральних гормонів, що може пояснити підвищену частоту ЕНПЗ при RYGB порівняно з GS. Секреція ферментів підшлункової залози значною мірою інтегрована, керується нейрогормональними механізмами і ділиться на мозкову, шлункову та кишкову фази. Зміна нормальної анатомії при операції RYGB усуває кишкову фазу секреції підшлункової залози, опосередковану потраплянням їжі до дванадцятипалої кишки, що порушує вивільнення холецистокініну. Натомість у здухвинну кишку потрапляє велика кількість неперетравленої їжі, що призводить до секреції низки пептидів, як-от глюкагоноподібні пептиди 1 і 2, а також пептид YY, які пригнічують секрецію ферментів підшлункової залози [14, 24]. При GS ЕНПЗ, ймовірно, пов'язана з порушенням постпрандіальної стимуляції парасимпатичних нервів. Більше того, зміна моторики антрального відділу шлунка може сприяти диссинхронії [22]. Цікаво, що є деякі суперечливі дані про те, що GS може полегшити ЕНПЗ, а не бути її причиною, як вказали М. Ү. Акрінар et al. [1]. Автори припустили, що це може бути пов'язано із збереженням анатомічної цілісності антрального відділу шлунка та воротаря за підтримки оптимального рН кишечника.

Фактори ризику розвитку ЕНПЗ, крім операцій на шлунково-кишковому тракті, включають

захворювання підшлункової залози, як-от хронічний панкреатит та рак підшлункової залози, муковісцидоз, ЦД, целіакію, запальні захворювання кишечника та ВІЛ [23]. Частота передопераційного хронічного панкреатиту у нашій когорті була низькою (1 пацієнт). Спостерігався дещо вищий відсоток пацієнтів із ЦД, у яких розвинулася стеаторея (29% порівняно з 25%), але ця різниця не була статистично значущою. Загалом ми не виявили суттєвої різниці у супутніх захворюваннях щодо розвитку стеатореї. Цей зв'язок раніше не вказувався в літературі. Цікаво, що ми спостерігали значно нижчий середній ІМТ у пацієнтів із післяопераційною стеатореєю порівняно з тими, хто її не мав.

З огляду на наші результати та аналогічні дані, опубліковані в літературі, ми вважаємо, що клініцисти повинні знати, що ЕНПЗ є нечастим, але відомим наслідком баріатричних операцій, особливо після RYGB. Без лікування пацієнти можуть мати стійкий дефіцит нутрієнтів, значну втрату маси тіла, біль у животі та стеаторею. Для лікування ЕНПЗ рекомендується замісна ферментна терапія, яка допоможе відновити нормальні фізіологічні процеси травлення [7]. Низка досліджень продемонстрували успіх у лікуванні ЕНПЗ після баріатричної операції за допомогою замісної ферментної терапії: поліпшення показників фекальної еластази та рівня вітаміну D у сироватці крові [17].

Обмеженнями цього дослідження є його невеликий розмір, а також ретроспективний та спостережний характер. У майбутньому слід розглянути можливість проведення більших проспективних випробувань. Крім того, оскільки наші дані були отримані з електронних медичних карт, деякі деталі, такі як довжина петлі RYGB, були недоступні. Багато пацієнтів, які брали участь у дослідженні, також були втрачені для подальшого спостереження, що ускладнювало вивчення відмінностей після лікування ЕНПЗ за допомогою замісної ферментної терапії. Хоча наша популяція пацієнтів більша, ніж в інших раніше опублікованих дослідженнях з цієї теми, більший розмір вибірки міг підсилити доказовість дослідження.

Незважаючи на обмеження нашого дослідження, ми вважаємо, що результати додають важливих знань про ЕНПЗ після бariatричної хірургії.

Насамкінець, ми спостерігали ЕНПЗ у 9,3% пацієнтів протягом 10 років після бariatричної операції, з вищими показниками як післяопераційної стеатореї, так і ЕНПЗ у пацієнтів після RYGB порівняно з тими, хто переніс операцію GS. Клініцисти повинні бути поінформовані про ЕНПЗ як про причину стеатореї у пацієнтів після бariatричної операції та розглянути можливість замісної ферментної терапії.

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

Література:

1. Akpinar M. Y., Ozturk D., Murat K., Aksoy E. K., Nazligul Y., Bulus H. Sleeve gastrectomy relieves exocrine pancreatic insufficiency in morbidly obese patients: a prospective case-control study. *Przegląd. Gastroenterol.* 2019. Vol. 14, No 4. P. 268.
2. Arterburn D. E., Telem D. A., Kushner R. F., Courcoulas A. P. Benefits and risks of bariatric surgery in adults: a review. *JAMA.* 2020. Vol. 324, No 9. P. 879–887.
3. Borbely Y., Plebani A., Kroll D., Ghisla S., Nett P. C. Exocrine pancreatic insufficiency after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2016. Vol. 12, No 4. P. 790–794.
4. Capurso G., Traini M., Piciocchi M., Signoretti M., Arcidiacono P. G. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2019. Vol. 12. P. 129.
5. Elder K. A., Wolfe B. M. Bariatric surgery: a review of procedures and outcomes. *Gastroenterology.* 2007. Vol. 132, No 6. P. 2253–2271.
6. English W. J., DeMaria E. J., Brethauer S. A., Mattar S. G., Rosenthal R. J., Morton J. M. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery estimation of metabolic and bariatric procedures performed in the United States in 2016. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2018. Vol. 14, No 3. P. 259–263.
7. Fieber A., Philpott J., Armand M. Enzyme replacement therapy for pancreatic insufficiency: present and future. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2011. Vol. 4. P. 55.
8. Friess H., Böhm J., Müller M. W., Glasbrenner B., Riepl R. L., Malfertheiner P., Büchler M. W. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency. *Am. J. Gastroenterol.* 1996. Vol. 91, No 2.
9. Gullo L., Ventrucci M., Tomassetti P., Migliori M., Pezzilli R. Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1999. Vol. 44, No 1. P. 210–213.
10. Huddy J., Macharg F., Lawn A., Preston S. Exocrine pancreatic insufficiency following esophagectomy. *Dis. Esophagus.* 2013. Vol. 26, No 6. P. 594–597.
11. Korpi-Steiner N. L., Ward J. N., Kumar V., McConnell J. P. Comparative analysis of fecal fat quantitation via nuclear magnetic resonance spectroscopy (1H NMR) and gravimetry. *Clinica. Chimica. Acta.* 2009. Vol. 400, No 1–2. P. 33–36.
12. Loser C., Mollgaard A., Folsch U. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut.* 1996. Vol. 39, No 4. P. 580–586.
13. Maggard M. A., Shugarman L. R., Suttorp M., Magliano M., Sugerman H. J., Livingston E. H., Nguyen N. T., Li Z., Mojica W. A., Hilton L., Rhodes S. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 142, No 7. P. 547–559.
14. Malfertheiner P., Buchler M., Glasbrenner B., Schafmayer A., Ditschuneit H. Adaptive changes of the exocrine pancreas and plasma cholecystokinin release following subtotal gastric resection in rats. *J. Digestion.* 1987. Vol. 38, No 3. P. 142–151.
15. McMahon M. M., Sarr M. G., Clark M. M., Gall M. M., Knoetgen III J., Service F. J., Laskowski E. R., Hurley D. L. Clinical management after bariatric surgery: value of a multidisciplinary approach. *Mayo Clinic Proceedings.* 2006. Vol. 81, No 10. P. S34–45.
16. Miroslav V., Gregor K., Brane B., Barbara R., Bojan T., Sasa R., Andreja K. Is pancreatic exocrine insufficiency a cause of malabsorption in patients after bariatric surgery? *J. Pancreas.* 2016. Vol. 17, No 4. P. 402–405.
17. Ozmen M. M., Gundogdu E., Guldogan C. E., Ozmen F. The effect of bariatric surgery on exocrine pancreatic function. *J. Obesity Surg.* 2021. Vol. 31, No 2. P. 580–587.
18. Singh V. K., Haupt M. E., Geller D. E., Hall J. A., Diez P. M. Q. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 23, No 39. P. 7059.
19. Sjöström L., Lindroos A. K., Peltonen M., Torgerson J., Bouchard C., Carlsson B., Dahlgren S., Larsson B., Narbro K., Sjöström C. D., Sullivan M. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351, No 26. P. 2683–2693.
20. Straatman J., Wiegel J., Van Der Wielen N., Jansma E., Cuesta M. A., Van Der Peet D. L. Systematic review of exocrine pancreatic insufficiency after gastrectomy for cancer. *Dig. Surg.* 2017. Vol. 34, No 5. P. 364–370.
21. Struyvenberg M. R., Martin C. R., Freedman S. D. Practical guide to exocrine pancreatic

- insufficiency-breaking the myths. *BMC Med.* 2017. Vol. 15, No 1. P. 1–8.
22. Uribarri-Gonzalez L., Nieto-García L., Martis-Sueiro A., Dominguez-Muñoz J. E. Exocrine pancreatic function and dynamic of digestion after restrictive and malabsorptive bariatric surgery: a prospective, cross-sectional, and comparative study. *Surg. Obes. Rel. Dis.* 2021. Vol. 17, No 10. P. 1766–1772.

УДК 616.37-008.64-089

doi: 10.33149/vkp.2023.02.03

UA Екзокринна недостатність підшлункової залози після бариатричних операцій

J. Y. Kwon¹, A. Nelson², A. Salih², J. Valery³, D. M. Harris³, F. Stancampiano³, Y. Bi²

¹Department of Medicine, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA

²Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA

³Division of Community Internal Medicine, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA

Стаття опублікована у журналі *Pancreatology*. 2022. Vol. 22, No 7. P. 1041–1045.

Ключові слова: шлунковий анастомоз за Ру, екзокринна недостатність підшлункової залози, стеаторея, шлунковий рукав, бариатрична операція

Актуальність. Екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) є відомим ускладненням операцій на верхніх відділах шлунково-кишкового тракту і останнім часом асоціюється з бариатричною хірургією. Нашою метою було визначити частоту ЕНПЗ у пацієнтів, які перенесли бариатричне хірургічне втручання, та тип бариатричної операції, найбільш пов'язаний із ЕНПЗ.

Методи. До цього ретроспективного когортного аналізу додали пацієнтів віком від 18 років, які перенесли бариатричну операцію в клініці Мейо з 2010 по 2020 р. Пацієнти з іншими резекціями органів шлунково-кишкового тракту або гепатобіліарної системи в анамнезі, ревізією бариатричної операції, ЕНПЗ до операції та операцією понад 10 років тому були виключені з дослідження. Характеристики порівнювалися між двома групами залежно від типу бариатричної операції, включно із шлунковим анастомозом (шунтуванням) за Ру (Roux-en-Y gastric bypass — RYGB) або рукавною резекцією шлунка (gastric sleeve — GS). Були також проаналізовані характеристики між пацієнтами з RYGB, у яких виникла післяопераційна стеаторея, та у тих, у кого її не було.

Результати. Зі 150 пацієнтів 126 перенесли RYGB, а 24 пацієнти — GS. У 31 (20,6%) пацієнта розвинулася післяопераційна стеаторея, у 14 (9,3%) було діагностовано ЕНПЗ. Середній рівень панкреатичної еластази становив 287 ± 156 мкг/г, а рівень фекального жиру — 31 ± 22 г/добу. Відсоток післяопераційної стеатореї був значно вищим у пацієнтів, які перенесли RYGB, порівняно з GS ($p=0,029$).

Висновок. Частота ЕНПЗ після бариатричної операції у нашій когорті становила 9,3%. Загалом у пацієнтів, які перенесли RYGB, спостерігалися вищі показники

23. Vujasinovic M., Valente R., Thorell A., Rutkowski W., Haas S. L., Arnelo U., Martin L., Löhr J. M. Pancreatic exocrine insufficiency after bariatric surgery. *Nutrients*. 2017. Vol. 9, No 11. P. 1241.
24. Wen J., Phillips S., Sarr M., Kost L., Holst J. J. PYY and GLP-1 contribute to feedback inhibition from the canine ileum and colon. *Am. J. Phys. Gastrointest. Liver Physiol.* 1995. Vol. 269, No 6. P. G945–952.

ЕНПЗ (10,3%), ніж у пацієнтів після GS (4,2%). Клініцисти повинні бути поінформовані про ЕНПЗ як причину стеатореї у пацієнтів, які перенесли бариатричну операцію, і розглянути можливість призначення замісної ферментної терапії.

EN Exocrine pancreatic insufficiency after bariatric surgery

J. Y. Kwon¹, A. Nelson², A. Salih², J. Valery³, D. M. Harris³, F. Stancampiano³, Y. Bi²

¹Department of Medicine, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA

²Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA

³Division of Community Internal Medicine, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA

Pancreatology. 2022. Vol. 22, No 7. P. 1041–1045.

Key words: Roux-en-Y, exocrine pancreatic insufficiency, steatorrhea, gastric sleeve, bariatric surgery

Background. Exocrine pancreatic insufficiency (EPI) is a known complication of upper gastrointestinal surgery and has recently been associated with bariatric surgery. Our objectives were to determine the incidence of EPI in patients who underwent bariatric surgery and to identify the type of bariatric procedure most associated with EPI.

Methods. This retrospective cohort analysis included patients age ≥ 18 years who underwent bariatric surgery at Mayo Clinic between 2010 and 2020. Patients with a history of other gastrointestinal or hepatobiliary resection, revision of bariatric surgery, EPI prior to surgery, and surgery greater than >10 years earlier were excluded from the study. Characteristics were compared between two groups based on type of bariatric surgery including Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) or gastric sleeve (GS). Characteristics were also analyzed between patients with RYGB who developed post-operative steatorrhea and those who did not.

Results. Of 150 patients, 126 underwent RYGB while 24 patients had GS. Thirty-one (20.6%) patients developed post-operative steatorrhea and 14 (9.3%) were diagnosed with EPI. Mean pancreatic elastase level was 287 ± 156 mcg/g and fecal fat level 31 ± 22 g/d. There was a significantly higher proportion of post-operative steatorrhea in patients who underwent RYGB compared to gastric sleeve surgery ($p=0.029$).

Conclusion. The incidence of EPI after bariatric surgery in our cohort was 9.3%. Overall, patients who underwent RYGB had higher rates of EPI (10.3%) than those who had GS (4.2%). Clinicians should be aware of EPI as a cause for steatorrhea in patients who underwent bariatric surgery and consider treatment with enzyme replacement therapy.

Ультразвукова гістографія в оцінці ступеня фіброзу підшлункової залози при хронічному панкреатиті

Н. Б. Губергриц¹, К. Ю. Ліневська², О. А. Гомозова³, Ю. І. Жданюк³

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

²Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна

³Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, клінічні прояви, фіброз підшлункової залози, ультразвукова гістографія, функціональний стан підшлункової залози

Хронічний панкреатит (ХП) — одне з найскладніших для діагностики та лікування та водночас частих захворювань шлунково-кишкового тракту, на частку якого припадає 8–10% від усіх захворювань органів травлення [16, 18].

Фіброз тканини підшлункової залози (ПЗ) визначають як надмірне накопичення позаклітинного матриксу, зокрема фібрилярного колагену, внаслідок втрати балансу між його накопиченням та деградацією. У розвитку ХП фіброз ПЗ є одним із провідних патологічних механізмів [2, 12, 19]. Молекулярні механізми, що призводять до фіброзу ПЗ, раніше були маловідомими. Нещодавно виділені та охарактеризовані клітини у тканині ПЗ, які відіграють важливу роль у фіброгенезі [14, 15, 20], названі авторами pancreatic stellate cells (PSC) — зірчасті клітини, активність яких веде до фіброзу тканини. Ці клітини описані як міофібробласти, які продукують позаклітинний матрикс із виділенням гладком'язового актину, синтезом колагену та фібронектину. Існує достатньо доказів щодо головної ролі зірчастих клітин у колагеноутворенні у тканині ПЗ (це підтверджується наявністю в зонах фіброзу ПЗ гладком'язового актину, що характерний для активованих зірчастих клітин) [15]. Вважається, що фіброз ПЗ, особливо на ранніх стадіях, може бути оборотним [2, 4, 14].

Мета дослідження: оцінити клініко-патогенетичне значення та діагностичні можливості ультразвукової гістографії у діагностиці фіброзу ПЗ при ХП.

Матеріали і методи

Обстежили 186 хворих на ХП у стадії загострення віком від 23 до 74 років. Серед пацієнтів було 80 (43%) чоловіків та 106 (57%) жінок. Окрім того, обстежили 30 практично здорових осіб.

У всіх хворих з'ясовували скарги та анамнез, проводили об'єктивне обстеження, виконували лабораторні та інструментальні дослідження.

Інтенсивність болю та інших клінічних проявів ХП оцінювали напівкількісно з використанням

спеціальної шкали [11]: 0 балів — скарги відсутні; 1 бал — скарги мінімальні; 2 бали — скарги помірні; 3 бали — скарги виражені або дуже виражені.

За результатами оцінки за допомогою цієї шкали підраховували середній ступінь тяжкості (ССТ) різноманітних клінічних проявів за формулою [11]:

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

де ССТ — середній ступінь тяжкості клінічних проявів; a — кількість хворих з наявністю ознаки в 1 бал; b — кількість хворих з наявністю ознаки 2 бали; c — кількість хворих з наявністю ознаки 3 бали; d — кількість хворих без ознаки.

Виконували загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічні дослідження крові, сечі, дуоденального вмісту; копроскопію; проводили імуноферментне та радіоімунні дослідження.

Для визначення вираженості загострення ХП, стану зовнішньосекреторної функції ПЗ, а також ступеня гіперферментемії (феномена «ухилення ферментів у кров») досліджували активність α -амілази крові та сечі, панкреатичної ізоамілази (Р-ізоамілази) крові та сечі, ліпази крові, вміст імунореактивного трипсину (ІРТ) у крові [22].

Виконували зондове (пряме) дослідження зовнішньосекреторної функції ПЗ із визначенням типів панкреатичної секреції. Для цього використовували еуфілін-кальцієвий тест та двоканальний гастродуоденальний зонд оригінальної конструкції, розроблений у нашій клініці [7]. Аналізували базальну та 4 порції стимульованої панкреатичної секреції: враховували об'єм отриманого дуоденального вмісту, дебіт-годину бікарбонатів, α -амілази, Р-ізоамілази, ліпази, трипсину. За 3 дні до зондового дослідження відміняли прийом ферментних препаратів та антисекреторних засобів.

Біохімічні методи дослідження виконували на аналізаторі Vitalab Flexor-2000 (Нідерланди). Активність

α -амілази, Р-ізоамілази в крові, сечі, дуоденальному вмісті досліджували на тому ж аналізаторі (набори фірми Lachema, Чехія). Активність ліпази в крові та дуоденальному вмісті визначали на тому ж аналізаторі з використанням наборів фірми Sentinell (Італія). Уміст ІРТ визначали з використанням наборів фірми CIS (Франція) та лічильника гамма-імпульсів «Гамма-800» («Медапаратура», Україна) [13]. Дебіт-годину бікарбонатів та трипсину в дуоденальному вмісті оцінювали ручними методами. Показники бікарбонатів визначали методом зворотного титрування, а показники трипсину — методом Гросса [1].

Рівень панкреатичної еластази 1 у калі оцінювали за допомогою фекального еластазного тесту на імуноферментному аналізаторі Sanofi («Schebo», Німеччина) [17].

Ультразвукове дослідження (УЗД) ПЗ виконували до та після лікування (апарат ALOKA SSD-630, Японія). Оцінювали розміри ПЗ та її частин (головки, тіла, хвоста), чіткість контурів, однорідність структури, ехогенність, діаметр протоки ПЗ, наявність псевдокіст, кальцифікатів. Додатково виконували ультразвукову гістографію в ділянці головки ПЗ з оцінкою показників L , N , K_{gst} для об'єктивізації результатів сонографії [3].

При виконанні ультразвукової гістографії автоматично на екрані поруч із гістограмою висвічуються показники L , M , T (рис. 1). При підвищенні ехогенності показник L збільшується, а при зниженні зменшується. Наприклад, щодо ПЗ показник L збільшується при фіброзі, жировій дистрофії органа тощо. Зниження L очікується при набряку ПЗ (наприклад, при гострому панкреатиті).

Для аналізу гістограм додатково розробили два показники. Показник однорідності розраховується за такою формулою:

$$N = \frac{M}{T} \cdot 100\%,$$

де N — показник однорідності тканини ПЗ, M — кількість елементів тінювого компонента, який зустрічається частіше за інші у заданій ділянці, T — загальна кількість елементів у заданій ділянці.

При розробці показника N виходили з того, що чим однорідніша тканина ПЗ, а отже, більша кількість елементів даної ділянки мають однакову ехогенність, тим більше число M для цієї ділянки із загальним числом елементів T (спочатку задається лікарем або автоматично апаратом).

Із наших міркувань видно, що за більш однорідної структури ПЗ N підвищується. При ХП ділянки фіброзу чергуються з ділянками інфільтрації та набряку паренхіми, а отже, M знижується та зменшується показник N .

Гістографічний коефіцієнт розраховується за такою формулою:

$$K_{gst} = \frac{N}{PL} \cdot 10\,000,$$

де K_{gst} — гістографічний коефіцієнт, N — показник однорідності тканини ПЗ, P — максимальний рівень сірості в даній гістограмі (рис. 1), L — рівень сірості, який найчастіше зустрічається в даній ділянці.

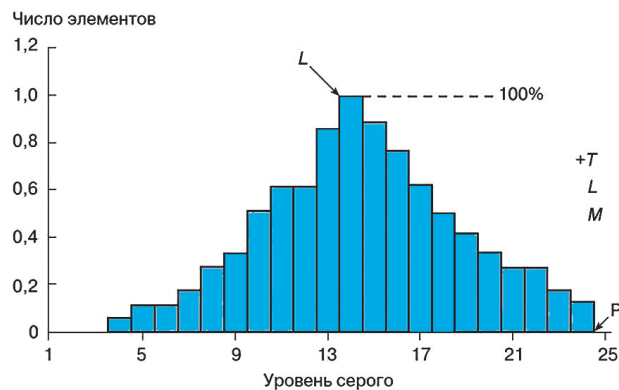


Рис. 1. Схема ультразвукової гістограми.

T — загальна кількість елементів у додатковій або фіксованій ділянці; L — рівень шкали сірого тінювого компонента, який є найбільш загальним у певній галузі; M — число елементів тінювого компонента, яке є найбільш загальним у певній ділянці; P — максимальний рівень сірості в даній гістограмі.

Співвідношення множиться на 10 000 для зручності використання результату обчислень. При складанні цієї формули ми виходили з того, що одночасно з прогресуванням фіброзу ПЗ збільшується L . Крім того, підвищується P , оскільки зростає кількість елементів більш високої ехогенності, ніж нормальних елементів паренхіми ПЗ. Таким чином, знаменник гістографічного коефіцієнта збільшується в міру проліферації сполучної тканини ПЗ. Як пояснено раніше, N знижується при зростанні неоднорідності структури органа. Таким чином, при загостренні ХП, для якого характерні підвищення ехогенності ПЗ та неоднорідність її структури, гістографічний коефіцієнт має зменшуватись.

Запропоновані нами показники (N , K_{gst}) дозволили підвищити інформативність УЗД ПЗ у хворих на ХП (чутливість до 85% та специфічність до 81%), тоді як чутливість традиційного УЗД ПЗ, за нашими даними, становила 72%, а специфічність — 68% [3]. Підвищення інформативності УЗД ПЗ для діагностики ХП за допомогою ультразвукової гістографії підтверджено результатами наших досліджень та даними інших авторів [3, 5, 6, 8].

Безумовно, ультразвукова гістографія лише непрямо відбиває морфологічні процеси, які відбуваються у ПЗ, зокрема вираженість фіброзу, набряку органа. Проте останніми роками виникла тенденція оцінювати морфологічні зміни ПЗ саме опосередковано, використовуючи різні цифрові показники з урахуванням результатів УЗД, магнітно-резонансної томографії. Такі показники дозволяють без труднощів, дорогого та складного морфологічного дослідження ПЗ судити про стан її тканини. Зокрема подібні паралелі проведено у роботах J. E. Domínguez-Muñoz [18], результати досліджень наведено в академічному керівництві [16]. Однак у цих керівництвах йдеться лише про показники, які визначаються автоматично (L , M), причому їхнє діагностичне значення оцінюється позитивно. Ми ж розробили на основі цих показників розрахункові індекси.

Допплерографію виконували на апараті Philips EnVisor (Голландія). Визначали пікову систолічну

З огляду на те, що показники ультразвукової гістографії ПЗ визначаються автоматично під час проведення УЗД, а також під час обчислення отриманих даних, тобто для їх отримання немає необхідності у додаткових інвазивних дослідженнях та

матеріальних витратах, вважаємо за доцільне та інформативне проведення такої гістографії.

Перспективи дослідження полягають у розробці лікування, спрямованого на гальмування фіброзу ПЗ при ХП.

Література:

1. Богер М. М. Методы исследования поджелудочной железы. Новосибирск: Наука, 1982.
2. Григорьева И. Н., Рагино Ю. И. Роль матриксных металлопротеиназ и некоторых цитокинов в развитии фиброза поджелудочной железы. *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 5. С. 16–20.
3. Губергриц Н. Б., Баринаова Н. Е., Беляев В. В., Лукашевич Г. М., Загоренко Ю. А., Ареф А. Р., Фоменко П. Г. Клинико-патогенетическая оценка информативности и современные возможности оптимизации ультразвуковой диагностики хронического рецидивирующего панкреатита. *Мед. визуализация*. 2002. № 1. С. 48–58.
4. Губергриц Н. Б., Баринаова Н. Е., Загоренко Ю. А., Штода Л. А., Зубов А. Д., Шпак С. А. Структурные изменения поджелудочной железы по данным эхографии и оптимизация ультразвуковой диагностики при различных клинико-патогенетических вариантах хронического алкогольного панкреатита. *Мед. визуализация*. 2004. № 1. С. 42–50.
5. Губергриц Н. Б., Линевская К. Ю., Загоренко Ю. А. и др. Клиническая оценка новых возможностей ультразвуковой диагностики обострений хронического рецидивирующего панкреатита. *Вісник Вінницького державного медичного університету*. 1998. № 2 (1). С. 80–81.
6. Губергриц Н. Б., Линевский Ю. В., Череватская Е. Ю. и др. Оптимизация диагностики хронического рецидивирующего панкреатита. *Рос. гастроэнтерол. журн.* 1998. № 4. С. 91.
7. Губергриц Н. Б., Христич Т. Н. Клиническая панкреатология. Донецк: Лебедь, 2000.
8. Загоренко Ю. А. Диагностическое значение показателей ультразвуковой гистограммы поджелудочной железы при различных клинико-патогенетических вариантах хронического алкогольного панкреатита. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць*. Київ-Луганськ-Харків, 2003. № 3 (49). С. 171–181.
9. Ивашкин В. Т., Павлов Ч. С. Фиброз печени. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
10. Лелюк В. Г., Лелюк С. Э. Методика ультразвукового исследования сосудистой системы: технология сканирования, нормативные показатели: метод. пособие. Москва, 2002.
11. Лях Ю. Е., Гурьянов В. Г., Хоменко В. Н., Панченко О. А. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Донецк: Папак-ца Е. К., 2006.
12. Маев И. В., Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А. Хронический панкреатит. Москва: Медицина, 2005.
13. Уманский В. Я., Зяблицев С. В., Чернобровцев П. А., Пищулина С. В. Использование информационной системы «УРАИ» для управления качеством лабораторных исследований. *Вестн. гиг. и эпидемиол.* 2002. № 1. С. 87–91.
14. Adams D. B., Cotton P. B., Zyromski N. J., Windsor J. A. (eds.). *Pancreatitis: medical and surgical management*. Chichester: Wiley Blackwell, 2017. 326 p.
15. Bachem M., Schneider E., Gross H. Identification, culture and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. *Gastroenterology*. 1998. Vol. 115. P. 421–432.
16. Beger H. G. (ed.). *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery*. Oxford: Wiley Blackwell, 2018. 1173 p.
17. Cartmell M. T., Kingsnorth A. N., O'Reilly D. A., Porter C., Makhija R. Fecal elastase 1 measurement in chronic pancreatitis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2005. Vol. 43, No 1. P. 97–98.
18. Dominguez-Munoz J. E. (ed.). *Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons*. Magdeburg: A Blackwell Publ. Co, 2005. 535 p.
19. Domínguez-Muñoz J. E. Latest advances in chronic pancreatitis. *Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 36, Suppl. 2. P. 86–89.
20. Ellenrieder V., Schneiderhan W., Bachem M., Adler G. Fibrogenesis in the pancreas. *Rocz. Akad. Med. Bi- alymst.* 2004. Vol. 49. P. 40–46.
21. Grigorieva I. N., Ragino Yu., Nikitenko T. M. MMP9 and TGF1beta serum levels in pancreatitis with deferent severity index. *Gut.* 2010. Vol. 59, Suppl. III. P. A328.
22. Hernandez C. A., Nicolas J. C., Fernandez J., Pizarro P. Determination of plasma trypsin-like activity in healthy subjects, patients with mild to moderate alcoholic chronic pancreatitis, and patients with nonjaundice pancreatic cancer. *Dig. Dis. Sci.* 2005. Vol. 50, No 11. P. 2165–2169.
23. SriManjari K., Nallari P. Plasma TGF-β1, MMP-1 and MMP-3 levels in chronic pancreatitis. *Indian J. Clin. Biochem.* 2012. Vol. 27, No 2. P. 152–156.
24. Testoni P. A., Mariani A., Arcidiacono P. G. Acute and chronic pancreatitis: new concepts and evidence-based approaches. Turin: Edizioni Minerva Medica S. p. A., 2013.

УДК 616.37-002+616-006.327]-073.43
doi: 10.33149/vkr.2023.02.04

UA Ультразвукова гістографія в оцінці ступеня фіброзу підшлункової залози при хронічному панкреатиті

Н. Б. Губергріц¹, К. Ю. Ліневська², О. А. Гомозова³, Ю. І. Жданюк³

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

²Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна

³Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, клінічні прояви, фіброз підшлункової залози, ультразвукова гістографія, функціональний стан підшлункової залози

Мета дослідження: проаналізувати клініко-патогенетичне значення ультразвукової гістографії при фіброзі підшлункової залози (ПЗ) у хворих на хронічний панкреатит (ХП).

Матеріали і методи. Обстежили 186 пацієнтів із ХП. Досліджували результати загального аналізу крові, загального аналізу сечі, біохімічного аналізу крові, сечі, проводили дуоденальне зондування, копроскопію, імуноферментне та радіоімунне дослідження, оцінювали рівень трансформуючого фактора росту β_1 у крові, рівень панкреатичної еластази 1 у калі, виконували ультразвукове дослідження ПЗ, проводили ультразвукову гістографію ПЗ та печінки, доплерографію черевного відділу аорти, черевного стовбура, верхньої брижової артерії.

Результати. Знайдено кореляції, що свідчать про зниження зовнішньосекреторної функції ПЗ у міру розвитку її фіброзу, що непрямо відбивалося у зростанні показника L ультразвукової гістограми. Позитивний зв'язок між L та трансформуючим фактором росту β_1 також вказує на збільшення L при більш вираженому фіброзі ПЗ. Показано, що загострення ХП супроводжується зниженням K_{gst} та N , про що свідчила виражена гіперферментемія (феномен «ухилення ферментів у кров») при зменшенні цих показників. Фіброзування ПЗ проявилось у вираженості клінічних проявів ХП, особливо збільшенні числа диспептичних скарг, що відображають зниження зовнішньої секреції ПЗ. Це підтверджувалося також тим, що зі зростанням показника L зменшувалися дебіт-година ліпази і активність фекальної еластази 1. Виявлено кореляції, що вказують на більш виражені фіброз ПЗ, панкреатичну недостатність при погіршенні кровотоку в ній. Крім того, результати ультразвукової гістографії відображали позитивну кореляцію між вираженістю фіброзу ПЗ та печінки.

Висновок. Вивчення кореляцій показників ультразвукової гістографії ПЗ дозволило дійти висновку про можливість використання цього методу з метою непрямої оцінки вираженості фіброзу ПЗ та загострення ХП.

EN Ultrasound histography in assessing the degree of pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis

N. B. Gubergrits¹, K. Yu. Linevska², E. A. Gomozyova³, Yu. I. Zhdanyuk³

¹“Into-Sana” Multifield Clinic, Odessa, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, clinical manifestations, pancreatic fibrosis, ultrasound histography, pancreatic function

Aim: to analyze the clinical and pathogenetic significance of ultrasound histography in pancreatic fibrosis in patients with chronic pancreatitis (CP).

Materials and methods. One hundred and eighty-six patients with CP were examined. Complete blood count, urinalysis, biochemical blood and urine tests, duodenal intubation test, coproscopy, enzyme immunoassay, and radioimmune assay were performed. The levels of blood transforming growth factor β_1 (TGF β_1) and fecal elastase 1 were measured. Ultrasonography and ultrasound histography of the pancreas and liver, Doppler sound study of the abdominal aorta, celiac trunk, and superior mesenteric artery were carried out.

Results. There were correlations suggesting decreased exocrine pancreatic function as its fibrosis progressed, which was indirectly reflected in the increased L index of an ultrasound histogram. The positive correlation between L index and TGF β_1 also showed increased L index in more severe pancreatic fibrosis. CP exacerbation was accompanied by decreased K_{gst} and N , which were confirmed by evident hyperenzymemia (the blood enzyme deviation) with the decrease of those indices. The clinical signs of CP, especially the rise in the number of dyspeptic complaints that show decreased pancreatic exocrine secretion, revealed pancreatic fibrosis. This was also shown by the fact that the debit hour of lipase and the activity of fecal elastase 1 decreased as the L index increased. There were signs that decreased blood flow in the pancreas made the fibrosis and insufficiency of the organ worse. Furthermore, ultrasound histographic findings reflected a positive correlation between pancreatic and hepatic fibrosis.

Conclusion. An examination of pancreatic ultrasound histographic correlations led to the conclusion that this technique could be used to estimate the degree of pancreatic fibrosis and CP exacerbation indirectly.

Частота, клініка, діагностика та диференціальна діагностика патології травного тракту (стравоходу, шлунка, кишечника) при IgG4-асоційованій хворобі (автоімунному панкреатиті)

Н. Б. Губерґріц

Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: IgG4-асоційоване захворювання, ураження стравоходу, шлунка, тонкої та товстої кишки при IgG4-асоційованому захворюванні, клінічні спостереження, діагностика та диференціальна діагностика, Бостонські критерії

Незважаючи на публікацію європейських рекомендацій з діагностики та лікування IgG4-асоційованого захворювання (IgG4-A3), на практиці ця проблема становить великі складнощі [36].

У світовій літературі багато публікацій про автоімунний панкреатит, ураження печінки та жовчних шляхів при IgG4-A3, а даних про ураження травного тракту недостатньо [37].

Шлунково-кишкові прояви IgG4-A3 є рідкісними або дуже рідкісними [34, 39, 44, 63].

IgG4-A3, що проявляється ураженням стравоходу, також діагностується рідко. Опубліковано опис лише поодиноких клінічних випадків. J. Lopes et al. [38] описали 23-річного чоловіка європеїдної раси з 6-річним анамнезом стриктур стравоходу, вираженою дисфагією та втратою маси тіла. Рівні сироваткового IgG4 не вимірювали. Пацієнт переніс операцію через підозру на стромальну пухлину шлунково-кишкового тракту (GIST). Макроскопічно було виявлено виразкування розміром 1,2 см з підлягаючим утворенням максимального діаметра 1,5 см, гістологічно — проліферацію веретеноподібних клітин, лімфоцитарне запалення, венуліт і до 75 IgG4-позитивних клітин у полі зору при великому збільшенні (HPF). Даних щодо GIST не було. L. Yang et al. [61] повідомили про запальну псевдопухлину стравоходу, пов'язану з IgG4, у 60-річного чоловіка з епізодичним кислотним рефлюксом (підслизова пухлина, у біоптатах якої виявлено фіброз, лімфоцити, плазматичні клітини і більше ніж 50 IgG4-позитивних плазматичних клітин при HPF, із співвідношенням IgG4/IgG >30%). Цікаво, що у цього пацієнта був підвищений уміст IgG4 у сироватці крові (159 мг/дл), а ураження стравоходу поєднувалося з гігантським

виразкуванням шлунка із подібними гістологічними ознаками. Раніше він переніс резекцію печінки з приводу IPT (inflammatory pseudotumor) печінки.

Описано низку випадків склерозуючого езофагіту, асоційованого з IgG4:

- Н. Lee (симптоми — дисфагія/ендоскопія — стриктура стравоходу 10 см з виразкою та потовщенням стінки/гістологія в ділянці резекції — лімфоцитарне запалення, лімфоїдні фолікули, стромальний склероз, 200 IgG4-позитивних клітин при HPF/s-IgG4 (сироватковий IgG4) 138 мг/дл) [33];
- М. Dumas-Campragna (симптоми — дисфагія та одиофагія/ендоскопія — виразки з пухким відшаруванням слизової оболонки/гістологія біоптатів — лімфоцитарне запалення, 30 IgG4-позитивних клітин при HPF/дослідження s-IgG4 — не виконане);
- J. H. Oh (симптоми — дисфагія/візуалізація ший (комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія) — утворення 3,9 см у шийному відділі стравоходу/гістологія біоптатів — запалення з великою кількістю плазматичних клітин та еозинофілів, проліферація веретеноподібних клітин на склеротичному фоні із здавлюванням кровоносних судин, 12 IgG4-позитивних клітин при HPF/s-IgG4 264 мг/дл) [46];
- S. Mori (симптоми — дисфагія, блювання, втрата маси тіла/ендоскопія — циркулярні ерозії та стриктури з потовщенням стінки/гістологія резекційного препарату — ерозія слизової оболонки, лімфоцитарне запалення, розсіяні лімфоїдні фолікули, виражений фіброз, 202 IgG4-позитивні клітини при HPF, співвідношення IgG4/IgG — 64%/s-IgG4 — 9,8 мг/дл) [41];

- L. Bienfait (9-річна дівчинка, симптоми — дисфагія, біль у грудній клітці та втрата маси тіла 3 кг/ендоскопія — стриктура стравоходу з циркулярною виразкою/КТ — потовщення периферичної стінки дистального відділу 8 см/гістологія резецованої ділянки — лімфоплазмочитарне запалення, сториформний фіброз, >50 IgG4-позитивних клітин при HPF/s-IgG4 — не вказано) [4].

I. Obiorah et al. [45] повідомили про найбільшу кількість випадків езофагіту, асоційованого з IgG4 (8 випадків). Цікаво, що 7 із 8 випадків, які описали ці автори, були у чоловіків (віковий діапазон від 18 до 79 років), і у більшості пацієнтів найвираженішими проявами були дисфагія з ерозіями та стриктурами при ендоскопії (рис. 1).

Гістологічно у всіх хворих визначався лімфоплазмочитарний інфільтрат та сториформний фіброз, а облітеруючий флебіт спостерігався у 3 з 8 хворих (рис. 2).

Отже, у всіх пацієнтів визначалися 2 із 3 основних гістологічних Бостонських критеріїв IgG4-A3 [15]. Крім того, у всіх пацієнтів було не менше ніж 50 IgG4-позитивних клітин при HPF (діапазон: 50–110) та співвідношення IgG4/IgG не менше ніж 50% (діапазон: 50–90%). Із пацієнтів I. Obiorah et al. s-IgG4 був виміряний лише у трьох, у всіх значення були в межах норми. Стриктури стравоходу були виявлені у трьох пацієнтів, у двох пацієнтів була ахалазія, виконана міотомія, в одного пацієнта був ерозивний езофагіт, а в іншого виявлено вузлик у стравоході. Тільки в одного пацієнта при ендоскопії слизова оболонка була без особливостей [45]. Таким чином, нам вдалося знайти 15 повідомлень про езофагіт, асоційований з IgG4. Загалом на підставі цих випадків можна дійти висновку, що в цих випадках дисфагія була найбільш вираженим симптомом, ерозії та стриктури — найчастішими ендоскопічними знахідками, і часто виявлялися принаймні два гістологічні Бостонські критерії. Крім того, у випадках езофагіту, асоційованого з IgG4, рекомендоване граничне значення при імуногістологічному дослідженні (50 IgG4-позитивних клітин та співвідношення IgG4/IgG >40% [15]) визначалося часто.

Ми знайшли кілька повідомлень, що припускають зв'язок еозинофільного езофагіту з харчовими

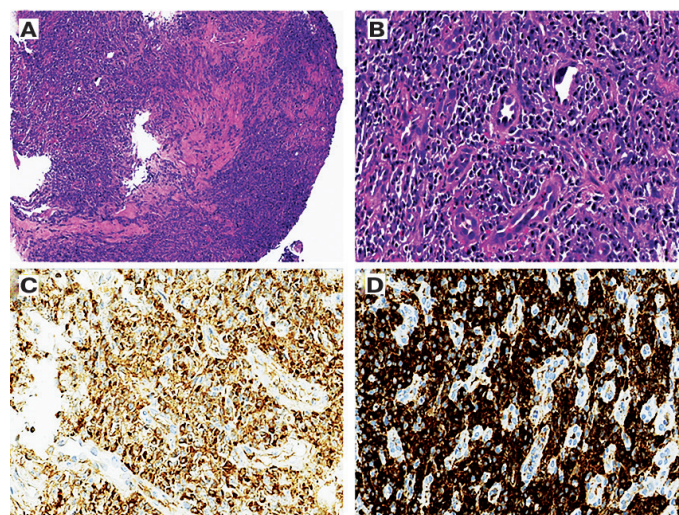


Рис. 2. Гістологічне дослідження при IgG4-асоційованому езофагіті. А, В — щільна лімфоплазмочитарна інфільтрація з великою кількістю плазматичних клітин, сториформний фіброз, облітеруючий флебіт. С — більшість плазматичних клітин позитивні на IgG. D — більшість плазматичних клітин позитивні на IgG4 (за I. Obiorah et al., 2017 [45]).

А. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення 40.

В. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення 400.

С, D. Імуногістохімія. Збільшення 400.

специфічними IgG4 [13, 39, 50, 57, 60]. Однак ці випадки скоріше відповідають критеріям еозинофільного езофагіту, ніж діагностичним критеріям IgG4-A3. Можливо, мало місце перехресне захворювання, але це питання не вивчене.

Описані поодинокі клінічні випадки ураження шлунка при IgG4-A3, лише деякі з яких підтверджені радіологічними (наприклад, КТ) та ендоскопічними дослідженнями. Переважає ізольоване ураження шлунка; але значна кількість випадків була зареєстрована у зв'язку з іншими проявами IgG4-A3. Є повідомлення про виразки шлунка з можливими ускладненнями, зокрема з кровотечею [3, 47], що становить особливий інтерес, оскільки А. Shinji et al. та М. С. Chang et al. повідомляли про підвищену частоту виразки шлунка у пацієнтів з автоімунним панкреатитом порівняно з пацієнтами з неавтоімунним хронічним панкреатитом [7, 19, 35, 54]; описані поліпи шлунка [26], потовщення стінки шлунка або вогнищеві об'ємні або вузлуваті ураження [2, 6, 8, 9, 24, 27, 30, 42, 48, 59]. К. Е. Rollins et al. описали пацієнта з фібросклерозуючою псевдопухлиною шлунка, асоційованою з IgG4 [51]. К. Notohara et al. повідомили про 7 клінічних випадків, виявлених при багатоцентровому дослідженні [44]. Слід зазначити, що ураження були виявлені випадково (рентгенологічно або гістологічно), тільки у 1 із 7 пацієнтів були симптоми (біль у животі і втрата маси тіла). Рівень s-IgG4 був підвищений понад 140 мг/дл у трьох хворих. У 5 із 7 пацієнтів мало місце ураження інших органів. У 2 із 7 пацієнтів діагностовано виразку шлунка та ще у 2 пацієнтів — рак шлунка. У 3 із 7 пацієнтів виявлено ІРТ. Сториформний фіброз та облітеруючий

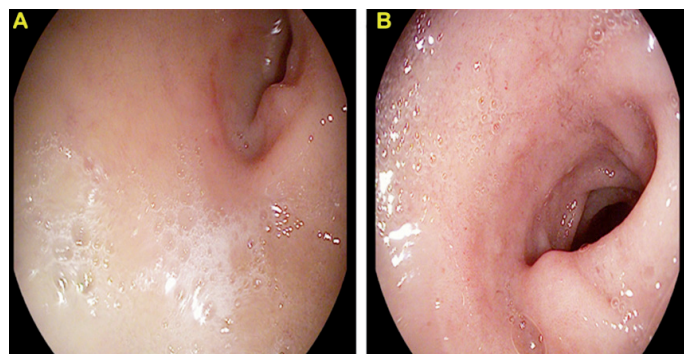


Рис. 1. Ендоскопічна картина при стриктурі стравоходу у пацієнта з IgG4-асоційованим езофагітом (за I. Obiorah et al., 2017 [45]).

А. Стриктура до лікування.

В. Поліпшення після лікування кортикостероїдами протягом чотирьох місяців.

флебіт виявлено відповідно у 2 із 7 та 1 із 7 випадків. Кількість IgG4-позитивних клітин при HPF коливалася від 87 до 345, а співвідношення IgG4/IgG — від 44% до 115%. Дані Н. Chiba вказують на те, що аутоімунний панкреатит може асоціюватись з раком шлунка [10]. К. Inoue et al. описали 74-річного чоловіка з ураженням м'язового шару шлунка, пов'язаним із IgG4, гістологія виявила рак шлунка, який був просторово відокремлений від ураження, пов'язаного з IgG4 [25]. U. Skorus et al. опублікували огляд літератури про IgG4-A3, що проявляється ізольованим ураженням шлунка, та включили до огляду 8 досліджень, опублікованих у період з 2011 по 2017 рік. У трьох із 9 проаналізованих у цих дослідженнях пацієнтів були шлунково-кишкові скарги. В інших випадках IgG4-асоційовані ураження шлунка при IgG4-A3 були виявлені випадково. Більшість із них були підслизовими пухлинами, і лише в одному випадку — виразкою шлунка. Найчастіше ураження локалізувалося у тілі шлунка. У всіх випадках підозрювалися злоякісні новоутворення, тому їх видаляли хірургічно. Діагноз був заснований на результатах гістологічного дослідження та імуногістохімічного забарвлення на IgG4-позитивні клітини (рис. 3).

Лише в одного пацієнта було підвищено рівень IgG4 у сироватці крові. Про випадки рецидиву чи ураження інших органів не повідомлялося [55]. Ґрунтуючись на серії К. Notohara et al. [44] та інших опублікованих випадках, згаданих вище, можна дійти висновку, що ураження шлунка при IgG4-A3 часто (але не завжди) перебігають клінічно безсимптомно (у деяких пацієнтів з виразкою шлунка основним проявом була анемія), рівень s-IgG4 підвищений у значній кількості випадків, а гістологічно часто виявляються принаймні два з Бостонських критеріїв [15]. Рекомендоване граничне значення 50 IgG4-позитивних клітин при HPF і співвідношення IgG4/IgG >40% часто мало місце в зареєстрованих випадках патології шлунка, асоційованих з IgG4.

Є кілька повідомлень про IgG4-асоційоване ураження дванадцятипалої кишки, сосочка дванадцятипалої кишки, клубової кишки з обструкцією тонкої кишки, викликаною псевдопухлиною або склерозуванням тонкої кишки зі звуженням просвіту [14, 21, 29, 31]. Ми виявили в літературі 6 описів випадків IgG4-A3 із залученням тонкої кишки без супутнього

ураження сліпої кишки. А. Harada et al. повідомили про 51-річного чоловіка з рецидивуючим виразковим колітом, який мав значно підвищений рівень s-IgG4. Ендоскопічне ультразвукове дослідження вказало на потовщення підслизового шару в дванадцятипалій кишці, а при біопсії виявлено 80 IgG4-позитивних клітин при HPF і співвідношення IgG4/CD138 >40% [21]. Гістологічні Бостонські критерії в цій публікації не були представлені, але у пацієнта також виявлене двобічне набрякання повік і відповідність гістологічним критеріям тубулоінтерстиціального нефриту, асоційованого з IgG4, було діагностовано захворювання дванадцятипалої кишки, пов'язане з IgG4. У іншого хворого виявлене потовщення стінки дистального відділу клубової кишки. Йому виконали резекцію через підозру на рак. s-IgG4 не визначався. Гістологічно — хронічне запалення та облітеруючий флебіт, а також безліч лімфоїдних фолікулів, трансмуральне запалення та >50 IgG4-позитивних клітин [23, 29]. В. Coullier et al. повідомили про пацієнта з множинними тазовими утвореннями, що майже повністю облітерують просвіт кишечника [14]. У резецованому матеріалі знайдено відповідність трьом гістологічним Бостонським критеріям, багато IgG4-позитивних клітин. Доопераційний рівень s-IgG4 не визначався, але після операції він був у нормі. Лікування метилпреднізолоном, а потім комбінацією з азатіоприном привело до зменшення розміру вузлів, що залишилися, проте кілька невеликих вузлів зберігалися при подальшому спостереженні через рік (але були стабільними). А. Watanabe et al. описали 69-річного чоловіка з кишковою непрохідністю, якому було виконано резекцію тонкої кишки з приводу двох ділянок ураження клубової кишки (розташованих не дистально); у зразках — підвищена кількість IgG4-позитивних клітин та високе співвідношення IgG4/IgG, але про класичні гістологічні ознаки IgG4-асоційованого захворювання не повідомлялося [56]. Рівень IgG4 у сироватці крові був у нормі. У цього пацієнта в анамнезі був рак сигмоподібної кишки і пізніше нетуберкульозна мікобактеріальна інфекція. Отже, діагноз захворювання здухвинної кишки, пов'язаного з IgG4, здається не зовсім переконливим. D. D. Wong et al. повідомили про IgG4-пов'язане склерозуюче захворювання тонкої кишки, що проявляється болем у центральній частині живота

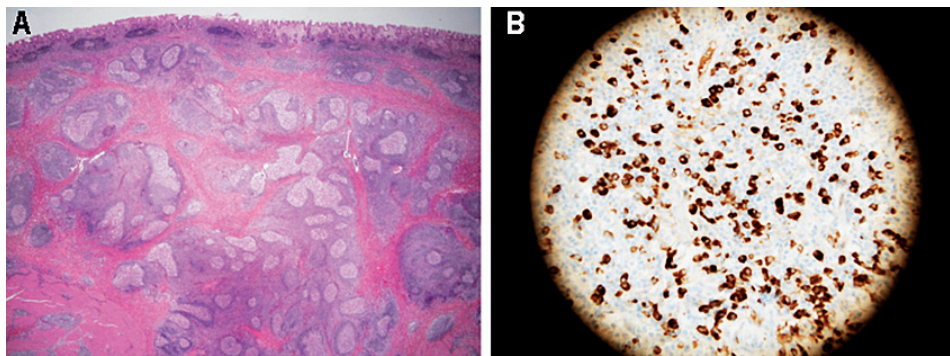


Рис. 3. IgG4-асоційоване ураження шлунка.

А — вузликова лімфоїдна фолікулярна гіперплазія із щільним фіброзом, гематоксилін та еозин. В — численні IgG4-позитивні клітини — імуногістохімія (за К. Notohara et al., 2018 [44]).

і блюванням через некротизуючий мезентеріальний артеріїт і солітарну виразку тонкої кишки [58]. Була виконана часткова єюнектомія, і післяопераційний рівень сироваткового IgG4 був сильно підвищений (800 мг/дл). Повідомлялося про лімфоплазматичне запалення в операційному зразку (але не про інші Бостонські критерії) та збільшення кількості IgG4-позитивних клітин (понад 60 на HPF) із співвідношенням IgG4/IgG >40%. Ураження тонкої кишки, пов'язані з IgG4, можуть частіше підтверджуватись

за допомогою спеціальних діагностичних методів, таких як балонна ендоскопія та капсульна ендоскопія, що показують множинні ураження тонкої кишки, згідно із звітом К. Fujita et al. [18]. У їхнього пацієнта, 55-річного чоловіка, який страждає на загальну втому і болі внизу живота, у якого КТ показала опухання підшлункової залози та підозру на нефрит, рівень IgG4 у сироватці крові становив 2,480 мг/дл. Біопсія показала збільшення кількості IgG4-позитивних клітин із підвищеним співвідношенням IgG4/IgG, але про інші гістологічні Бостонські критерії не повідомлялося.

Є повідомлення про випадки IgG4-A3 з ураженням ілеоцекальної ділянки (і утворенням, що викликає непрохідність) [1] та з ураженням апендикса, що імітує хворобу Крона, апендицит або пухлину апендикса [12, 28, 32]. Однак лише у кількох цих випадках було визначено s-IgG4, а клінічні, макроскопічні та мікроскопічні ознаки значно перекривалися запальним захворюванням кишечника (ЗЗК). Те саме стосується і товстої і прямої кишки, про ураження яких при IgG4-A3 повідомлялося вкрай рідко [9, 11, 62]. Принаймні в деяких із цих випадків, ймовірно, не можна виключити, що пацієнти могли мати ЗЗК.

Також описані поодинокі клінічні випадки IgG4-A3 з ураженням брижі тонкої кишки та абдомінальних лімфатичних вузлів [17, 20, 22, 40, 52].

IgG4-пов'язаний паучит з виразками в J-Pouch і пауч-анастомозі може виявлятися непрохідністю тонкої кишки через механічні проблеми з J-Pouch; це було описано у трьох випадках (рис. 4) [5, 43, 53].

Пов'язане з IgG4 ЗЗК може (рідко) також бути єдиним проявом IgG4-A3, навіть незважаючи на те, що автоімунний панкреатит, який супроводжується ЗЗК, в основному є IgG4-негативним автоімунним панкреатитом 2-го типу, який не відносять до IgG4-A3. Тим не менш S. H. Park et al. повідомили, що серед 6 пацієнтів з автоімунним панкреатитом та виразковим колітом у 4 був діагностований автоімунний панкреатит 2-го типу, а у 2 було виявлено підвищення рівня IgG та IgG4 у сироватці крові [49]. Досі незрозуміло, чи може ЗЗК, асоційоване з IgG4, бути ізольованим (самостійним) захворюванням чи воно завжди поєднується з автоімунним панкреатитом. Також можна припустити, що існує якийсь перехресний тип автоімунного панкреатиту з ознаками як 1-го типу (наприклад,

IgG4-позитивність), так і 2-го типу (наприклад, гранулоцитарні епітеліальні ураження (GEL)). Відсутність необхідного імуногістохімічного дослідження IgG4 при діагностиці ЗЗК може призвести до «недогляду» ЗЗК, пов'язаного з IgG4, але, наскільки нам відомо, це питання досі широко не вивчалось.

На сьогодні, ймовірно, не можна виключати, що у деяких пацієнтів з IgG4-A3 стравоходу, шлунка, тонкої кишки або товстої/прямої кишки може бути ЗЗК. З іншого боку, також не було широко вивчено, чи існує збіг між класичним ЗЗК та захворюванням кишечника, асоційованим з IgG4, або у низки пацієнтів із ЗЗК, найімовірніше, є захворювання кишечника, асоційоване з IgG4.

У зв'язку зі складністю диференціальної діагностики уражень травного тракту при IgG4-A3 наводимо основні моменти диференціальної діагностики для клінічної практики.

Диференціальна діагностика IgG4-асоційованого езофагіту та інших езофагітів

За даними I. Obiorah et al., які описали найбільшу кількість випадків IgG4-асоційованого езофагіту (8 випадків) [45], стать та вік хворих на IgG4-асоційований езофагіт і хронічний езофагіт, не уточнений інакше (CENOS), не мають істотних відмінностей. Найбільш типовим симптомом IgG4-асоційованого езофагіту є диспепсія, хоча прояви гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) (печія) зустрічалися у 7 з 8 пацієнтів (перехресне захворювання?). Рівні IgG4 у сироватці крові можуть бути в межах норми. Езофагіт, асоційований з IgG4, характеризується ерозіями та стриктурами при ендоскопії, гістологічно лімфоплазмоцитарним інфільтратом та сториформним фіброзом, тоді як облітеруючий фібрит виявляється лише у 40% випадків. При проведенні диференціальної діагностики слід враховувати, що при езофагіті, асоційованому з IgG4, повинні бути виявлені принаймні два гістологічні Бостонські критерії, рекомендоване граничне значення 50 IgG4-позитивних клітин і співвідношення IgG4/IgG >40% (HPF) [34].

Нещодавно було виявлено зв'язок між еозинофільним езофагітом (ЕоЕ) та IgG4-A3. ЕоЕ може мати симптоми, подібні до езофагіту, асоційованого з IgG4, такі як диспепсія [39, 44], але ЕоЕ пов'язаний з харчовим специфічним IgG4 [38]. Імунофлуоресцентний аналіз біоптатів виявив гранулярні міжклітинні IgG4

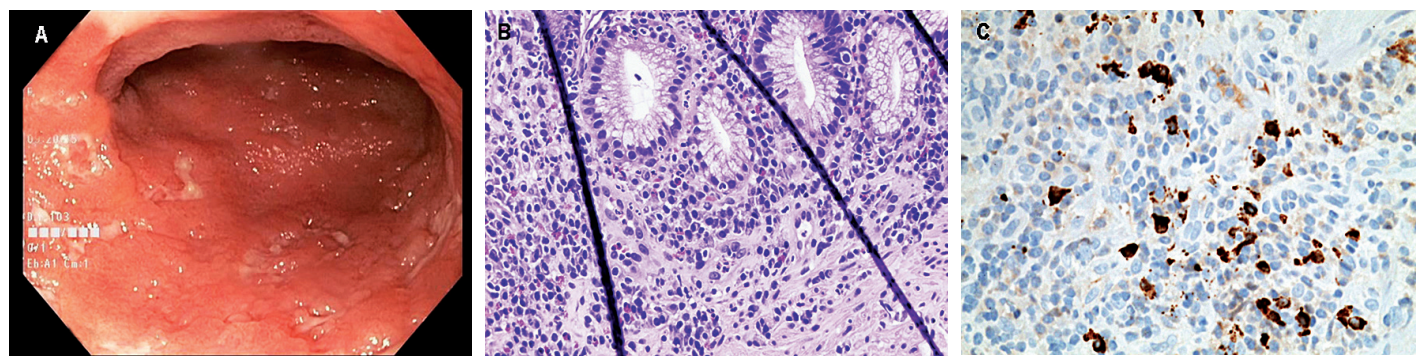


Рис. 4. Паучитоскопія при IgG4-A3 — дифузне виразкування, зернистість, пухкість і еритема (А). Мале збільшення, забарвлення гематоксином та еозином — фокальний активний ентерит з атрофією ворсин (В). Велике збільшення, забарвлення імунопероксидазою на IgG4, що показує інфільтрацію >10 клітин, які експресують IgG4 (С) (за M. Bilal et al., 2016 [5]).

у більшості дорослих з ЕоЕ. Рівні IgG4 у сироватці крові підвищувалися у дорослих з ЕоЕ порівняно з контрольною групою, коли випробуванням давали 4 звичайні тригерні продукти [44, 61]. Імуногістохімічне забарвлення IgG4 у біоптатах стравоходу дає позитивний результат у 48% випадків ЕоЕ [33]. Однак для ЕоЕ характерні еозинофілія, підвищений рівень загального та специфічного сироваткового IgE, супутні алергічні захворювання, виражені ендоскопічні зміни стравоходу (вертикальні борозни, кільця тощо). Найбільш типовою гістологічною ознакою ЕоЕ є внутрішньоепітеліальна еозинофільна інфільтрація не менше ніж з 15 еозинофілами (HPPF). Якщо пацієнт має езофагіт, асоційований з IgG4, але не пов'язаний з ЕоЕ (перехрест), захворювання не відповідає рекомендаціям UEG з діагностики та лікування ЕоЕ [16].

При диференціальній діагностиці з ГЕРХ, яка може поєднуватися з IgG4-обумовленим езофагітом, слід брати до уваги відсутність IgG4 у біоптатах слизової оболонки стравоходу, а також характерні для ГЕРХ результати добової рН-метрії та імпедансометрії [63].

Диференціальна діагностика уражень шлунка, пов'язаних з IgG4, та інших захворювань шлунка

При виразковій хворобі шлунка, підозрі на пухлину шлунка слід враховувати необхідність диференціальної діагностики з IgG4-асоційованими ураженнями шлунка. Таке ураження перебігає клінічно безсимптомно, рівень IgG4 у сироватці крові часто підвищений, а гістологічно нерідко виявляються щонайменше два Бостонські критерії [34]. Слід враховувати, що при банальній пептичній виразці визначається інфекція *Helicobacter pylori*. Можливі медикаментозні ураження гастродуоденальної зони (прийом нестероїдних протизапальних препаратів). Необхідно враховувати наявність панкреатиту та ураження інших органів при IgG4-A3.

Диференціальна діагностика ЗЗК, пов'язаного з IgG4

Хоча особливості IgG4-обумовленого ЗЗК не описані, доведено, що IgG4-обумовлене ЗЗК може розвиватися як в асоціації з аутоімунним панкреатитом 1-го типу [46], так і як окреме захворювання [4, 41]. Хворим на ЗЗК важливо рекомендувати визначення s-IgG4, імуногістохімічне забарвлення IgG4 при гістологічному дослідженні слизової оболонки товстої кишки (рис. 5), діагностику супутніх IgG4-асоційованих захворювань (панкреатит, склерозуючий холангіт тощо), оскільки в результаті правильний діагноз може змінити тактику лікування.

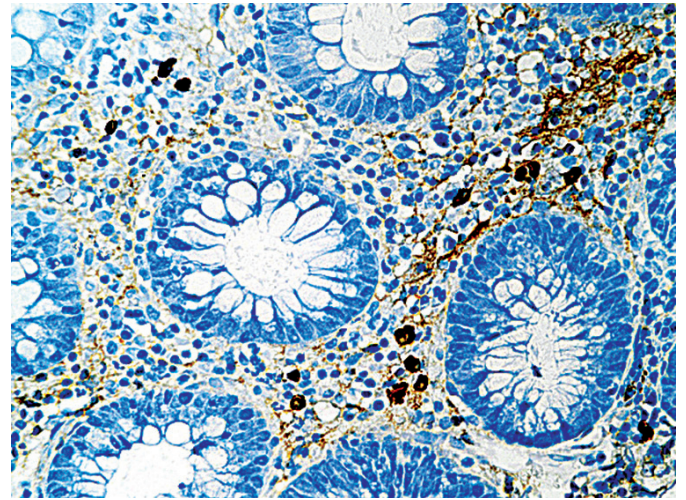


Рис. 5. Біоптат слизової оболонки товстої кишки. Імуногістохімія. Визначається збільшена кількість IgG4-позитивних клітин (за M. Lew et al., 2013 [34]).

Лікування уражень травного тракту при IgG4-A3 проводиться кортикостероїдами та імунодепресантами відповідно до європейських рекомендацій, які можна знайти в Інтернеті (PubMed) у вільному доступі [36].

Література:

1. Akbari A., Carruthers M., Lee L. Ileocecal IgG4-related disease: a case report mimicking malignancy. *ACG Case Rep. J.* 2018. Vol. 5. P. e84.
2. Baez J. C., Hamilton M. J., Bellizzi A, Mortelé K. J. Gastric involvement in autoimmune pancreatitis: MDCT and histopathologic features. *JOP.* 2010. Vol. 11. P. 610–613.
3. Bateman A. C., Sommerlad M., Underwood T. J. Chronic gastric ulceration: a novel manifestation of IgG4-related disease? *J. Clin. Pathol.* 2012. Vol. 65, No 6. P. 569–570.
4. Bienfait L., Nagy N., El Moussaoui I., Lingier P., El Nakadi I., Demetter P., Verset L. Immunoglobulin G4-related sclerosing oesophagitis in a 9-year-old girl. *Histopathology.* 2018. Vol. 73, No 1. P. 173–174.
5. Bilal M., Gulati A., Clarke K. Immunoglobulin G4 (IgG4)-associated pouchitis — Part of IgG4 related disease? A case series and review of the literature. *Dig. Liver Dis.* 2016. Vol. 48, No 7. P. 817–819.
6. Bulanov D., Arabadzhieva E., Bonev S., Yonkov A., Kyoseva D., Dikov T., Dimitrova V. A rare case of IgG4-related disease: a gastric mass, associated with regional lymphadenopathy. *BMC Surg.* 2016. Vol. 16, No 1. P. 37.
7. Chang M. C., Chang Y. T., Wei S. C., Kuo C. H., Liang P. C., Wong J. M. Autoimmune pancreatitis associated with high prevalence of gastric ulcer independent of *Helicobacter pylori* infection status. *Pancreas.* 2009. Vol. 38, No 4. P. 442–446.
8. Cheong H. R., Lee B. E., Song G. A., Kim G. H., An S. G., Lim W. Immunoglobulin G4-related inflammatory pseudotumor presenting as a solitary mass in the stomach. *Clin. Endosc.* 2016. Vol. 49. P. 197–201.
9. Chetty R., Serra S., Gauchotte G., Märkl B., Agaimy A. Sclerosing nodular lesions of the gastrointestinal tract containing large numbers of IgG4 plasma cells. *Pathology.* 2011. Vol. 43, No 1. P. 31–35.
10. Chiba H., Kubota K., Yoneda M., Abe Y., Inamori M., Saito S., Nakajima A., Nomura N., Shimada H., Oshiro H., Inayama Y. Autoimmune pancreatitis associated with gastric cancer. *Gastroenterol. Endosc.* 2008. Vol. 50. P. 1736–1742.
11. Choi S. B., Lim C. H., Cha M. G., Kang W. K. IgG4-related disease of the rectum. *Ann. Surg. Treat. Res.* 2016. Vol. 90, No 5. P. 292–295.

12. Ciccone F., Ciccone A., Di Ruscio M., Vernia F., Cipoltoni G., Coletti G., Calvisi G., Frieri G., Latella G. IgG4-related disease mimicking Crohn's disease: a case report and review of literature. *Dig. Dis. Sci.* 2018. Vol. 63, No 4. P. 1072–1086.
13. Clayton F., Fang J. C., Gleich G. J., Lucendo A. J., Olalla J. M., Vinson L. A., Lowichik A., Chen X., Emerson L., Cox K., O'Gorman M. A. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology*. 2014. Vol. 147. P. 602–609.
14. Coulier B., Montfort L., Beniuga G., Pierard F., Gielen I. Small bowel obstruction caused by peritoneal immunoglobulin G4-related disease mimicking carcinomatosis: case report. *Korean J. Radiol.* 2014. Vol. 15. P. 66–71.
15. Deshpande V., Zen Y., Chan J. K., Yi E. E., Sato Y., Yoshino T., Klöppel G., Heathcote J. G., Khosroshahi A., Ferry J. A., Aalberse R. C., Bloch D. B., Brugge W. R., Bateman A. C., Carruthers M. N., Chari S. T., Cheuk W., Cornell L. D., Fernandez-Del Castillo C., Forcione D. G., Hamilos D. L., Kamisawa T., Kasashima S., Kawa S., Kawano M., Lauwers G. Y., Masaki Y., Nakanuma Y., Notohara K., Okazaki K., Ryu J. K., Saeki T., Sahani D. V., Smyrk T. C., Stone J. R., Takahira M., Webster G. J., Yamamoto M., Zamboni G., Umehara H., Stone J. H. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod. Pathol.* 2012. Vol. 25, No 9. P. 1181–1192.
16. Dumas-Campagna M., Bouchard S., Soucy G., Bouin M. IgG4-related esophageal disease presenting as esophagitis dissecans superficialis with chronic strictures. *J. Clin. Med. Res.* 2014. Vol. 6. P. 295–298.
17. Fu Z., Chen G., Liu M., Li Z., Li Q. 18F-FDG PET/CT Findings in a patient With IgG4-related sclerosing mesenteritis. *Clin. Nucl. Med.* 2018. Vol. 43, No 4. P. 294–295.
18. Fujita K., Naganuma M., Saito E., Suzuki S., Araki A., Negi M., Kawachi H., Watanabe M. Histologically confirmed IgG4-related small intestinal lesions diagnosed via double balloon enteroscopy. *Dig. Dis. Sci.* 2012. Vol. 57, No 12. P. 3303–3306.
19. Fujita T., Ando T., Sakakibara M., Hosoda W., Goto H. Refractory gastric ulcer with abundant IgG4-positive plasma cell infiltration: a case report. *World J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 16. P. 2183–2186.
20. Greenbaum A., Yadak N., Perez S., Rajput A. Surgical management of isolated mesenteric autoimmune disease: addressing the spectrum of IgG4-related disease and sclerosing mesenteritis. *BMJ Case Rep.* 2017. Vol. 2017. bcr-2017.
21. Harada A., Torisu T., Sakuma T., Esaki M. A case of duodenal bulb involvement of Immunoglobulin G4 related disease complicated by ulcerative colitis. *Digestive and Liver Disease*. 2018. Vol. 50, No 5. P. 515.
22. Hasosah M. Y., Satti M. B., Yousef Y. A., Alzaharani D. M., Almutairi S. A., Alsahafi A. F., Sukkar G. A., Alzaben A. A. IgG4-related Sclerosing Mesenteritis in a 7-year-old Saudi Girl. *Saudi J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, No 6. P. 385–388.
23. Hiyoshi Y., Oki E., Zaitzu Y., Ando K., Ito S., Saeki H., Morita M., Yamamoto H., Baba H., Maehara Y. IgG4-related disease of the ileocecal region mimicking malignancy: a case report. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2014. Vol. 5. P. 669–672.
24. Inoue D., Yoneda N., Yoshida K., Nuka H., Kinoshita J., Fushida S., Toshima F., Minami T., Takahira M., Hamakoka S., Ikeda H., Gabata T., Kawano M. Imaging and pathological features of gastric lesion of immunoglobulin G4-related disease: a case report and review of the recent literature. *Mod. Rheumatol.* 2019. Vol. 29, No 2. P. 377–382.
25. Inoue K., Okubo T., Kato T., Shimamura K., Sugita T., Kubota M., Kanaya K., Yamachika D., Sato M., Inoue D., Harada K., Kawano M. IgG4-related stomach muscle lesion with a renal pseudotumor and multiple renal rim-like lesions: A rare manifestation of IgG4-related disease. *Mod. Rheumatol.* 2018. Vol. 28, No 1. P. 188–192.
26. Kaji R., Okabe Y., Ishida Y. et al. Autoimmune pancreatitis presenting with IgG4-positive multiple gastric polyps. *Gastrointest. Endosc.* 2010. Vol. 71. P. 420–422.
27. Kawano H., Ishii A., Kimura T., Takahashi T., Hironeka H., Kawano M., Yamaguchi M., Oishi K., Kubo M., Matsui S., Notohara K., Ikeda E. IgG4-related disease manifesting the gastric wall thickening. *Pathol. Int.* 2016. Vol. 66, No 1. P. 23–28.
28. Kim H. S., Kang W. K., Chung D. J. Appendiceal immunoglobulin G4-related disease mimicking appendiceal tumor or appendicitis: a case report. *Korean J. Radiol.* 2016. Vol. 17, No 1. P. 56–58.
29. Ko Y., Woo J. Y., Kim J. W., Hong H. S., Yang I., Lee Y., Hwang D., Min S. J. An immunoglobulin G4-related sclerosing disease of the small bowel: CT and small bowel series findings. *Korean J. Radiol.* 2013. Vol. 14. P. 776–780.
30. Koizumi S., Kamisawa T., Kuruma S., Tabata T., Chiba K., Iwasaki S., Endo Y., Kuwata G., Koizumi K., Shimosegawa T., Okazaki K. Immunoglobulin G4-related gastrointestinal diseases, are they immunoglobulin G4-related diseases? *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19. P. 5769–5774.
31. Kubota K., Kato S., Akiyama T., Yoneda M., Fujita K., Ogawa M., Inamori M., Kobayashi N., Saito S., Kaku-ta Y., Ohshiro H. Differentiating sclerosing cholangitis caused by autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis according to endoscopic duodenal papillary features. *Gastrointest. Endosc.* 2008. Vol. 68, No 6. P. 1204–1208.
32. Kwon D. H., Kallakury B. V. Appendiceal Immunoglobulin G4-related disease mimicking appendiceal tumor or appendicitis: a case report. *Korean J. Radiol.* 2017. Vol. 18, No 6. P. 1012–1013.
33. Lee H., Joo M., Song T. J., Chang S. H., Kim H., Kim Y. S., Ryoo J. Y. IgG4-related sclerosing esophagitis: a case report. *Gastrointestinal Endosc.* 2011. Vol. 73. P. 834–837.
34. Lew M., Deshpande V. IgG4-related disorders of the gastrointestinal tract. *Surg. Pathol. Clin.* 2013. Vol. 6, No 3. P. 497–521.
35. Lim D. Y., Cheng L. T., Tan D. M. Y., Al Jajeh I. Isolated IgG4-related gastric disease presenting as diffuse gastric wall thickening with ulcer. *J. Radiol. Case Rep.* 2018. Vol. 12, No 9. P. 9–20.

36. Löhr J. M., Beuers U., Vujasinovic M., Alvaro D., Frøkjær J. B., Buttgerit F., Capurso G., Culver E. L., de-Madaria E., Della-Torre E., Detlefsen S., Dominguez-Muñoz E., Czubkowski P., Ewald N., Frulloni L., Gubergrits N., Duman D. G., Hackert T., Iglesias-Garcia J., Kartalis N., Laghi A., Lammert F., Lindgren F., Okhlobystin A., Oracz G., Parniczky A., Mucelli R. M. P., Rebours V., Rosendahl J., Schleinitz N., Schneider A., van Bommel E. F., Verbeke C. S., Vullierme M. P., Witt H.; UEG guideline working group. European Guideline on IgG4-related digestive disease — UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol. J.* 2020. Vol. 8, No 6. P. 637–666.
37. Löhr J. M., Vujasinovic M., Rosendahl J., Stone J. H., Beuers U. IgG4-related diseases of the digestive tract. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2022. Vol. 19, No 3. P. 185–197.
38. Lopes J., Hochwald S. N., Lancia N., Dixon L. R., Ben-David K. Autoimmune esophagitis: IgG4-related tumors of the esophagus. *J. Gastrointest. Surg.* 2010. Vol. 14. P. 1031–1034.
39. Miyabe K., Yoh Zen Y., Cornell L. D., Rajagopalan G., Chowdhary V. R., Roberts L. R., Chari S. T. Gastrointestinal and extra-intestinal manifestations of IgG4-related disease. *Gastroenterology.* 2018. Vol. 155, No 4. P. 990–1003.
40. Mori E., Kamisawa T., Tabata T., Shibata S., Chiba K., Kuruma S., Kuwata G., Onishi T., Fujiwara T., Fujiwara J., Arakawa T., Momma K., Koizumi K., Matsumoto H., Horiguchi S. A case of IgG4-related mesenteritis. *Clin. J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 8, No 6. P. 400–405.
41. Mori S., Tahashi Y., Uchida K., Ikeura T., Danbara N., Wakamatsu T., Kusuda T., Takahashi Y., Yanagawa M., Matsushita M., Ohe C., Michiura T., Inoue K., Kon M., Okazaki K. Sclerosing esophagitis with IgG4-positive plasma cell infiltration. *Intern. Med.* 2017. Vol. 56, No 22. P. 3023–3026.
42. Na K. Y., Sung J. Y., Jang J. Y., Lim S. J., Kim G. Y., Kim Y. W., Park Y. K., Lee J. H. Gastric nodular lesion caused by IgG4-related disease. *Pathol. Int.* 2012. Vol. 62, No 10. P. 716–718.
43. Navaneethan U., Venkatesh P. G., Kapoor S., Kiran R. P., Remzi F. H., Shen B. Elevated serum IgG4 is associated with chronic antibiotic-refractory pouchitis. *J. Gastrointest. Surg.* 2011. Vol. 15, No 9. P. 1556–1561.
44. Notohara K., Kamisawa T., Uchida K., Zen Y., Kawano M., Kasashima S., Sato Y., Shiokawa M., Uehara T., Yoshifuji H., Hayashi H., Inoue K., Iwasaki K., Kawano H., Matsubayashi H., Moritani Y., Murakawa K., Oka Y., Tateno M., Okazaki K., Chiba T. Gastrointestinal manifestation of immunoglobulin G4-related disease: clarification through a multicenter survey. *J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 53, No 7. P. 845–853.
45. Obiorah I., Hussain A., Palese C., Azumi N., Benjamin S., Ozdemirli M. IgG4-related disease involving the esophagus: a clinicopathological study. *Diseases of the Esophagus.* 2017. Vol. 30. P. 1–7.
46. Oh J. H., Lee T. H., Kim H. S., Jung C. S., Lee J. S., Hong S. J., Jin S. Y. Esophageal involvement of immunoglobulin G4-related disease: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2015. Vol. 94. P. e2122.
47. Ortuño Moreno M. I., Ferri Níguez B., Martínez Barba E., Fernández Hernández J. Á. An ulcerated gastric ulcer and pseudotumour with pancreatic affection associated with immunoglobulin G4-related disease: a case report and literature review. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2017. Vol. 109, No 12. P. 870–874.
48. Otsuka R., Kano M., Hayashi H., Hanari N., Gunji H., Hayano K., Matsubara H. Probable IgG4-related sclerosing disease presenting as a gastric submucosal tumor with an intense tracer uptake on PET/CT: a case report. *Surg. Case Rep.* 2016. Vol. 2, No 1. P. 33.
49. Park S. H., Kim D., Ye B. D., Yang S. K., Kim J. H., Yang D. H., Jung K. W., Kim K. J., Byeon J. S., Myung S. J., Kim M. H. The characteristics of ulcerative colitis associated with autoimmune pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013. Vol. 47. P. 520–525.
50. Pope A. E., Stanzione N., Naini B. V., Garcia-Lloret M., Ghassemi K. A., Marcus E. A., Martin M. G., Wozniak L. J. Esophageal IgG4: clinical, endoscopic, and histologic correlations in eosinophilic esophagitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2019. Vol. 68, No 5. P. 689.
51. Rollins K. E., Mehta S. P., O'Donovan M., Safranek P. M. Gastric IgG4-related autoimmune fibrosclerosing pseudotumour: a novel location. *ISRN Gastroenterol.* 2011. Vol. 2011. P. 873087.
52. Salvarani C., Valli R., Boiardi L., Pipitone N., Nicoli F., Muratore F. IgG4-associated sclerosing mesenteritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2011. Vol. 29, No 1, Suppl. 64. P. S79–80.
53. Shen B., Bennett A. E., Navaneethan U. IgG4-associated pouchitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2011. Vol. 17, No 5. P. 1247–1248.
54. Shinji A., Sano K., Hamano H., Unno H., Fukushima M., Nakamura N., Akamatsu T., Kawa S., Kiyosawa K. Autoimmune pancreatitis is closely associated with gastric ulcer presenting with abundant IgG4-bearing plasma cell infiltration. *Gastrointest. Endosc.* 2004. Vol. 59, No 4. P. 506–511.
55. Skorus U., Kenig J., Mastalerz K. IgG4-related disease manifesting as an isolated gastric lesion — a literature review. *Pol. Przegl. Chir.* 2018. Vol. 90, No 4. P. 41–45.
56. Watanabe A., Goto T., Kamo H., Komine R., Kuroki N., Sugase T., Takaya T., Koga R., Hojo H., Taniguchi S., Ibusuki K., Koga K. Resection of lesions in the ileum of patients with IgG4-related disease may ameliorate disease progression without steroid administration. *Surg. Case Rep.* 2018. Vol. 4, No 1. P. 148.
57. Weidlich S., Nennstiel S., Jesinghaus M., Brockow K., Slotta-Huspenina J., Bajbouj M., Schmid R. M., Schlag C. IgG4 is elevated in eosinophilic esophagitis but not in gastroesophageal reflux disease patients. *J. Clin. Gastroenterol.* 2020. Vol. 54, No 1. P. 43–49.
58. Wong D. D., Pillai S. R., Kumarasinghe M. P., McGettigan B., Thin L. W., Segarajasingam D. S., Hollingsworth P. N., Spagnolo D. V. IgG4-related sclerosing disease of the small bowel presenting as necrotizing mesenteric arteritis and a solitary jejunal ulcer. *Am. J. Surg. Pathol.* 2012. Vol. 36, No 6. P. 929–934.

59. Woo C. G., Yook J. H., Kim A. Y., Kim J. IgG4-related disease presented as a mural mass in the stomach. *J. Pathol. Transl. Med.* 2016. Vol. 50. P. 67–70.
60. Wright B. L., Kulis M., Guo R., Orgel K. A., Wolf W. A., Burks A. W., Vickery B. P., Dellon E. S. Food-specific IgG4 is associated with eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol. 138, No 4. P. 1190–1192. e3.
61. Yang L., Jin P., Sheng J. Q. Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) affecting the esophagus, stomach, and liver. *Endoscopy.* 2015. Vol. 47. P. E96–97.

62. Yorita K., Iwamura S. Can colonic inflammatory polyp with numerous immunoglobulin G4-positive plasma cells represent a colonic manifestation of immunoglobulin G4-related disease? A case report. *Clin. J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 12, No 5. P. 398–402.
63. Zhang P. P., Zhao J. Z., Wang M., Feng R. E., Liu X. W., Lai X. M., Li X. J., Zeng J. G., Shi H. J., Zhu H. D., Xue W., Zhang H., Chen Y. Y., Fei L. Y., Peng X. F., Zeng F. C., Zhang Y. M., Zhang W. The clinical characteristics of 346 patients with IgG4-related disease. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2017. Vol. 56, No 9. P. 644–649.

УДК 616.37-002-008.6:616.3-036.22-056.7-071
doi: 10.33149/vkp.2023.02.05

UA Частота, клініка, діагностика та диференціальна діагностика патології травного тракту (стравоходу, шлунка, кишечнику) при IgG4-асоційованій хворобі (автоімунному панкреатиті)

Н. Б. Губерґріц

Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: IgG4-асоційоване захворювання, ураження стравоходу, шлунка, тонкої та товстої кишки при IgG4-асоційованому захворюванні, клінічні спостереження, діагностика та диференціальна діагностика, Бостонські критерії

Незважаючи на публікацію європейських рекомендацій з діагностики та лікування IgG4-асоційованого захворювання (IgG4-A3), на практиці ця проблема становить великі складнощі. У світовій літературі багато публікацій про автоімунний панкреатит, ураження печінки та жовчних шляхів при IgG4-A3, а даних про ураження травного тракту недостатньо. Шлунково-кишкові прояви IgG4-A3 є рідкісними або дуже рідкісними. IgG4-A3, що проявляється ураженням стравоходу, також діагностується рідко. Опубліковано опис лише поодиноких клінічних випадків. I. Obiorah et al. повідомили про найбільшу кількість випадків езофагіту, асоційованого з IgG4 (8 випадків). Цікаво, що 7 із 8 випадків, про які повідомили ці автори, були у чоловіків (віковий діапазон — від 18 до 79 років), і у більшості пацієнтів найбільш вираженими проявами були дисфагія з ерозіями та стриктурами при ендоскопії. Гістологічно у всіх хворих визначався лімфоплазмозитарний інфільтрат та сториформний фіброз, а облітеруючий флегматоз спостерігався у 3 із 8 хворих. Отже, у всіх пацієнтів визначалися два з трьох основних гістологічних Бостонських критеріїв IgG4-A3. Крім того, у всіх пацієнтів було не менше ніж 50 IgG4-позитивних клітин при HPF (діапазон: 50–110) та співвідношення IgG4/IgG не менше ніж 50% (діапазон: 50–90%). Із пацієнтів I. Obiorah et al. s-IgG4 був виміряний лише у трьох, у всіх значення були в межах норми. Стриктури стравоходу були виявлені у трьох пацієнтів, два пацієнти мали ахалазію. Ґрунтуючись на серії K. Notohara et al. та інших опублікованих випадках, можна дійти висновку, що ураження шлунка при IgG4-A3 часто перебігають клінічно безсимптомно, рівень s-IgG4 підвищений у значній

кількості випадків, а гістологічно часто виявляються принаймні два з Бостонських критеріїв. Рекомендоване граничне значення 50 IgG4-позитивних клітин при HPF і співвідношення IgG4/IgG >40% часто виявлялися у зареєстрованих випадках патології шлунка, асоційованих з IgG4.

Є кілька повідомлень про IgG4-асоційоване ураження дванадцятипалої кишки, сосочка дванадцятипалої кишки, клубової кишки з обструкцією тонкої кишки, спричиненою псевдопухлиною або склерозуванням тонкої кишки зі звуженням просвіту.

Є повідомлення про випадки IgG4-A3 з ураженням ілеоцекальної ділянки (і утворенням, що викликає непрохідність) та з ураженням апендикса, що імітує хворобу Крона, апендицит або пухлину апендикса. Пов'язане з IgG4 запальне захворювання кишкового тракту також може (рідко) бути єдиним проявом IgG4-A3.

Лікування — відповідно до європейських рекомендацій.

EN Frequency, clinical picture, diagnosis, and differential diagnosis of the pathology of the digestive tract (esophagus, stomach, and bowel) in IgG4-related disease (autoimmune pancreatitis)

N. B. Gubergrits

“Into-Sana” Multifield Clinic, Odessa, Ukraine

Key words: IgG4-related disease, esophageal, gastric, small and large intestinal lesions in IgG4-related disease, case reports, diagnosis and differential diagnosis, Boston criteria

Despite the publication of European guidelines for the diagnosis and treatment of IgG4-related disease (IgG4-RD), this problem is very complicated from a practical point of view. There are many publications about autoimmune pancreatitis and liver and biliary tract lesions in IgG4-RD, but the data on the digestive tract lesions are not sufficient. Gastrointestinal manifestations of IgG4-RD are considered to be rare or very rare.

IgG4-RD presenting as esophageal lesions is rare condition. Only single clinical cases are available. I. Obiorah et al. reported the highest number of cases of IgG4-related esophagitis (8 cases). Interestingly, 7/8 cases reported by I. Obiorah et al. were males (age range: 18 to 79 years), and most patients had dysphagia as the most prominent symptom, with erosions and strictures at endoscopy. Histologically, all patients had a lymphoplasmacytic infiltrate

and storiform fibrosis, while obliterative phlebitis was observed in 3/8 patients. Hence, 2 of the 3 major histological “Boston criteria” of IgG4-RD were fulfilled in all patients. Besides, all patients had at least 50 IgG4-positive cells per HPF (range: 50–110), and IgG4/IgG ratios of at least 50% (range: 50–90%). Of I. Obiorah’s patients, s-IgG4 had only been measured in three — all of whom had values in the normal range. Esophageal strictures were identified in three patients, two patients had achalasia.

Based on K. Notohara’s series and the other published cases, it can be concluded that gastric IgG4-RD often (but not always) seems to be clinically asymptomatic, that s-IgG4 is elevated in a considerable number of cases, and histologically, that at least two of the Boston

criteria often are found. The recommended cut-off of 50 IgG4-positive cells and IgG4/IgG ratios of >40% was often fulfilled in the reported cases of IgG4-RD.

There are few reports of IgG4-RD involving the duodenum, duodenal papilla, ileum with small bowel obstruction caused by pseudotumor or sclerosing disease of the small bowel with luminal narrowing.

There are case reports of IgG4-RD with lesion of ileocecal area with an obstructing ileocecal mass and appendix, mimicking Crohn’s disease, appendicitis or appendiceal tumor. IgG4-related inflammatory bowel disease may — rarely — also be one of manifestations of IgG4-RD.

Treatment should be conducted in accordance with European guidelines.

Сифіліс підшлункової залози: імітатор раку

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Бєляєва¹, О. О. Супрун², І. А. Козинська²

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

²Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: сифіліс підшлункової залози, диференціальна діагностика з раком підшлункової залози, гуми, псевдотуморозний панкреатит, гранулематозний панкреатит

Вперше специфічний гумозний панкреатит спостерігав С. von Rokitsky у 1861 р., і донедавна сифіліс підшлункової залози (ПЗ) вважали рідкісним захворюванням. На сьогодні у зв'язку зі зростанням захворюваності на сифіліс слід очікувати і почастішання специфічного ураження ПЗ. Сифіліс ПЗ може бути вродженим та набутиим [3].

Вроджений сифіліс ПЗ. ПЗ уражається у 10–80% хворих, які страждають на вроджений сифіліс. Інфікування залози відбувається найчастіше протягом другої половини вагітності [1, 3].

Морфологічно виділяють п'ять форм захворювання: гумозна; дифузний інтерстиціальний панкреатит, який може поєднуватися з наявністю множинних міліарних гум та атрофією паренхіми ПЗ; індуративно-фіброзна форма; з атрофією часточок (атрофічна форма); з переважним ураженням проток ПЗ — sialangitis pancreatica [1]. Атрофія паренхіми із розростанням сполучної тканини спостерігається практично у всіх випадках. Тяжкі ураження спостерігаються також і в кровоносних судинах залози. При вродженому сифілісі іноді спостерігаються зміни ПЗ гумозного типу. В органі зазвичай виявляються бліді трепонеми. При вродженому сифілісі більшою мірою уражається головка ПЗ. Характерно також раннє і тяжке ураження острівців Лангерганса [1, 3].

Клініка сифілісу ПЗ перебігає на тлі клініки вродженого сифілісу з його характерними симптомами. У дітей грудного і раннього віку це ураження шкіри (пемфігоїд), нервової системи (гідроцефалія), анорексія, гепатолієнальний синдром тощо. При пізньому вродженому сифілісі привертають увагу триада Гетчинсона (паренхіматозний кератит, глухота, півмісячна вирізка по ріжучому краю центральних верхніх різців), шаблеподібні гомілки, сидлоподібний ніс, готичне піднебіння, гепатолієнальний синдром. На тлі цих симптомів ураження ПЗ проявляється клінікою гіпоферментного панкреатиту з поступово прогресуючою функціональною недостатністю органа. Хворих турбують болі в епігастрії, лівому підребер'ї з характерною іррадіацією, проноси, метеоризм, схуднення. Часто розвивається

симптоматичний цукровий діабет [7]. Можливе виявлення гум ПЗ при інструментальних дослідженнях, зокрема у новонароджених [9, 10].

Важливо пам'ятати, що пізній уроджений сифіліс проявляється у віці 4–17 років, а іноді 20–30 років.

Набутий сифіліс ПЗ зустрічається рідше, ніж уроджений. *Морфологічно* він має три варіанти: набряково-інфільтративна форма — при вторинному сифілісі; гумозна форма (pancreatitis gummosa) — при третинному сифілісі; склеротичний панкреатит — pancreatitis sclerotica, або «сифілітичний цироз» ПЗ. Остання форма зазвичай є результатом перших двох морфологічних варіантів.

Клінічно набутий сифіліс ПЗ перебігає на кшталт рецидивуючого хронічного панкреатиту, тобто з періодичними загостреннями — панкреатичними атаками, але болі рідко бувають інтенсивними, рідко реєструється феномен «ухилення» ферментів у кров. Цей клінічний варіант частіше відповідає набряково-інфільтративному морфологічному типу сифілітичного ураження органа, рідше — гумозному типу.

Pancreatitis gummosa зустрічається рідко. Гуми розміщуються переважно в міжчасточковій тканині і можуть бути одиничними або множинними, а за величиною — від просіяного зерна до волоського горіха і більше. У більшості випадків вони дифузно розсіяні, але можуть бути розташовані переважно в головці ПЗ. У результаті розвитку самих гум та супутнього запального процесу настають тяжкі зміни внутрішньо- і зовнішньосекреторної паренхіми ПЗ. При розташуванні гум переважно у голівці залози формуються псевдопухлинні утворення [3]. Гумозний панкреатит частіше перебігає на кшталт псевдотуморозного панкреатиту, імітує аденокарциному ПЗ [5]. У цьому випадку в епігастрії пальпується пухлиноподібне утворення, мають місце прояви синдрому стискання сусідніх органів (механічна жовтяниця, підпечінкова портальна гіпертензія, звуження просвіту дванадцятипалої кишки тощо). Характерними є прояви прогресуючої зовнішньо- та внутрішньосекреторної недостатності ПЗ, причому спочатку розвивається панкреатогенний цукровий

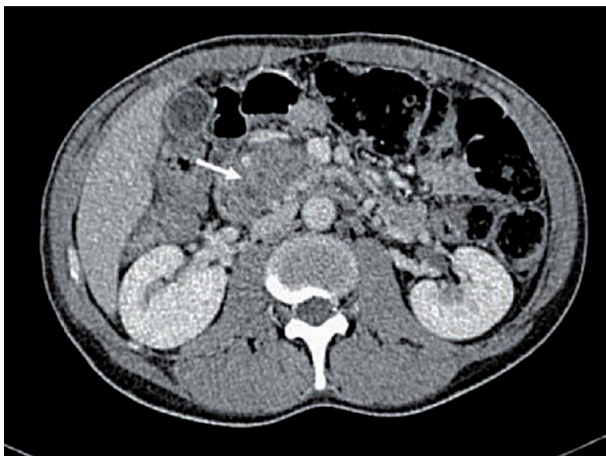


Рис. 1. Контрастна КТ черевної порожнини (портівенозна фаза) (протокол ПЗ). Стрілкою відмічене гіподенсивне, нечітко окреслене утворення в головці ПЗ (товщина зрізу 1,5 мм) (за В. W. Mekonnen et al., 2020 [8]).

діабет, до якого пізніше приєднується екзокринна недостатність залози. Часто хворих турбує абдомінальний біль, який за характером та локалізацією типовий для патології ПЗ, проте біль рідко досягає вираженої інтенсивності [1, 3].

Pancreatitis sclerotica проявляється прогресуючою зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ. Характерний розвиток цукрового діабету, який може мати місце і при інших морфологічних варіантах набутого сифілісу ПЗ і є одним із його типових та ранніх проявів.

Слід зазначити, що набутий сифіліс ПЗ перебігає на тлі специфічного ураження печінки, серця, аорти, нирок, шкіри, шлунка, центральної нервової системи тощо.

W. G. Choi et al. [6] описали випадок третинного сифілісу у 55-річної жінки, у якої розвинувся гранулематозний панкреатит. Захворювання проявлялося жовтяницею, діареєю, загальною слабкістю та дискомфортом в епігастрії. Діагноз був встановлений тільки після дослідження операційного матеріалу (проведена радикальна панкреатодуоденектомія).

Складність диференціальної діагностики гумозного ураження ПЗ продемонстрована при описі клінічного спостереження Т. П. Денисової із співавт. [2]. Описано клінічний випадок пізньої діагностики сифілісу ПЗ та печінки у пацієнта похилого віку. За 2 роки до цього було помилково встановлено діагноз раку ПЗ з метастазами у печінку, пацієнт був прооперований з накладанням холецистостоми. Після верифікації діагнозу сифілісу ПЗ та печінки проведено відповідну терапію та відновлювальну операцію.

Ще більш докладний опис клінічного випадку третинного сифілісу ПЗ у поєднанні зі специфічним ураженням аорти опублікували В. W. Mekonnen et al. [8]. Це спостереження сифілітичного панкреатиту та висхідного аортиту у 41-річного ВІЛ-негативного чоловіка, який надійшов до спеціалізованого онкологічного стаціонару з механічною жовтяницею. Після

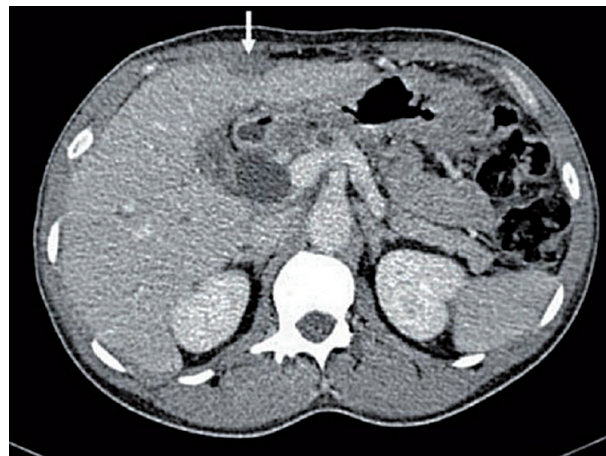


Рис. 2. Контрастна КТ черевної порожнини (портівенозна фаза) (протокол ПЗ). Стрілкою відмічений один з декількох м'якотканних вузликів, які, за припущенням, являли собою перитонеальні метастатичні вогнища первинного ураження ПЗ, але пізніше було показано, що це сифілітичні гумозні запальні відкладення (товщина зрізу 1,5 мм) (за В. W. Mekonnen et al., 2020 [8]).

низки досліджень, що включали комп'ютерну томографію (КТ) та позитронно-емісійну томографію (ПЕТ)/КТ з фтордезоксиглюкозою, міченою ^{18}F (^{18}F -ФДГ ПЕТ/КТ), серологію сифілісу та гістологію, було встановлено діагноз третинного сифілісу. Пацієнт позитивно відповів на антибіотики: зникнення всіх уражень на ^{18}F -ФДГ ПЕТ/КТ через 13 тижнів після початку терапії (рис. 1–7). Автори підкреслили, що, незважаючи на те, що третинний сифіліс є рідкісним захворюванням, його слід розглядати як імітацію інших патологічних станів, включно, у цьому випадку, з первинним злоякісним новоутворенням ПЗ.

Діагноз і вродженого, і набутого сифілісу ПЗ складний, тому що клінічна картина не має патогномонічних симптомів. При вродженому сифілісі важливу

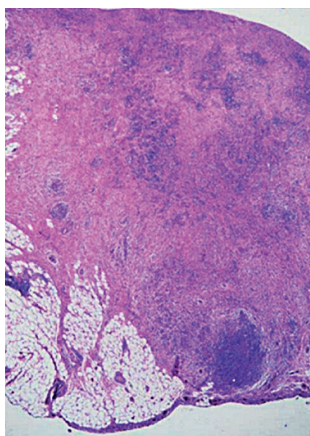


Рис. 3. Мікропрепарат (біопсія) сальника при малому збільшенні (гематоксилін та еозин, $\times 100$): значний фіброз із гранулематозним запаленням без некрозу (за В. W. Mekonnen et al., 2020 [8]).

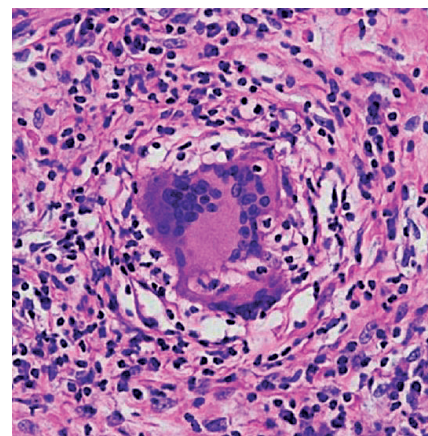


Рис. 4. Мікропрепарат (біопсія) сальника при великому збільшенні (гематоксилін і еозин, $\times 400$): гранулематозне запалення — багатоядерна гігантська клітина з оточуючими гістіоцитами, лімфоцитами, плазматичними клітинами та еозинофілами (за В. W. Mekonnen et al., 2020 [8]).

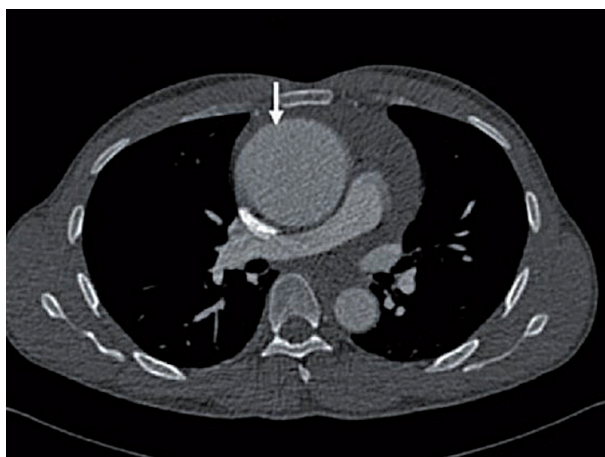


Рис. 5. Контрастна КТ-ангіограма органів грудної клітки. Стрілкою відмічена аневіризма висхідного відділу грудної аорти (товщина зрізу 0,6 мм) (за В. W. Mekonnen et al., 2020 [8]).

інформацію може дати сімейний анамнез. Специфічне ураження ПЗ слід підозрювати, якщо панкреатит та/або цукровий діабет розвинулися слідом або на тлі інших проявів сифілісу, якщо протисифілітичне лікування приводить до зникнення гіперглікемії, а лише лікування цукрового діабету без специфічної антибіотикотерапії було безрезультатним [1].

Сифіліс ПЗ належить до групи так званих гранулематозних панкреатитів [4], найімовірнішим з яких є саркоїдозний панкреатит, з яким необхідно проводити диференціальну діагностику [6].

При підозрі на специфічне ураження ПЗ проводять дослідження на серологічні реакції — Вассермана, імунофлюоресценції (РІФ), іммобілізації блідих трепонем (РІБТ) та ін. При УЗД визначається дифузне ущільнення ПЗ, іноді — вогнищеві утворення (гуми), що змушують проводити диференціальну діагностику з раком органа. При «сифілітичному цирозі» ПЗ вона візуалізується у вигляді гіперехогенного тяжа. Іноді діагноз вдається встановити лише за позитивного ефекту терапії *ex juvantibus*.

Лікування — протисифілітичне. Можливе загострення проявів панкреатиту на початку специфічної терапії внаслідок токсико-алергічної реакції Герксгеймера — Яриша — Лукашевича [3]. За необхідності його доповнюють спазмолітиками (Дуспаталін), ферментними препаратами (Креон), цукрознижувальними засобами.

Література:

1. Гребенев А. Л. Сифилис поджелудочной железы. Руководство по гастроэнтерологии. М., 1996. Т. 3. С. 114–117.
2. Денисова Т. П., Тюльтева Л. А., Липатова Т. Е., Бакулев А. Л., Алипова Л. Н., Апанасевич А. В., Безродная Л. А., Борисова Е. А. Третичный сифилис поджелудочной железы и печени у 82-летнего пациента: случай из практики. Эксперим. и клин. гастроэнтерол. 2013. № 7. С. 41–43.
3. Маждраков Г. М. Болезни поджелудочной железы. София: Медицина и физкультура, 1961. 186 с.

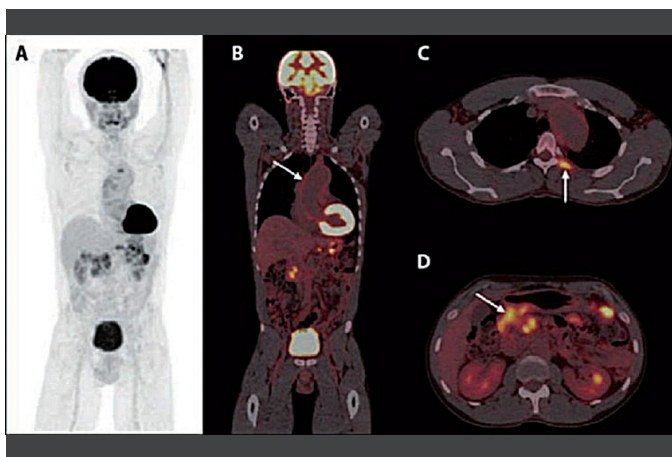


Рис. 6. ^{18}F -ФДГ ПЕТ/КТ: (А) Проекція максимальної інтенсивності. (В) Корональний вид поглинання в аортальній версії. (С) Аксіальний вид паравертебральних м'яких тканин між 4-м та 5-м ребрами. (D) Поглинання відомого гіпоатенуюючого нечіткого утворення в головці ПЗ. Інтенсивність ПЕТ лінійно масштабується до максимального стандартного значення поглинання (SUV), що дорівнює 6, для ілюстративних цілей (за В. W. Mekonnen et al., 2020 [8]).

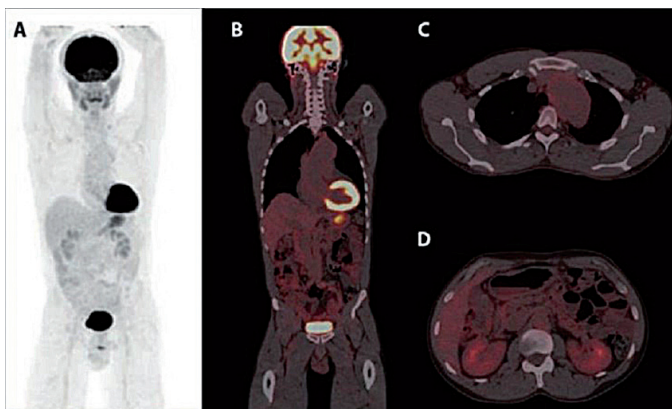


Рис. 7. ^{18}F -ФДГ ПЕТ/КТ: (А) Проекція максимальної інтенсивності. (В) Корональна проекція інтервальної роздільної здатності поглинання в аневіризмі аорти. (С) Аксіальний вид роздільної здатності паравертебральних м'яких тканин між 4-м та 5-м ребрами зліва. Інтенсивність ПЕТ лінійно масштабована до максимального стандартного значення поглинання (SUV), що дорівнює 6, для ілюстративних цілей. (D) Інтервальне зменшення розмірів та інтенсивності об'ємного утворення в головці ПЗ (за В. W. Mekonnen et al., 2020 [8]).

4. Becker V., Stürmer J. Granuloma of the pancreas. *Leber. Magen. Darm.* 1989. Vol. 19, No 4. P. 198–207.
5. Castigliano S. G. Pseudotumoral syndrome, syphiloma of the pancreas; fourteen year control. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* 1954. Vol. 72, No 1. P. 45–50.
6. Choi W. G., Lee C. W., Park H. J., Baek I. S., Kim J. W., Jang D. W., Woo S. I., Bae S. C., Baik J. J., Kim H. S. A case of granulomatous pancreatitis caused by syphilis. *Korean J. Med.* 1997. Vol. 52, No 5. P. 696–701.
7. Levy A., Jung A. Chronic pancreatitis of traumatic origin with acquired syphilis of the islands of Langerhans.

- Arch. Mal. Appar. Dig. Mal. Nutr. 1955. Vol. 44, No 4. P. 480–483.
8. Mekonnen B. W., Jansen K., Razack R., Doruyster A., Pitcher R. Syphilitic pancreatitis: A rare mimicker of our time. *S. Afr. Med. J.* 2020. Vol. 110, No 7. P. 642–645.

УДК 616.37-002.681:616.37-006.6

doi: 10.33149/vkp.2023.02.06

UA Сифіліс підшлункової залози: імітатор раку

Н. Б. Губергріт¹, Н. В. Беляєва¹, О. О. Супрун²,
І. А. Козинська²

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

²Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: сифіліс підшлункової залози, диференціальна діагностика з раком підшлункової залози, гуми, псевдотуморозний панкреатит, гранулематозний панкреатит

На сьогодні у зв'язку зі зростанням захворюваності на сифіліс слід очікувати і почастищення специфічного ураження підшлункової залози (ПЗ). Сифіліс ПЗ може бути вродженим та набути.

ПЗ уражається у 10–80% хворих, які страждають на вроджений сифіліс. Інфікування залози відбувається найчастіше протягом другої половини вагітності. Морфологічно виділяють п'ять форм уродженого сифілісу ПЗ: гумозна; дифузний інтерстиціальний панкреатит, який може поєднуватися з наявністю множинних міліарних гум та атрофією паренхіми ПЗ; індуративно-фіброзна форма; з атрофією часточок (атрофічна форма); з переважним ураженням проток ПЗ — sialangitis pancreatica. При вродженому сифілісі більшою мірою уражається головка ПЗ. Характерно також раннє та тяжке ураження острівців Лангерганса.

Набутий сифіліс ПЗ зустрічається рідше, ніж уроджений. Морфологічно він має три варіанти: набряково-інфільтративна форма — при вторинному сифілісі; гумозна форма (pancreatitis gummosa) — при третинному сифілісі; склеротичний панкреатит — pancreatitis sclerotica, або «сифілітичний цироз ПЗ». Остання форма зазвичай є результатом перших двох морфологічних варіантів. Клінічно набутий сифіліс ПЗ перебігає на кшталт рецидивуючого хронічного панкреатиту, тобто з періодичними загостреннями — панкреатичними атаками, але болі рідко бувають інтенсивними, рідко реєструється феномен «ухилення» ферментів у кров. Цей клінічний варіант частіше відповідає набряково-інфільтративному морфологічному типу сифілітичного ураження органа, рідше — гумозному типу. Слід зазначити, що набутий сифіліс ПЗ перебігає на тлі специфічного ураження печінки, серця, аорти, нирок, шкіри, шлунка, центральної нервової системи тощо. Особливо складною є диференціальна діагностика гумозного ураження ПЗ та раку залози.

Лікування протисифілітичне. Можливе загострення проявів панкреатиту на початку специфічної терапії внаслідок токсико-алергічної реакції.

9. Raeburn C. Gumma of the pancreas in a premature infant. *J. Pathol. Bacteriol.* 1951. Vol. 63, No 1. P. 158–159.
10. Vinh L. T. Jaundice in newborn due to syphilitic gumma of the pancreas involving the bile duct. *Arch. Fr. Pediatr.* 1952. Vol. 9, No 10. P. 1058–1061.

EN Pancreatic syphilis mimicking cancer

N. B. Gubergrits¹, N. V. Byelyayeva¹, A. A. Suprun²,
I. A. Kozinskaya²

¹“Into-Sana” Multifield Clinic, Odessa, Ukraine

²Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Key words: pancreatic syphilis, differential diagnosis with pancreatic cancer, gummas, pseudotumorous pancreatitis, granulomatous pancreatitis

Since the incidence of syphilis is increasing, the number of pancreatic lesions is expected to increase too. Pancreatic syphilis can be congenital or acquired.

The pancreas is affected in 10–80% of patients with congenital syphilis. Infection of the pancreas occurs most often during the second half of pregnancy. Morphologically, there are five types of congenital pancreatic syphilis: gummy; diffuse interstitial pancreatitis, which can be combined with multiple miliary gummas and atrophy of the pancreatic parenchyma; indurative fibrous type; with atrophy of the lobules (atrophic type); and with a predominant lesion of the pancreatic ducts — sialangitis pancreatica. In congenital syphilis, the pancreatic head is mostly affected. Early and severe damage to the islets of Langerhans is typical.

Acquired pancreatic syphilis is less common than congenital syphilis. Morphologically, it has three types: the edematous-infiltrative type, in secondary syphilis; the gummy type (pancreatitis gummosa), in tertiary syphilis; and sclerotic pancreatitis, or pancreatitis sclerotica, or “syphilitic cirrhosis of the pancreas”. The latter type is usually the outcome of the first two morphological types. Clinically acquired pancreatic syphilis proceeds according to the type of recurrent chronic pancreatitis, i. e., with periodic exacerbations (pancreatic attacks), but the pain is rarely intense, and the phenomenon of “deviation” of enzymes into the blood is rarely observed. This clinical type more often corresponds to the edematous-infiltrative morphological type of syphilitic organ damage, and less often to the gummy type. It should be noted that acquired pancreatic syphilis occurs against the background of specific damage to the liver, heart, aorta, kidneys, skin, stomach, central nervous system, etc. The differential diagnosis of gummy pancreatic lesions and pancreatic cancer is especially complicated.

Antisyphilitic treatment should be administered. Due to a toxic-allergic reaction, the symptoms of pancreatitis may exacerbate at the start of a specific therapy.

Коментарі до Європейських рекомендацій щодо IgG4-асоційованих гастроентерологічних захворювань

Н. Б. Губерґріц

Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: IgG4-асоційоване захворювання, гастроентерологічні прояви, сироваткові біомаркери, автоімунний панкреатит 1-го типу, IgG4-асоційований холангіт, злоякісні новоутворення, глюкокортикоїди, імуносупресанти

У 2020 р. Загальноєвропейське товариство гастроентерології (United European Gastroenterology, UEG) та Шведське товариство гастроентерології (Swedish Society of Gastroenterology, SGF) надали Європейські рекомендації щодо IgG4-асоційованих гастроентерологічних захворювань (IgG4-АГЗ). Як будь-яке сучасне керівництво, цей погоджувальний документ ґрунтується на ретельному аналізі даних міжнародних досліджень, спостережень та містить градацію кожного сформульованого постулату за системою GRADE. Над створенням рекомендацій працювала спеціально створена робоча група, яка складалася з 35 провідних європейських фахівців у галузі панкреатології, гастроентерології, гепатології, радіології, абдомінальної хірургії, до якої увійшли і фахівці з РФ та України — канд. мед. наук А. В. Охлобистін та д-р мед. наук Н. Б. Губерґріц. Разом з іншими експертами — Deniz Duman (Туреччина), Gabriele Capurso (Італія) та Sonke Detlefsen (Данія) — вони працювали над розділом рекомендацій, присвяченим IgG4-асоційованим захворюванням (IgG4-АЗ) стравоходу, шлунка, тонкої та товстої кишки. Узагальнивши світовий клінічний досвід ведення хворих на IgG4-АГЗ та використавши техніку Delphi (методику заочної групової експертної оцінки, заснованої на статистичній обробці даних анкети, що заповнюється кожним експертом), робоча група досягла згоди з дев'яти ключових питань, що розкривають особливості діагностики, перебігу IgG4-АГЗ та ведення пацієнтів з цією патологією. Фінальна версія рекомендацій опублікована після обговорення на з'їзді Європейського панкреатичного клубу та UEG-тижні, голосування на платформі Delphi, редакторського виправлення та отримання коментаря від зовнішніх рецензентів.

Як екскурс

Перш ніж розпочати розгляд основних положень рекомендацій, хочемо підкреслити, що це керівництво є першим європейським погоджувальним документом, присвяченим IgG4-АГЗ. Це видання європейських рекомендацій не містить дефініцій, даних

про поширеність, патогенез і клінічні прояви захворювання, тому дозволимо собі зробити невеликий екскурс в автоімунну патологію органів травлення.

Автоімунні захворювання шлунково-кишкового тракту можна умовно розділити на автоімунну патологію, опосередковану різними HLA-антигенами (автоімунний гепатит, целиакія, первинний склерозуючий холангіт, первинний біліарний холангіт, автоімунна ентеропатія), та IgG4-асоційовані захворювання. Виникнення останніх пов'язують із підвищенням рівня такої фракції імуноглобулінів, як IgG4, на частку яких припадає всього 5% від загального пулу IgG. Вважається, що IgG4 є маркером хронізації імунної відповіді або показником багаторазової імунної відповіді на вплив того самого антигену. Згідно з панівною сучасною концепцією, IgG4-АЗ формуються внаслідок хронічного імуноопосередкованого запалення з подальшим розвитком фіброзу та можливим пошкодженням різних органів та систем. IgG4-АГЗ зазвичай перебігають з переважним ураженням підшлункової залози (ПЗ), печінки та жовчних проток, дещо рідше діагностують IgG4-асоційовану патологію стравоходу, шлунка, тонкої та товстої кишки.

Діагностика: що використовувати?

Перший розділ рекомендацій присвячено нагальному питанню всіх клініцистів: можливості діагностувати IgG4-АГЗ за допомогою певного біомаркера. У рекомендаціях неодноразово наголошується, що діагностика IgG4-АЗ ґрунтується на аналізі результатів комплексного обстеження (гістологічного дослідження біоптатів, даних візуалізуючих та серологічних досліджень, оцінки стану інших органів та відповіді на терапію глюкокортикоїдами (ГК)). Тому експерти вказують на неможливість вірогідного підтвердження або виключення цієї автоімунної патології лише на підставі ізольованого визначення сироваткової концентрації IgG4 у зв'язку з низькою чутливістю та специфічністю цього показника. Проте представники робочої групи вітають включення зазначеного біомаркера до переліку комплексного лабораторно-інструментального обстеження

як фактора, здатного допомогти у встановленні діагнозу. Також не рекомендується покладатися виключно на динаміку рівня IgG4 у сироватці крові на тлі терапії з метою оцінки прогнозування перебігу захворювання, тому що його уміст недостатньо точно корелює із ймовірністю розвитку ускладнень, виникненням рецидивів. Можливо, у найближчому майбутньому для діагностики IgG4-АГЗ використовуватиметься визначення співвідношення РНК IgG4/IgG за допомогою полімеразної ланцюгової реакції, а оцінка прогнозу та визначення ефективності терапії ґрунтуватимуться на даних шкали M-ANNHEIM-AiP-Activity-Score.

Експерти схвалюють визначення вуглеводного антигену СА 19-9 з метою диференціальної діагностики автоімунного панкреатиту (АІП) та аденокарциноми ПЗ, вказуючи при цьому на необхідність комплексної оцінки лабораторно-інструментальних даних, адже підвищення рівня СА 19-9 можливе також при холангіті.

Інструментальна діагностика IgG4-АЗ ґрунтується на проведенні ультразвукового дослідження (УЗД), ендоскопічного УЗД, комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії, позитронно-емісійної томографії з КТ.

IgG4-АЗ ПЗ

Найбільш частою маніфестацією IgG4-АГЗ є АІП, при цьому типовим панкреатичним проявом цієї системної патології вважається АІП 1-го типу, тоді як АІП 2-го типу описується як ізольоване автоімунне захворювання ПЗ.

Експерти робочої групи підкреслюють, що проведення різноманітних візуалізуючих досліджень (УЗД, ендоскопічного УЗД, КТ, магнітно-резонансна томографія, позитронно-емісійна томографія з КТ) дозволяє зафіксувати класичні ознаки АІП у вигляді дифузного або вогнищового збільшення паренхіми, «ковбасоподібної» форми залози, появу перипанкреатичного обідка через набряк, звуження головної панкреатичної протоки без розширення її дистальної частини. Особливу увагу в керівництві приділено ендоскопічному УЗД, тому що цей метод дослідження дозволяє не тільки виявити зміни в тканині ПЗ, що підтверджують АІП, але й одержати зразки тканини для гістологічного дослідження.

Настійні рекомендації щодо проведення ендоскопічного УЗД та отримання біоптатів пояснюються наявністю чотирьох характерних гістологічних ознак АІП 1-го типу, до яких відносять дифузну або вогнищеву лімфоплазмочитарну інфільтрацію ПЗ, вихреподібний фіброз, облітеруючий фібріт і зростання кількості IgG4⁺ плазматичних клітин. Експерти відводять важливу роль визначенню числа IgG4⁺ плазматичних клітин та розрахунку відношення IgG4/IgG (яке у разі АІП 1-го типу має становити більше ніж 40%), що можливе лише під час імуногістохімічного забарвлення. Тому пацієнтів необхідно налаштовувати на проведення не лише патоморфологічного, але й імуногістохімічного дослідження біоптатів.

Підтвердження діагнозу АІП 1-го типу є основою проведення початкової терапії ГК, на тлі якої стан хворого досить швидко стабілізується. Однак швидке

досягнення клінічної відповіді не є гарантією тривалої та стабільної ремісії: робоча група попереджає, що перебіг захворювання характеризується частим розвитком рецидивів, позапанкреатичних проявів, екзокринної та ендокринної недостатності ПЗ. Тому, крім довічного спостереження за станом хворих, необхідне проведення скринінгу дефіциту жиророзчинних вітамінів А, D, Е, К і таких мікроелементів, як цинк, кальцій та магній. Оперативне лікування АІП 1-го типу зазвичай не показано; але може проводитися за неможливості виключення раку ПЗ попри проведення всебічного діагностичного обстеження.

Ще однією особливістю перебігу АІП 1-го типу є розвиток так званого панкреатогенного цукрового діабету (ЦД), поширеність якого при цій патології коливається від 21% до 77%. Майже в 50% випадків ЦД розвивається одночасно з АІП 1-го типу, у 33% його діагностують до появи IgG4-АЗ ПЗ, в інших випадках ЦД формується або прогресує як ускладнення терапії ГК. До вірогідних факторів ризику розвитку ЦД експерти відносять вік хворого, куріння, екзокринну недостатність ПЗ, рентгенологічні ознаки її атрофії. На відміну від багатьох інших захворювань, призначення ГК при IgG4-АЗ ПЗ у 50–60% випадків супроводжується поліпшенням клінічного перебігу ЦД. При цьому пацієнти, у яких дебют ЦД збігся з діагностикою АІП 1-го типу, краще реагують на прийом стероїдів порівняно з хворими, які страждали на ЦД до розвитку IgG4-АЗ.

IgG4-АЗ печінки й жовчних проток

Другим за частотою проявом IgG4-АГЗ є ураження печінки та жовчних проток у вигляді IgG4-асоційованого холангіту (IgG4-АХ). У рекомендаціях відзначається характерна особливість IgG4-АХ у вигляді залучення до патологічного процесу позапечінкових жовчних проток та проток у ділянці воріт печінки, проте експерти підкреслюють можливість ураження внутрішньопечінкових жовчних проток.

Діагностувати IgG4-АХ рекомендується на підставі розвитку жовтяниці, появи лабораторних ознак холестазу, підвищення рівня IgG4 у сироватці крові та наявності таких типових гістологічних ознак, як лімфоплазмочитарна інфільтрація плазматичними клітинами, вихреподібний фіброз та/або облітеруючий фібріт, а також звуження позапечінкових, внутрішньопечінкових жовчних проток та проток у ділянці воріт печінки за даними холангіографії. Ураження печінки проявляється у вигляді IgG4-асоційованої псевдопухлини печінки та вторинних реактивних змін, зумовлених як IgG4-АХ, так і АІП.

Медикаментозна терапія підтвердженого IgG4-АХ передбачає призначення ГК, однак, як і при АІП 1-го типу, відповідь на призначення стероїдів розглядається як важливий діагностичний критерій IgG4-АЗ, але не є обов'язковим критерієм для підтвердження діагнозу як IgG4-АХ, так і АІП 1-го типу.

IgG4-АЗ стравоходу, шлунка, тонкої та товстої кишки

IgG4-асоційоване ураження інших органів травлення зустрічається вкрай рідко, тому випадки залучення до патологічного процесу стравоходу, шлунка, тонкої та товстої кишки описуються як спорадичні чи

казуїстичні. Якоїсь типової або характерної клінічної симптоматики, за якою можна було б запідозрити ураження цих органів, немає. Також нині відсутні діагностичні критерії IgG4-A3 стравоходу, шлунка, кишечнику. Зазвичай діагноз підтверджується після виконання хірургічної або ендоскопічної резекції, що проводиться з приводу об'ємного утворення, та отримання результатів гістологічного дослідження, у яких описується інфільтрація IgG4-позитивними клітинами та констатується значення відношення IgG4/IgG понад 40%. Надалі підтверджується підвищення сироваткової концентрації IgG4.

Відповідно до положень цього керівництва медикаментозна терапія IgG4-АГЗ відповідає тим же принципам, згідно з якими проводиться лікування АІП 1-го типу, IgG4-АХ. Водночас при виявленні об'ємного утворення шлунково-кишкового тракту та одержанні неоднозначних чи неінформативних результатів гістологічного дослідження експерти допускають призначення ГК *ex juvantibus* протягом 1 місяця за умови відсутності пухлинних клітин у біоптатах. Спостереження за такими пацієнтами має бути тривалим, оскільки природний перебіг IgG4-A3 передбачає не лише появу інших змін, але й ураження інших органів та систем.

Системність IgG4-A3: залучення яких органів слід очікувати?

У рекомендаціях неодноразово підкреслюється системність ураження IgG4-A3, причому про системність процесу свідчить залучення до патологічного процесу ≥ 2 органів. Найчастіше при IgG4-A3 страждають ПЗ, печінка та жовчовивідні шляхи, позагастроентерологічний спектр проявів очолює ураження слинних та слізних залоз, заочеревинної клітковини, нирок, легень та аорти. Зазвичай симптоматика IgG4-A3 проявляється у вигляді пухлиноподібного об'ємного утворення, що провокує стискання сусідніх органів, появу стриктур та порушення функції органа. Експерти виділяють чотири фенотипи IgG4-A3: ураження ПЗ, печінки та жовчних шляхів; заочеревинний фіброз та/або аортит; ураження голови та шиї; синдром Мікуліча із системним ураженням.

Крім комплексного аналізу даних фізикального огляду та результатів лабораторно-інструментального дослідження, експерти наполягають на ретельному вивченні анамнезу, тому що ураження різних органів може розвиватися послідовно чи одночасно. При цьому представники робочої групи наголошують на відсутності якого-небудь одного біологічного маркера, що дозволяє максимально точно визначити активність захворювання. Ефективність лікування пропонується аналізувати за допомогою індексу відповіді на терапію при IgG4-A3, за допомогою якого оцінюється динаміка клінічних, лабораторно-інструментальних даних.

IgG4-АГЗ та ризик злоякісних новоутворень

Оцінюючи ймовірність розвитку злоякісних пухлин на фоні IgG4-АГЗ, представники робочої групи не змогли сформулювати однозначну відповідь, тому використовували умовний спосіб: «IgG4-A3, особливо АІП, можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком розвитку злоякісних пухлин порівняно із загальною

популяцією». Наголосивши на необхідності проведення додаткових досліджень, експерти зазначили, що у хворих на IgG4-A3 виявляють найрізноманітніші неопластичні ураження: рак легень, ободової кишки, ПЗ, сечового міхура, лімфоми, лейкози. Відмінною особливістю злоякісних пухлин при IgG4-A3 є позапанкреатична локалізація неоплазій: зазвичай вони розташовані в інших органах, не залучених до IgG4-асоційованого процесу.

Зважаючи на той факт, що відрізнити IgG4-A3 від злоякісної пухлини на підставі фізикальних проявів, даних лабораторно-інструментальних досліджень вкрай складно, робоча група рекомендує проведення гістологічного дослідження біоптатів та резецованого матеріалу. При цьому зразки, отримані при резекції, слід оцінювати згідно з так званими Бостонськими критеріями, що дозволяють диференціювати злоякісне утворення від IgG4-A3; тоді як щодо біоптатів слід використовувати не тільки патоморфологічний аналіз, але й гістохімічне дослідження, проточну цитометрію і молекулярну діагностику для підвищення діагностичної точності.

Системна терапія IgG4-АГЗ

Окремий розділ керівництва присвячений особливостям проведення системної терапії, метою якої є пригнічення запального процесу, уповільнення прогресування фіброзу та запобігання розвитку ускладнень, підтримка IgG4-A3 у неактивному стані.

Експерти рекомендують ініціювати медикаментозне лікування всім симптоматичним пацієнтам (які страждають, наприклад, від панкреатичних болів або обструктивної жовтяниці), системна терапія також може бути рекомендована безсимптомним пацієнтам за умови:

- наявності об'ємного утворення за даними візуалізуючих досліджень з метою виключення злоякісної неоплазії;
- стійкого холестазу при IgG4-АХ;
- субклінічних ситуацій, які можуть призвести до тяжкої або необоротної органної недостатності.

Найефективнішою стартовою терапією визнано призначення системних ГК, проте їх ефективність у підтримці ремісії недостатня. Експерти називають ГК «переважною терапією першої лінії» активного IgG4-A3, тому що їх застосування дозволяє досягти відповіді в 97–100% випадків і значно знизити сироваткову концентрацію IgG4. Експерти наголошують, що обструктивна жовтяниця при IgG4-АХ не є обов'язковим показанням для виконання стентування, тому що зазвичай призначення ГК дозволяє повністю нівелювати жовтяницю протягом 15–20 днів і нормалізувати активність печінкових ферментів. У настановах є вказівка на високу ймовірність формування каменів у ПЗ при IgG4-АХ та АІП 1-го типу на тлі стентування жовчних проток.

Рекомендована стартова доза ГК становить 0,6–0,8 мг/кг/добу, яку необхідно приймати перорально протягом 1 місяця для індукції ремісії. Однак стартове дозування не є незмінним і може бути підвищене у разі агресивного перебігу захворювання (добова доза становить >40 мг) або, навпаки, знижене при мінімально виражених симптомах у літніх хворих

(добова доза <20 мг). Відповідь на початкову терапію рекомендується оцінювати на підставі клініко-біохімічних та морфологічних маркерів через 2–4 тижні, при стабілізації стану слід розпочати поступове, можна сказати, навіть надзвичайно повільне зниження дози ГК: кожні два тижні дозову препаратів знижують на 5 мг, тому тривалість редукції та поступової відміни стероїдів становить 3–6 місяців. Індукція ремісії визначається на підставі виконання трьох наведених нижче критеріїв через 6 місяців лікування:

- зниження рівня IgG4 на $\geq 50\%$;
- доза ГК знижена до підтримуючої, яка становить <10 мг/добу;
- відсутність рецидиву у період зниження дози ГК протягом 6 місяців.

Представники робочої групи вказують на високу ймовірність розвитку рецидиву захворювання при зниженні дози ГК, застерігаючи, що в такому разі знову доведеться повернутися до прийому високих доз стероїдів та ще більш тривалого її зниження. Патологічний процес може рецидивувати в будь-якому органі, навіть у тих, які раніше не були залучені. Незважаючи на те, що експерти не рекомендують тривалий прийом низьких доз ГК з метою підтримки ремісії, у настановах наведена думка про доцільність терапії низькими дозами преднізолону (5 мг на добу) протягом 1–3 років.

У разі відсутності змін в активності захворювання протягом трьох місяців терапії, зокрема на фоні зниження дози ГК або після їх відміни, передбачається призначення імуносупресивних препаратів з метою підтримки ремісії. Імуносупресантом вибору визнано ритуксимаб. Він показаний при резистентності до високих доз ГК або у разі їх непереносимості. Експерти передбачають дві схеми введення препарату: при використанні онкогематологічного протоколу ритуксимаб вводять із розрахунку

375 мг/м² площі поверхні тіла 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів з наступним введенням 1 раз на 2–3 місяці. Імунологічний протокол передбачає дві інфузії ритуксимабу по 1000 мг з 15-денною перервою кожні 6 місяців.

Допускається застосування інших імуносупресивних препаратів, як-от тіопурини (азатиоприн, 6-меркаптопурин), мікофенолату мофетил, метотрексат, інгібітори кальциневрину (такролімус, циклоспорин А), однак їх призначення розглядається переважно як стероїдозберігаючих засобів. Представники робочої групи наголошують на відсутності науково обґрунтованого лікування IgG4-A3 і пояснюють цей факт складністю проведення рандомізованих контрольованих досліджень у даній популяції хворих.

Висновок

Злагоджена робота гастроентерологів, лаборантів, ендоскопістів, радіологів, патогістологів та інших фахівців — запорука своєчасної діагностики IgG4-AГЗ, збереження життя та відновлення здоров'я пацієнтів. Клінічна важливість розглянутих європейських рекомендацій щодо IgG4-A3 не викликає сумнівів, незважаючи на наявні білі плями у розумінні цього захворювання. Положення, сформульовані та викладені в настановах, безсумнівно, дозволять клініцистам не лише вчасно запідозрити це автоімунне захворювання, але й успішно діагностувати його, призначити та правильно провести системну терапію ГК з імуносупресантами або без них. У майбутньому, безсумнівно, на нас чекає публікація результатів проспективних та рандомізованих досліджень, які визначать найточніший візуалізуючий метод дослідження для диференціальної діагностики IgG4-AГЗ та раку ПЗ, а також нададуть наукове обґрунтування лікування IgG4-AГЗ. Можливо, друге видання рекомендацій вже міститиме протоколи оптимальної діагностики та терапії IgG4-AГЗ.

Література:

1. Lohr J. M., Beuers U., Vujasinovic M., Alvaro D., Frøkjær J. B., Buttgeriet F., Capurso G., Culver E. L., De-Madaria E., Della-Torre E., Detlefsen S.; UEG guideline

working group. European guideline on IgG4-related digestive disease — UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol. J.* 2020. Vol. 8, No 6. P. 637–666.

УДК 616.3(028)(04)

doi: 10.33149/vkr.2023.02.07

UA

Коментарі до Європейських рекомендацій щодо IgG4-асоційованих гастроентерологічних захворювань

Н. Б. Губергіц

Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: IgG4-асоційоване захворювання, гастроентерологічні прояви, сироваткові біомаркери, автоімунний панкреатит 1-го типу, IgG4-асоційований холангіт, злоякісні новоутворення, глюкокортикоїди, імуносупресанти

Загальна мета коментарів — підкреслити особливо значущі аспекти діагностики та лікування імуноглобулін-G4-асоційованих гастроентерологічних захворювань, викладених у європейських рекомендаціях. Від-

повідно до положень настанов, підтвердження діагнозу IgG4-асоційованих гастроентерологічних захворювань тільки на підставі визначення сироваткової концентрації IgG4 неможливе; діагностика цієї патології базується на комплексній оцінці результатів серологічних та візуалізуючих досліджень, гістологічного та імуногістохімічного досліджень, оцінці ураження інших органів та ефективності терапії системними глюкокортикоїдами. Медикаментозне лікування з використанням пероральних глюкокортикоїдів показано симптоматичним пацієнтам (обструктивна жовтяниця, абдомінальний біль, панкреатичний біль, ураження печінки, жовчовивідних проток, стравоходу, шлунка, тонкої і товстої кишки), а також безсимптомним хворим зі стійким холестазом за наявності об'ємного утворення за даними візуалізуючих досліджень з метою виключення злоякісної неоплазії. Типова стартова доза глюкокортикоїдів становить 0,6–0,8 мг/кг/добу або 30–40 мг/добу еквівалента

преднізолону; прийом цієї дози стероїду продовжують перорально протягом 1 місяця з метою індукції ремісії. Згодом починають плавне зниження дози глюкокортикоїдів протягом 3–6 місяців. Оцінку ефективності початкової терапії глюкокортикоїдами проводять на 2–4-му тижні прийому стероїдів на підставі комплексного аналізу фізикальних даних та результатів біохімічних, інструментальних і гістологічних досліджень. Системний перебіг захворювання з поліорганичним ураженням або розвиток рецидивів передбачає використання підтримуючих доз глюкокортикоїдів. У разі відсутності змін в активності захворювання протягом трьох місяців терапії, зокрема на тлі зниження дози глюкокортикоїдів або після їх відміни, передбачається призначення імуносупресивних препаратів (ритуксимабу) з метою підтримки ремісії.

EN Comments on the European guideline on IgG4-related digestive disease

N. B. Gubergits

“Into-Sana” Multifield Clinic, Odessa, Ukraine

Key words: IgG4-related disease, gastrointestinal manifestations, serum biomarkers, autoimmune pancreatitis type 1, IgG4-related cholangitis, malignant neoplasms, glucocorticoids, immunosuppressants

The main aim of the comments is to point out the most significant aspects of diagnosis and treatment of immunoglobulin G4 (IgG4)-related gastrointestinal diseases (IgG4-AGD), as described in European guidelines. Ac-

cording to the guidelines, measuring the amount of IgG4 in the serum cannot be used to confirm a diagnosis of IgG4-AGD on its own. The diagnosis of this pathology is based on a comprehensive assessment of serological and imaging studies, histological and immunohistochemical studies, the assessment of other organs' damage, and the effectiveness of systemic glucocorticoids. Oral glucocorticoids are administered for symptomatic patients (obstructive jaundice, abdominal pain, pancreatic pain, liver, bile duct, esophagus, stomach, small and large intestine lesions), as well as asymptomatic patients with persistent cholestasis against the background of IgG4-related cholangitis and the presence of a mass lesion according to imaging studies to exclude malignant neoplasia. A typical starting dose of glucocorticoids is 0.6–0.8 mg/kg/day, or 30–40 mg/day of prednisolone equivalent. This dose of steroid should be administered orally for one month to induce remission. Subsequently, a gradual decrease in the dose of glucocorticoids begins over 3–6 months. Evaluation of the effectiveness of initial therapy with glucocorticoids is carried out after 2–4 weeks of taking steroids based on a comprehensive analysis of physical data and the results of biochemical, instrumental, and histological studies. The systemic course of the disease, with multiple organ damage or relapses, suggests the use of glucocorticoid maintenance doses. If there are no changes in the course of the disease after three months of treatment, even if the dose of glucocorticoids is reduced or the drug is withdrawn, immunosuppressive drugs (rituximab) are prescribed to keep the disease in remission.

Клінічне спостереження спадкового панкреатиту

G. P. Bensen, T. B. Gardner

Section of Gastroenterology and Hepatology, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire, USA

Із книги Gardner T., Smith K. (eds) *Pancreatology*. Springer, Cham. P. 11–19.

Ключові слова: спадковий панкреатит, муковісцидоз, патогенез, тактика курації, ризик раку підшлункової залози

На прийом звернулася 29-річна жінка, яка має в анамнезі три епізоди гострого панкреатиту на фоні муковісцидозу (МВ). Їй встановили діагноз МВ у віці 16 років унаслідок частих пневмоній, що рецидивують, синуситів та інших респіраторних захворювань. Генетично вона є гетерозиготою за мутаціями E60X та AY55E у гені *CFTR*. Через загострення МВ у вигляді легеневої патології 1–2 рази на рік вона проходила лікування у стаціонарі. Рік тому в неї було виявлене зниження рівня фекальної еластази, що свідчить про недостатність функції підшлункової залози (ПЗ).

Пацієнтка повідомила, що в анамнезі вона має три епізоди гострого панкреатиту, за яких вона була госпіталізована до стаціонару на термін до тижня у всіх трьох випадках. У кожному випадку її турбував інтенсивний біль у животі, а також відзначалися підвищені рівні ліпази у крові (понад 1500 одиниць). Між цими загостреннями жодного дискомфорту вона не відчувала.

В анамнезі у неї були виявлені: МВ, мальформація Chiari, помірна депресія, оперативні втручання з приводу вентральної грижі (2 рази) та холецистектомії. Жодної генетичної схильності щодо захворювань ПЗ чи МВ пацієнтка не відзначала. Два сканування (комп'ютерна томографія) протягом минулого року, а також проведення холецистектомії кілька місяців тому виключили біліарний генез панкреатиту. Однак у неї виявлені кальцифікати та атрофія ПЗ (рис. 1). Рівні тригліцеридів та кальцію в крові нормальні, вона не вживає алкоголь і не палить.

Наша курація пацієнтки:

1. Розглянути причини гострого панкреатиту, які можуть сприяти розвитку такої патології ПЗ, наприклад *pancreas divisum*.
2. Оцінити можливі прояви, пов'язані з МВ, наприклад дефіцит жиророзчинних вітамінів.
3. Якщо пацієнтка ще не була направлена до спеціалізованого центру лікування МВ, необхідно її туди направити.

Діагноз і клінічна оцінка

Спадковий панкреатит визначається як хронічний або рецидивуючий гострий панкреатит, який виникає в результаті мутацій специфічних генів, що

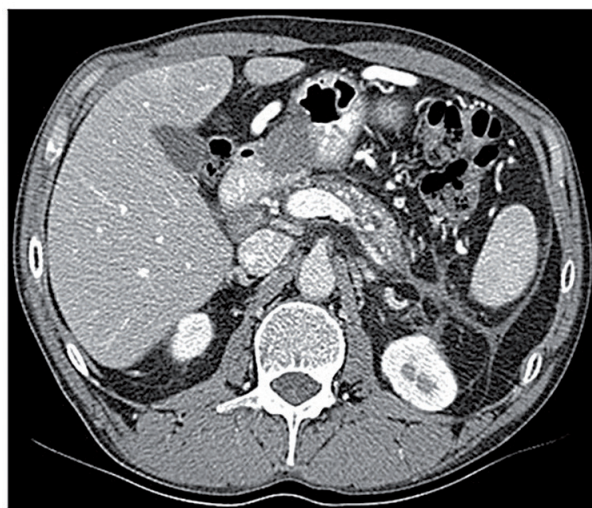


Рис. 1. Комп'ютерна томограма пацієнтки 29 років. Виразена кальцифікація, атрофія ПЗ, розширення головної панкреатичної протоки

впливають на стан ПЗ [2, 3]. Спадковий панкреатит має три різні схеми успадкування: автосомно-домінантний спадковий панкреатит, автосомно-рецесивний панкреатит та панкреатит поєднаного генезу. Автосомно-домінантний спадковий панкреатит зазвичай виникає через мутацію в гені *PRSS1* (серинової протеази 1). Автосомно-рецесивний панкреатит найчастіше є хронічним панкреатитом, пов'язаним із МВ; крім цього, автосомно-рецесивний механізм може розвинути через мутацію в гені *SPINK1* (серинової протеази Казалю типу 1). Ба більше, кілька членів сім'ї можуть страждати на рецидивуючий гострий або хронічний панкреатит при дії генетичних факторів і факторів навколишнього середовища, які найчастіше впливають на пацієнтів з гетерозиготними мутаціями *SPINK1*. Незалежно від того, якою є схема успадкування, основою спадкового панкреатиту є наявність специфічної мутації гена, що викликає захворювання.

Існує багато різних генів, які можуть призводити до розвитку спадкового панкреатиту. 80% пацієнтів із спадковим панкреатитом мають мутації гена *PRSS1*. Цей ген кодує фермент трипсин 1 (катіонний

трипсиноген). Мутації гена *PRSS1* призводять до дефекту утворення трипсину 1, при якому внутрішньоклітинний трипсиноген перетворюється на трипсин заздалегідь рано (усе ще перебуваючи в ПЗ). Передчасна активація трипсиногену є фактором розвитку панкреатиту. Механізм захисту, що запобігає передчасній активації, пригнічується мутаціями гена *PRSS1* та генів, які кодуєть молекули інгібіторів, що захищають ПЗ від активного трипсину (зокрема *SPINK1*, *CTRC* — ген хімотрипсину С та *CFTR*).

Найбільш поширені мутації гена *PRSS1* включають точкові мутації в локусах p.R122H та p.N291, що мають високу пенетрантність. Вже відомо більше ніж 20 мутацій *PRSS1*, до них регулярно додаються нові мутації, що виявляються. Майже всі мутації пов'язані з одним із двох регулярних сайтів трипсину.

Ген *SPINK1* експресується в ацинарних клітинах ПЗ під час запального процесу, при якому він пригнічує секрецію трипсину. У багатьох людей є така мутація, однак у менш ніж 1% носіїв розвивається панкреатит. Більшість пацієнтів із мутацією *SPINK1* гетерозиготні за цією мутацією. *SPINK1* необхідний організму тільки в тому випадку, коли виникає повторювана активація трипсину, і, отже, він діє як модифікатор захворювання, знижуючи ризик розвитку панкреатиту внаслідок генетичних або екологічних факторів. Коли деякі з цих факторів призводять до сплеску активації трипсину, *SPINK1* виступає інгібітором зворотного зв'язку, який виконує захисну функцію, необхідну для інактивації трипсину. Якщо ген *SPINK1* мутований, ця відповідь не відбудеться, відповідно ПЗ не буде захищена від активованого трипсиногену, і може виникнути панкреатит.

Ген МВ-регулятора трансмембранної проникності (*CFTR*) є найбільш поширеним геном, який, поєднуючись зі *SPINK1*, призводить до спадкового панкреатиту [1, 4–6]. Ген *CFTR* кодує білки, що утворюють канали для транспортування натрію та бікарбонатів. Ці міжмембранні канали створюють градієнти для вироблення клітинного матеріалу, щоб вільно переміщатися всередину та назовні сусідніх клітин. Ці канали необхідні в клітинах, які продукують слиз, піт, слину, сльози та травні ферменти. Правильно функціонуючі хлоридні канали неймовірно важливі для багатьох органів і тканин, оскільки вони дозволяють виробляти тонкошаровий слиз, що вільно переміщується, для захисту оболонок дихальної системи, травного тракту, репродуктивної системи тощо. Канали також регулюють необхідні рівні секреції/активації ферментів ПЗ, які допомагають доставляти метаболічні речовини до клітин проток ПЗ. Мутації гена *CFTR* (на хромосомі 7) призводять до розвитку МВ. МВ переважно вражає легені, але також виявляє схильність до розвитку патології ПЗ, печінки та сім'явивідних проток. Мутований ген *CFTR* призводить до дисфункції іонних каналів, що проявляється в утворенні товстого шару слизу (замість тонкого), який обволікає стінки слизових оболонок, що, зі свого боку, викликає закупорку проток і ускладнює належну секрецію слизу. Це спричиняє передчасну активацію ферментів ПЗ в ацинарних клітинах, що призводить до панкреатиту.

Мутації гена *CFTR* можуть викликати панкреатит незалежно від наявності у пацієнта інших проявів МВ. Виявлено понад 2000 мутацій гена *CFTR*, які можуть спричинити порушення функцій ПЗ. Існує чотири основні варіанти, що спостерігаються при зв'язку між мутацією гена *CFTR* і панкреатитом.

1. *Гомозигота або поєднана гетерозигота з двома вираженими мутаціями гена CFTR.* У цьому випадку білок *CFTR* є абсолютно нефункціональним. У пацієнта відзначаються класичні симптоми МВ і найчастіше розвивається недостатність ПЗ у ранньому віці. Іноді ці пацієнти мають нормальне функціонування ПЗ на початку життя, але надалі ризик розвитку гострого панкреатиту в них значно зростає. Пацієнти з МВ та нормальною функцією ПЗ у перспективі є пацієнтами з МВ, що схильні до ризику розвитку гострого панкреатиту.

2. *Гомозигота або поєднана гетерозигота з мутацією гена CFTR, коли принаймні одна з копій гена має «помірну» активність.* У цьому випадку білок *CFTR* зберігає частину своєї функції. У пацієнта спостерігаються ознаки невираженого МВ. Проте гострий панкреатит дуже ймовірний. Мутація *CFTR* R75Q є найбільш поширеним прикладом такого варіанта.

3. *Варіанти мутацій гена CFTR, які викликають селективну недостатність провідності бікарбонатів, які називаються CFTR-BD.* У цьому випадку пацієнти мають дуже високий ризик розвитку рецидивуючого гострого та хронічного панкреатиту поряд із чоловічим безпліддям та хронічним синуситом. Однак у цих пацієнтів не розвиваються легеневі прояви патології.

4. *Гетерозигота з мутацією гена CFTR.* У цьому випадку пацієнти мають ризик розвитку хронічного панкреатиту в 3–4 рази вищий порівняно із загальною популяцією; проте 99% цих пацієнтів клінічно здорові. У таких пацієнтів з хронічним панкреатитом найчастіше виявляються співіснуючі мутації генів *SPINK1* або *CTRC*, що нашо вухе на думку, що ці гени піддаються епістазу. Крім того, такі пацієнти можуть мати більш високий ризик розвитку панкреатиту, якщо вони мають *pancreas divisum*.

Ще три мутації генів, які можуть призводити до спадкового панкреатиту, включають, крім мутацій гена *CTRC*, мутації генів клаудину 2 (*CLDN2*) та карбоксипептидази A1 (*CPA1*). Мутації у гені *CTRC* створюють незначний ризик розвитку панкреатиту, і, швидше за все, виявляються лише за наявності мутацій у генах *CFTR* чи *SPINK1*. Хімотрипсин є травним ферментом, який пов'язаний з активованим трипсином. Деякі рідкісні мутації викликають хронічний панкреатит у дітей, тоді як найбільш поширеною мутацією, що сприяє розвитку хронічного панкреатиту у дорослих, є G60G. Мутації генів *CLDN2* та *CPA1* пов'язані з розвитком рецидивуючого гострого та хронічного панкреатиту. Мутації гена *CLDN2* можуть викликати хронічний алкогольний панкреатит у пацієнтів, які зловживають алкоголем. Ризик для чоловіків переважає. Карбоксипептидаза A1 є другим найбільш поширеним ферментом серед усіх, що продукують ПЗ, після трипсиногену. Мутації гена *CPA1* призводять до розвитку хронічного неалкогольного панкреатиту. Розвиток панкреатиту внаслідок мутації гена *CPA1* залежить від активності трипсину.

Епізоди гострого панкреатиту у нашої пацієнтки, безперечно, викликані наявністю у неї МВ. Вона гетерозиготна за двома мутаціями гена *CFTR* (E60X і AY55E), які спричинили розвиток у неї МВ. Як було описано вище, гетерозиготний носій мутації гена *CFTR* є власником одного з чотирьох основних варіантів зв'язку мутації *CFTR* та розвитку панкреатиту. Також не виключено, що вона є поєднаною гетерозиготою, оскільки у неї є симптоми типового МВ (синусити, патологія легень тощо) і нормально функціонує ПЗ, що відповідає комбінованій гетерозиготній *CFTR*-мутації. У поодиноких пацієнтів з МВ недостатність ПЗ розвивається з народження, а ще в 20–25% вона проявляється у ранньому віці. Більшість пацієнтів з МВ спочатку мають нормально функціонуючу ПЗ, з подальшим розвитком панкреатиту. Оскільки у нашої пацієнтки спочатку була ПЗ, що нормально функціонує, панкреатит розвинувся у неї пізніше. Таким чином, вона знаходиться в меншій когорті пацієнтів з МВ — з нормально функціонуючою ПЗ у дитячому періоді, але наражаючись на ризик розвитку гострого та хронічного панкреатиту в пізнішому віці [7].

Підходи до подальшої тактики ведення пацієнтки

Варто зазначити, що пацієнтка повинна продовжувати уникати прийому алкоголю та тютюнопаління, оскільки це може сприяти прогресуванню симптомів панкреатиту. Крім того, панкреатит може загострюватися внаслідок емоційного стресу та споживання продуктів із високим вмістом жирів. Наша пацієнтка повинна бути впевнена, що вона продовжує дотримуватися здорової дієти з низьким вмістом жирів. Направлення пацієнтки до дієтолога може стати корисною опцією. Також варто вивчити причини її депресії, щоб переконатися, що це не пов'язано зі стресом. З генетичного погляду, мутація гена *CFTR* часто не є єдиною. Генетичне тестування слід провести з метою визначення наявності мутації гена *SPINK1* та його можливого впливу на патологічний процес. Генетичне дослідження часто виконується для скринінгу патології генів *PRSSI*, *CFTR*, *SPINK1* та *CTRC*. Незважаючи на це, визначення того, як і які гени можуть або не можуть бути залучені, кардинально не змінить наш підхід до тактики ведення пацієнтки і стратифікацію ризику розвитку злоякісної пухлини ПЗ.

При лікуванні панкреатиту у пацієнтки початковим пунктом лікарського підходу є контроль болю. Потім їй слід пройти комп'ютерну та/або магнітно-резонансну холангіопанкреатографію

для вивчення стану проток ПЗ, визначення наявності в них патологічних змін, які підлягають ендоскопічному або хірургічному лікуванню. Відомо, що при гетерозиготному варіанті *CFTR*-мутації можуть викликати панкреатит тільки за наявності *pancreas divisum*. Якщо комп'ютерна томографія або магнітно-резонансна холангіопанкреатографія надають докази обструкції малої протоки, ми можемо вирішити проблему ендоскопічно за допомогою ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії.

Висновок

Пацієнти зі спадковим панкреатитом мають дуже високий ризик розвитку раку ПЗ. Дослідження показали, що ймовірність розвитку аденокарциноми ПЗ у пацієнтів з мутаціями гена *PRSSI* до 70 років становить 40–45%. Однак ця ймовірність залежить від низки факторів, таких як вік, тютюнопаління та наявність цукрового діабету. З віком ймовірність розвитку раку ПЗ значно збільшується: одне дослідження показало, що у віці від 50 до 75 років ймовірність збільшувалася з 10% до 54%. Для некурців ризик розвитку раку ПЗ значно знижується (до менше ніж 20%), тоді як ризик у пацієнтів, які палять, підвищується приблизно в 2 рази. Крім того, у пацієнтів із спадковим панкреатитом, які палять, рак ПЗ розвивається в середньому на 20 років раніше, ніж у некурців. Зрештою, у пацієнтів із спадковим панкреатитом та цукровим діабетом ризику розвитку раку ПЗ ще вищі. Через наявність усіх перелічених ризиків таким пацієнтам рекомендовано проводити періодичний скринінг на рак ПЗ. Тотальна панкреатектомія з автотрансплантацією острівців ПЗ виконується для усунення болю, хоча може розглядатися як спосіб зниження ризику розвитку аденокарциноми ПЗ.

Клінічні особливості

- Спадковий панкреатит слід виключити насамперед у молодих пацієнтів з ідіопатичним панкреатитом або у будь-якого пацієнта з наявністю в сімейному анамнезі панкреатиту та/або раку ПЗ.
- Діагностика спадкового панкреатиту проводиться за допомогою доступних аналізів сироватки крові.
- Мутації генів *PRSSI*, *SPINK1* та *CFTR* є найпоширенішими дефектами, що викликають спадковий панкреатит.
- Пацієнти зі спадковим панкреатитом схильні до високого ризику розвитку аденокарциноми ПЗ.

Переклад А. В. Цис
Редагування проф. Н. Б. Губергріц

Література:

1. *CFTR. Genetics home reference*, 2016. URL: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/cftr#conditions> (last accessed: 17.06.2016).
2. Dorfman R. Cystic fibrosis mutation database. *Cystic fibrosis mutation database*, 2011. URL: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/home.html> (last accessed: 17.06.2016).
3. Freedman S. D. Treatment of chronic pancreatitis. *UpToDate*, 2014. URL: <http://www.uptodate.com/>

[contents/treatment-of-chronicpancreatitis?source=see_link](#) (last accessed: 17.06.2016).

4. Katkin J. P. Cystic fibrosis: clinical manifestations and diagnosis. *UpToDate*, 2016. URL: <http://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-clinical-manifestations-and-diagnosis> (last accessed: 17.06.2016).
5. Katkin J. P. Cystic fibrosis: genetics and pathogenesis. *UpToDate*, 2014. URL: <http://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-genetics-and-pathogenesis> (last accessed: 17.06.2016).

6. Whitcomb D. C. Cystic fibrosis. *Pancreas.org: information and help about pancreatic diseases*, 2009. URL: <https://pancreas.org/patients/cystic-fibrosis/> (last accessed: 17.06.2016).

УДК 616.37-002-056.7-036.1
doi: 10.33149/vkp.2023.02.08

UA Клінічне спостереження спадкового панкреатиту

G. P. Bensen, T. B. Gardner

Section of Gastroenterology and Hepatology, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire, USA

Із книги Gardner T., Smith K. (eds) *Pancreatology*. Springer, Cham. P. 11–19.

Ключові слова: спадковий панкреатит, муковісцидоз, патогенез, тактика курації, ризик раку підшлункової залози

На прийом звернулася 29-річна жінка, яка має в анамнезі три епізоди гострого панкреатиту на фоні муковісцидозу (МВ). Їй встановили діагноз МВ у віці 16 років унаслідок частих рецидивуючих пневмоній, синуситів та інших респіраторних захворювань. Генетично вона є гетерозиготою за мутаціями E60X та AY55E у гені *CFTR*. Через загострення МВ у вигляді легеневої патології 1–2 рази на рік вона проходила лікування у стаціонарі. Рік тому виявили зниження рівня фекальної еластази, що свідчить про недостатність функції підшлункової залози (ПЗ).

Пацієнтка повідомила, що в анамнезі вона має три епізоди гострого панкреатиту, за яких вона була госпіталізована до стаціонару на термін до тижня у всіх трьох випадках. У кожному випадку її турбував інтенсивний біль у животі, а також відзначалися підвищені рівні ліпази у крові (понад 1500 одиниць). Між цими загостреннями жодного дискомфорту вона не відчувала.

В анамнезі у неї були виявлені: МВ, мальформація Chiari, помірна депресія, оперативні втручання з приводу вентральної грижі (2 рази) та холецистектомії. Жодної генетичної схильності до захворювань ПЗ чи МВ пацієнтка не відзначала. Два сканування (комп'ютерна томографія) протягом минулого року, а також проведення холецистектомії кілька місяців тому виключили біліарний генез панкреатиту. Однак у неї виявлені кальцифікати та атрофія ПЗ. Рівні тригліцеридів та кальцію у крові нормальні, вона не вживає алкоголь і не палить.

Пацієнтка повинна продовжувати уникати прийому алкоголю та тютюнопаління, оскільки це може сприяти прогресуванню симптомів панкреатиту. Крім того, панкреатит може загострюватися внаслідок емоційного стресу та споживання продуктів із високим вмістом жирів. Наша пацієнтка повинна бути впевнена, що вона продовжує дотримуватися здорової дієти з низьким вмістом жирів. Направлення пацієнтки до дієтолога може стати корисною опцією. Генетичне тестування слід провести з метою визначення наявності мутації гена *SPINK1* та його можливого впливу на патологічний процес. Генетичне дослідження часто виконується для

7. Whitcomb D. C. Hereditary pancreatitis. *UpToDate*, 2016. URL: <http://www.uptodate.com/contents/hereditary-pancreatitis> (last accessed: 17.06.2016).

скринінгу патології генів *PRSSI*, *CFTR*, *SPINK1* та *CTRC*. Незважаючи на це, визначення того, як і які гени можуть або не можуть бути залучені, кардинально не змінить наш підхід до тактики ведення пацієнтки і стратифікацію ризику розвитку злоякісної пухлини ПЗ.

При лікуванні панкреатиту у пацієнтки початковим пунктом лікарського підходу є контроль болю. Потім їй слід пройти комп'ютерну та/або магнітно-резонансну холангіопанкреатографію для вивчення стану проток ПЗ, визначення наявності в них патологічних змін, які підлягають ендоскопічному або хірургічному лікуванню. Відомо, що при гетерозиготному варіанті *CFTR*-мутації можуть викликати панкреатит тільки за наявності *pancreas divisum*. Якщо комп'ютерна томографія або магнітно-резонансна холангіопанкреатографія надають докази обструкції малої протоки, ми можемо вирішити проблему ендоскопічно за допомогою ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії.

EN Hereditary pancreatitis: case study

G. P. Bensen, T. B. Gardner

Section of Gastroenterology and Hepatology, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire, USA

From the book by Gardner T., Smith K. (eds) *Pancreatology*. Springer, Cham. P. 11–19.

Key words: hereditary pancreatitis, cystic fibrosis, pathogenesis, management approach, risk of pancreatic cancer

A 29-year-old female presents for evaluation of three episodes of acute pancreatitis in the context of having cystic fibrosis (CF). She was diagnosed at age 16 with CF due to recurrent pneumonias, sinus disease, and respiratory ailments. She is heterozygous for the E60X and AY55E mutations in the *CFTR* gene. On average she is admitted to the hospital 1–2 times per year for CF flares due to her lung dysfunction. One year ago she had a fecal elastase performed showing she was pancreatic sufficient.

The woman reports having three discreet episodes of acute pancreatitis where she was hospitalized for up to a week in all three instances. In each case she had considerable amounts of abdominal pain and recorded lipase values over 1500. She claims to feel fine in between episodes.

Her past medical history includes cystic fibrosis, Chiari malformation, mild depression, status post ventral hernia repair times two, status post lung embolization, and status post cholecystectomy. She reports no family history of pancreatic disease or of CF. Two CT scans within the past year show and a cholecystectomy a few months ago ruled out biliary disease as a cause of her pancreatitis. She does however have extensive calcifications and pancreatic atrophy. Her triglyceride and calcium levels are normal and she does not drink alcohol nor does she smoke.

Most importantly, the patient must continue to avoid alcohol and tobacco as these toxins can contribute to progression of her pancreatitis symptoms. Her pancreatitis can also be exacerbated due to emotional stress and high intake of dietary fat. Our patient needs to make sure she continues to try and eat a healthy, low-fat diet. Referring the patient to a nutritionist may be beneficial. Genetic testing could be performed to determine if there may be a *SPINK1* mutation that is contributing to the problem. Genetic testing is often done to look at the *PRSS1*, *CFTR*, *SPINK1*, and *CTRC* genes. Determining what other genes may or may not be involved will not change our management approach or her condition

and risk stratify her for eventually developing a pancreatic malignancy.

In managing our patient's pancreatitis, the most important initial treatment is pain control. Next, the patient should have a CT scan and/or MRCP performed to look into the ductal anatomy of the pancreas and see if there is anything obstructive that could be treated endoscopically or surgically. We know that in the heterozygous *CFTR*/pancreatitis pattern, the *CFTR* mutations may only cause pancreatitis in the presence of pancreatic divisum. If the CT scan or MRCP shows evidence of obstruction of the minor duct, we may be able to fix the issue endoscopically with ERCP.

Дослідження підшлункової залози

М. Д. Стражеско

Київський державний медичний інститут ім. О. О. Богомольця

Глава XII із: Стражеско М. Д. Основи фізичної діагностики захворювань черевної порожнини. Посібник для лікарів та студентів. Видання третє. Київ: Державне медичне видавництво УРСР, 1948. С. 162–168.

Закінчивши дослідження селезінки, ми у кожного хворого обов'язково справляємося про фізичний стан підшлункової залози. Щоправда, щодо цього органа становище наше досить невідгідне, скажу більше, майже трагічне, внаслідок глибокого розташування залози. Щоб це було зрозуміло, згадаємо топографо-анатомічні стосунки.

Підшлункова залоза, як відомо, будучи розташована за шлунком, перетинаючи тіло І поперекового хребця, спрямована вліво догори і підходить своїм хвостом до внутрішньої поверхні селезінки. Більш об'ємна частина підшлункової залози, а саме головка, охоплюється кільцем дванадцятипалої кишки, у яку впадають протоки, а тіло залози, будучи вкриті парієтальною очеревиною, забезпечене артеріальними судинами від аорти і укріплено досить ґрунтовно, завдяки постійному положенню *curvatura duodenojejunalis*, укріпленої міцно м'язом Трейца. Хвіст же підшлункової залози, знаходячись в складках очеревини і будучи прикріплений податливою зв'язкою (*lig. pancreatico-splenicum*) до відносно рухливої селезінки, виявляється досить слабо укріпленим. Проте в цілому *pancreas* прикріплена до задньої стінки черевної порожнини досить солідно і мало змінює своє положення як при диханні, так і при пасивних рухах і зміні положення тіла. Але, незважаючи на досить міцну фіксацію, вона все-таки може змінювати своє положення під впливом деяких процесів у черевній порожнині, особливо якщо розтягуються очеревинні зв'язки та взагалі змінюється статика черевної порожнини, що спостерігається при вторинному ентероптозі.

Що стосується клінічного визначення місця знаходження підшлункової залози, то, зважаючи на важливість цієї обставини для діагностики, деякими клініцистами зроблено спробу полегшити знаходження різних відділів залози на живій людині. Так, Дежарден запропонував для знаходження місця розташування головки підшлункової залози проводити лінію від пупка до верхівки пахової западини; місце розташування головки знаходиться на цій лінії на 5–7 см вище від пупка; на цій же лінії біля її перехрещення з реберною дугою лежить дно жовчного міхура. Шоффар визначає положення головки панкреатичної залози і загальної жовчної протоки, що впадає

позаду неї, проводячи горизонтальну лінію через пупок і вертикальну по середній лінії тіла. Тоді бісектриса отриманого прямого кута визначає положення жовчної протоки. Вона лежить на ній на 5 см від кута, а головка залози розташована вище від бісектриси у верхній половині прямого кута (зона Шоффара — *pancreatico-choledochica*) (рис. 1).

Прагнення клініцистів знайти зони, де розташована хоча б головка підшлункової залози, показує, що залоза через своє глибоке положення майже недоступна для безпосереднього знаходження. У цьому плані фізичні методи дослідження дають результати лише у випадках, коли залоза різко змінена і збільшена. Нормальна залоза майже недоступна для дослідження, і з фізичних методів тільки одна пальпація, за особливо сприятливих умов для дослідження, дозволяє промацати підшлункову залозу у чоловіків не більше ніж в 1%, а у жінок, за моїми дослідженнями, у 4,7%, причому збільшення відсотка промацування нормальної залози припадає виключно на багатонароджуючих; у тих, хто не народжував, вона промацується тільки в 1%, як і у чоловіків. Гаусман вважає, що панкреатична залоза може бути промацана тільки в 0,5% і що в тих випадках, коли вдається промацати залозу у суб'єкта без різко виражених млявих і худих

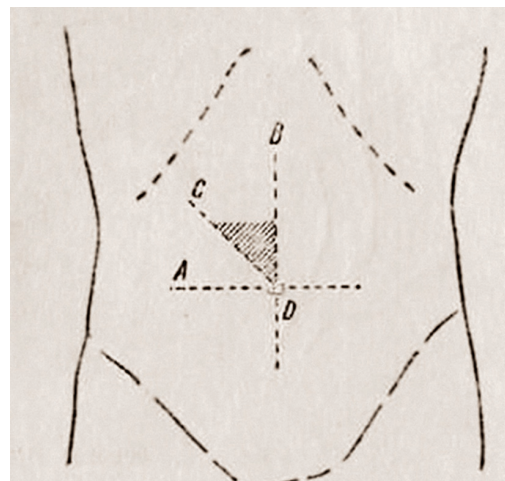


Рис. 1. Зона *pancreatico-choledochica* Шоффара. CD — бісектриса кута ADB; CDB — чутлива зона при захворюваннях підшлункової залози та загальної жовчної протоки.

черевних покривів, потрібно припускати захворювання, що викликає ущільнення залози та збільшення органа (панкреатит).

Промасування ведеться за загальними правилами. Найкраще робити його вранці натще після випорожнення або після попереднього очищення кишечника хворого проносним; переповнений шлунок робить промасування залози неможливим. Необхідно попередньо промассати нижню кривизну шлунка та поперечну ободову кишку; у деяких випадках між великою кривизною шлунка і поперечною кишкою праворуч вдається промассати тонкий циліндр, що бурчить, це *pars horizontalis inferior duodeni*. Знайшовши нижню межу шлунка і велику кривизну, ми відступаємо трохи вище на 2–3 см і тут, користуючись глибокою пальпацією, через шлунок виявляємо нерухомий, з незрозумілими контурами, м'який циліндр завтовшки 1,5–2 см, який має поперечне положення; це і є *pancreas*. Однак, щоб бути в цьому впевненим, необхідно промассати поруч велику кривизну та поперечну кишку, інакше їх можна помилково прийняти за підшлункову залозу. При панкреатитах залоза промассується частіше, більш виражено і видається більш щільною, а інколи й болісною.

Таким чином, промасування нормальної підшлункової залози вдається рідко і потребує особливо сприятливих умов. Інші методи фізичної діагностики щодо нормальної залози ніколи не дають жодних результатів.

Зовсім інші результати бувають, якщо підшлункова залоза патологічно змінена і якщо її захворювання супроводжується збільшенням об'єму. Тоді вона ближче підходить до передньої черевної стінки, більше змінює положення і форму органів, що її оточують, і стає доступною і для огляду, і для перкусії, і особливо для пальпації; у такому разі рентгенологічне дослідження за непрямыми даними надає досить цінних результатів для розпізнавання. До таких захворювань підшлункової залози належать різні види її запалення з утворенням великого нагноєння або крововиливу навколо залози, новоутворення залози і кісти.

У цих випадках при великих пухлинах підшлункової залози простий огляд хворого в стоячому, лежачому або ще краще в напівлежачому положенні виявляє порушення конфігурації черевної стінки і випинання, яке локалізується в надчеревній і пупковій ділянках, у більшості випадків дещо асиметрично — ближче до лівого підбер'єва (рис. 2).

Перкусія дає різні результати залежно від локалізації, величини та напрямку росту пухлини. У тому випадку, якщо пухлина не особливо велика і не торкається безпосередньо черевної стінки, перкуторний звук — притуплено тимпанічний або тимпанічний, зумовлений шлуном, товстими, *геср.* тонкими, кишками, що лежать перед пухлиною. Але якщо хворий на час дослідження вже досить схуд, а пухлина при своєму зростанні досягла зіткнення з черевною стінкою і відсунула в сторони газомісткі органи, то при перкусії виходить у центрі зона притупленого звуку, оточена барабаним, характер якого і спосіб поширення залежать від величини і напрямку

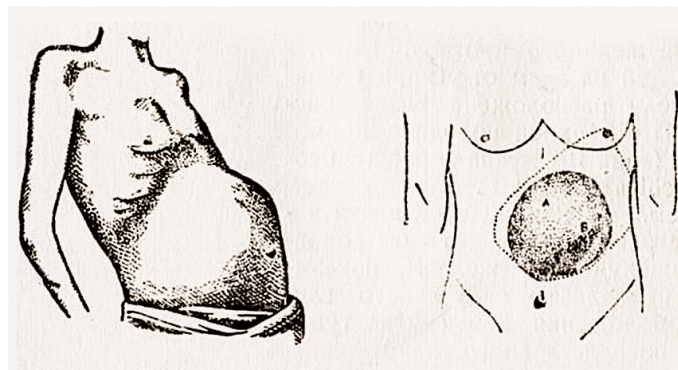


Рис. 2. Живіт при кисті підшлункової залози (А), зона випинання й тупості (В).

зростання пухлини. Особливо характерно і більш чи менш закономірно розподіляються перкуторні зони при передпанкреатичних гематомах, емпіємах або кістах. Ці пухлини при своєму зростанні найчастіше розсувають шлунок та поперечну ободову кишку і врастають між ними. Тоді над пупком виходить при перкусії овальна зона тупого звуку, обмеженого зверху в надчеревній ділянці гучним тимпанітом шлунка і знизу нижчим тимпанітом ободової кишки. Коли пухлина має схильність рости головним чином донизу, і тільки тоді, коли вона досягне вже значної величини і наблизиться при своєму зростанні до передньої черевної стінки, шлунок і *colon transversum* разом відсуваються, і пухлина виявляється прикритою тонкими кишками. У цих випадках тупість розташована в ділянці пупка, навколо неї виявляється зона притупленого звуку, а вище між пупком і мечоподібним відростком виходить при перкусії виражений тимпаніт (рис. 3а).

У поодиноких випадках зона тупого або притупленого звуку виявляється праворуч, стикаючись з печінкою та імітуючи розтягнений жовчний міхур. Це буває головним чином у тих випадках, коли процес починається в ділянці головки залози (Озлер Карно, Війар, Карте, Мартинов, Мейо-Робсон, Фофанов, Писемський, Лазарус, Гулеке та ін.). Нарешті, у тих випадках, коли пухлина, зазвичай кіста, досягає таких розмірів, що займає вже майже всю черевну порожнину, вона дає велику зону тупого звуку, і тільки в надчеревній ділянці і у фланкових відділах виходить тимпанічний звук. У цих випадках посередині пухлини нерідко відмічається смуга притуплено-тимпанічного звуку, що перерізує тупість упоперек або

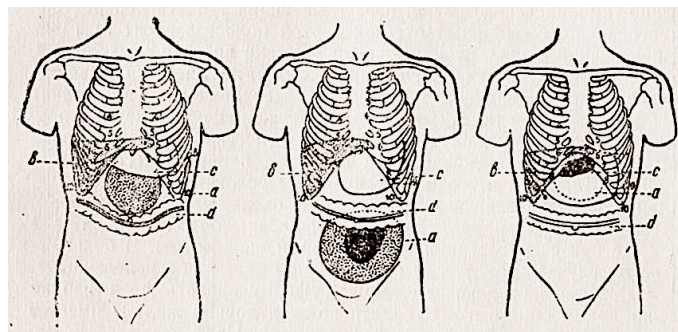


Рис. 3а. Зони тупості при кістах підшлункової залози залежно від положення кісти та величини.

А — кіста; В — печінка; С — шлунок; D — *colon transversum*.

діагонально; барабанний відтінок у цій смузі залежить від газів у поперечній кишці, розташованій усе-таки поперед пухлини.

Більш важливі для діагностики результати дає обмацування. Звичайно, при пальпації ураженої підшлункової залози, так само, як і при постукуванні, ми отримуємо цінні дані переважно у тих випадках, коли патологічний процес викликав значне збільшення об'єму органа та зміну його консистенції. Тільки за особливо сприятливих умов для пальпації, а саме при значному схудненні та дуже м'якому черевному пресі, можна промацати залозу при невеликій пухлині в ній або при її ущільненні (індуративний панкреатит). У більшості випадків результати обмацування бувають невизначеними, і ми, закінчивши пальпацію, можемо формулювати свої спостереження таким чином: «У ділянці підшлункової залози є якась щільність, якась резистенція». Слід зазначити, що пухлини, що розвиваються в голівці та хвості залози, пальпуються краще, ніж пухлини тіла. Однак у цих випадках рельєфно виступає ознака, що є загальною для всіх пухлин, безпосередньо розташованих попереду і над аортою, — це передатна пульсація аорти. Разом з тим при обмацуванні виявляється й інша характерна ознака такого роду пухлин — це біль, що іррадіює в спину, в надчеревну ділянку, в плечі або вліво — в ділянку селезінки, ниркову ділянку або в ліву реберну дугу (Катч).

Деякі автори знаходили певні больові пункти, що залежать від подразнення вузлів і стовбура симпатичного нерва, і вважали ці точки характерними для підшлункової залози, подібно до того, як це спостерігається при апендициті, з чим, однак, не можна цілком погодитися. Зазвичай при захворюваннях підшлункової залози біль відчувається не в якійсь певній точці, а в цілій ділянці, причому найбільша чутливість не завжди збігається з пунктами, зазначеними цими клініцистами.

Пальпацію зміненої панкреатичної залози також слід проводити натщесерце, при порожніх шлунку та кишечнику. Для цього краще промити хворому шлунок напередодні ввечері, потім дати проносне та вранці за годину до дослідження поставити клізму. Обмацування проводиться у стоячому і головним чином лежачому положенні хворого за вищевказаними правилами. Якщо немає запальних явищ навколо залози, що збільшують опір черевного преса і заважають глибокій пальпації через підвищену чутливість, то іноді вдається промацати вражаюче невеликі пухлини (завбільшки з маленьку сливу). Наявність запальних явищ унеможливує промацування і більш значних пухлин (величиною з апельсин, з куряче яйце) у фланкових ділянках, і балотування їх при бімануальному дослідженні, на що звертають увагу Гартман і Вайар, слід визнати принаймні явищем винятковим. Але, промацавши пухлину і знайшовши її в зоні нормального розташування панкреатичної залози, не можна робити висновку, що знайдена пухлина саме їй належить. Для цього необхідно встановити її відношення до навколишніх органів, головним чином до печінки, шлунка, colon transversum і селезінки, і тільки в тому випадку, якщо знаходимо їх

незміненими, але такими, що змінили своє положення відповідно до зростання і розташування знайденої пухлини (на це ми вказували, коли говорили про перкусію), можна робити припущення про пухлину панкреатичної залози. Та й то, треба зізнатися, з дуже великою обережністю, тому що пухлини, що виходять із лімфатичних залоз, гесп. заочеревинної клітковини та ін., можуть характеризуватись тими ж ознаками, що притаманні панкреатичній залозі, і в цьому випадку рентгенологічне дослідження також приносить мало даних для розпізнавання природи та локалізації «тумору». Рентгенологічний діагноз захворювань підшлункової залози базується на тих змінах, зсувах та розладах функцій, які це захворювання спричиняє (вплив його на шлунок, дванадцятипалу кишку та colon transversum) (рис. 36).

Гредель, який багато працював над цим питанням, вважає, що у цьому відношенні велике значення мають: 1) зменшення високолежачої тіні шлунка; 2) випинання малої кривизни шлунка; 3) відсутність дефектів наповнення, властивих пухлинам шлунка; 4) явища звуження дванадцятипалої кишки з розширенням Фатерова сосочка і розлад нормальної функції дванадцятипалої кишки; нарешті 5) зміщення та здавлювання поперечної ободової кишки. Взагалі треба сказати, що тільки камені підшлункової залози, що містять достатню кількість солей вапна, розпізнаються безпосередньо; при всіх інших процесах доводиться і при рентгенологічному дослідженні доходити висновку за непрямими ознаками. Лише останнім часом запропонований метод рентгенографічного дослідження безпосередньо самої підшлункової залози при роздуті повітрям шлунку та різних ходах променів, що дає можливість бачити підшлункову залозу як у нормальному, так і у патологічному стані; тінь підшлункової залози при цьому видна як прилегла до тіні відповідного відділу хребта на тлі газу в шлунку. Можливо, щодо діагностики надасть деяку

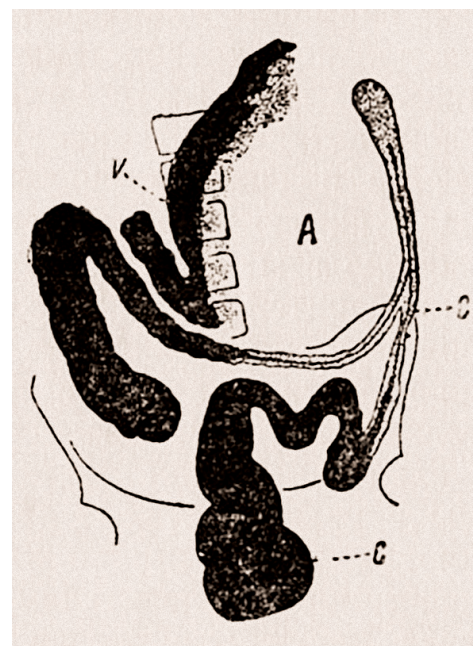


Рис. 36. Розташована ліворуч від хребта кіста підшлункової залози (A). Одночасне наповнення шлунка (V) та colі (C)

користь наповнення очередини газами, але про це поки що рано говорити.

Отже, резюмуючи все вищесказане, слід дійти висновку, що діагностика захворювань підшлункової залози, базуючись на фізичному дослідженні, є найтяжчою з усіх методів розпізнавання захворювання органів, розташованих у черевній порожнині. Методи дослідження найчастіше дають плутані та невизначені результати. Природно, що в останні 30 років вся увага клініцистів була спрямована на розширення функціональної діагностики цього органа, і у цьому відношенні, треба сказати, досягнуто чимало результатів. Однак, завдяки складності ролі підшлункової залози в організмі, різноманітним впливам інших залоз на функцію підшлункової

залози, які часом абсолютно неможливо врахувати, завдяки складності випробування залози і компенсації функції захворілої залози іншими травними залозами, навіть кропітке вивчення змін функцій панкреасу нерідко дає невизначені результати, покладатися на які потрібно з великою обережністю та обачністю (Биліна, Михайлов, Руткевич, Стражеско, Орловський, Фельдман, Симон, Катч, Губергріц та ін.). І в даний час ми з упевненістю встановлюємо діагноз захворювання залози тільки іноді, коли є класичні ознаки його, як-от: наявність пухлику з характерним розташуванням, симптом тиску (жовтяниця, розтягнутий жовчний міхур — симптом Курвуазьє) і різке порушення в хімізмі травлення та засвоєння харчових речовин.

УДК 616.37-073.75

doi: 10.33149/vkr.2023.02.09

UA Дослідження підшлункової залози

М. Д. Стражеско

Київський державний медичний інститут ім. О. О. Богомольця

Глава XII із: Стражеско М. Д. Основи фізичної діагностики захворювань черевної порожнини. Посібник для лікарів та студентів. Видання третє. Київ: Державне медичне видавництво УРСР, 1948. С. 162–168.

EN Pancreas examination

N. D. Strazhesko

Kyiv State Medical Institute n. a. O. O. Bogomolets

Part XII in: Strazhesko N. D. Fundamentals of physical diagnosis of diseases of the abdominal cavity. Handbook for doctors and students. Third edition. Kyiv: State Medical Publishing House of the Ukrainian SSR, 1948. P. 162–168.

Ще раз до питання про ендолімфатичну терапію

О. В. Кайряк¹, Н. Б. Губергіц²

¹Донецький національний медичний університет, Україна

²Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: ендолімфатична хіміотерапія, історія, методика, перспективи, ефективність

Вступ

Ендолімфатична, або лімфотропна, хіміотерапія має більше ніж піввікову історію застосування у клінічній практиці. Дані, отримані в різних онкологічних установах, демонструють кращі безпосередні та віддалені результати при застосуванні ендолімфатичної хіміотерапії порівняно з внутрішньовенним шляхом введення, характеризуючись меншою токсичністю.

Історія

Поштовхом до розробки методів ендолімфатичного введення препаратів стала рентгенологічна лімфографія. Використовувалися рентгеноконтрастні колоїдні речовини (коларгол, лімфолан, діодраст), що дозволили візуалізувати лімфатичні судини. Роботи у цьому напрямі датуються першою половиною ХХ століття [13].

Першим етапом у розвитку ендолімфатичної терапії була лімфотропна терапія. Лімфотропна терапія здійснюється шляхом створення підшкірного депо контрастної речовини або введення препарату безпосередньо в лімфатичний вузол. Наступним етапом стало введення препарату в русло лімфатичної системи шляхом одноразової пункції периферичної лімфатичної судини. Проведення тривалої ендолімфатичної інфузії стало можливим після втілення у життя ідеї Григорія Васильовича Бондаря. Було розроблено інструмент, що нагадує очний пінцет з гостро заточеними браншами, яким у зведеному положенні бранш пунктувалася лімфатична судина. Якщо бранші розвести, то через просвіт, утворений їх внутрішніми поверхнями, катетер вводиться в просвіт лімфатичної судини.

Лімфатична система

Лімфатична система у тканинах представлена мережами лімфатичних капілярів, що нагадують коріння рослин. Капіляри лімфатичної системи пронизують усі органи, за винятком головного та спинного мозку, паренхіми селезінки, епітеліального покриву шкіри та слизових оболонок, плаценти, хрящів, склери очного яблука, кришталика. Лімфатичні капіляри відсутні всередині часточок печінки, острівців Лангерганса підшлункової залози, мальпігієвих тілець ниркової паренхіми. Ці структури лише оповиті мережами лімфатичних капілярів [5].

Початкові ділянки капілярів являють собою пальцеподібні, замкнені з дистального кінця випинання і лакуни. На відміну від кровоносних лімфатичні капіляри не мають базальної мембрани, навколо судин немає також клітин Руже. Ендотеліальна стінка суцільна, замкнена, у вигляді синцитію. Ядра ендотелію змінюють своє положення у клітині та здатні до міотичного поділу. Клітини ендотелію мають виражену схильність до фагоцитозу, здійснення якого забезпечує основну, дезінтоксикаційну функцію лімфатичної системи. Ендотелій лімфатичних капілярів невіддільний від оточуючої сполучної тканини. Сполучнотканинні волокна, розтягуючись, перешкоджають спаданню лімфатичних капілярів. Зворотному плину лімфи перешкоджає система клапанів лімфатичних судин. Площина розподілу мережі лімфатичних капілярів визначається переважним напрямом, орієнтацією сполучнотканинних пучків. М'язи, залози та інші паренхіматозні органи пронизані тривимірними мережами лімфатичних капілярів [5].

Методика катетеризації лімфатичних судин

Катетеризація лімфатичних судин проводиться в умовах чистої операційної. Набір інструментів та комплектуючих для катетеризації містить майданчик, розширювач, кліпсу, катетер з мандреном, шовний та перев'язувальний матеріал.

Майданчик призначений для фіксації лімфатичної судини під час катетеризації. Це пластина з нержавіючої сталі розміром 10×100×2 мм, по центру якої проходить жолобок 0,5 мм глибиною. На одній із сторін майданчика перпендикулярно до його осі є 4 прорізи 1,5 мм, що починаються з 5 мм від його дистальної частини і розташовані з інтервалом 5 мм. Через прорізи лімфатична судина, що підлягає катетеризації, заводиться на майданчик і поміщається у жолобок. Медіальний та латеральний кути на проксимальній та дистальній частині майданчика закруглені. На проксимальній частині майданчика через штифт до нього заклепана пластина 10×500×2 мм, що обертається в межах 180° та призначена для зручності фіксації майданчика рукою. По нижньому краю майданчика в нього вмонтовано 3–4 магніти розміром 3×5 мм, що забезпечують фіксацію на майданчику розширювача для катетеризації.

Діаметр поверхневих лімфатичних судин на стегні не перевищує діаметра кінського волоса, тому для успішної катетеризації судину необхідно «роздмухати». Збільшення діаметра судини досягається накладенням кліпси до моменту взяття судини на майданчик вище від місця передбачуваної катетеризації. Кліпса повинна бути зроблена з легкого сплаву металів, щоб не тягнути на дно рани судину, яка катетеризується. Сталеві кліпси відтягують лімфатичну судину вниз, ускладнюючи катетеризацію. З цією ж метою нижче від розрізу на 12–15 см вводиться до 15 мл новокаїну з фізіологічним розчином або розчину альбуміну з подальшим проведенням легкого масажу. Під час проведення цієї процедури діаметр лімфатичної судини збільшується у кілька разів.

Найбільш поширеним є метод катетеризації лімфатичних судин стегна. Усередині від медіального краю кравецького м'яза в підшкірно-жировій клітковині розташовується мережа поверхневих лімфатичних судин, які досягають нижніх поверхневих пахвинних лімфатичних вузлів. Глибокі лімфатичні судини стегна знаходяться поруч із стеговою веною. Застосування поздовжнього чи поздовжньо-косого розрізу шкіри є переважачим. Перевагами цього доступу є можливість багаторазової катетеризації лімфатичних судин при проведенні хіміотерапії, більш швидке загоєння рани у зв'язку з розсіченням шкіри вздовж, а не поперек волокон. У разі планування кількох курсів хіміотерапії доцільно виконувати розрізи знизу вгору, тим самим зберігаючи можливість подальших оперативних втручань. У разі вираженої мережі лімфатичних судин проводилося до 12 курсів хіміотерапії на правому та лівому стегні.

Ефективність ендолімфатичної хіміотерапії

При порівнянні ендолімфатичного та внутрішньовенного методів введення хіміопрепаратів групи платини у поєднанні з фторурацилом або метотрексатом 289 хворим на рак яєчників T3N0-1 M0-1, переважну більшість у яких становила серозна аденокарцинома ($85,62 \pm 2,77$ і $84,93 \pm 3,17$), при ендолімфатичному методі зареєстрована вірогідно більша частота повних та часткових регресій ($59,63 \pm 3,87\%$), ніж при внутрішньовенному введенні ($32,03 \pm 4,14\%$) [1]. Застосування ендолімфатичної хіміотерапії фторурацилом $700\text{--}800\text{ мг/м}^2$ щодня протягом 5 днів у поєднанні з внутрішньовенним введенням доксорубіцину 40 мг/м^2 при лікуванні хворих на поширений неоперабельний рак шлунка ($n=33$) дозволило збільшити загальну ефективність до $39,4 \pm 8,5\%$ порівняно з особами ($n=32$), які отримували ті самі препарати внутрішньовенно ($12,5 \pm 5,84\%$). Медіана виживання (35 і 19 тижнів) та середня тривалість життя ($41,3 \pm 4,4$ та $23,8 \pm 3,4$ тижня) також вірогідно відрізнялися в порівнюваних групах [6]. Поєднання неoad'ювантної ендолімфатичної хіміотерапії (ЦМФ — циклофосфамід, метотрексат, 5-фторурацил) і променевої терапії за радикальною програмою у хворих на місцевопоширений рак молочної залози дозволило отримати безпосередній ефект у 72,1% при трирічній виживаності 51,5% і п'ятирічній виживаності 31,9% [1]. Неoad'ювантна ендолімфатична терапія у поєднанні з дистанційною променевою терапією за

розщепленою програмою дозволила у 30,5% хворих на рак прямої кишки отримати повну клінічну регресію пухлини, а у 67,8% пацієнтів — часткову регресію та стабілізацію процесу [4]. Ці дані є наочною демонстрацією переваг комбінованого лікування пацієнтів з пухлинною хворобою.

Чому при ендолімфатичному введенні частіше реєструється ефект?

Механізм ефекту при ендолімфатичному методі введення лікарських засобів залишається багато в чому загадковим. Цій проблемі присвячені поодинокі роботи. У 1988 р. на засіданні московського товариства терапевтів доповідався фрагмент дисертаційної роботи під керівництвом А. Г. Чучаліна. Прозвучало припущення щодо можливості перенесення кортикостероїдів лімфоцитами. Надалі увагу привернула стаття Ю. Н. Бордюшкова зі співавт., опублікована в 1994 р. [3]. Авторами показано, що при введенні в с. *chili* міченого радіоізотопом фторурацилу максимальне накопичення препарату спостерігалось в лімфатичних вузлах, пещерних бляшках та солітарних фолікулах кишечника, вилочковій залозі. Крім структур лімфоїдної системи, мітка накопичувалася в епіфізі. Найбільш вражаючим був експеримент, коли лімфоцити інкубувалися з фторурацилом *in vitro*, а потім ендолімфатично вводилися тварині з перевитою пухлиною. При цьому відзначалися максимальні індекси накопичення мітки в пухлині, які вірогідно відрізнялися від концентрації при внутрішньовенному шляху введення препарату [7].

Маючи лише спектрофотометричний метод визначення фторурацилу на базі Інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л. М. Литвиненка НАН України, ми вирішили подивитися, чи існує залежність між здатністю лімфоцитів до засвоєння фторурацилу, перенесення його в тканину-мішень та клінічними параметрами. До початку хіміотерапії у хворих на рак шлунка забиралася кров із ліктьової вени, виділялися лімфоцити, поміщалися в пробірки (три дублі на кожне дослідження) в ідентичній концентрації, інкубувалися з фторурацилом. До контрольних пробірок замість лімфоцитів додавався фізіологічний розчин. Після закінчення інкубації центрифугування проводилося протягом години при 800 g. Супернатант обережно відбирався до чистих пробірок. Концентрація фторурацилу, не поглиненого лімфоцитами, визначалася спектрофотометрично. За різницею фторурацилу між контрольними та дослідними зразками розраховувалася кількість препарату, поглиненого лімфоцитами конкретного пацієнта. Відзначено прямо пропорційну залежність між здатністю лімфоцитів до поглинання препарату та безпосереднім клінічним ефектом (повна або часткова регресія, стабілізація, прогресування) [2].

Надалі при порівнянні кількості поглиненого фторурацилу та середньостатистичного лімфоїдного пулу нуклеїнових кислот на одну клітину було виявлено дисонанс — кількість фторурацилу перевищувала розрахункову кількість тимідинових та уридинових нуклеозидів. Було розпочато пошук структур, що відокремлюються центрифугуванням разом із клітинною фракцією у нашому експерименті [8].

При пошуку параметрів ефективності хіміотерапії було показано, що у випадках реєстрації безпосереднього клінічного ефекту у хворих на злоякісні пухлини спостерігається більш високий рівень як спонтанного, так і індукованого хіміопрепаратами апоптозу в лімфоцитах периферичної крові [11]. Нагадаємо, що апоптоз є тим варіантом загибелі клітини, при якому інформація ДНК та РНК безслідно не зникає. *In vivo* апоптотичні тільця фагоцитуються сусідніми клітинами та професійними фагоцитами. Можна припустити, що ці клітини використовують білковий і нуклеїновий матеріал для власних будівельних або ремонтних робіт в умовах стресу. Тому термін «апоптоз» має синонім «альтруїстична клітинна загибель» [9]. Апоптотичні тільця є досить великими позаклітинними везикулами, що добре візуалізуються у світловому мікроскопі, осаджуються при центрифугуванні протягом години при 800 g [10].

Наступним етапом став доказ здатності апоптотичних тілець накопичувати хіміопрепарат і передавати його пухлинним клітинам. З цією метою як хіміопрепарат був обраний мітоксантрон, що належить до групи інтеркаляторів і має синій колір. Спочатку серія дослідів була проведена з доксорубіцином, але світлові аберації мікроскопа в червоно-жовтогарячій частині спектра зливалися з апоптотичними тільцями, забарвленими доксорубіцином.

Із асцитичної рідини хворого під візуальним контролем (мікроскопування) осаджувалися клітини, а в супернатант, позбавлений клітинної складової, але у зависі якого збереглися апоптотичні тільця, додавався мітоксантрон. Після інкубації апоптотичні тільця осаджувалися центрифугуванням і додавалися до клітин, отриманих з асцитичної рідини того ж хворого. Суміш ресуспендувалась у живильному

середовищі 199 і інкубувалась у термостаті протягом 12 годин. Далі клітини осаджувалися центрифугуванням, переносилися на предметні скельця, фіксувалися і забарвлювалися за Романовським — Гімзою. При мікроскопуванні були зареєстровані включення синього кольору в пухлинних клітинах асцитичної рідини [12]. Про здатність апоптотичних тілець переносити мітоксантрон свідчить і наступний експеримент. У три центрифужні пробірки додано однакову кількість мітоксантрону. У першу і другу пробірки внесено 2 мл плазми крові онкохворого, що не містить лейкоцити. До третьої пробірки замість плазми крові внесено 2 мл 0,9% фізіологічного розчину. Усі пробірки інкубувалися протягом 120 хвилин при 37 °С. Одну пробірку з плазмою крові центрифугували протягом 60 хвилин при 800 g. Концентрацію мітоксантрону визначали спектрофотометрично у відцентрифугованій пробірці та контрольній, що містила замість плазми крові фізіологічний розчин.

Перспективи подальших досліджень

З часів Пауля Ерліха перед онкологами поставлено завдання створення ефективного протипухлинного препарату, що не має токсичності щодо нормальних клітин хворого. Завдання не виконане до сьогодні. Головна складність, що заважає його виконанню, у тому, що до розвитку пухлини залучені нормальні клітини макроорганізму. Отримано докази участі у пухлинному прогресуванні тромбоцитів, макрофагів, нейтрофілів, лімфоцитів. Без системи кровотворення організм ссавця жити не може. Лікуванню від раку перешкоджає дозозалежна токсичність хіміопрепаратів. Тому ендолімфатичний шлях введення цитостатиків, який демонструє меншу токсичність порівняно з внутрішньовенним, має право на існування.

Література:

1. Бондарь В. Г., Лисовская Н. Ю., Никитина О. А., Кайряк О. В., Аль-Баргути А. А., Лифарь Ю. Ю. Альтернатива таксансодержащей химиотерапии в лечении распространенного первичного и рецидивного рака яичников. *Neoplasms*. 2014. № 1 (13). С. 54–61.
2. Бондарь Г. В., Кайряк О. В., Лисовская Н. Ю., Каниболоцкий А. Л. Определение индивидуальной чувствительности к 5-фторурацилу у больных злокачественными опухолями различных локализаций. *Антибиотики и химиотерапия*. 1999. Т. 44, № 2. С. 25–28.
3. Бордюшков Ю. Н., Златник Е. Ю., Кирсанова Л. Д. Распределение противоопухолевых препаратов в органах крыс с саркомой 45 при эндолімфатическом введении. *Экспериментальная онкология*. 1994. Т. 16, № 4–6. С. 415–418.
4. Борота А. В., Лисовская Н. Ю., Кайряк О. В., Шевченко В. В., Комендант В. В., Гандера В. Ф., Кожухарь Е. В., Исигов А. П., Лифарь П. В., Аль-Баргути А. А. Эндолімфатическая лекарственная терапия солидных опухолей различных локализаций: обзор литературы и собственные данные. *Новоутворення*. 2007. № 1. С. 54–59.
5. Жданов Д. А. Общая анатомия и физиология лимфатической системы. Ленинград, 1952.
6. Забудкин А. Ф., Попович Ю. А. Оценка эффективности и токсичности 5-фторурацила при различных способах введения больным с распространенным раком желудка. *Архив клин. и эксперим. медицины*. 2000, Т. 9, № 4. С. 483–486.
7. Кайряк О. В. Прогнозирование эффективности, опосредованной иммунокомпетентными клетками лимфотропной химиотерапии у больных злокачественными опухолями. *Матеріали науково-практичної конференції «Імунотерапія при лікуванні злоякісних новоутворень»*. Киев, 1998. С. 49–52.
8. Кайряк О. В. Содержание нуклеиновых кислот в лейкоцитах периферической крови и сыворотке у больных солидными опухолями при проведении эндолімфатической химиотерапии. *Архив клин. и эксперим. медицины*. 2000. Т. 9, № 4. С. 504–507.
9. Кайряк О. В., Дорошкевич В. С. Нуклеиновые кислоты в плазме и сыворотке больных на рак жіночої репродуктивной системы. *Здоровье женщины*. 2005. № 2 (22), Ч. 2. С. 16–18.
10. Кайряк О. В., Коростылева Т. В. Прогноз эффективности химиотерапии у больных злокачественными опухолями путем детекции апоптоза в лимфоцитах периферической крови. *Международ. симпозиум*

«Молекулярные механизмы генетических процессов и биотехнология». Москва, 18–21 ноября; Минск, 22–24 ноября 2001 г.

11. Кайряк О. В., Семикоз Н. Г., Лисовская Н. Ю. Частота спонтанного апоптоза в лимфоцитах периферической крови опухоленосителей как критерий прогнозирования эффективности специального лечения. *Цитология и генетика*. 1999. Т. 33, № 2. С. 23–26.
12. Кайряк О. В., Семикоз Н. Г., Лисовская Н. Ю., Лифарь П. В., Савицкая В. В., Фефелов А. И.

УДК 616.423+616.428]-089.819.1

doi: 10.33149/vkr.2023.02.10

UA Ще раз до питання про ендолімфатичну терапію

О. В. Кайряк¹, Н. Б. Губергриц²

¹Донецький національний медичний університет, Україна

²Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: ендолімфатична хіміотерапія, історія, методика, перспективи, ефективність

Першим етапом у розвитку ендолімфатичної терапії була лімфотропна терапія. Лімфотропна терапія здійснюється шляхом створення підшкірного депо контрастної речовини або введення препарату безпосередньо у лімфовузол. Наступним етапом стало введення препарату в русло лімфосистеми шляхом одноразової пункції периферичної лімфатичної судини. Проведення тривалої ендолімфатичної інфузії стало можливим після втілення в життя ідеї Г. В. Бондаря, який розробив спеціальний інструмент.

Катетеризація лімфатичних судин проводиться в умовах чистої операційної. Найбільш поширеним є метод катетеризації лімфатичних судин стегна. Всередині від медіального краю кравецького м'яза в підшкірно-жировій клітковині розташовується мережа поверхневих лімфатичних судин, які досягають нижніх поверхневих пахвинних лімфовузлів. Глибокі лімфатичні судини стегна знаходяться поруч із стеговою веною. Застосування поздовжнього чи поздовжньо-косого розрізу шкіри є переважним. Перевагами даного доступу є можливість багаторазової катетеризації лімфосудин при проведенні хіміотерапії, швидше загоєння рани у зв'язку з розсіченням шкіри вздовж, а не поперек волокон.

При порівнянні ендолімфатичного та внутрішньовенного методів введення хіміопрепаратів групи платини у поєднанні з фторурацилом або метотрексатом 289 хворим на рак яєчників Т3N0-1 M0-1, переважно більшість у яких становила серозна аденокарцинома ($85,62 \pm 2,77$ і $84,93 \pm 3,17$), при ендолімфатичному методі зареєстрована вірогідно більша частота повних та часткових регресій ($59,63 \pm 3,87\%$), ніж при внутрішньовенному введенні ($32,03 \pm 4,14\%$).

Застосування ендолімфатичної хіміотерапії фторурацилом $700\text{--}800$ мг/м² щодня протягом 5 днів у поєднанні з внутрішньовенним введенням доксорубіцину 40 мг/м² при лікуванні хворих на поширений неоперабельний рак шлунка ($n=33$) дозволило збільши-

Апоптотические тельца как переносчики химиопрепаратов в опухолевую ткань. *Новоутворення*. 2007. № 2. С. 129–135.

13. Привес М. Г. Рентгенография лимфатической системы. Ленинград, 1948.
14. Хилько Д. А. Неoadьювантная эндолімфатическая полихимиотерапия в комплексном лечении местнораспространенного рака молочной железы. *Новоутворення*. 2007. № 1. С. 109–112.

ти загальну ефективність до $39,4 \pm 8,5\%$ порівняно з особами ($n=32$), які отримували ті ж препарати внутрішньовенно ($12,5 \pm 5,84\%$). Медіана виживання (35 і 19 тижнів) і середня тривалість життя ($41,3 \pm 4,4$ і $23,8 \pm 3,4$ тижня) також вірогідно відрізнялися у порівнюваних групах.

Ендолімфатичний шлях введення цитостатиків, що демонструє меншу токсичність у порівнянні з внутрішньовенним, має право на існування та подальшу розробку вдосконалених методів проведення.

EN Revisiting the question of endolymphatic therapy

О. В. Kajryak¹, N. B. Gubergrits²

¹Donetsk National Medical University, Ukraine

²“Into Sana” Multifield Clinic, Odessa, Ukraine

Key words: endolymphatic chemotherapy, history, technique, prospects, efficacy

Lymphotropic therapy was the first step in the development of endolymphatic therapy. Lymphotropic therapy was carried out by creating a subcutaneous depot of a contrast agent or injecting the drug directly into the lymph node. The next step was the introduction of the drug into the lymphatic system by a single puncture of the peripheral lymphatic vessel. After G. V. Bondar put his idea into action by making a special tool, it became possible to do long-term endolymphatic infusion.

Lymphatic catheterization is performed in a clean operating room. Catheterization of the thigh lymphatic vessels is the most common technique. A network of superficial lymphatic vessels extends from the medial edge of the sartorius muscle into the subcutaneous fat, reaching the lower superficial inguinal lymph nodes. The deep lymphatic vessels of the thigh are adjacent to the femoral vein. The use of a longitudinal or longitudinal-oblique skin incision is preferable. The benefits of this access are that lymphatic vessels can be catheterized more than once during chemotherapy and wounds heal faster because the skin is cut along the fibers instead of across them.

When comparing endolymphatic and intravenous methods of administration of platinum group chemotherapy drugs in combination with fluorouracil or methotrexate in 289 patients with T3N0-1 M0-1 ovarian cancer, the vast majority of whom had serous adenocarcinomas (85.62 ± 2.77 and 84.93 ± 3.17), a significantly higher frequency of complete and partial regressions was regis-

tered ($59.63 \pm 3.87\%$) with the endolymphatic technique than with intravenous administration ($32.03 \pm 4.14\%$). Endolymphatic chemotherapy with fluorouracil $700-800 \text{ mg/m}^2$ daily for 5 days in combination with intravenous administration of doxorubicin 40 mg/m^2 in the treatment of patients with advanced, inoperable gastric cancer ($n=33$) increased overall efficacy to $39.4\% \pm 8.5\%$ when compared to patients ($n=32$) who received the

same drugs intravenously ($12.5\% \pm 5.84\%$). The compared groups had significantly different median survival (35 and 19 weeks) and life expectancy (41.3 ± 4.4 and 23.8 ± 3.4 weeks).

The endolymphatic administration of cytostatics, which demonstrates less toxicity compared to the intravenous one, has the right to exist and the potential to further develop improved techniques of administration.

З ювілеєм!



Христич Тамара Миколаївна

**Доктор медичних наук, професор,
лауреат премії «Золота пантера» Українського Клубу панкреатологів**

Тамара Миколаївна Христич народилася 22 квітня 1943 року в м. Шуро-Абад Кулябського району Таджикиської РСР у сім'ї військовослужбовця, її дитинство пройшло в переїздах: то у Молдову, то у Туркменістан, то у Таджикистан, то в Україну, навчаючись у різних школах. У 1954 році сім'я поселилася у м. Чернівці, де закінчивши 7 класів у 1957 році Тамара Миколаївна вступила до Чернівецького медичного училища на фельдшерське відділення. На її рішення вплинула атмосфера тих років, коли державі були вкрай необхідні спеціалісти середньої ланки, а також бесіди з бабусею, яка була фельдшером і ділилася спогадами про свою трудову діяльність у Киргизії та про радість служіння людям.

По закінченні навчання в 1960 році почала свою трудову діяльність у с. Банилів Вашківцького району з фельдшерсько-акушерської амбулаторії. Потім працювала у Вижицькій центральній районній лікарні старшою медсестрою дитячого відділення, звідки у 1964 році вступила до Чернівецького медичного інституту, який був заснований на базі Київського другого медичного інституту в 1944 році. Інститут був переведений із Середньої Азії із збереженням складом високоспеціалізованих науково-педагогічних і лікарських кадрів, який був знаний і за межами Радянського Союзу.

Всі 6 років майбутній доктор медичних наук вчилася, приділяючи увагу не тільки наукам, здобуваючи кваліфікаційні навички, але й сім'ї, вихованню дитини. З третього курсу почала займатися науково-дослідною роботою, отримавши свою першу нагороду на Всеукраїнській конференції студентів та молодих вчених у м. Одесі. Неодноразово здобувала призові місця у всесоюзних і всеукраїнських конкурсах студентських наукових робіт із гастроентерології.

Завершивши навчання у Чернівецькому медичному інституті почала працювати у Чернівецькій обласній клінічній лікарні у гастроентерологічному відділенні, де пропрацювала до 1974 року, водночас виконуючи науково-дослідну дисертаційну роботу, будучи пошукувачем.

Із вересня 1974 року по 2014 рік працювала у Буковинському державному медичному університеті, спочатку на

кафедрі пропедевтики внутрішніх хвороб, потім впродовж 19 років на кафедрі факультетської терапії, 5 років на кафедрі госпітальної терапії з курсом клінічної фармакотерапії та професійних хвороб, 10 років займалася питаннями підготовки та удосконалення первинної ланки на кафедрі сімейної медицини і останній період працювала на кафедрі фтизіатрії та пульмонології, а з 2015 року до 2019 року очолювала кафедру фізичної реабілітації та медико-біологічних основ фізичного виховання Кам'янець-Подільського національного університету імені Івана Огієнка, запроваджуючи високі стандарти реабілітаційної діяльності, загальноукраїнського інформаційного середовища, партнерства та співпраці з владою, національними та міжнародними організаціями.

В умовах реформування охорони здоров'я України у зв'язку з нагальною потребою кадрів первинної ланки у 2001 році була організована кафедра сімейної медицини на базі післядипломної освіти БДМУ, куди набирались одні з найбільш кваліфікованих та досвідчених спеціалістів. І, на той час, Тамара Миколаївна, маючи за плечима безцінний досвід лікувально-профілактичної, педагогічної та наукової роботи, була запрошена викладати курс. Стоячи біля витоків формування сімейної медицини на Буковині, практично «з нуля», розбудовуючи матеріально-технічну базу, вона разом із колективом кафедри активно розробляла та впроваджувала в клініці нові методи діагностики та лікування профільних хворих терапевтичного напрямку, активно співпрацювала з колегами з України та інших держав. У цей час започатковується співпраця з Європейським товариством гастроентерологів (European Gastroenterology Society), Всеукраїнським Клубом панкреатологів, товариством гастроентерологів, терапевтів України. Свої кращі риси, набуті життєвим досвідом, Тамара Миколаївна постійно проявляла по відношенню до лікарів-слухачів, колег та пацієнтів: гуманність, працездатність, любов до праці, яка поєднується з високою вимогливістю як до себе, так і оточуючих, високі моральні якості, доброзичливість, ввічливість та бажання завжди прийти на допомогу.

Професор Т. М. Христич — досвідчений педагог. Тисячі колишніх студентів і лікарів із вдячністю згадують лекції та практичні заняття, адже не знати предмет після її лекцій було просто неможливо, а не знати тему біля ліжка хворого — неприпустимо.

Сьогодні вона активно продовжує працювати і щоденно проводить заняття навіть із найвибагливішою аудиторією, формує статус і сприяє розвитку професіоналів галузі охорони здоров'я — фізичних терапевтів, ерготерапевтів для надання допомоги відповідного рівня, обсягу і якості особам, які її потребують.

Науковий шлях, який почався зі студентських років, завершився у 1974 році успішним захистом кандидатської дисертації на тему «Зовнішньосекреторна функція підшлункової залози при виразковій хворобі в залежності від періоду захворювання та лікування». Особливістю роботи було дослідження функції підшлункової залози за допомогою секретину, холецистокініну (світових стандартів фізіологічної стимуляції залози), що було проведено вперше в Україні. Крім того, вперше було рекомендовано можливість призначення секретину у комплексному лікуванні хворих на виразкову хворобу при зниженні зовнішньосекреторної функції підшлункової залози. Робота не набула би такого значення, якщо б не була частиною науково-дослідної роботи відділу печінки та підшлункової залози (яким на той час керував професор Ю. І. Рафес) Дніпропетровського науково-дослідного інституту гастроентерології. Крім того, вперше були розроблені медичні рекомендації про використання препарату Алмагель (розроблені за завданням Академії медичних наук Болгарії) та вітаміну U (який проходив апробацію за завданням Академії медичних наук СРСР).

Працюючи асистентом кафедри факультетської терапії, Тамара Миколаївна продовжувала наукові дослідження, що знайшло відображення у докторській дисертації на тему «Клініко-патогенетичне обґрунтування реабілітаційно-етапного лікування хронічного панкреатиту», захищеної в 1996 році. Консультантом роботи була видатний на той час гастроентеролог професор О. І. Самсон. У роботі також вперше обґрунтовано диференційований індивідуалізований підхід до лікування та реабілітації хворих із хронічним рецидивуючим фіброзуючим панкреатитом з урахуванням супутньої гастродуоденальної патології, біліарної системи, тяжкості перебігу, інтенсивності окисного стресу, особливостей хроноритмів в умовах поетапного лікування пацієнтів (стаціонар — відділення реабілітації — поліклініка — санаторій (профілакторій)).

Наукові інтереси професора Т. М. Христич не обмежувалися тільки питаннями гастроентерології. Вона глибоко досліджувала геронтологічні питання патології внутрішніх органів, що знайшло відображення у монографіях «Хронічний бронхіт, варіанти та геріатричні особливості перебігу, диференційована фармакотерапія» (2001), «Хронічний панкреатит: нерешені проблеми» (2006), «Хроническое легочное сердце: современные концепции» (2009), які отримали позитивні відгуки у клініцистів.

Під її керівництвом захищено 5 кандидатських дисертацій, у яких науковий пошук, тематика щоразу вражає глибиною клінічного та патофізіологічного мислення, новими шляхами вирішення наукової проблеми, актуальністю та практичною доцільністю обраної теми. Разом із своїми учнями професор Т. М. Христич вивчала особливості розвитку синдрому хронічного системного низькоінтенсивного запалення при коморбідності ряду захворювань, розробляла підходи до лікування. Також останніми роками вона займається проблемами ролі підшлункової залози у розвитку метаболічного синдрому. Ця робота важлива для розробки проблеми етіології, патогенезу, клініки,

лікування, реабілітації та профілактики хронічного панкреатиту, цукрового діабету 2-го типу, що знайшло відображення у монографії «Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы», виданої разом із видатним панкреатологом України професором Н. Б. Губергіц у 2013 році. На сьогодні ці питання розробляються зарубіжними колективами як причини або наслідки раку підшлункової залози. Крім 5 кандидатських дисертацій під її керівництвом захищено 5 магістерських кваліфікаційних робіт.

Тамара Миколаївна є автором більше 500 наукових робіт, серед них 7 монографій, 18 навчально-методичних посібників (зокрема затверджених МОН та МОЗ України), 10 методичних рекомендацій (затверджених МОЗ України), багатьох рацпропозицій та деклараційних патентів. Результати досліджень періодично публікуються та цитуються на сторінках таких журналів як «Сучасна гастроентерологія», «Лікарська справа», «Український терапевтичний журнал», «Гастроентерологія», «Ліки України», «Сімейна медицина», «Буковинський медичний вісник», «Вісник Клубу панкреатологів», «Новини медицини та фармації», «Здоров'я України», «Терапевтический архив» и «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология», «Pancreatology», «The European Association Of Pedagogues And Psychologists "Science"», «European Pancreatic Club».

Професор Т. М. Христич неодноразово входила у ряд спеціалізованих рад з внутрішньої та сімейної медицини, обиралася членом правління терапевтів України, членом правління товариства гастроентерологів України, членом правління асоціації сімейних лікарів Чернівецької області, членом правління товариства терапевтів м. Чернівці. До того ж є членом міжнародного, Європейського та Українського панкреатологічних клубів, членом редакційної колегії журналу «Вісник Клубу панкреатологів».

Тамара Миколаївна Христич досконало володіє лекторським мистецтвом, здійснювала наукове керівництво написанням курсових та дипломних робіт студентів спеціальності 227 Фізична реабілітація, 227 Фізична терапія, ерготерапія, які були успішно захищені на засіданні відповідних комісій.

Професор Христич Т. М. входила до складу робочої групи з розробки освітньо-професійної програми «Фізична реабілітація» другого (магістерського) рівня спеціальності 227 Фізична терапія, ерготерапія, яка пройшла успішну акредитацію (сертифікат УД № 23008407, термін дії сертифіката до 01 липня 2024 р.). Здійснювала розробку проектів навчальних планів підготовки здобувачів вищої освіти освітніх ступенів «бакалавр», «магістр» денної та заочної форм навчання зі спеціальності 227 Фізична реабілітація, 227 Фізична терапія, ерготерапія.

В 2022 році вийшла монографія Тамари Миколаївни із співавторами «Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості розвитку поєднаних захворювань та методи медикаментозної корекції».

Т. М. Христич — толерантна та багатогранна особистість, достойно служить розвитку освіти та науки, збагачивши важливими розробками у сфері лікування та реабілітації пацієнтів із терапевтичними, а саме гастроентерологічними та пульмонологічними захворюваннями, заслуживши загальне визнання педагогічної, наукової та медичної громадськості.

Дорога Тамара Миколаївна! Український Клуб панкреатологів та редакція журналу «Вісник Клубу панкреатологів» вітають Вас із ювілеєм! Здоров'я, благополуччя, довгих років активної роботи! Величезна подяка за Ваші чудові статті, лекції. Ми вас любимо!

З ювілеєм!



Хомяк Ігор Васильович

Доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова НАМН України, хірург вищої категорії, заслужений лікар України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки

28 квітня 2023 року виповнюється 60 років віце-президенту Українського Клубу панкреатологів Ігорю Васильовичу Хомяку.

Закінчив лікувальний факультет Львівського ордена Дружби народів державного медичного інституту у 1986 році. По закінченні працював ординатором хірургічного відділення Бердичівської центральної районної лікарні. З 1991 року по 1993 рік проходив підготовку в клінічній ординатурі при Київському НДІ клінічної та експериментальної хірургії і закінчив повний курс за фахом «Хірургія». У 1993 році зарахований на посаду лікаря-хірурга відділення хірургії печінки і жовчовивідних проток КНДІКЕХ. У 1997 році атестований на вищу кваліфікаційну категорію за фахом «Хірургія».

У 2001 році захистив кандидатську дисертацію «Розробка та клініко-експериментальне обґрунтування застосування компресійних анастомозів у біліарній хірургії». З лютого 2004 року працював на посаді старшого наукового співробітника відділу хірургії підшлункової залози та реконструктивної хірургії жовчовивідних проток.

Звання «Заслужений лікар України» отримав у 2007 році.

У 2010 році захистив докторську дисертацію «Диференційоване етапне хірургічне лікування гострого некротичного панкреатиту».

У 2010 році — стажування в університетській клініці м. Стокгольм в професора Hirota. З січня 2011 року призначений на посаду головного наукового співробітника відділу хірургії підшлункової залози та реконструктивної хірургії жовчовивідних проток.

В 2011 році доповідав про власні результати хірургічного лікування гострої патології підшлункової залози в м. Магдебург (Німеччина) на Європейському панкреатологічному конгресі, а також в м. Йокохама (Японія) на Міжнародному хірургічному конгресі. У 2013 році брав активну участь в міжнародному хірургічному конгресі ISW, м. Гельсінкі.

У 2015 році за науково-педагогічну діяльність отримав звання професора.

В 2016 році доповідав результати досліджень на міжнародному хірургічному конгресі IHPBA, м. Сан-Паулу, Бразилія.

У 2016 році отримав звання лауреата Державної премії України в галузі науки і техніки за цикл наукових праць «Мінінвазивні хірургічні втручання при захворюваннях печінки, жовчних шляхів та підшлункової залози».

У 2017 році надав власні результати дослідження комбінованого покровового мінінвазивного хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту на міжнародному хірургічному конгресі 47th WCS, м. Базель, Швейцарія. У 2018 році були представлені його наукові роботи на міжнародному конгресі DDW, м. Вашингтон, США та на ЕРС, м. Берлін, Німеччина. Брав активну участь, доповідав результати наукових досліджень на світовому конгресі IHPBA, 2018 р., м. Женева, Швейцарія. У 2019 році опублікував статтю з приводу діагностики та прогнозування перебігу інфікованого панкреанекрозу в міжнародному журналі «JOP. Journal of the Pancreas». Брав активну участь у 51-му конгресі Європейського панкреатологічного клубу в м. Берген, Норвегія.

У 2022 році брав активну участь в організації та проведенні вперше в Україні 54-го міжнародного конгресу Європейського панкреатологічного клубу (ЕРС) та Міжнародної асоціації панкреатологів (ІАР). Виступав із доповіддю.

Має близько 450 друкованих наукових праць, 5 методичних рекомендацій, 53 патенти України. Автор монографії «Желчеотводящие анастомозы в билиарной хирургии».

Віце-президент Українського Клубу панкреатологів. Заступник головного редактора журналу «Вісник Клубу панкреатологів».

Активний член Хірургічного товариства травного тракту (SSAT), Міжнародної асоціації панкреатологів (ІАР), Європейського панкреатологічного клубу (ЕРС), Міжнародного хірургічного товариства (ISS).

Шановний Ігор Васильович! Український Клуб панкреатологів, журнал «Вісник Клубу панкреатологів» дуже вдячні Вам за активну роботу, підтримку, за Ваші змістовні виступи на зустрічах Клубу. Бажаємо Вам здоров'я, процвітання, наснаги, плідної праці! Дякуємо, що Ви багато років з нами і сподіваємось на подальшу плідну співпрацю!

краще світове обладнання та міжнародний контроль якості досліджень сприяють отриманню точних результатів¹

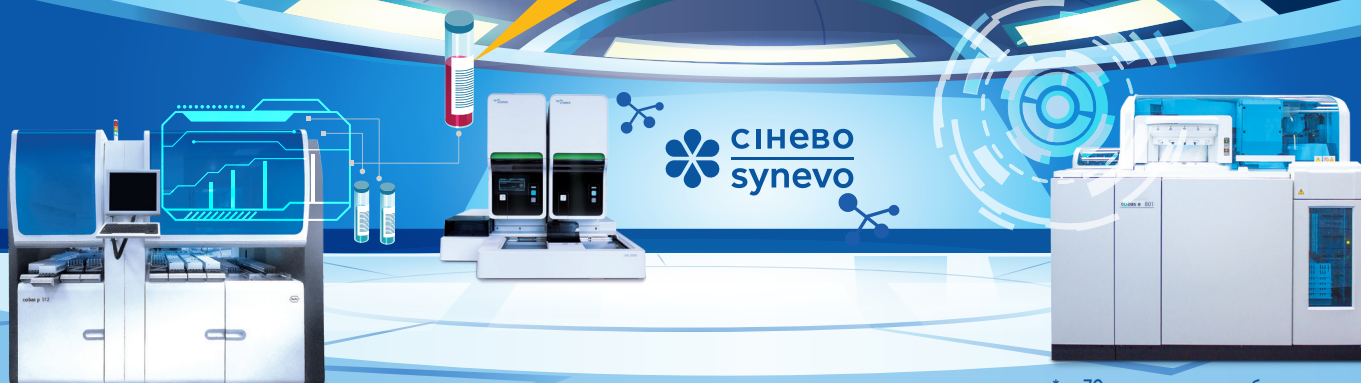


¹подробиці на сайті synevo.ua

²станом на 26.10.21

понад **339+** лабораторних центрів
у більш ніж **149+** населених пунктах
по всій Україні²

повна автоматизація процесів —
щосекунди виконується
лабораторний тест*

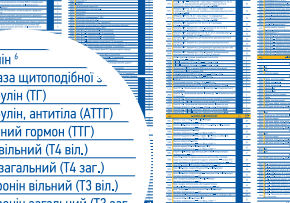


*за 70-ти годинного робочого тижня

SMS-сповіщення та відправка результатів аналізів на e-mail

366 000 клієнтів
лабораторія обслуговує
щомісяця

ЛАБОРАТОРНІ ТЕСТИ



...цитонін ⁶
 оксидоксидаза цитоподібної ⁷
 реоглобулін (ТГ)
 реоглобулін, антибіла (АТГГ)
 геотропний гормон (ТГГ)
 оксин вільний (Т4 віль.)
 оксин загальний (Т4 заг.)
 іодтиронін вільний (Т3 віль.)
 іодтиронін загальний (Т3 заг.)
 кет № 1. "Тиреоїдний з АМС"

1 000 досліджень у прайсі
1 916 000 тестів виконується
щомісяця

дані 2020 року

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 гперчутливості, 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. Жилиняська, 29, www.rostgroup.com.ua