

# ВІСНИК

№3 (60)  
СЕРПЕНЬ 2023

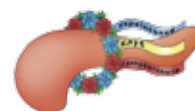
## КЛУБУ ПАНКРЕАТОЛОГІВ

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



Портрет академіка О. О. Шалімова. Н. Лопухова

УКРАЇНСЬКИЙ КЛУБ  
ПАНКРЕАТОЛОГІВ



UKRAINIAN  
PANCREATIC CLUB

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ  
ЦИФРОВОЇ ПАНКРЕАТОЛОГІЇ  
А. А. Литвин

MODERN CAPABILITIES  
OF DIGITAL PANCREATOLOGY  
A. A. Litvin

КИШКОВА МІКРОБІОТА  
ТА ЗАХВОРЮВАННЯ  
ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ:  
МІКРОБІОМ-АСОЦІЙОВАНИЙ  
ПІДХІД У ЛІКУВАННІ  
ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ  
Н. Б. Губергіц, Т. Л. Можина,  
Н. В. Бєляєва

GUT MICROBIOTA AND  
PANCREATIC DISEASES:  
A MICROBIOME-ASSOCIATED APPROACH  
IN THE TREATMENT OF CHRONIC  
PANCREATITIS  
N. B. Gubergrits, T. L. Mozhyna,  
N. V. Byelyayeva

ОСОБЛИВОСТІ ХАРЧУВАННЯ  
ПРИ ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНИЙ  
НЕДОСТАТНОСТІ ПІДШЛУНКОВОЇ  
ЗАЛОЗИ ТА МЕТАБОЛІЧНОМУ  
СИНДРОМІ  
Д. О. Гонцарюк, М. А. Грушелєвський

FEATURES OF NUTRITION  
IN EXOCRINE PANCREATIC  
INSUFFICIENCY AND METABOLIC  
SYNDROME  
D. O. Hontsariuk, M. A. Hrushelevskii

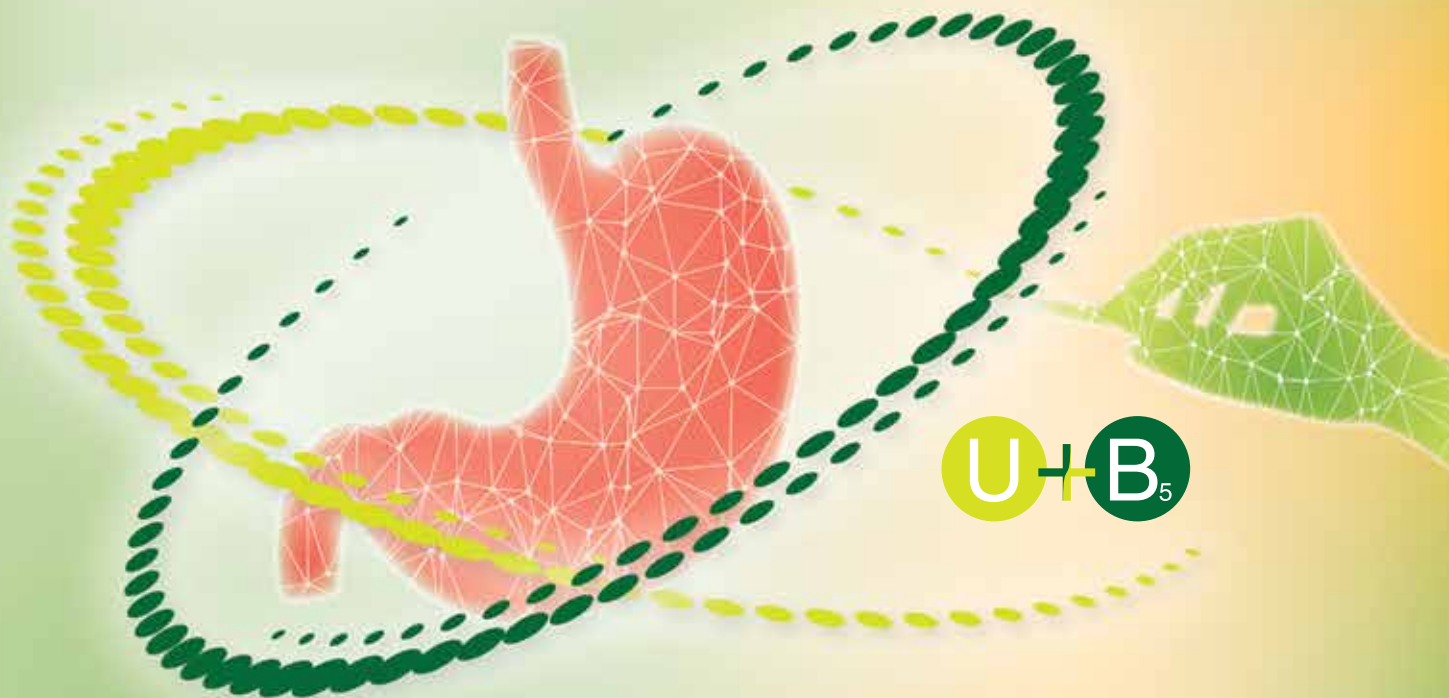


IAP  
INTERNATIONAL  
ASSOCIATION  
OF PANCREATOLOGY

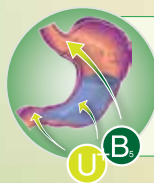
# ДОКТОВІТ®

Єдина в Україні комбінація  
декспантенолу та метилметіоніну

## ЦИТОПРОТЕКТОР гастроуденальних СЛИЗОВИХ



ВІДТЕПЕР  
У КАПСУЛАХ



Захист та відновлення  
гастроуденальних слизових  
від впливу агресивних чинників



Нормалізація кислотності  
шлункового соку



Зменшення проявів дискомфорту:  
печії, болю, нудоти, відрижки

Ми з України!



OMNIFARMA  
omnifarma.com.ua

#### Склад:

декспантенол (кофермент вітаміну B<sub>5</sub>) – 50 мг,  
метилметіонінсульфонію хлорид (вітамін U) – 100 мг.

Спосіб застосування: дорослим та дітям від 14 років по 1 капсулі 2-3 рази  
на добу після їди, запиваючи невеликою кількістю рідини.

#### ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ

Добавка дієтична. Виробник: ТОВ «ОМНІФАРМА», ТОВ «ОМНІФАРМ УКРАЇНА».

ДЕ ПРИДБАТИ





**Олександр Олександрович Шалімов** (1918–2006) — академік АН УРСР, Герой Соціалістичної Праці, лауреат Державних премій СРСР та УРСР, заслужений діяч науки УРСР, відомий радянський учений-хірург. Завдяки багаторічній науковій, науково-організаційній та педагогічній діяльності він зробив великий внесок у розвиток наукової та практичної хірургії, у підготовку висококваліфікованих кадрів.

Особливий інтерес становлять роботи О. О. Шалімова, присвячені хірургії підшлункової залози. Багато років цей орган вважався недоступним для хірургів, оскільки грізні ускладнення зазвичай зводили нанівець усі їх зусилля. О. О. Шалімов — один із піонерів у розробці способів хірургічного лікування захворювань підшлункової залози. Він присвятив цій роботі понад чотири десятиліття, досягнувши значних успіхів і здобувши високий авторитет як хірург-панкреатолог.

На підставі глибокого вивчення хронічного панкреатиту в Київському науково-дослідному інституті клінічної та експериментальної хірургії було розроблено сучасну високоєфективну методику його діагностики, запропоновано низку способів хірургічного лікування та визначено показання до їх застосування залежно від форми та особливостей перебігу захворювання. Це дозволило значно зменшити кількість післяопераційних ускладнень та летальність, більше ніж у 70% хворих отримати добрі віддалені результати.

Керований О. О. Шалімовим Інститут одним із перших розпочав розробку хірургічних методів лікування деструктивних форм гострого панкреатиту. На підставі глибокого вивчення патогенезу захворювання, його клінічної картини та ускладнень були визначені послідовність та обсяг діагностичних заходів, встановлені показання до хірургічного лікування, запропоновано різні методи оперативних втручань (непрямі операції на підшлунковій залозі, резекція залози, панкреатонекретомия, панкреатосеквестретомия, методи дренивання при гнійному панкреатиті тощо), які повинні застосовуватися строго диференційовано, з урахуванням форми та стадії захворювання. Це дало можливість суттєво поліпшити результати хірургічного лікування деструктивних форм гострого панкреатиту, знизити післяопераційну летальність з 60–80% до 10% при панкреонекрози та до 43% при гнійному панкреатиті.

Одним із найважливіших питань хірургії підшлункової залози є лікування її пухлинних уражень. Порівняно невеликий розмір органа, особливості топографоанатомічного розташування та відсутність характерних клінічних проявів призводять до того, що у більшості випадків захворювання діагностується у пізніх, занедбаних стадіях. Багаторічні наукові пошуки О. О. Шалімова та його учнів дозволили значно розширити діагностичні можливості та поліпшити результати оперативних втручань. Так, частка радикальних операцій при пухлинних ураженнях підшлункової залози в клініці Інституту була збільшена більше ніж у два рази (27%), а післяопераційна летальність знижена до 9,8%. Інститут і сьогодні по праву є провідним центром лікування цих захворювань не тільки в нашій країні, але і в усьому світі.

### Одобрено Вченою Радою Донецького національного медичного університету МОЗ України, Протокол №7 від 27 квітня 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: 29.07.2023 р.

№ замовлення: 2907/2023

Ціна договірна

#### АДРЕСА РЕДАКЦІЇ, ВИДАВЦЯ:

вул. Сім'ї Степенків, 1, оф. 1

03148, м Київ, Україна.

тел / факс +38 044 383 68 45

e-mail: redbiz.ltd@gmail.com

#### ВІДДІЛ МАРКЕТИНГУ ТА РЕКЛАМИ:

моб. 050 500 67 03

e-mail: redmed.dm@gmail.com

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

#### ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР CHIEF EDITOR

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

#### ЗАСТУПНИКИ ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

(Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького)

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

(Національний інститут хірургії і трансплантології

ім. О. О. Шалімова НАМН України)

#### ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР EXECUTIVE SECRETARY

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

(багатопрофільна лікарня «Вітацентр»)

#### ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ РАДИ EDITORIAL COUNCIL MEMBERS

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

(Тернопільський державний медичний університет

ім. І. Я. Горбачевського)

Професор А. В. Тепікін, Ліверпуль, Великобританія

(Університет Ліверпуля)

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

(Національний інститут раку МОЗ України)

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

(Буковинський державний медичний університет)

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

(Державний науково-дослідний центр

з проблем гігієни харчування МОЗ України)

#### ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

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

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

(Національний університет охорони здоров'я України

імені П. Л. Шупика, Київ)

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

(Національний університет охорони здоров'я України

імені П. Л. Шупика, Київ)

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

Україна (Харківський національний медичний університет)

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

(Республіканський спеціалізований науково-практичний

медичний центр терапії та медичної реабілітації,

Ташкент, Узбекистан)

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

(Харківський національний медичний університет)

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

(Медичний університет Астана, Казахстан)

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

(Буковинський державний медичний університет)

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

(Донецький національний медичний університет МОЗ України)

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

(Донецький національний медичний університет МОЗ України)

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

(Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,

трансплантації ендокринних органів і тканин, Київ)

РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ ВИСЛОВАЄ ПОДЯКУ СПОНСОРАМ ВИПУСКУ



# Зміст

- 3** ПЕРЕДМОВА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА  
ОГЛЯДИ
- 4** Сучасні можливості цифрової панкреатології  
А. А. Литвин
- 11** Роль ендотеліальної дисфункції, мікроциркуляторних порушень та гіпоксії як механізмів формування уражень легень  
Т. М. Христин, Д. О. Гонцарюк
- 17** Кишкова мікробіота та захворювання підшлункової залози: мікробіом-асоційований підхід у лікуванні хронічного панкреатиту  
Н. Б. Губергриц, Т. Л. Можина, Н. В. Беляєва
- ЛЕКЦІЇ ДЛЯ ЛІКАРІВ
- 31** Особливості харчування при зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози та метаболічному синдромі  
Д. О. Гонцарюк, М. А. Грушелевський
- ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
- 37** Оптимальна початкова дієта при легкому гострому панкреатиті: всебічний метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень  
А. R. Chowdhury, P. Chang, S. Zhou, R. Das, M. Xu, J. S. Kim, R. Narala, J. Sadik, I. Shulman, J. Buxbaum
- 45** Купірування проявів шлункової та кишкової диспепсії при хронічному панкреатиті  
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва, О. О. Супрун
- 51** Фізико-хімічні властивості крові та сечі у хворих на хронічний панкреатит алкогольної етіології на тлі ожиріння  
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва, С. С. Северин, К. О. Северина
- КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ
- 56** Чудодійні ліки та медикаментозно-індуковане ураження печінки: можливі взаємозв'язки та паралелі (клінічне спостереження тяжкого лікарського ураження печінки, підшлункової залози та нирок)  
Н. Б. Губергриц, Т. Л. Можина, Н. В. Беляєва, О. А. Гомозова, Ю. І. Жданюк, І. А. Козинська
- 77** Оптимізація харчування пацієнта після панкреатодуоденектомії: панкреатична недостатність  
J. B. Mills

# Contents

- PREFACE FROM THE EDITOR-IN-CHIEF
- REVIEWS
- Modern capabilities of digital pancreatology**  
A. A. Litvin
- The role of endothelial dysfunction, microcirculatory disorders, and hypoxia as mechanisms for the formation of lung lesions**  
T. M. Hristich, D. O. Hontsariuk
- Gut microbiota and pancreatic diseases: a microbiome-associated approach in the treatment of chronic pancreatitis**  
N. B. Gubergrits, T. L. Mozhyzna, N. V. Byelyayeva
- LECTURES
- Features of nutrition in exocrine pancreatic insufficiency and metabolic syndrome**  
D. O. Hontsariuk, M. A. Hrushelevskii
- ORIGINAL RESEARCH
- Optimal initial diet in mild acute pancreatitis: a comprehensive meta-analysis of randomized control trials**  
A. R. Chowdhury, P. Chang, S. Zhou, R. Das, M. Xu, J. S. Kim, R. Narala, J. Sadik, I. Shulman, J. Buxbaum
- Relief of symptoms of gastric and intestinal dyspepsia in chronic pancreatitis**  
N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, O. O. Suprun
- Physicochemical properties of blood and urine in patients with alcohol-induced chronic pancreatitis against the background of obesity**  
N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, S. S. Severin, K. O. Severina
- CLINICAL CASES
- Miracle drugs and drug-induced liver injury: possible correlations and parallels (clinical case of severe drug-induced injury of the liver, pancreas, and kidneys)**  
N. B. Gubergrits, T. L. Mozhyzna, N. V. Byelyayeva, O. A. Gomozova, Yu. I. Zhdanyuk, I. A. Kozynska
- Optimizing nutrition for the patient after pancreaticoduodenectomy: pancreatic insufficiency**  
J. B. Mills



### Шановні колеги!

Третій номер «Вісника» відкривається новаторською статтею, у якій розповідається про сучасний цифровий підхід до проблем панкреатології. Я вважаю, що за цим підходом майбутнє діагностики та лікування захворювань підшлункової залози. Ми вдячні давньому члену нашого Клубу професору О. О. Литвину за кропітку роботу щодо написання статті для інформування лікарів про сучасні можливості, що відкриваються в панкреатології.

Безумовний інтерес становить огляд професора Т. М. Христич із співавт. про роль ендотеліальної дисфункції, мікроциркуляторних порушень та гіпоксії у патогенезі уражень легень при коморбідній патології.

У розділі «Огляди» ми помістили також докладний аналіз значення кишкової мікробіоти в нормі та при різних захворюваннях підшлункової залози (при гострому та хронічному панкреатиті, аденокарциномі підшлункової залози). Особливу увагу ми звернули на сучасний багатокомпонентний

пробіотик Лактіале Мульти як оптимальний препарат для лікування кишкового дисбіозу.

У розділі «Оригінальні дослідження» опубліковано 3 статті: про діету при легкому гострому панкреатиті, про усунення проявів диспепсії при хронічному панкреатиті та про фізико-хімічні властивості крові й сечі при хронічному алкогольному панкреатиті на тлі ожиріння.

Безперечний практичний інтерес становить клінічне спостереження тяжкого лікарського ураження печінки, підшлункової залози та нирок у пацієнтки, яка протягом багатьох років приймала аналгетичний препарат. І нарешті, на наш погляд, цікавий для лікарів підхід до харчування хворих, які перенесли панкреатодуоденектомію, що застосовується в США та описаний на прикладі конкретної клінічної ситуації.

Бажаю всім колегам миру, здоров'я та благополуччя!

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

# Сучасні можливості цифрової панкреатології

**А. А. Литвин**

AI Medica Hospital Center, Денпасар, Індонезія

**Ключові слова:** цифрова панкреатологія, рапсгеомікс, штучний інтелект, машинне навчання, прогнозування та діагностика захворювань підшлункової залози

## Актуальність

На сьогодні вибуховий розвиток отримують цифрові технології в медицині [41]. Цифрова медицина — це не лише штучний інтелект (ШІ) та робототехніка. Топ-10 проривних цифрових рішень у медичній сфері вважаються: біосенсори, електронні медичні записи, телемедицина, інтерфейси «мозок — комп'ютер», програми mHealth, роботизована хірургія, асистивні технології, аналіз медичних зображень, системи підтримки прийняття клінічних рішень, інтернет медичних речей [32, 41, 43].

Використання цифрових технологій швидко зростає у всіх медичних спеціальностях [21], зокрема й у панкреатології [4, 5, 14]. До того ж, перспективним напрямом розвитку охорони здоров'я є персоналізована медицина, яка потребує інтеграції та аналізу величезної кількості даних про пацієнтів для реалізації індивідуального підходу. Такі розділи персоналізованої медицини, як Pathomics, Radiomics і Genomics, вже набули практичного застосування [16, 28]. У панкреатології можливе виділення терміна Pancreomics, у якому сконцентровані персоналізовані рекомендації щодо діагностики та лікування захворювань підшлункової залози шляхом аналізу даних за допомогою методів машинного навчання, щоб використати потенціал цих даних за аналогією з іншими «-omics».

Рапсгеомікс можна визначити як сукупність кількісних цифрових характеристик, що автоматично отримуються в процесі діагностики та лікування захворювань підшлункової залози. Міждисциплінарна команда може використовувати потенційні джерела цифрових даних, такі як результати клініко-лабораторних досліджень, цифровий моніторинг основних показників життєдіяльності, цифрові дані спеціальних методів дослідження (ультразвукове дослідження (УЗД), ендоскопічне УЗД (ЕУЗД), комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ), позитронно-емісійна КТ (ПЕТ-КТ) та ін.), ендоскопічні відео, показники різних медичних пристроїв та інструментів. Рапсгеомікс може бути перспективною концепцією для аналізу та прогнозування перебігу захворювань підшлункової залози в сучасну цифрову епоху. Персоналізовані

лікувально-діагностичні рекомендації вже застосовувалися з підходами геноміки, епігеноміки, транскриптоміки та мікробіоміки у біології (пухлинній) [16, 28], а також радіоміки у клінічній медицині [38, 44].

Метою цієї статті був короткий огляд сучасних можливостей цифрової медицини для діагностики та лікування різних захворювань підшлункової залози.

Огляд досліджень у галузі цифрової панкреатології наведений у табл. 1 і включає останні результати застосування панкреоміки в діагностиці та лікуванні гострого панкреатиту (ГП) та хронічного панкреатиту (ХП), кістозних неоплазій підшлункової залози (КНПЗ), протокової аденокарциноми підшлункової залози — раку підшлункової залози (РПЗ) та нейроендокринних пухлин підшлункової залози (НЕППЗ).

**Таблиця 1.** Включені до огляду дослідження

Перший автор (рік)	Призначення моделі	Тип моделі	Форма введення
B. Andersson et al. (2011) [1]	Прогноз тяжкості ГП	ML	Клінічні та біохімічні особливості
C. V. Pearce et al. (2006) [35]	Прогноз тяжкості ГП	ML	Клінічні та біохімічні особливості
J. Zhu et al. (2015) [49]	Диференціація аутоімунного ХП	ML	Радіомні ознаки (ЕУЗД)
R. Mashayekhi et al. (2020) [30]	Диференціація функціонального болю в животі, ХП та рецидивуючого ГП	ML	Радіомні ознаки (КТ)
Y. Fei et al. (2018) [10]	Прогноз ускладнень при ГП	ML	Клінічні та біохімічні особливості
Y. Fei et al. (2017) [11]	Прогноз ускладнень при ГП	ML	Клінічні та біохімічні особливості

Перший автор (рік)	Призначення моделі	Тип моделі	Форма введення
Q. Qiu et al. (2019) [37]	Прогноз ускладнень при ГП	ML	Клінічні та біохімічні особливості
W. D. Hong et al. (2013) [17]	Прогноз ускладнень при ГП	ML	Клінічні та біохімічні особливості
Q. Qiu et al. (2019) [36]	Прогноз ускладнень при ГП	ML	Клінічні та біохімічні особливості
R. Mofidi et al. (2007) [31]	Виявлення тяжкого ГП	ML	Клінічні та біохімічні особливості
K. I. Halonen et al. (2003) [15]	Прогноз смертності при ГП	ML	Клінічні та біохімічні особливості
M. T. Keogan et al. (2002) [18]	Прогнозування результату ГП	ML	Клінічні та біохімічні особливості
K. Dmitriev et al. (2017) [9]	Класифікація КНПЗ	1. ML 2. DL	1. Радіомні ознаки (КТ). 2. КТ-зображення
H. Li et al. (2018) [25]	Класифікація КНПЗ	DL	КТ-зображення
R. Wei et al. (2019) [45]	Діагностика КНПЗ	ML	Клінічні та радіомні ознаки (КТ)
J. Yang et al. (2019) [47]	Класифікація КНПЗ	ML	Радіомні ознаки (КТ)
S. Springer et al. (2019) [42]	Лікування КНПЗ	ML	Клінічні, візуалізаційні, генетичні та біохімічні особливості
Y. Kurita et al. (2019) [19]	Диференціація злоякісних та доброякісних КНПЗ	DL	Клінічні, візуалізаційні та біохімічні особливості
T. Kuwahara et al. (2019) [20]	Виявлення IPMN	DL	ЕУЗД
J. E. Corral et al. (2019) [7]	Класифікація IPMN	DL	МРТ-зображення
J. Chakraborty et al. (2018) [3]	Класифікація IPMN	ML	Клінічні та радіомні ознаки (КТ)
Z. Zhu et al. (2019) [51]	Діагностика РПЗ	DL	КТ-зображення
S. L. Liu et al. (2019) [27]	Діагностика РПЗ	DL	КТ-зображення
L. C. Chu et al. (2019) [6]	Діагностика РПЗ	ML	Радіомні ознаки (КТ)
S. Li et al. (2018) [26]	Діагностика РПЗ	ML	Радіомні ознаки (ПЕТ-КТ)

Перший автор (рік)	Призначення моделі	Тип моделі	Форма введення
X. Gao et al. (2020) [13]	Диференціація різних захворювань підшлункової залози	DL	МРТ-зображення
M. M. Zhang et al. (2010) [48]	Диференціація РПЗ та нормальної тканини	ML	Радіомні ознаки (ЕУЗД)
A. Das et al. (2008) [8]	Диференціація РПЗ, ХП та нормальної тканини	ML	Радіомні ознаки (ЕУЗД)
I. D. Norton et al. (2001) [33]	Диференціація РПЗ та ХП	ML	ЕУЗД
M. Zhu et al. (2013) [50]	Диференціація РПЗ та ХП	ML	Радіомні ознаки (ЕУЗД)
A. Săftoiu et al. (2015) [39]	Диференціація вогнищевих утворень підшлункової залози	ML	Радіомні ознаки (ЕУЗД з контрастним посиленням)
M. Ozkan et al. (2015) [34]	Діагностика РПЗ	ML	Радіомні ознаки (ЕУЗД)
Y. Luo et al. (2020) [29]	Прогноз гістопатологічного ступеня НЕППЗ	DL	КТ-зображення
X. Gao et al. (2019) [12]	Прогноз гістопатологічного ступеня НЕППЗ	DL	МРТ-зображення

**Примітки:** DL (deep learning) – глибоке машинне навчання; IPMN (intraductal papillary mucinous neoplasm) – внутрішньопотокова папілярна муциозна пухлина; ML (machine learning) – машинне навчання.

### ГП та ХП

Точність шкал, які використовуються в клінічній практиці для прогнозування клінічного перебігу ГП (Ranson, Glasgow, APACHE II), залишається недостатньою. У двох дослідженнях порівнювалася точність моделей машинного навчання зі шкалою APACHE II при прогнозуванні тяжкості ГП з використанням клінічних та лабораторних даних [1, 35]. Ці моделі продемонстрували більшу ефективність (AUC=0,92 та 0,82), ніж APACHE II (0,63 та 0,74). J. Zhu et al. [49] розробили два алгоритми для поліпшення диференціальної діагностики хронічного автоімунного панкреатиту під час ЕУЗД. Один із цих алгоритмів показав точність, чутливість та специфічність діагностики автоімунного панкреатиту 89,3; 84,1 та 92,5% відповідно.

У нещодавно опублікованій статті досліджувалися радіомні ознаки КТ-зображень у пацієнтів з рецидивуючим ГП, ХП та функціональним болем у животі [30]. Радіоміка – це процес вилучення

«прихованих» кількісних ознак з рентгенологічних зображень з метою надання більш детальної інформації про ділянки, що цікавлять [22]. Усього було вилучено радіомні ознаки з 56 серій КТ та використано для навчання моделі, яка передбачила правильний діагноз у 82,1%. Позитивна прогностична цінність (PPV) для функціонального болю в животі становила 100%, що вказує на те, що жоден із випадків рецидивуючого ГП або ХП не був помилково класифікований як функціональні скарги.

У кількох дослідженнях повідомляється про штучні нейронні мережі (ШНМ), які передбачають ускладнення та смертність у пацієнтів з ГП з точністю в діапазоні від 83,0 до 97,5% [10, 11, 15, 17, 31, 36, 37]. Три дослідження були спрямовані на прогнозування ускладнень з використанням ШНМ та порівняння їх із моделями логістичної регресії (ЛР). Результати показали, що ШНМ значно перевершила ЛР-моделювання у прогнозуванні виникнення ускладнень у всіх трьох дослідженнях [10, 11, 37]. У двох дослідженнях повідомлялося про ШНМ, які дають змогу прогнозувати поліорганну недостатність у пацієнтів з ГП на підставі клінічних та лабораторних даних. Перша ШНМ була навчена на даних 263 пацієнтів і досягла точності, порівнянної з ЛР-моделлю, методом опорних векторів та показниками АРАСНЕ II (0,81–0,84) [36]. Друга ШНМ була навчена на проспективно зібраних даних 312 пацієнтів і досягла значно вищої AUC=0,96, ніж у ЛР-моделі (0,88), АРАСНЕ II (0,83) [17]. У наступному дослідженні, заснованому на результатах обстеження 664 пацієнтів, було показано, що моделі машинного навчання демонструють більш високу точність прогнозування тяжкості, поліорганної недостатності та смертності, ніж АРАСНЕ II, Glasgow [31]. Однак в аналогічному дослідженні, у якому ШНМ була навчена на наборі даних 234 пацієнтів, не виявлено відмінностей у точності між ЛР-моделлю, ШНМ та АРАСНЕ II [15]. М. Т. Keogan et al. досліджували здатність розробленої ними ШНМ прогнозувати тяжкість ГП. Їхня нейромережева модель перевершила звичайні системи оцінки тяжкості ГП у прогнозуванні тривалості перебування пацієнтів з ГП у лікарні [18].

Вищезазначені дослідження показують, що додатки на основі ШІ можуть поліпшити прогнозування тяжкості захворювання, розвитку ускладнень та ймовірності летального результату у пацієнтів з ГП. Однак деякі дослідження демонструють суперечливі результати, і більшість алгоритмів потребують перевірки на зовнішньому наборі даних.

### КНПЗ

Широке використання методів візуалізації привело до збільшення кількості випадків виявлення КНПЗ. Лікування пацієнтів з КНПЗ є складним завданням, оскільки оцінка ризику їх малігнізації на сьогодні є недостатньо точною [18, 23]. У двох дослідженнях було розроблено алгоритми для диференціювання типів КНПЗ на основі даних КТ [9, 25]. У першому дослідженні точність диференціації за допомогою ШНМ становила 84% [9]. Ці результати є багатообіцяючими, оскільки діагностична точність досвідчених абдомінальних рентгенологів

не перевищує 70% [40]. У другому дослідженні DL-модель досягла точності 73%, тоді як точність лікарів-рентгенологів становила 48% [25]. R. Wei et al. розробили DL-модель диференціювання серозних кістозних неоплазій на основі показників радіоміки передопераційних КТ-зображень [45]. Ця модель досягла AUC=0,84 і перевершила досвідчених лікарів-рентгенологів. У дослідженні J. Yang et al. продемонстровано аналогічну діагностичну точність — 83% [47].

Відомо, що диференціація між злоякісними та доброякісними КНПЗ залишається складним завданням [46]. У двох дослідженнях показано, що використання DL-моделей може бути корисним інструментом визначення ймовірності злоякісного новоутворення [19, 42]. Міжнародна дослідницька група розробила CompCyst-алгоритм, у якому використовуються клінічні показники, рентгенологічні дані, а також генетичні та біохімічні маркери [42]. Ця комплексна модель була навчена на даних 436 пацієнтів з усіма типами КНПЗ. Під час проспективного тестування CompCyst показав значно вищу точність — 69%, ніж стандарти діагностики та лікування, що використовуються сьогодні (56%). Y. Kurita et al. використовували клінічні та біохімічні параметри для прогнозування ризику злоякісності при КНПЗ. При перевірці точності їх алгоритму на однокентровому ретроспективному наборі даних з 85 пацієнтів було отримано більш високу точність (92,9%) для прогнозування злоякісності, ніж під час використання SEA чи цитологічних досліджень [19].

T. Kuwahara et al. розробили нейромережеву модель виявлення IPMN з ознаками злоякісної трансформації за даними ЕУЗД [20]. Алгоритм був навчений та протестований на 3790 нерухомих ЕУЗД-зображеннях, досягнувши точності 94,0%. J. E. Corral et al. запропонували ШНМ для діагностики IPMN за даними МРТ-зображень. Їхня модель мала чутливість та специфічність 75 та 78% для розпізнавання високого ступеня дисплазії або раку. При цьому нейромережева модель виконувала завдання лише за 1,82 секунди [7]. J. Chakraborty et al. повідомили про чутливість 80% та специфічність 59% [3]. Хоча при аналізі IPMN важливо прагнути високої специфічності з низьким рівнем хибнопозитивних результатів, щоб уникнути необов'язкового об'ємного хірургічного втручання. Проте результати обговорюваних моделей у диференціальній діагностиці КНПЗ обнадіюють [24].

### РПЗ та НЕПЗ

Z. Zhu et al. розробили DL-модель для виявлення та сегментації РПЗ на підставі КТ-зображень. Їхні результати виявилися багатообіцяючими, з чутливістю 94,1% та специфічністю 98,5% [51]. Аналогічні результати отримали S. L. Liu et al., які розробили ШНМ-модель на серіях КТ-зображень 338 пацієнтів з різними стадіями РПЗ [27]. Їхня модель змогла вірогідно вказати на пухлину підшлункової залози всього за 3 секунди з AUC 0,96. В іншому дослідженні, у якому використовувалися 125 серій КТ-зображень, отримана точність AUC 99,9% [6]. Порівнянні результати були отримані на ML-моделі, яка була

навчена ідентифікувати та класифікувати РПЗ за даними ПЕТ-КТ 80 пацієнтів, досягнувши точності діагностики 96,5% [26].

Х. Gao et al. розробили ШНМ-модель, яка дозволяє диференціювати різноманітні захворювання підшлункової залози на основі МРТ-зображень. Їхня модель навчалася на серіях МРТ 398 пацієнтів з підтвердженими доброякісними та злоякісними захворюваннями підшлункової залози. У групі зовнішньої перевірки точність становила 76,8% для DL-моделі порівняно з 82,0% в досвідченого лікаря-рентгенолога [13].

ЕУЗД є досить чутливим методом диференціальної діагностики РПЗ та доброякісних захворювань підшлункової залози [2]. Додаткова цінність ШІ для диференціювання була виявлена у великій кількості досліджень [8, 33, 34, 39, 48, 50]. Три дослідні групи розробили ML-модель, що дозволяє диференціювати нормальну тканину підшлункової залози від РПЗ за даними ЕУЗД з точністю >93% [8, 34, 48]. Щоб відрізнити РПЗ від ХП на ЕУЗ-зображеннях, розроблені алгоритми, які точно передбачали РПЗ >80% випадків [33, 50]. Точність аналогічної моделі була підтверджена на групах пацієнтів: 112 пацієнтів із РПЗ, 55 пацієнтів із ХП [39]. У порівнянні з чутливістю та специфічністю тонкогілкової аспіраційної біопсії під контролем ЕУЗД (84,8 та 100%) та ЕУЗД з контрастним посиленням (87,5 та 92,7%) розроблений алгоритм досяг чутливості 94,6% та специфічності 94,4% у диференціальній діагностиці РПЗ та ХП.

У. Luo et al. розробили неінвазивну DL-модель, яка проводить діагностику та диференціювання

НЕППЗ до операції на основі КТ-зображень. При тестуванні системи на зовнішньому наборі пацієнтів DL-модель точно встановлювала діагноз у 82,1% випадків [29]. В іншому дослідженні Х. Gao et al. навчили DL-модель, яка діагностувала НЕППЗ з використанням МРТ-зображень. У тестовому наборі їхня модель досягла точності 81,1% з АUC 0,89 [12].

### Висновок

Цифрова панкреатологія, панкреоміка нині дуже швидко розвиваються. Нещодавні дослідження демонструють багатообіцяючі результати традиційних технологій машинного навчання, які здатні як полегшити клінічне прогнозування та прийняття рішень, так і використовуватися для інтерпретації рентгенологічних та ендоскопічних зображень у панкреатології та в медицині загалом. Проте автори більшості досліджень, що наведені у цьому огляді, навчали свої алгоритми на відносно невеликих одноцентрових наборах даних. Майбутні зусилля мають бути спрямовані на вивчення ефективності розроблених систем на великих наборах даних, отриманих ззовні з кількох центрів.

Методи машинного навчання з'являються і роблять свій внесок у прецизійну медицину при діагностиці та лікуванні захворювань підшлункової залози. Незважаючи на розширення знань та досвіду, перед упровадженням у клінічну практику необхідно усунути низку відомих обмежень. Замість того, щоб розглядати моделі ШІ як заміну людського інтелекту, слід наголосити на тому факті, що ці методи допоможуть уникнути непослідовності в діагностиці та лікуванні через різний клінічний досвід і знання.

### Література:

- Andersson B., Andersson R., Ohlsson M., Nilsson J. Prediction of severe acute pancreatitis at admission to hospital using artificial neural networks. *Pancreatology*. 2011. Vol. 11, No 3. P. 328–335.
- Brand B., Pfaff T., Binmoeller K. F., Sriram P. V., Fritscher-Ravens A., Knöfel W. T., Jäckle S., Soehendra N. Endoscopic ultrasound for differential diagnosis of focal pancreatic lesions, confirmed by surgery. *Scand. J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 35, No 11. P. 1221–1228.
- Chakraborty J., Midya A., Gazit L., Attiyeh M., Langdon-Embry L., Allen P. J., Do R. K. G., Simpson A. L. CT radiomics to predict high-risk intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Med Phys*. 2018. Vol. 45, No 11. P. 5019–5029.
- Chen P. T., Chang D., Wu T., Wu M. S., Wang W., Liao W. C. Applications of artificial intelligence in pancreatic and biliary diseases. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021. Vol. 36, No 2. P. 286–294.
- Chen X., Fu R., Shao Q., Chen Y., Ye Q., Li S., He X., Zhu J. Application of artificial intelligence to pancreatic adenocarcinoma. *Front. Oncol.* 2022. Vol. 12. P. 960056.
- Chu L. C., Park S., Kawamoto S., Fouladi D. F., Shayesteh S., Zinreich E. S., Graves J. S., Horton K. M., Hruban R. H., Yuille A. L., Kinzler K. W., Vogelstein B., Fishman E. K. Utility of CT radiomics features in differentiation of pancreatic ductal adenocarcinoma from normal pancreatic tissue. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2019. Vol. 213, No 2. P. 349–357.
- Corral J. E., Hussein S., Kandel P., Bolan C. W., Bagci U., Wallace M. B. Deep learning to classify intraductal papillary mucinous neoplasms using magnetic resonance imaging. *Pancreas*. 2019. Vol. 48, No 6. P. 805–810.
- Das A., Nguyen C. C., Li F., Li B. Digital image analysis of EUS images accurately differentiates pancreatic cancer from chronic pancreatitis and normal tissue. *Gastrointest. Endosc.* 2008. Vol. 67, No 6. P. 861–867.
- Dmitriev K., Kaufman A. E., Javed A. A., Hruban R. H., Fishman E. K., Lennon A. M., Saltz J. H. Classification of pancreatic cysts in computed tomography images using a random forest and convolutional neural network ensemble. *Med. Image Comput. Comput. Assist. Interv.* 2017. Vol. 10435. P. 150–158.
- Fei Y., Gao K., Li W. Q. Prediction and evaluation of the severity of acute respiratory distress syndrome following severe acute pancreatitis using an artificial neural network algorithm model. *HPB (Oxford)*. 2019. Vol. 21, No 7. P. 891–897.
- Fei Y., Hu J., Li W. Q., Wang W., Zong G. Q. Artificial neural networks predict the incidence of portosplenomesenteric venous thrombosis in patients with acute pancreatitis. *J. Thromb. Haemost.* 2017. Vol. 15, No 3. P. 439–445.

12. Gao X., Wang X. Deep learning for World Health Organization grades of pancreatic neuroendocrine tumors on contrast-enhanced magnetic resonance images: a preliminary study. *Int. J. Comput. Assist. Radiol. Surg.* 2019. Vol. 14, No 11. P. 1981–1991.
13. Gao X., Wang X. Performance of deep learning for differentiating pancreatic diseases on contrast-enhanced magnetic resonance imaging: A preliminary study. *Diagn. Interv. Imaging.* 2020. Vol. 101, No 2. P. 91–100.
14. Gorris M., Hoogenboom S. A., Wallace M. B., van Hooft J. E. Artificial intelligence for the management of pancreatic diseases. *Dig. Endosc.* 2021. Vol. 33, No 2. P. 231–241.
15. Halonen K. I., Leppäniemi A. K., Lundin J. E., Puolakka-inen P. A., Kempainen E. A., Haapiainen R. K. Predicting fatal outcome in the early phase of severe acute pancreatitis by using novel prognostic models. *Pancreatol.* 2003. Vol. 3, No 4. P. 309–315.
16. Hasin Y., Seldin M., Lusa A. Multi-omics approaches to disease. *Genome Biol.* 2017. Vol. 18, No 1. P. 83.
17. Hong W. D., Chen X. R., Jin S. Q., Huang Q. K., Zhu Q. H., Pan J. Y. Use of an artificial neural network to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. *Clinics (Sao Paulo).* 2013. Vol. 68, No 1. P. 27–31.
18. Keogan M. T., Lo J. Y., Freed K. S., Raptopoulos V., Blake S., Kamel I. R., Weisinger K., Rosen M. P., Nelson R. C. Outcome analysis of patients with acute pancreatitis by using an artificial neural network. *Acad. Radiol.* 2002. Vol. 9, No 4. P. 410–419.
19. Kurita Y., Kuwahara T., Hara K., Mizuno N., Okuno N., Matsumoto S., Obata M., Koda H., Tajika M., Shimizu Y., Nakajima A., Kubota K., Niwa Y. Diagnostic ability of artificial intelligence using deep learning analysis of cyst fluid in differentiating malignant from benign pancreatic cystic lesions. *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, No 1. P. 6893.
20. Kuwahara T., Hara K., Mizuno N., Okuno N., Matsumoto S., Obata M., Kurita Y., Koda H., Toriyama K., Onishi S., Ishihara M., Tanaka T., Tajika M., Niwa Y. Usefulness of deep learning analysis for the diagnosis of malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2019. Vol. 10, No 5. P. 1–8.
21. Lam K., Abràmoff M. D., Balibrea J. M., Bishop S. M., Brady R. R., Callcut R. A., Chand M., Collins J. W., Diener M. K., Eisenmann M., Fermont K., Neto M. G., Hager G. D., Hinchliffe R. J., Horgan A., Jannin P., Langerman A., Logishetty K., Mahadik A., Maier-Hein L., Antona E. M., Mascagni P., Mathew R. K., Müller-Stich B. P., Neumuth T., Nickel F., Park A., Pellino G., Rudzicz F., Shah S., Slack M., Smith M. J., Soomro N., Speidel S., Stoyanov D., Tilney H. S., Wagner M., Darzi A., Kinross J. M., Purkayastha S. A Delphi consensus statement for digital surgery. *NPJ Digit. Med.* 2022. Vol. 5, No 1. P. 100.
22. Lambin P., Rios-Velazquez E., Leijenaar R., Carvalho S., van Stiphout R. G., Granton P., Zegers C. M., Gillies R., Boellard R., Dekker A., Aerts H. J. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur. J. Cancer.* 2012. Vol. 48, No 4. P. 441–446.
23. Lee H. J., Kim M. J., Choi J. Y., Hong H. S., Kim K. A. Relative accuracy of CT and MRI in the differentiation of benign from malignant pancreatic cystic lesions. *Clin. Radiol.* 2011. Vol. 66, No 4. P. 315–321.
24. Lekkerkerker S. J., Besselink M. G., Busch O. R., Verheij J., Engelbrecht M. R., Rauws E. A., Fockens P., van Hooft J. E. Comparing 3 guidelines on the management of surgically removed pancreatic cysts with regard to pathological outcome. *Gastrointest. Endosc.* 2017. Vol. 85, No 5. P. 1025–1031.
25. Li H., Shi K., Reichert M., Lin K., Tselousov N., Braren R., Fu D., Schmid R., Li J., Menze B. Differential diagnosis for pancreatic cysts in CT scans using densely-connected convolutional networks. *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2019. Vol. 2019. P. 2095–2098.
26. Li S., Jiang H., Wang Z., Zhang G., Yao Y. D. An effective computer aided diagnosis model for pancreas cancer on PET/CT images. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2018. Vol. 165. P. 205–214.
27. Liu S. L., Li S., Guo Y. T., Zhou Y. P., Zhang Z. D., Li S., Lu Y. Establishment and application of an artificial intelligence diagnosis system for pancreatic cancer with a faster region-based convolutional neural network. *Chin. Med. J. (Engl.).* 2019. Vol. 132, No 23. P. 2795–2803.
28. Lu C., Shiradkar R., Liu Z. Integrating pathomics with radiomics and genomics for cancer prognosis: A brief review. *Chin. J. Cancer Res.* 2021. Vol. 33, No 5. P. 563–573.
29. Luo Y., Chen X., Chen J., Song C., Shen J., Xiao H., Chen M., Li Z. P., Huang B., Feng S. T. Preoperative prediction of pancreatic neuroendocrine neoplasms grading based on enhanced computed tomography imaging: validation of deep learning with a convolutional neural network. *Neuroendocrinology.* 2020. Vol. 110, No 5. P. 338–350.
30. Mashayekhi R., Parekh V. S., Faghieh M., Singh V. K., Jacobs M. A., Zaheer A. Radiomic features of the pancreas on CT imaging accurately differentiate functional abdominal pain, recurrent acute pancreatitis, and chronic pancreatitis. *Eur. J. Radiol.* 2020. Vol. 123. P. 108778.
31. Mofidi R., Duff M. D., Madhavan K. K., Garden O. J., Parks R. W. Identification of severe acute pancreatitis using an artificial neural network. *Surgery.* 2007. Vol. 141, No 1. P. 59–66.
32. Nepogodiev D., Martin J., Biccard B., Makupe A., Bhangu A.; National Institute for Health Research Global Health Research Unit on Global Surgery. Global burden of postoperative death. *Lancet.* 2019. Vol. 393, No 10170. P. 401.
33. Norton I. D., Zheng Y., Wiersema M. S., Greenleaf J., Clain J. E., Dimagno E. P. Neural network analysis of EUS images to differentiate between pancreatic malignancy and pancreatitis. *Gastrointest. Endosc.* 2001. Vol. 54, No 5. P. 625–629.
34. Ozkan M., Cakiroglu M., Kocaman O., Kurt M., Yilmaz B., Can G., Korkmaz U., Dandil E., Eksi Z. Age-based computer-aided diagnosis approach for pancreatic cancer on endoscopic ultrasound images. *Endosc. Ultrasound.* 2016. Vol. 5, No 2. P. 101–107.
35. Pearce C. B., Gunn S. R., Ahmed A., Johnson C. D. Machine learning can improve prediction of severity in

- acute pancreatitis using admission values of APACHE II score and C-reactive protein. *Pancreatology*. 2006. Vol. 6, No 1–2. P. 123–131.
36. Qiu Q., Nian Y. J., Guo Y., Tang L., Lu N., Wen L. Z., Wang B., Chen D. F., Liu K. J. Development and validation of three machine-learning models for predicting multiple organ failure in moderately severe and severe acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2019. Vol. 19, No 1. P. 118.
  37. Qiu Q., Nian Y. J., Tang L., Guo Y., Wen L. Z., Wang B., Chen D. F., Liu K. J. Artificial neural networks accurately predict intra-abdominal infection in moderately severe and severe acute pancreatitis. *J. Dig. Dis*. 2019. Vol. 20, No 9. P. 486–494.
  38. Rogers W., Thulasi Seetha S., Refaee T. A. G., Lieve-erse R. I. Y., Granzier R. W. Y., Ibrahim A., Keek S. A., Sanduleanu S., Primakov S. P., Beuque M. P. L., Marcus D., van der Wiel A. M. A., Zerka F., Oberije C. J. G., van Timmeren J. E., Woodruff H. C., Lambin P. Radiomics: from qualitative to quantitative imaging. *Br. J. Radiol*. 2020. Vol. 93, No 1108. P. 20190948.
  39. Săftoiu A., Vilmann P., Dietrich C. F., Iglesias-Garcia J., Hocke M., Seicean A., Ignee A., Hassan H., Streba C. T., Ionciă A. M., Gheonea D. I., Ciurea T. Quantitative contrast-enhanced harmonic EUS in differential diagnosis of focal pancreatic masses (with videos). *Gastrointest. Endosc*. 2015. Vol. 82, No 1. P. 59–69.
  40. Sahani D. V., Sainani N. I., Blake M. A., Crippa S., Mino-Kenudson M., del-Castillo C. F. Prospective evaluation of reader performance on MDCT in characterization of cystic pancreatic lesions and prediction of cyst biologic aggressiveness. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2011. Vol. 197, No 1. P. W53–61.
  41. Sheikh A., Anderson M., Albala S., Casadei B., Franklin B. D., Richards M., Taylor D., Tibble H., Mossialos E. Health information technology and digital innovation for national learning health and care systems. *Lancet Digit. Health*. 2021. Vol. 3, No 6. P. e383–e396.
  42. Springer S., Masica D. L., Dal Molin M., Douville C., Thoburn C. J., Afsari B., Li L., Cohen J. D., Thompson E., Allen P. J., Klimstra D. S., Schattner M. A., Schmidt C. M., Yip-Schneider M., Simpson R. E., Fernandez-Del Castillo C., Mino-Kenudson M., Brugge W., Brand R. E., Singhi A. D., Scarpa A., Lawlor R., Salvia R., Zamboni G., Hong S. M., Hwang D. W., Jang J. Y., Kwon W., Swan N., Geoghegan J., Falconi M., Crippa S., Doglioni C., Paulino J., Schulick R. D., Edil B. H., Park W., Yachida S., Hijioka S., van Hooft J., He J., Weiss M. J., Burkhart R., Makary M., Canto M. I., Goggins M. G., Ptak J., Dobbryn L., Schaefer J., Sillman N., Popoli M., Klein A. P., Tomasetti C., Karchin R., Papadopoulos N., Kinzler K. W., Vogelstein B., Wolfgang C. L., Hruban R. H., Lennon A. M. A multimodality test to guide the management of patients with a pancreatic cyst. *Sci. Transl. Med*. 2019. Vol. 11, No 501. P. eaav4772.
  43. Sullivan R., Alatis O. I., Anderson B. O., Audisio R., Autier P., Aggarwal A., Balch C., Brennan M. F., Dare A., D’Cruz A., Eggermont A. M., Fleming K., Gueye S. M., Hagander L., Herrera C. A., Holmer H., Ilbawi A. M., Jarnheimer A., Ji J. F., Kingham T. P., Liberman J., Leather A. J., Meara J. G., Mukhopadhyay S., Murthy S. S., Omar S., Parham G. P., Pramesh C. S., Riviello R., Rodin D., Santini L., Shrikhande S. V., Shrimel M., Thomas R., Tsunoda A. T., van de Velde C., Veronesi U., Vijaykumar D. K., Watters D., Wang S., Wu Y. L., Zeiton M., Purushotham A. Global cancer surgery: delivering safe, affordable, and timely cancer surgery. *Lancet Oncol*. 2015. Vol. 16, No 11. P. 1193–1224.
  44. van Timmeren J. E., Cester D., Tanadini-Lang S., Alkadhi H., Baessler B. Radiomics in medical imaging—"how-to" guide and critical reflection. *Insights Imaging*. 2020. Vol. 11, No 1. P. 91.
  45. Wei R., Lin K., Yan W., Guo Y., Wang Y., Li J., Zhu J. Computer-aided diagnosis of pancreas serous cystic neoplasms: A radiomics method on preoperative MDCT Images. *Technol Cancer Res Treat*. 2019. Vol. 18. P. 1533033818824339.
  46. Xu M. M., Yin S., Siddiqui A. A., Salem R. R., Schrope B., Sethi A., Poneris J. M., Gress F. G., Genkinger J. M., Do C., Brooks C. A., Chabot J. A., Kluger M. D., Kowalski T., Loren D. E., Aslanian H., Farrell J. J., Gonda T. A. Comparison of the diagnostic accuracy of three current guidelines for the evaluation of asymptomatic pancreatic cystic neoplasms. *Medicine (Baltimore)*. 2017. Vol. 96, No 35. P. e7900.
  47. Yang J., Guo X., Ou X., Zhang W., Ma X. Discrimination of pancreatic serous cystadenomas from mucinous cystadenomas with CT textural features: based on machine learning. *Front. Oncol*. 2019. Vol. 9. P. 494.
  48. Zhang M. M., Yang H., Jin Z. D., Yu J. G., Cai Z. Y., Li Z. S. Differential diagnosis of pancreatic cancer from normal tissue with digital imaging processing and pattern recognition based on a support vector machine of EUS images. *Gastrointest. Endosc*. 2010. Vol. 72, No 5. P. 978–985.
  49. Zhu J., Wang L., Chu Y., Hou X., Xing L., Kong F., Zhou Y., Wang Y., Jin Z., Li Z. A new descriptor for computer-aided diagnosis of EUS imaging to distinguish autoimmune pancreatitis from chronic pancreatitis. *Gastrointest. Endosc*. 2015. Vol. 82, No 5. P. 831–836.e1.
  50. Zhu M., Xu C., Yu J., Wu Y., Li C., Zhang M., Jin Z., Li Z. Differentiation of pancreatic cancer and chronic pancreatitis using computer-aided diagnosis of endoscopic ultrasound (EUS) images: a diagnostic test. *PLoS One*. 2013. Vol. 8, No 5. P. e63820.
  51. Zhu Z., Xia Y., Xie L., Fishman E. K., Yuille A. L. Multi-scale coarse-to-fine segmentation for screening pancreatic ductal adenocarcinoma. *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention – MICCAI 2019: 22nd International Conference, Shenzhen, China, October 13–17, 2019, Proceedings, Part VI 22*. Cham: Springer International Publishing, 2019. P. 3–12.

### UA **Сучасні можливості цифрової панкреатології**

**А. А. Литвин**

AI Medica Hospital Center, Денпасар, Індонезія

**Ключові слова:** цифрова панкреатологія, pancreomics, штучний інтелект, машинне навчання, прогнозування та діагностика захворювань підшлункової залози

Персоналізована медицина потребує інтеграції та аналізу величезної кількості даних про пацієнтів для реалізації індивідуального підходу. Цифрова панкреатологія, панкреоміка дозволяють полегшити персоналізовані рекомендації у діагностиці та лікуванні захворювань підшлункової залози шляхом аналізу даних за допомогою методів машинного навчання, щоб використати потенціал цих даних за аналогією з Pathomics, Radiomics та Genomics.

Метою цієї статті є короткий огляд сучасних можливостей цифрової медицини для діагностики та лікування різних захворювань підшлункової залози.

Наведені в огляді дослідження демонструють багатообіцяючі результати технологій машинного навчання, які здатні як полегшити клінічне прогнозування та прийняття рішень, так і використовуватися для інтерпретації клініко-лабораторних, рентгенологічних та ендоскопічних зображень у панкреатології та медицині загалом.

Цифрова панкреатологія, Pancreomics можуть бути перспективними концепціями для аналізу та прогно-

зування перебігу захворювань підшлункової залози у сучасну цифрову епоху.

### EN **Modern capabilities of digital pancreatology**

**A. A. Litvin**

AI Medica Hospital Center, Denpasar, Indonesia

**Key words:** digital pancreatology, pancreomics, artificial intelligence, machine learning, prediction and diagnosis of pancreatic diseases

Personalized medicine requires the integration and analysis of vast amounts of patient data in order to provide a personalized approach. Digital pancreatology and Pancreomics facilitate personalized recommendations in the diagnosis and treatment of pancreatic diseases by analyzing data using machine learning methods to exploit the potential of this data in a similar way to Pathomics, Radiomics, and Genomics.

The aim of this article is to present a brief overview of the modern capabilities of digital medicine for the diagnosis and treatment of various pancreatic diseases.

The studies included in the review demonstrate the promising results of machine learning technologies that can both facilitate clinical prediction and decision-making and be used to interpret clinical laboratory, radiological, and endoscopic images in pancreatology and medicine in general. Digital pancreatology and Pancreomics may be promising concepts for the analysis and prediction of the course of pancreatic diseases in the contemporary digital era.

# Роль ендотеліальної дисфункції, мікроциркуляторних порушень та гіпоксії як механізмів формування уражень легень

Т. М. Христин<sup>1</sup>, Д. О. Гонцарюк<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка, Кам'янець-Подільський, Україна

<sup>2</sup>Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

**Ключові слова:** ендотеліальна дисфункція, мікроциркуляція, гіпоксія, оксидативний стрес, ренін-ангіотензин-альдостеронова система, хронічне системне запалення низьких градацій

**Вступ.** Ендотеліальна дисфункція, мікроциркуляторні порушення та гіпоксія тісно пов'язані і мають суттєве значення у прогресуванні багатьох захворювань, зокрема легенів. При цьому важливо, що ендотелій виконує багато функцій (вазомоторний контроль, контроль рівня запалення, оксидативного стресу, проникності судин тощо). Дисфункція ендотелію є основною сполучною ланкою між запаленням і ризиком виникнення бронхолегеневої патології, серцево-судинних захворювань, хвороб органів травлення. Вона може призвести до порушення мікроциркуляції та розвитку гіпоксії, що, зі свого боку, негативно впливає на ендотеліальну функцію. Ендотеліальна дисфункція є патогенетичною ланкою формування системної відповіді на запальні зміни не тільки у респіраторній системі, але й у паренхімі підшлункової залози (ПЗ), печінки, нирок, що визначає необхідність знань особливостей патогенетичних механізмів для тактики ведення пацієнта при кожному із коморбідних захворювань. Отже уявлення про ці взаємопов'язані механізми є актуальним питанням практичної медицини.

**Метою** даного огляду було проаналізувати значення низки механізмів, які впливають на перебіг захворювань легень і не тільки.

Якщо розглядати значимість ендотелію, то слід відзначити, що ендотелій судин здійснює взаємодію між компонентами крові та тканинами. Площа ендотеліального шару, який вистеляє інтиму артерій, вен та мікросудин, становить близько 7000 м<sup>2</sup>. Ендотелій завдяки своїм властивостям забезпечує гомеостаз. Його поверхня як у нормі, так і за патології підтримує кров у рідкому стані протягом тривалого контакту. Ендотеліоцити виробляють клітинно-зв'язані молекули, які перешкоджають згортанню крові, активують фібриноліз та пригнічують процес запалення, перетворюючи ендотелій у неадгезивну поверхню.

Ендотеліальні клітини також протидіють патогенам, які містяться у крові, та посилають сигнали, що попереджають про інфекцію, інвазію або

ушкодження [12, 19]. При дії запальних медіаторів ендотеліоцити переходять в активований стан, позбуваються антиадгезивних та протизапальних властивостей, створюють протромбогенну поверхню, сприяють прогресуванню запалення, продукуючи молекули адгезії, інтерлейкіни IL-1, IL-6. Відмічений вірогідний кореляційний зв'язок концентрації в крові фактору Віллебранда з розчинними молекулами міжклітинної адгезії, прозапальними маркерами (С-реактивний білок, IL-6) та зворотний кореляційний зв'язок із IL-4.

У фізіологічному стані антикоагулянтні та антитромботичні властивості ендотелію (зокрема і легеневого) сприяють боротьбі з тромбоутворенням. Після появи тромбу на поверхні судини клітини ендотелію експресують активатори плазміногену (як тканинний – tissue type plasminogen activator (tPA)), так і урокіназний – urokinase plasminogen activator (uPA)) та шляхом взаємодії з NO пригнічують функцію тромбоцитів, збільшують локальний кровотік та активують ендогенний фібриноліз [15]. Знижувати активність тканинних факторів може стимуляція прозапальними цитокінами, патоген-асоційованими паттернами, такими як бактеріальні ендотоксини і нейтрофільна екстрацелюлярна пастка (neutrophil extracellular trap – NET). При цьому активується система коагуляції (шляхом посилення у декілька разів ензиматичної властивості факторів VII та X), що сприяє генерації тромбіну та формуванню тромбу. Клітини ендотелію також містять фактор фон Віллебранда у преформованому стані в інтрацелюлярних гранулах (тільця Вайбеля – Паладе). Під час активації цей великий протеїн вивільняється та утворює «місток» для агрегації тромбоцитів, тромбозу та утворення організованого тромбу [13]. Тобто клітинам ендотелію притаманний ендогенний механізм боротьби з активацією тромбоцитів. Ця функція залежить від експресії на поверхні ектоАТФази, CD39 і вивільнення оксиду азоту (NO) та простагліцину.

У звичайних умовах простациклін (антиагрегантний продукт арахідонової кислоти) стимулює продукцію вазоактивного простаноїду, але ендотеліальні клітини також продукують тромбоксан, протромботичний простагландин з вазоконстрикторною активністю. Активовані клітини ендотелію також синтезують такий активатор плазміногену, як PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1). Він протидіє ендогенному фібринолізу шляхом пригнічення активності tPA та uPA на поверхні клітини і сприяє тромбоутворенню. Отже, на відміну від нормального стану, під впливом інфекції для ендотелію (зокрема легеневого) характерні різні за клінічною картиною прояви (геморагія, тромбування артерій, мікросудин, вен, що призводить до тромбоемболізму, а відтак, до тромбоемболії легеневої артерії) [18].

Позитивним моментом можна вважати той факт, що легеневий ендотелій вміщає ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), який трансформує неактивний циркулюючий ангіотензин I (AT-I) у ангіотензин II (AT-II) та інактивує брадикінін. До того ж, він активно взаємодіє з анафілотоксинами, фібринопептидами, енкефалінами та бере участь у регуляції імунологічних реакцій (зокрема у тканинах органів дихання). Моделює запальний процес, активно взаємодіє з гладком'язовими клітинами судинної стінки, володіє про- та антикоагуляційною активністю. Важливо, що хронічна активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), як через AT-II, так і через альдостерон, призводить до артеріальної гіпертензії та запускає каскад прозапальних, протромботичних і атерогенних ефектів, асоційованих з ушкодженням органів-мішеней (наприклад, серця, нирок).

Завдяки існуванню відмінності між дією АПФ-1 та АПФ-2, які утворюють дві осі (АПФ/рецептор до AT і АПФ-2/MAS-рецептор), необхідно більш детально їх розглянути. У зв'язку з тим, що рецептори АПФ-2 відіграють провідну роль як входні ворота для вірусу, розуміння осі АПФ/рецептор до AT і АПФ-2/MAS-рецептор має важливе значення для вивчення ролі інфекції та прийняття рішень. Обидві осі є компонентами РААС.

Функціонування осі ангіотензиноген — AT-I — AT-II — рецептори до AT-I і AT-II впливає на ренін, який вивільняється в юстагломерулярному апараті нирок та печінці, сприяє перетворенню ангіотензиногену на AT-I, а АПФ при цьому каталізує перетворення AT-I на AT-II. АПФ експресується переважно в ендотелії судин легень і нирок, а також в ендотелії верхніх дихальних шляхів. AT-II з'єднується з рецепторами до AT-I та AT-II, розташованими у нирках, наднирниках, артеріолах та головному мозку (такий механізм може свідчити про розвиток коморбідності захворювань з боку серцево-судинної системи, нирок тощо). AT-II стимулює вивільнення альдостерону, що зумовлює затримку натрію та рідини, порушуючи водно-сольовий обмін при захворюваннях органів дихання, що значно обтяжує їх перебіг. Крім того, зв'язування AT-II призводить до вазоконстрикції, ушкодження ендотелію, внутрішньосудинного тромбозу та збільшення об'єму крові. Підвищення рівня AT-II асоціюється з артеріальною

гіпертензією та прискореним тромбоутворенням в артеріолах шляхом активації каскаду коагуляції (як тромбінового, так і тромбоцитарного). До того ж, AT-II посилює активацію нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат оксидази, що сприяє активації оксидативного стресу, який ускладнює перебіг не тільки бронхолегеневої, але й коморбідної патології. Також AT-II активує потік нейтрофілів і макрофагів до пошкоджених тканин та пригнічує активацію NO, що ще більше пошкоджує судини.

Інша вісь — АПФ-2/MAS-рецептор-АПФ-2. Вважається, що при цьому монокарбоксіпептидаза, окрім легень, експресується у серці та забезпечує зв'язок із серцево-судинною системою (викликає запалення міокарда, набряк легень, гостру респіраторну недостатність). Ця вісь є ендогенним контррегуляторним механізмом РААС, оскільки є незалежним представником РААС [25]. АПФ-2 розщеплює AT-I до AT-1-9, AT-II — до AT-1-7, які володіють вазодилаторною і антипроліферативною активністю через активацію MAS-рецептора. Він збалансовує шкідливі ефекти АПФ/AT-I/AT-II, АПФ-2 при цьому не пригнічується інгібіторами АПФ.

Як відомо, активація РААС асоціюється з відповіддю судин на ушкодження та запалення. Зруйнована тканина легень є тригером локальної імунної відповіді, що спричиняє залучення макрофагів, моноцитів, цитокінів, T- і B-клітин у відповідь на інфекцію. Здебільшого цей процес є зворотним та спрямованим на усунення інфекції. Однак у деяких випадках виникає дисфункція імунної відповіді, що призводить до тяжкої патології легень і системної патології. Наприклад, вірусна інфекція та реплікація вірусу в епітелії дихальних шляхів спричиняє піроптоз (програмовану загибель клітин), що підвищує проникність судин. Унаслідок піроптозу в кровотік хворих вивільняються інтерлейкіни IL-1, IL-6 та інші прозапальні цитокіни. Їхня секреція залучає імунні клітини, переважно моноцити і T-лімфоцити, але не нейтрофіли, з крові в інфіковану ділянку. Надходження імунних клітин з кровотоку в легені та інфільтрація лімфоцитів у дихальні шляхи може пояснити лімфопенію і збільшення величини співвідношення нейтрофіл/лімфоцит, що важливо у динамічному спостереженні за такими хворими [1, 5, 10].

Ендотелій у нормі витримує тривалий контакт з лейкоцитами, які у великій кількості містяться в крові, котра омиває всі поверхні судин [2]. У нормі завдяки ендотелію відбувається потрапляння лейкоцитів у тканини для боротьби з бактеріями та вірусами, що сприяє загоєнню ран та усуненню ушкоджень. Лейкоцити потрапляють у тканини завдяки молекулам адгезії (E-селектин (CD62E), P-селектин (CD62P), L-селектин (CD62L)). Їх підвищена експресія залежить від різних стимулів, зокрема прозапальних цитокінів (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , фактор некрозу пухлин альфа (tumor necrosis factor- $\alpha$  — TNF- $\alpha$ )). Щільність прилипання лейкоцитів до активованої поверхні ендотелію залежить від молекул адгезії (міжклітинні молекули (ICAM, CD54), молекули адгезії клітин судини (VCAM-1, CD106)). Інтегрини, асоційовані з поверхнею ендотелію, також беруть участь

в адгезивному процесі. Після зв'язування запальних речовин на поверхні ендотелію хемоатрактанти цитокінів готові розірвати моношар ендотелію, щоб впустити ушкоджувальний агент у тканини, де відбувається боротьба з інфекцією та здійснюється відновлення тканини [21].

Ендотеліоцити здатні продукувати, транспортувати і руйнувати ейкозаноїди, які беруть участь у регуляції судинного опору, проникності судин, синтезі, метаболізмі та вивільненні простагландинів, що можуть бути як активними вазодилататорами (простациклін), так і вазоконстрикторами (простагландин  $E_2$ ). Ендотеліоцити легеневих судин продукують здебільшого три вазодилатуючі субстанції: перша група представлена простацикліном (продуктом циклооксигенази); друга — ендотеліальним розслаблюючим фактором (основним є NO) і його тіловими утвореннями (S-нітросоцистеїни); третя — ендотеліальним гіперполяризуючим фактором. Порушення фізіологічного процесу регуляції діяльності даних субстанцій формують ендотеліальну дисфункцію.

Як основний вазореактивний агент, що впливає на місцеву регуляцію судинного тону, на сучасному етапі розглядається NO — вільний радикал, який синтезується з L-аргініну при дії ферменту NO-синтази, викликає розслаблення гладком'язових клітин легеневих судин, судин інших органів (при активації цитозольної гуанілатциклази і дії на 3',5'-циклічний гуанозинмонофосфат). Розрізняють три ізоформи NO-синтази, які мають значення у розвитку ендотеліальної дисфункції при захворюваннях внутрішніх органів: нейрональну (nNOS) та ендотеліальну (eNOS), яка експресується генетично, й індукцибельну (iNOS), яка детермінується цитокінами.

Ендотеліальна та індукцибельна NO-синтази до того ж підвищують утворення цГМФ у гладком'язових клітинах, тромбоцитах, секрецію NO, а звідси — проліферацію, утворення колагену, зниження адгезійної здатності, секреції й агрегації тромбоцитів. Варто зауважити, що NO, однак, попереджає функціональні зміни рецепторів тромбоцитів, експресію P-селектину та знижує активність макрофагів, що важливо при значній активації запального процесу [11].

Ендотеліальна дисфункція є дисбалансом між факторами релаксації і констрикції, коагуляції та фібринолізу, які забезпечують гемостаз головних життєво необхідних регуляторних систем і стадію компенсації захворювань. Вона вважається важливою ланкою хронічного системного запалення при коморбідності з неінфекційними захворюваннями внутрішніх органів. Внаслідок ендотеліальної дисфункції знижується експресія ендотеліальної NO-синтази, що сприяє вазоконстрикції, погіршенню вентиляційних процесів при захворюваннях бронхолегеневої системи і часто не залежить від фази перебігу (ремісії або загострення). Можливо, таке пов'язане з неможливістю ендотелію адекватно реагувати на посилення запалення, пероксидацію ліпідів і білків та прогресування вентиляційних процесів у період чергового загострення (наприклад, хронічного обструктивного захворювання легень — ХОЗЛ) і вже не компенсується [23].

Ендотеліальними модуляторами запалення, крім NO, є міжклітинна молекула адгезії 1 (ICAM-1), судинна молекула адгезії 1 (VCAM-1), E-селектин, ядерний фактор каппа В (NF- $\kappa$ B). При цьому порушуються процеси модулювання гемостазіологічних процесів у бік підвищення згортання крові шляхом виділення активатора плазміногену, інгібітора тканинного фактору, фактору Віллебранда, NO, простагландину  $I_2$ , тромбоксану  $A_2$ , інгібітора активатора плазміногену 1 та фібриногену. Оскільки ендотелій бере також участь у регуляції мітогенезу, ангиогенезу, проникності судинної стінки, то порушуються й регуляторні механізми цих процесів. Відтак, при захворюваннях органів дихання головними факторами, які активують і ушкоджують ендотелій, є клітинні та неклітинні медіатори запалення (наприклад, дисбаланс у пулах цитокінів, бактеріальні токсини, полютанти цигаркового диму, імунні комплекси, гіпоксемія, вільні радикали, зміни напруги зсуву на ендотелії).

Отже, хронічне генералізоване та локальне запалення при захворюваннях бронхолегеневого апарату і наявності коморбідності з хворобами внутрішніх органів є характерним завдяки розвитку ендотеліальної дисфункції. Порушення цілісності ендотелію може призвести до змін його звичайних напівпроникних властивостей, що призводить до проникнення вмісту судин у тканини та позаклітинний простір [16]. Ушкоджувальна дія інтерлейкінів на клітини епітелію легень і ендотеліальні клітини спричиняє цитокіновий шторм та порушення коагуляції на різних рівнях, що виявляється тромбозом в артеріях, дрібних судинах міокарда та нирок, венах (тромбоз глибоких вен та легеневий емболізм). Саме інтерлейкіни значною мірою порушують інші функції ендотелію (вазодилаторну/вазоконстрикторну, запальний баланс, антиоксидантний баланс, бар'єрну функцію), що призводить до ускладнень [24]. Заклучна фаза хронічного запалення (фіброз) сприяє розвитку гіпоксії.

*Значення порушень мікроциркуляторних механізмів і гіпоксії також є вагомим.* Мікроциркуляторні порушення та гіпоксія можуть розглядатися як сумісні за патогенезом, а, з другого боку, їх можна розглядати як загальні синдроми (з погляду на транссиндромальну модифікацію коморбідності) при даних захворюваннях. Мікроциркуляторні порушення, метаболічний ацидоз [4], тканинна гіпоксія знижують активність макрофагів, накопичення  $Ca^{2+}$  у клітині, активність мембранних фосфоліпаз, гідроліз частини фосфоліпаз, підвищують апоптотичну активність клітин (що можна вважати наслідком системного хронічного запалення, яке перебігає субклінічно) [20].

Гіпоксія може стимулювати синтез молекул ICAM-1, активувати TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B у гладком'язових клітинах бронхів, реалізуючи NF- $\kappa$ B-залежну хронізацію запального процесу при ХОЗЛ [6, 7]. Внаслідок хронічної гіпоксії, активації системи коагуляційного гемостазу разом із змінами в еритроцитарній ланці розвиваються мікроциркуляторні порушення. Це може бути важливим механізмом у ішемічному пошкодженні паренхіми ПЗ, а також у порушенні функції зовнішнього дихання при ХОЗЛ [9].

На увагу заслуговують дослідження, які вказують на розвиток циркуляторної гіпоксії, зниження деформабільності еритроцитів. Адреналініндукована агрегація тромбоцитів і порушення синтезу релаксуючого фактору ендотелієм також відіграють важливу роль у формуванні гіпоксії, хронічного запалення, ендотеліальної дисфункції [2].

Слід відзначити, що ключову роль у пристосуванні клітин до низького вмісту кисню на молекулярному рівні відіграють транскрипційні фактори, які стимулюються гіпоксією (hypoxia inducible factors – HIF). При нормоксії синтез HIF $\alpha$  здійснюється, але утворений протеїн швидко деградує. Транскрипційна активність, вміст протеїну HIF $\alpha$  можуть посилюватися у відповідь на багаточисленні стимули. Фактори росту, зокрема EGF (epidermal growth factor), інсулінові фактори IGF1/2 (insulin like growth factors 1/2), IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , AT-II впливають на функціонування HIF1 $\alpha$  шляхом посилення його експресії до рівня, коли киснезалежні механізми деградації втрачають ефективність. Крім цього на рівень HIF1 $\alpha$  впливає пригнічення активності PHD (prolyl hydroxylase domain) та FIH1 (factor inhibiting HIF1). Важливу роль відіграють HGF (hepatocyte growth factor), IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  та активація ядерного фактору (NF $\kappa$ B). Незважаючи на те, що самі собою цитокіни та фактори росту слабше індукують активність HIF1 $\alpha$ , ніж гіпоксія, вони можуть суттєво посилити гіпоксичний ефект на експресію багатьох генів [6]. Таким чином посилюються компенсаторні механізми.

Під впливом хронічної гіпоксії експресія HIF1 $\alpha$  викликає морфофункціональні зміни і в  $\beta$ -клітинах ПЗ. При цьому індуковане підвищення рівня HIF1 $\alpha$  може впливати на фіброзування жирової тканини і формування резистентності до інсуліну, сприяючи розвитку метаболічного синдрому (або його прогресуванню) [17].

Здатність гіперглікемії пригнічувати HIF1 $\alpha$  посилює гіпоксію, що негативно впливає на вуглеводний та жировий обмін, сприяючи розвитку цукрового діабету (часто субклінічної форми). Формування ангіопатії, резистентності до інсуліну сприяє також порушенню засвоєння глюкози скелетною мускулатурою, що засвідчує негативний перебіг захворювань органів дихання внаслідок прогресування хронічного системного запалення, саркопенії та остеосаркопенії. Даний факт важливий для розробки стратегії і тактики відновлюваного лікування за коморбідності з хронічними неінфекційними захворюваннями внутрішніх органів [8].

Слід зауважити, що гіпоксія, хронічне системне запалення можуть розглядатися з погляду на механізми розвитку формування трофологічного синдрому, який включає гіпотрофію скелетної мускулатури і засвідчує негативний прогноз. До того ж, вважається, що з гіпоксією пов'язане зниження синтезу м'язового протеїну, а з гіперкапнією – м'язовий протеоліз, який є причиною ацидозу. Внаслідок цього розвивається міопатія і дефіцит маси скелетних м'язів, що буває у 20–50% пацієнтів із захворюваннями легень (особливо хронічних). Слід зауважити, що при цьому знижується толерантність до фізичного навантаження, яка разом із зниженням маси тіла, тривалим

і рецидивуючим перебігом (наприклад, ХОЗЛ) визначає негативний прогноз щодо виживаності. Це може бути пов'язаним не тільки з порушеннями в енергетичному обміні, зниженням синтезу анаболічних гормонів, але й з прогресуванням хронічного системного запалення і порушеннями процесу апоптозу та станом вегетативної нервової системи [3]. Зміни відбуваються і в дихальній мускулатурі, знижується сила та швидкість скорочення. До механізмів, які зумовлюють дані зміни, можна віднести місцеву активацію протеолізу, пероксидацію білків і ліпідів, патологічне скорочення сарколеми м'язових волокон і зміни положення діафрагми внаслідок легеневої гіперінфляції.

Відповідно, хронічна гіпоксія призводить до подальшого посилення пероксидації білків та ліпідів клітинних мембран, їх глікозилювання, інгібування ферментної ланки протиоксидантного захисту на клітинному рівні. Виникає реакція імунної системи на пошкодження, формується синдром хронічного системного запалення, порушується процес фібринолізу, мікроциркуляції, що у подальшому сприяє наростанню гіпоксичних та ішемічних змін у тканинах не тільки легень, але й кишечника, ПЗ.

Отже дефіцит кисню зумовлює перебудову метаболізму за анаеробним шляхом, порушуються біохімічні механізми внутрішньоклітинної утилізації глюкози (як джерела енергії). Одним із важливих факторів при цьому є розвиток дихального та метаболічного ацидозу, які впливають на якість тканинної утилізації глюкози, на гальмування окиснення жирних кислот, що необхідно враховувати при призначенні медикаментозної терапії, зокрема глюкокортикостероїдної. Установлено, що у пацієнтів із ХОЗЛ лікування системними глюкокортикостероїдами зумовлює добове зростання рівня глюкози у другій половині доби [14]. Відтак, застосування системних глюкокортикостероїдів у цей час може негативно відобразитися на метаболічних процесах, що співпадає з поглядом інших авторів [22]. Одночасно під впливом контрінсулярних гормональних систем (які мають відношення до реакції  $\beta$ -клітин ПЗ, функції печінки) активуються глікогеноліз і гліконеогенез, що можна розглядати як адаптаційну реакцію на гіпоксію, яка впливає на перебіг хронічного стресу (зокрема оксидативного та нітрозольного).

Таким чином, літературні джерела засвідчують значимість оксидативного стресу, хронічного системного запалення, гіпоксії, мікроциркуляторних порушень у розвитку та прогресуванні не тільки хвороб органів дихання, а й інших неінфекційних захворювань внутрішніх органів, зважаючи на такі патогенетичні моменти розвитку і прогресування, як ендотеліальна дисфункція, гіпоксія та порушення мікроциркуляції. Такий підхід дає нам можливість вважати, що призначаючи препарати, які спрямовані на покращення ендотеліальної функції, ми поліпшуємо мікроциркуляцію у тканинах органів, а відтак зменшуємо гіпоксичні прояви. Призначаючи антигіпоксанти, ми поліпшуємо мікроциркуляцію, а використовуючи препарати, які поліпшують реологічні властивості крові, ми позитивно впливаємо на ліквідацію проявів гіпоксії та ендотеліальної дисфункції (зокрема при ушкодженні структур бронхолегеневого апарату).

## Література:

1. Вишнівцевський І. І., Холопов Л. С., Баташова-Галинська В. О. Клінічна характеристика дихальної та серцево-судинної систем при поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень і серцевої недостатності. *Запорізький медичний журнал*. 2017. Т. 19, № 3. С. 250–256.
2. Гонцарюк Д. О., Христин Т. М., Жигульова Е. О. Значення патогенетичних механізмів, що сприяють коморбідному, мультиморбідному перебігу хронічного панкреатиту з хронічною обструктивною хворобою легень. *Вісник Клубу Панкреатологів*. 2021. № 2–3. С. 21–27.
3. Губергріц Н. Б., Бєляєва Н. В., Жданюк Ю. І., Козинська І. А. Функціональний стан вегетативної нервової системи у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з хронічним бронхітом. *Вісник Клубу Панкреатологів*. 2023. № 1. С. 49–52.
4. Земляк О. С., Бабінець Л. С. Метаболічний ацидоз як важливий чинник патогенезу хронічного панкреатиту. *Вісник Клубу Панкреатологів*. 2018. № 3. С. 17–19.
5. Мостовой М. Ю. Хронічне обструктивне захворювання легень. Ключові питання. *Український медичний часопис*. 2016. № 4. С. 63–66.
6. Петюніна О. В. Алгоритм прийняття рішення при призначенні антикоагулянтної терапії з приводу COVID-19. Огляд літератури. *Український терапевтичний журнал*. 2021. № 4. С. 45–51.
7. Самойленко А. А. Роль протеїнів родини HIF (hypoxia-inducible factor) в регуляції фізіологічних відповідей клітин на гіпоксію. *Український біохімічний журнал*. 2010. Т. 82, № 4. С. 5–17.
8. Серік С. А., Строна В. І. Гіпоглікемія і серцеві аритмії при цукровому діабеті. *Український терапевтичний журнал*. 2022. № 3–4. С. 69–80.
9. Федів О. І., Багрій В. М., Волошина Л. О., Кушнір Л. Д., Вівсянник В. В., Ферфецька К. В. Фітотерапія при захворюваннях органів дихання: минуле і сьогодення. Огляд літератури. *Український терапевтичний журнал*. 2021. № 3. С. 60–66.
10. Христин Т. М., Телекі Я. М., Дяк М. В., Денисенко Т. П. Вміст С-реактивного білка у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом. *Гастроентерологія*. 2010. Вип. 44. С. 240–244.
11. Щербиніна М. Б., Соловійова Н. Є., Патратій М. В. Сучасні уявлення про стан епітеліального бар'єра стравоходу при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі та можливості корекції за допомогою альгінатів. *Сучасна гастроентерологія*. 2021. № 4. С. 13–20.
12. Aird W. C. Endothelium. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier, 2013. P. 33–41.
13. Berezin A. E. The neutrophil extracellular traps: the missed link between microvascular inflammation and diabetes? *Metabolomics*. 2016. Vol. 6, No 1. P. 163–166.
14. Burt M. G., Roberts G. W., Aguilar-Loza N. R., Frith P., Stranks S. N. Continuous monitoring of circadian glycaemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96, No 6. P. 1789–1796.
15. d'Alessandro E., Becker C., Bergmeier W., Bode C., Bourne J. H., Brown H., Buller H. R., ten Cate-Hoek A. J., Ten Cate V., Van Cauteren Y. J., Cheung Y. F. Thrombo-Inflammation in cardiovascular disease: An expert consensus document from the Third Maastricht Consensus Conference on Thrombosis. *Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 120, No 4. P. 538–564.
16. Franck G., Even G., Gautier A., Salinas M., Loste A., Procopio E., Gaston A. T., Morvan M., Dupont S., Deschilde C., Berissi S. Haemodynamic stress-induced breaches of the arterial intima trigger inflammation and drive atherogenesis. *Eur. Heart J.* 2019. Vol. 40, No 11. P. 928–937.
17. Halberg N., Khan T., Trujillo M. E., Wernstedt-Asterholm I., Attie A. D., Sherwani S., Wang Z. V., Landskroner-Eiger S., Dineen S., Magalang U. J., Brekken R. A. Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. *Mol. Cell. Biol.* 2009. Vol. 29, No 16. P. 4467–4483.
18. Libby P., Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur. Heart J.* 2020. Vol. 41, No 32. P. 3038–3044.
19. Libby P., Mann D. L., Zipes D. P. The vascular biology of atherosclerosis. *Braunwald's Heart Disease*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. P. 859–875.
20. MacNee W. Pulmonary and systematic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005. Vol. 2, No 1. P. 50–60.
21. Noels H., Weber C., Koenen R. R. Chemokines as therapeutic targets in cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb.* 2019. Vol. 39, No 4. P. 583–592.
22. Spies C. M., Strehl C., van der Goes M. C., Bijlsma J. W. J., Buttgerit F. Glucocorticoids. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2011. Vol. 25, No 6. P. 891–900.
23. Teleki J., Khrystych T., Olinyk O., Hontsaryuk D., Kushnir L. Influence of concomitant chronic pancreatitis on the endothelium functional state in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of 43rd European Pancreatic Club (EPC) (Magdeburg, 22–25 June 2011)*. Germany: Magdeburg, 2011. P. 142.
24. Xiong S., Hong Z., Huang L. S., Tsukasaki Y., Nepal S., Di A., Zhong M., Wu W., Ye Z., Gao X., Rao G. N. IL-1 $\beta$  suppression of VE-cadherin transcription underlies sepsis-induced inflammatory lung injury. *J. Clin. Invest.* 2020. Vol. 130, No 7. P. 3684–3698.
25. Zhuo J. L., Li X. C. New insights and perspectives on intrarenal renin-angiotensin system: focus on intracrine/intracellular angiotensin II. *Peptides*. 2011. Vol. 32, No 7. P. 1551–1565.

**UA Роль ендотеліальної дисфункції, мікроциркуляторних порушень та гіпоксії як механізмів формування уражень легень****Т. М. Христич<sup>1</sup>, Д. О. Гонцарюк<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка, Кам'янець-Подільський, Україна  
<sup>2</sup>Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна**Ключові слова:** ендотеліальна дисфункція, мікроциркуляція, гіпоксія, оксидативний стрес, ренін-ангіотензин-альдостеронова система, хронічне системне запалення низьких градацій

В оглядовій статті автори розглядають значимість ендотеліальної дисфункції, порушень мікроциркуляції та гіпоксії у розвитку захворювань легень, у коморбідності перебігу з низкою інших захворювань внутрішніх органів. Розглядається участь ендотеліоцитів у формуванні системної відповіді на запальні процеси при ураженні бронхолегеневої системи. Ендотеліальні клітини при цьому протидіють патогенам, які містяться у крові, та посиляють сигнали, що попереджають про інфекцію, інвазію або ушкодження. Підкреслюється значення антикоагулянтних та антитромботичних властивостей ендотелію (зокрема легеневого), що сприяють боротьбі з тромбоутворенням, вказується, що клітинам ендотелію притаманний ендогенний механізм боротьби з активацією тромбоцитів. Ця функція залежить від експресії на поверхні ектоАТФази, CD39 і вивільнення оксиду азоту та простагліцину. Увагу приділено значимості активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи як через ангіотензин II, так і через альдостерон. Автори багато уваги приділили значенню ендотеліальної дисфункції як дисбалансу між факторами релаксації і констрикції, коагуляції та фібринолізу, які забезпечують гемостаз головних життєво необхідних регуляторних систем і стадію компенсації захворювань (через участь оксиду азоту). Мікроциркуляторні порушення та гіпоксія розглядаються як явища, що за патогенезом сумісні не тільки при легневих захворюваннях, але й як загальні синдроми для коморбідності з іншими захворюваннями внутрішніх органів. Пояснюється це тим, що загальними ланками є хронічний оксидативний стрес, реакція імунної системи на пошкодження, формування синдрому хронічного системного запалення низьких градацій, порушення процесу мікроциркуляції, наростання гіпоксичних та ішемічних процесів. Підкреслюється значимість знань про механізми ро-

звитку ендотеліальної дисфункції, порушення мікроциркуляції та гіпоксії для лікувальної та реабілітаційної тактики.

**EN The role of endothelial dysfunction, microcirculatory disorders, and hypoxia as mechanisms for the formation of lung lesions****T. M. Hristich<sup>1</sup>, D. O. Hontsariuk<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Kamianets-Podilskyi National University n. a. Ivan Ohienko, Kamianets-Podilskyi, Ukraine<sup>2</sup>Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine**Key words:** endothelial dysfunction, microcirculation, hypoxia, oxidative stress, renin-angiotensin-aldosterone system, low-grade chronic systemic inflammation

In a review article, the authors consider the significance of endothelial dysfunction, microcirculation disorders, and hypoxia in the development of lung diseases and in the comorbid course of a number of other diseases of the internal organs. The role of endotheliocytes in the systemic response to inflammatory processes in the case of damage to the bronchopulmonary system is considered. Endothelial cells counteract pathogens in the blood and send signals warning of infection, invasion, or injury. The importance of the anticoagulant and antithrombotic properties of the endothelium (including the pulmonary one), which contribute to the fight against thrombosis, is emphasized. It is indicated that endothelial cells have an endogenous mechanism to combat platelet activation. This function depends on the surface expression of ecto-ATPase, CD39, and the release of nitric oxide and prostacyclin. Attention is paid to the importance of activation of the renin-angiotensin-aldosterone system both through angiotensin-II and through aldosterone. The authors stressed the importance of endothelial dysfunction as an imbalance between the factors of relaxation and constriction, coagulation, and fibrinolysis, which provide hemostasis of the main vital regulatory systems, and the stage of disease compensation (via the participation of nitric oxide). Microcirculation disorders and hypoxia are considered phenomena that are compatible in pathogenesis not only with pulmonary diseases but also as common comorbid syndromes with other diseases of the internal organs. This is explained by the fact that the common links are chronic oxidative stress, the reaction of the immune system to damage, the formation of a low-grade chronic systemic inflammation syndrome, a violation of the microcirculation process, and an increase in hypoxic and ischemic processes. The importance of knowledge about the mechanisms of development of endothelial dysfunction, microcirculation disorders, and hypoxia for therapeutic and rehabilitation tactics is emphasized.

# Кишкова мікробіота та захворювання підшлункової залози: мікробіом-асоційований підхід у лікуванні хронічного панкреатиту

Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Т. Л. Можина<sup>2</sup>, Н. В. Бєляєва<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Медичний центр «Медикап», Одеса, Україна

<sup>2</sup>Центр здорового серця, Харків, Україна

**Ключові слова:** кишкова мікробіота, кишковий дисбіоз, хронічний панкреатит, гострий панкреатит, пробіотик, мікробіом-асоційована терапія

## Вступ

Трильйони мікроорганізмів супроводжують будь-яку людину всюди, де б вона не перебувала: бактерії, віруси, археї, дріжджові та інші гриби населяють всю поверхню тіла, шлунково-кишковий тракт (ШКТ), сечостатеві органи, шкіру, очі. Основний супутник людського організму – бактерії, точніше 38 трильйонів бактерій, переважна частина яких (97%) населяє товсту кишку. У нашій подальшій розповіді ми навмисно допускаємо значне спрощення, розглядаючи сукупний мікробіом організму як кишкову мікробіоту (КМ), а КМ уявлятимемо виключно як спільноту бактерій.

Сьогодні КМ розглядають як один з вирішальних факторів, що визначає здоров'я людини, підтримує гомеостаз організму і баланс між здоров'ям і хворобою [11, 27]. Склад мікробної флори унікальний для кожної людини, визначає індивідуальну приналежність майже так само точно, як відбитки пальця; при цьому він надзвичайно легко змінюється під дією різноманітних внутрішніх та зовнішніх факторів: дотримуваної дієти та віку, рівня гігієни та соціально-економічного статусу, стану імунної системи та генетичних особливостей, наявності коморбідної патології та прийнятих ліків [27]. Зміни якісного та кількісного складу мікробіому, також відомі як дисбіоз, відбуваються при різних захворюваннях. Початково кишковий дисбіоз (КД) описаний при патології ШКТ (целиакії, запальних захворюваннях кишечника, синдромі подразненого кишечника, неалкогольній жировій хворобі печінки), трохи пізніше – при системних захворюваннях (ожирінні, хворобі Альцгеймера, метаболічному синдромі, цукровому діабеті (ЦД)) [27]. Нещодавно з'явилися доказові дані, що описують роль КМ у виникненні та прогресуванні різних захворювань підшлункової залози (ПЗ): гострого панкреатиту (ГП), хронічного панкреатиту (ХП), раку ПЗ.

## Нормальна фізіологія КМ: короткі дані

Перш ніж почати розгляд особливостей формування КД при патології ПЗ, приділимо трохи уваги опису значущості впливу КМ на фізіологічні процеси у людському організмі. Відомо, що КМ має високу

метаболічну активність (табл. 1), трансформуючи складові компоненти їжі в різні метаболіти, багато з яких мають корисний вплив, деякі, навпаки, шкідливий вплив. Ключовими метаболітами КМ є коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), молочна кислота, жовчні кислоти, бактеріоцини, що мають різні властивості.

З усього різноманіття метаболітів КМ звернемо увагу на КЛЖК, які утворюються в результаті ферментації КМ вуглеводів, що не перетравлюються. Найбільш поширеними КЛЖК є ацетат, пропіонат і бутират. КЛЖК можуть поглинатися слизовою оболонкою кишечника, брати участь у регуляції експресії генів як сигнальні молекули та служити додатковим джерелом енергії [36]. Так, бутират є основним джерелом енергії для колоноцитів і використовується локально, тоді як інші КЛЖК надходять у ворітну вену; бутират здебільшого виробляють такі бактерії, як *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Eubacterium hallii* та *Ruminococcus bromii*. GPR109A, один із рецепторів, пов'язаних з G-білком (GPR), відіграє важливу роль у бутират-опосередкованій індукції синтезу інтерлейкіну (ІЛ) 8 в епітеліальних клітинах товстої кишки. Бутират регулює транскрипцію деяких генів цитокінів, інгібуючи активність інтерферону (ІФН)  $\gamma$ , фактору некрозу пухлини (ФНП)  $\alpha$  та ядерного фактору  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), запобігаючи активації гістондеацетилази, ферменту, що бере участь у регуляції величезної кількості клітинних процесів, зокрема запалення та канцерогенезу. Інгібування гістондеацетилази супроводжується вираженою проти-запальною та протипухлинною дією. Пропіонат метаболізується в печінці та використовується в ній як субстрат для глюконеогенезу, ацетат є попередником холестерину або жирних кислот [7].

Поставляючи метаболічні субстрати, КЛЖК діють як сигнальні молекули, що зв'язують та стимулюють GPR, вони стимулюють секрецію пептиду YY разом з глюкагоноподібним пептидом 1 (GLP-1). Натепер виділяють два основні механізми, за допомогою яких КЛЖК регулюють активність запального процесу. Перший полягає в регуляції експресії генів за

Таблиця 1. Метаболіти, що продукуються КМ (за S. Ye et al., 2021) [36]

Метаболіти	Штами КМ, що синтезують їх	Дія
КЛЖК	Штами <i>Roseburia</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Активація GPR ↓ Гістондеацетилаза ↑ Секреція IgA Інгібування NF-κB ↓ Прозапальні цитокіни ↑ Залучення лейкоцитів ↑ Цілісність епітеліального бар'єра
Вторинні жовчні кислоти	<i>Ruminococcus gnavus</i> , <i>Peptostreptococcus productus</i> , <i>Pseudomonas testosteroni</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i>	↑ Цілісність епітеліального бар'єра ↓ Експресія Toll-подібних рецепторів ↓ Прозапальні цитокіни ↓ Клітинний апоптоз
Поліаміни	<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Shigella flexneri</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>	↑ Цілісність епітеліального бар'єра ↑ Експресія білків тонких сполук ↓ Рівень ФНП-α та ІЛ-6 Модуляція адаптивного імунітету слизових оболонок
Катаболіти триптофану	Штами <i>Clostridium</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Escherichia coli</i>	↑ Цілісність епітеліального бар'єра Інгібування NF-κB ↑ Секреція ІЛ-8 ↑ Експресія ІЛ-10 ↑ Функція імунних клітин
Секреторний протеїн НМ0539	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> , штами <i>Lactobacillus</i>	↓ ФНП-α-опосередковане порушення цілісності епітеліального бар'єра ↓ Клітинний апоптоз ↓ Активація шляху NF-κB

допомогою інгібування активності гістондеацетилази; роль таких внутрішніх інгібіторів відіграють бутират та пропіонат. Інший механізм заснований на активації передачі сигналів через GPR, що розташовані на кишкових епітеліоцитах, імунних клітинах та регулюють їхню активність [36].

КЛЖК необхідні для збереження та зміцнення бар'єрної функції епітелію кишечника [7]. Бутират збільшує вироблення слизу, а також регулює експресію білків щільних контактів, що з'єднують ентероцити між собою, зменшуючи таким чином інтестинальну проникність. Благотворний вплив КЛЖК не обмежується виключно локальною дією в кишечнику, вони позитивно впливають на печінку, жирову тканину, головний мозок і ПЗ [7].

### Мікрофлора ПЗ

Раніше домінувала думка про стерильність ПЗ та відсутність у ній будь-якої мікрофлори, проте сьогодні є докази наявності у ПЗ власної фізіологічної мікрофлори [27]. Деякі дослідники висловлюють думку про існування двобічно спрямованої осі між КМ та ПЗ, що опосередковує вплив одна на одну. ПЗ анатомічно безпосередньо пов'язана з ШКТ через систему проток ПЗ, що призводить до неминучого контакту з КМ. З одного боку, секрет ПЗ здатний вплинути на КМ, змінюючи її чисельність і склад, з іншого боку, КМ може спровокувати пошкодження як ацинарних клітин, так і острівців Лангерганса, опосередковуючи виникнення різних захворювань ПЗ (ГП, ХП, раку ПЗ, ЦД) [27]. Вважають, що рівень функціональної активності ПЗ, зокрема кількість та якість виробленого панкреатичного соку, здатний вплинути на склад КМ; цю гіпотезу найчастіше використовують для пояснення виникнення синдрому надмірного

бактеріального росту (СНБР) при зовнішньосекреторній недостатності ПЗ (ЗНПЗ).

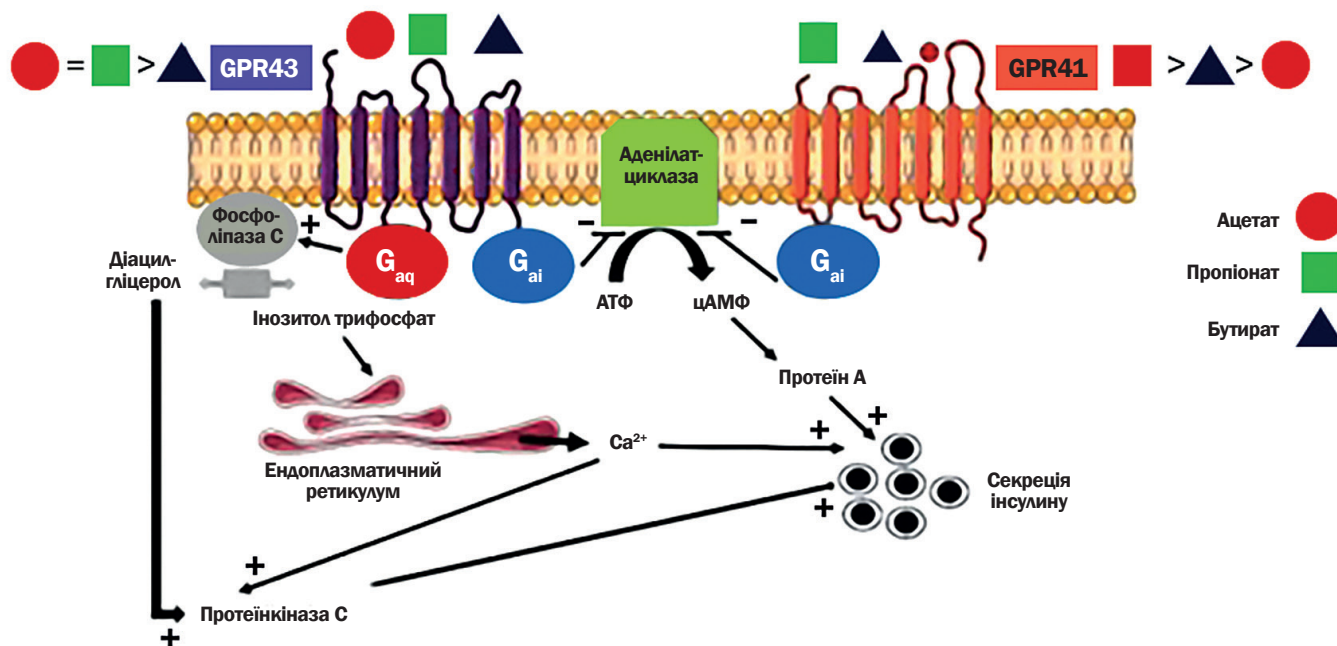
Нині виділяють кілька механізмів заселення тканини ПЗ мікрофлорою. Одна теорія заснована на транслокації мікробіоти дванадцятипалої кишки у тканину ПЗ через протокову систему останньої. Інші теорії припускають транслокацію КМ через брижову лімфатичну систему [27].

### Магія КЛЖК: вплив на ПЗ

Доведено здатність КМ впливати на функціональну активність β-клітин ПЗ, зокрема на секрецію інсуліну, проліферацію та апоптоз. Встановлено, що серед безлічі рецепторів, які експресуються β-клітинами ПЗ, є рецептори GPR43 і GPR41, які належать до групи G-протеїн-зв'язуючих рецепторів (рис. 1) [7].

Кожен з цих рецепторів активується і діє альтернативними шляхами: GPR41 зв'язується тільки з Gαi і призводить до зниження внутрішньоклітинного рівня циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), тоді як GPR43 здатний зв'язуватися як з Gαq, так і з Gαi з подальшим зниженням рівня цАМФ, підвищенням рівня діацилгліцеролу та інозитол трифосфату. Діацилгліцерол активує протеїнкіназу C, унаслідок чого інозитол трифосфат спрямовується в ендоплазматичний ретикулум, забезпечуючи вихід іонів Ca<sup>2+</sup> у цитозоль та активацію секреції інсуліну [7]. Активізація альтернативного шляху Gαi за допомогою GPR41 супроводжується інактивацією аденілатциклази, зниженням рівня цАМФ, пригніченням секреції інсуліну [7].

Є публікації, у яких демонструється інший шлях впливу КЛЖК на β-клітини: розглядається здатність ацетату запобігати розвитку ЦД 1-го типу, зменшувати популяцію автореактивних Т-клітин у лімфатичних вузлах ПЗ, знижуючи рівень прозапального цитокіну



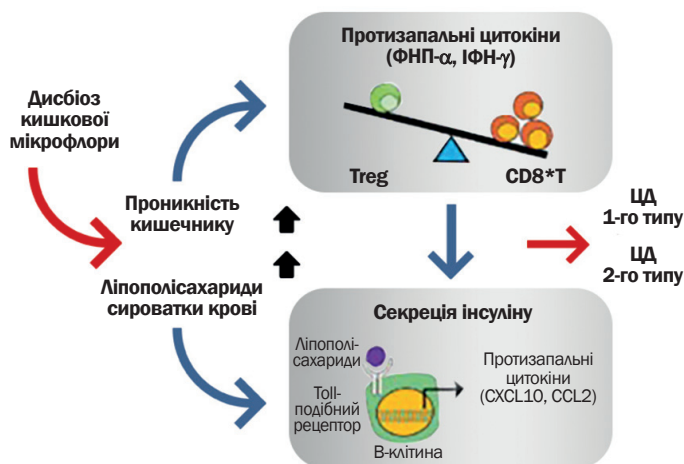
**Рис. 1.** Експресія GPR43, GPR41 на  $\beta$ -клітинах ПЗ та вплив КЛЖК на них (за E. Fernández-Millán et al., 2022) [7].

ІЛ-21 [14]. Ще один продукт КЛЖК — бутират сприяє підвищенню експресії ІЛ-10, що впливає на цілісність кишкового епітеліального бар'єра, а також збільшенню популяції регуляторних Т-клітин, які допомагають пригнічувати автоімунні реакції при ЦД 1-го типу. Вважають, що КЛЖК перешкоджають розвитку ЦД 2-го типу завдяки стимуляції секреції GLP-1, добре відомого інкретину кишкових L-клітин, що посилює секрецію інсуліну  $\beta$ -клітинами ПЗ [14]. Отже, КД зі зниженням кількості КЛЖК призводить до збільшення проникності кишкової стінки, зростання рівня ліпополісахаридів у сироватці крові, підвищення кількості CD8+ Т-клітин, активованих ліпополісахаридами, викиду прозапальних цитокінів та подальшої активації імунного сигнального шляху в різних тканинах, включно з  $\beta$ -клітинами ПЗ, що зумовлює зниження секреції інсуліну (рис. 2).

Інший механізм впливу КЛЖК на ПЗ пов'язують зі здатністю цих метаболітів КМ генерувати позаклітинні везикули (рис. 3), останні є дуже важливим способом комунікації різних тканин організму, включно з двобічно спрямованими осями кишечника — головний мозок, ПЗ — головний мозок [7].

Синтез кишкових позаклітинних везикул є механізмом, за допомогою якого різні білки, ліпіди, агрегати або навіть мРНК, що продукуються епітеліальними інтестинальними клітинами або резидентними бактеріями, справляють локальний вплив або транспортуються в інші локації, модулюючи активність клітин-реципієнтів [7]. Залежно від вмісту везикул кінцевий результат впливу позаклітинних везикул може значно варіювати.

Вплив КЛЖК на процеси проліферації та апоптозу  $\beta$ -клітин ПЗ також пояснюють впливом метаболітів КМ, зокрема ацетату, на рецептори GPR43, які беруть участь у модуляції функції  $\beta$ -клітин ПЗ та відіграють значну роль у регуляції маси панкреатичних клітин [7]. Ацетат також залучений до посттрансляційної модифікації різних білків, пов'язаних з метаболізмом, транскрипцією та клітинним зростанням; ацетат перетворюється на ацетил-КоА, сприяючи



**Рис. 2.** Механізм розвитку ЦД 1-го та 2-го типу на фоні КД (за S. Jo et al., 2021) [14].

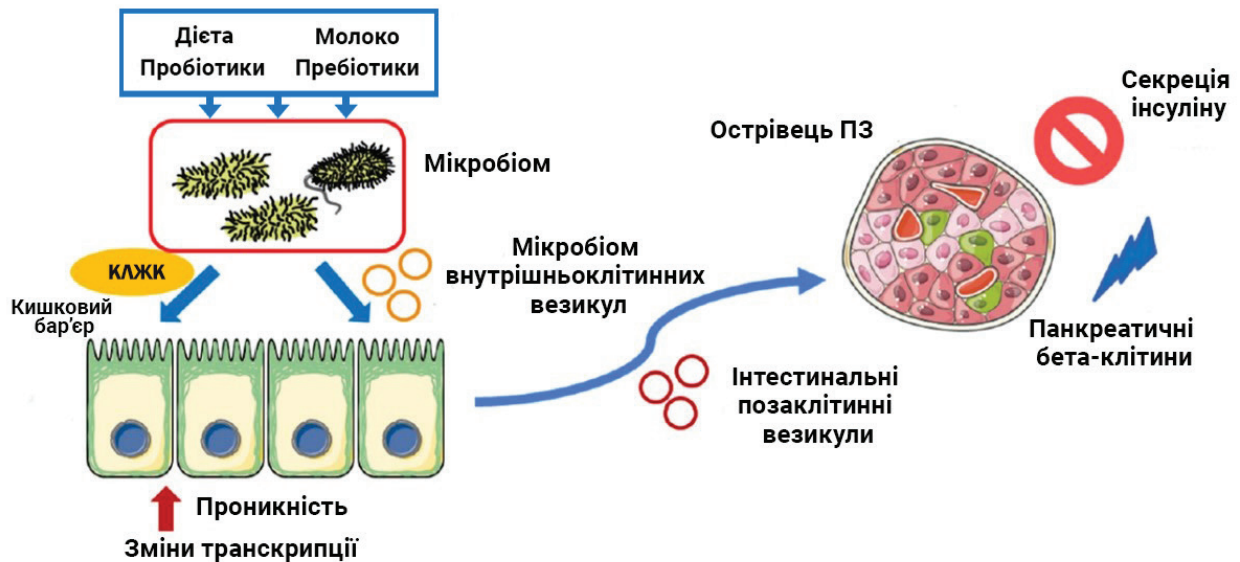
зростанню концентрації комплексу туберозного склерозу 2 (tuberous sclerosis complex 2), негативного регулятора mTORC1, що контролює проліферацію панкреатичних клітин [7]. Такі дані щодо впливу КЛЖК на секрецію інсуліну, проліферацію, апоптоз панкреатичних клітин поки що є суперечливими, подальші дослідження нададуть змогу деталізувати різні аспекти впливу КЛЖК на ПЗ.

#### КМ та ГП: можливі взаємозв'язки

Описані різні зміни КМ, які відбуваються на ранніх стадіях ГП та, можливо, сприяють виникненню захворювання; на сьогодні ще немає точних відомостей, що дозволяють встановити, чи є КД однією з причин розвитку інфекційних ускладнень ГП або наслідком запального процесу.

Припускається наявність різних механізмів, за допомогою яких КД може сприяти розвитку або ускладненню перебігу ГП.

Порушення моторики. Порушення гастродуоденальної моторики притаманне ГП і відіграє роль у прогресуванні захворювання. Припускається, що гастродуоденостаз при ГП асоційований з дисфункцією інтерстиціальних клітин Кахала, нейронів



**Рис. 3.** Вплив кишкових везикул, що утворюються КЛЖК, на різні рецептори ПЗ (за E. Fernández-Millán et al., 2022) [7].

кишечнику. Збільшення тривалості мігруючого моторного комплексу створює умови для виникнення СНБР з переважанням дуоденальної грамнегативної та анаеробної мікрофлори.

Ішемічно-реперфузійне пошкодження. Вивільнення прозапальних цитокінів, як-от ФНП- $\alpha$ , може призвести до ішемічно-реперфузійного пошкодження кишечника, порушення мікроциркуляції в його стінці. Вважають, що основною причиною дисциркуляції є деструкція глікокаліксу (рис. 4).

Окиснювальний стрес. Перебіг ГП супроводжується вираженим окиснювальним стресом та активацією сигнального шляху каспази 3. Окиснювальний стрес не тільки порушує цілісність кишкового бар'єра, але й посилює явища КД, провокуючи зростання бактерій *Proteobacteria*, *Actinobacteria phyla*. Нівелювання дисбіозу сприяє зменшенню вираженості запалення та нормалізації якісного та кількісного складу мікробіому.

Імунна дисфункція. Пригнічення інстинального імунітету в кишечнику відбувається на початкових стадіях ГП, що пов'язано з порушенням елімінації патогенних проліферуючих бактерій [41, 42].

КД, зниження рівня КЛЖК при ГП асоційовані з пошкодженням епітелію кишечника, підвищенням його проникності, дисбалансом локальної інстинальної імунної системи, що створює умови для поширення запальних клітин, бактеріальної транслокації та обтяження перебігу захворювання [41].

У низці досліджень доведено, що на фоні ГП відбувається зменшення мікробної різноманітності: збільшення чисельності бактерій типів *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, зменшення *Actinobacteria*, *Firmicutes* порівняно зі здоровими особами [39]. На рівні родів описується зниження кількості *Bifidobacterium*, збільшення *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* без значних змін рівня *Lactobacillus* [29]. Перебіг ГП супроводжується зростанням числа штамів *Escherichia/Shigella*, *Streptococcus* і зменшенням числа бутират-продукуючих штамів, що мають протизапальні властивості (*Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*). Тяжкий перебіг ГП супроводжується значним збільшенням чисельності

*Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, *Geobacillus* і зниженням *Bacteroides*, *Alloprevotella*, *Blautia*, *Gemella* порівняно з легким та середньотяжким перебігом ГП [41].

### ХП: погляд крізь призму СНБР

ХП являє собою фіброзно-запальне ураження ПЗ із прогресуючим перебігом, руйнуванням ацинарних і острівцевих клітин ПЗ, які заміщаються фіброзною рубцевою тканиною, а також структурними змінами зі збільшенням щільності паренхіми, формуванням атрофії ПЗ, кальцифікатів, псевдокіст, аномалій головної панкреатичної протоки та її бічних гілок [27]. Запальний процес викликає прогресуюче та необоротне ушкодження тканини ПЗ, яке з часом супроводжується високим ризиком розвитку раку ПЗ. Причини ХП різноманітні та численні, до найпоширеніших відносять зловживання алкоголем, куріння, метаболічні, автоімунні та генетичні захворювання; проте патогенез ХП досі залишається остаточно не вивченим.

Захворювання маніфестує різноманітною клінічною симптоматикою, яка з часом призводить до втрати екзокринної та ендокринної функції ПЗ. ЗНПЗ, що виявляється діареєю, метеоризмом, здуттям живота, може бути спровокована тонкокишковим дисбактеріозом або СНБР. Приблизно в одній третини хворих на ХП розвивається СНБР, що характеризується надмірним зростанням КМ, надлишковим бродильним процесом та запаленням у тонкій кишці [27]. Висока частота СНБР у хворих на ХП, імовірно, є наслідком зниження перистальтики кишечника, зменшення панкреатичного синтезу АМФ, погіршення формування хімусу в просвіті кишечника, зниження олужнення внаслідок погіршення панкреатичної секреції бікарбонатів [27]. СНБР посилює явища ЗНПЗ та патологічну симптоматику, мальнутрицію, провокує зростання захворюваності на ХП [27].

### КМ при ХП

Незважаючи на виражену чутливість до зовнішніх та внутрішніх впливів, кількісний та якісний склад мікробіоти у здорових людей має подібні характеристики, низка аналогічних глобальних змін, що відбуваються при патології ШКТ або системних захворюваннях, характеризується порівнянними

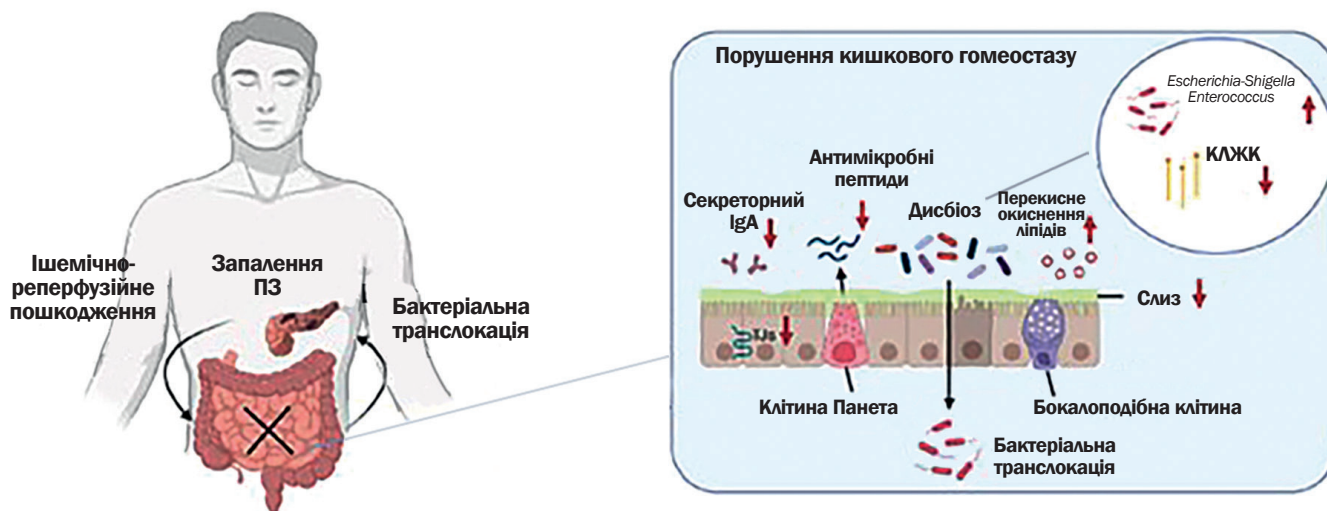


Рис. 4. Механізми виникнення ГП на фоні КД (за Y. Zhu et al., 2021) [42].

відхиленнями. Низку типових змін КМ виявлено не тільки при ГП, але також при ХП і навіть раку ПЗ.

З огляду на складність аналізу тканини ПЗ, більшість доказів, що підтверджують роль КД у патогенезі ХП, отримані в експериментальних дослідженнях. У низці таких робіт зафіксовано зниження бактеріальної різноманітності та значне зменшення чисельності *Firmicutes*, підвищення *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* та *Verrucomicrobia* [34]. Інші експериментальні дослідження підкреслили позитивний вплив замісної ферментної терапії (ЗФТ) на стан КМ та нівелювання явищ КД шляхом зменшення кількості патогенів, збільшення чисельності бактерій, здатних відновлювати кишковий бар'єр: *Akkermansia muciniphila* та *Lactobacillus reuteri* [22]. У нещодавно опублікованому експериментальному дослідженні продемонстровано збільшення чисельності *Streptomyces*, *Turicibacter*, *Methylobacterium*, *Enterococcus*, *Candidatus Paenicardiniummore* при активації фіброгенезу у ПЗ [17]. КД супроводжується збільшенням CD3+ Т-клітин, макрофагальною інфільтрацією тканини ПЗ, що свідчить про імунну активацію фібротичних змін ПЗ [17].

Проаналізувавши склад КМ у хворих на ХП, вчені констатували виражений дисбіоз зі значним зниженням мікробної різноманітності, збільшенням чисельності факультативних патогенних мікроорганізмів ( $p < 0,001$ ), як-от *Enterococcus* ( $p < 0,001$ ), *Streptococcus* ( $p < 0,001$ ), *Escherichia/Shigella* ( $p = 0,002$ ) на фоні зменшення чисельності *Faecalibacterium*, *Fusicatenibacter*, бактерій, які мають важливу протизапальну дію завдяки продукції КЛЖК (рис. 5) [8, 9]. Аналіз мікробіоти у хворих на ХП дозволив встановити зниження рівня *Firmicutes*, *Actinobacteria*, збільшення *Proteobacteria phylum*, *Eubacterium rectale*, *Coproccoccus*, *Sutterella*, *Eubacterium ruminantium*, причому їхнє домінування асоційоване з розвитком ЗНПЗ, тоді як у хворих на ХП без ЗНПЗ переважали *Pseudomonas*, *Fusobacterium*, *Ruminococcus gnavus* [40].

В іншій роботі у хворих на ХП із ЗНПЗ констатували значне зниження рівня *Faecalibacterium prausnitzii*, коменсальної бактерії, що виробляє КЛЖК і має протизапальну дію [13]. Припускають, що *F. prausnitzii* асоційована з маніфестацією ЦД та його прогресуванням. Подібні зміни констатовані стосовно *Bifidobacterium*, *Ruminococcus bromii*, відповідальних за порушення

метаболізму глюкози [13]. *Enterococcus faecalis* також може бути залучений до прогресування пошкодження ПЗ при ХП, сприяючи розвитку раку ПЗ [18].

Подібні дані, зафіксовані у клінічних дослідженнях, знайшли підтвердження у систематичних оглядах та метааналізах. Згідно з результатами метааналізу 13 досліджень, у яких взяли участь хворі на ХП ( $n = 518$ ), поширеність СНБР у цій популяції становить 38,6% (95% ДІ 25,5–53,5), при цьому явища ЗНПЗ діагностують у 54% пацієнтів, а наявність супутнього ЦД (відносний ризик (ВР) 2,1; 95% ДІ

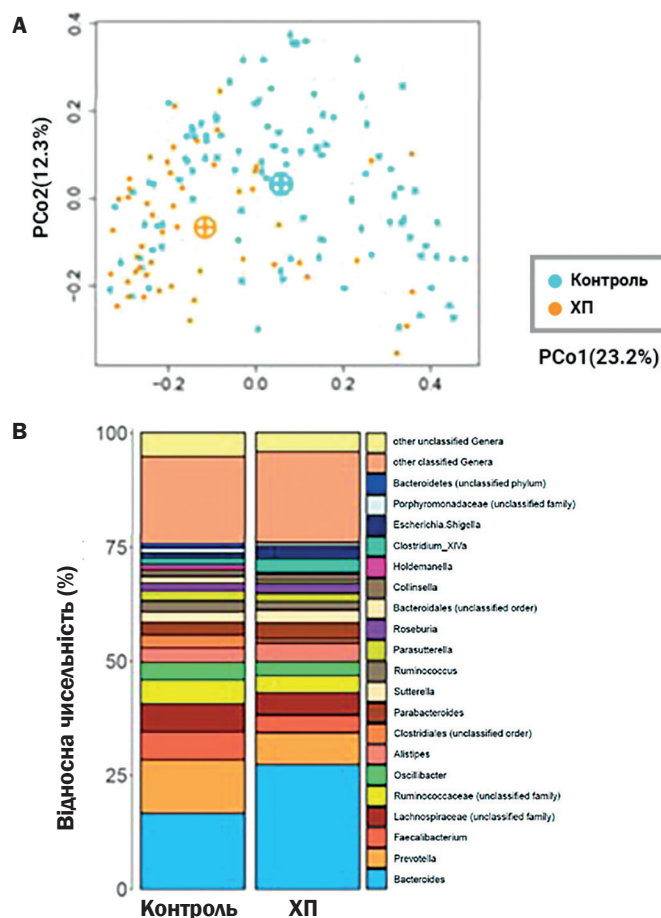


Рис. 5. Структура КМ у хворих на ХП (за F. Frost et al., 2020) [9]. А — аналіз основних координат (PCo1); помаранчеві точки представляють хворих на ХП, блакитні — контрольну групу. В — середній склад КМ.

1,2–3,5) та ЗНПЗ (ВР 2,5; 95% ДІ 1,3–4,8) збільшує ймовірність розвитку СНБР у хворих на ХП [5]. Ці дані підтверджені в іншому метааналізі: наявність СНБР типова для хворих на ХП та асоційована з наявністю коморбідного ЦД, тяжким перебігом ЦД, низьким рівнем цинку та застосуванням опіатів [16]. СНБР частіше діагностують у пацієнтів, які отримують ЗФТ ( $p=0,016$ ), приймають інгібітори протонної помпи ( $p=0,022$ ) та зловживають алкоголем ( $p=0,009$ ) [4]. Доведено, що корекція явищ СНБР може зменшити явища ЗНПЗ та полегшити перебіг ЦД [5].

Систематичний огляд 22 досліджень довів, що перебіг ХП супроводжується зменшенням  $\alpha$ -різноманітності (різноманітність усередині спільноти), появою змін у  $\beta$ -різноманітності (різноманітність між спільнотами), збільшенням популяції *Proteobacteria*, зменшенням чисельності *Bacteroidetes*, *Faecalibacterium* та прозапальними змінами мікробиоти; при цьому зміни мікробної спільноти супроводжуються появою метаболічної патології (ЦД), ЗНПЗ [3]. У ще кількох клінічних роботах констатовано зниження  $\alpha$ -різноманітності у хворих на ХП порівняно зі здоровими добровольцями ( $p=0,02$ ), при цьому зниження  $\alpha$ -різноманітності асоціювалося з посиленням абдомінальної симптоматики [19].

### Механізм розвитку ХП на фоні КД

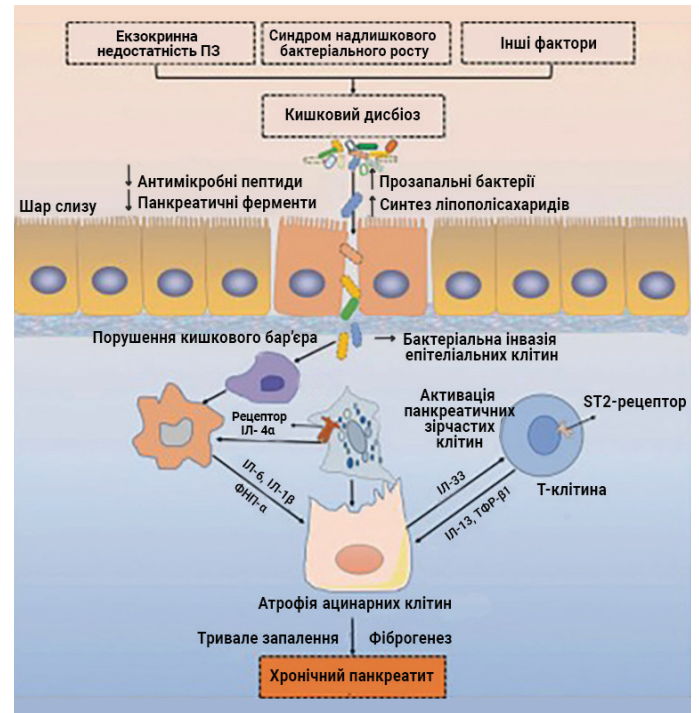
Сучасні уявлення про механізми розвитку ХП, асоційованого з КД, пов'язують із ЗНПЗ, СНБР та впливом факторів навколишнього середовища, які провокують розвиток дисбіозу, що супроводжується пригніченням синтезу антимікробних пептидів, порушенням цілісності кишкового бар'єра та підвищенням проникності кишечника (рис. 6, 7) [24].

Таким чином створюються умови для проникнення прозапальних бактерій та їх токсинів у просвіт кишечника, потім – у ПЗ, де вони розпізнаються антигенпрезентуючими клітинами, що згодом активують M2-макрофаги. Масивний викид макрофагами прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-1 $\beta$ ) проковує синтез ІЛ-33, що впливає на ST2-рецептори Т-клітин, і зумовлює активацію фіброгенезу під впливом ІЛ-13, трансформуючого фактора росту  $\beta$ 1 (ТФР- $\beta$ 1), що посилює атрофію ацинарних клітин, запальний процес у ПЗ та призводить до розвитку ХП [24]. Крім того, штами *Escherichia/Shigella* виробляють ліпополісахариди, які стимулюють запальний каскад та активують Toll-подібні рецептори [30]. Ліпополісахариди також здатні модулювати ТФР- $\beta$ 1, активуючи зірчасті клітини ПЗ, збільшуючи синтез колагену і сприяючи фіброзу ПЗ [30].

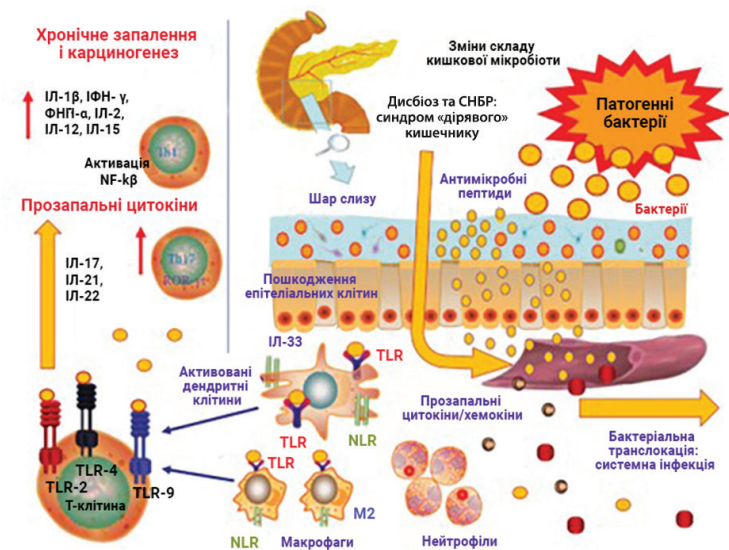
Останніми роками висловлюються думки про доцільність діагностики та виявлення КД як діагностичного маркера ХП, а корекція СНБР може використовуватися не тільки для нівелювання явищ дисбіозу, але і як додаткова терапія ХП [24].

### Рак ПЗ

Формування раку ПЗ відбувається в результаті тривалого ступінчастого процесу, поштовхом до якого може бути дотримання певної дієти та асоційований з нею КД, зниження вмісту КЛЖК, що супроводжується втратою імунологічної толерантності, погіршенням



**Рис. 6.** Імовірний механізм розвитку ХП, асоційований з КД (за L. Pan et al., 2021) [24]. АПК – антигенпрезентуюча клітина, ТФР- $\beta$ 1 – трансформуючий фактор росту  $\beta$ 1, ST2-рецептор – пригнічення онкогенності 2.



**Рис. 7.** Роль дисбіозу, синдрому кишечника, що «протікає», у розвитку раку ПЗ (за D. Pagliari et al., 2018) [23]. TLR – Toll-подібний рецептор, NLR – NOD-подібний рецептор, ІФН- $\gamma$  – інтерферон  $\gamma$ , ФНП- $\alpha$  – фактор некрозу пухлини  $\alpha$ , NF- $\kappa$ B – ядерний фактор  $\kappa$ B.

функціонування кишкового бар'єра та зменшенням інтестинальної проникності [3]. Зниження рівня ацетату, що синтезується КЛЖК, не в змозі забезпечити необхідний захист від виникнення протокової аденокарциноми ПЗ, а також зменшити інвазивність пухлинних клітин. Різне зменшення концентрації бутирату супроводжується зниженням його інгібуючої здатності щодо клітин протокової аденокарциноми ПЗ та процесів диференціювання клітинного зростання [31]. Мінімальна кількість КЛЖК вже не в змозі адекватно інгібувати гістондеацетилазу, що веде до збільшення

експресії протизапальних генів в імунних клітинах, посилення секреції хемокинів (ІЛ-17, ІЛ-21, ІЛ-22), пошкодження епітеліальних клітин, системної бактеріальної транслокації процесу, а також сигнальних шляхів (ТФР- $\beta$ 1, NF- $\kappa$ B, ФНП- $\alpha$ ) з подальшою індукцією мутацій проонкогенів (*KRAS*), що запускають карциногенез [14, 23, 31].

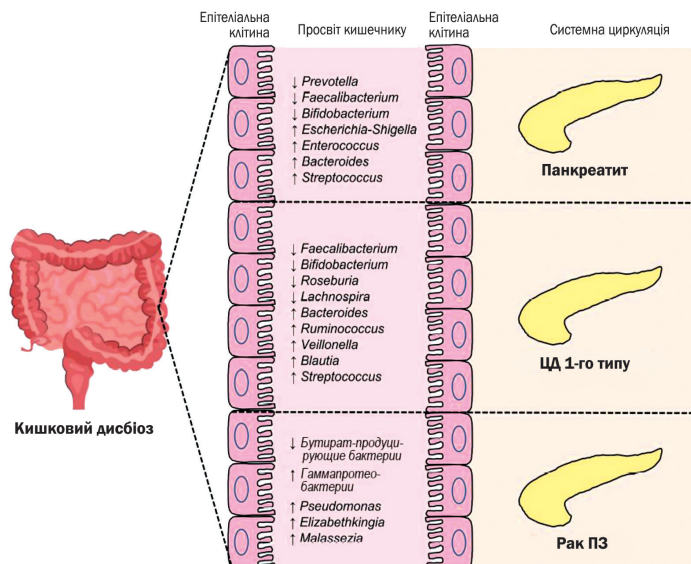
Доведено, що носійство гена *KRAS* у хворих на ХП асоційовано з високим ризиком розвитку раку ПЗ [35], підтверджено також здатність СНБР провокувати виникнення мутацій гена *KRAS* за допомогою ліпосахарид-керованої запальної реакції та передачі сигналів Toll-подібними рецепторами, активації NF- $\kappa$ B-сигнального шляху з подальшим розвитком раку ПЗ. Взаємодія ліпосахаридів з Toll-рецептором призводить до активації хронічного запалення; експресія Toll-рецепторів на різних імунних клітинах дозволяє останнім розпізнати неінфекційне запальне пошкодження органів та активує NF- $\kappa$ B- і MAPK-залежні (MAPK — мітоген-активована протеїнкіназа) сигнальні шляхи, що призводить до стійкого запалення в ПЗ. У цьому процесі значну роль відіграє синдром кишечника, що «протікає» («дірявого» кишечника), який розвивається при КД (рис. 7) [35].

Аналіз переважаючої мікробіоти при різних захворюваннях ПЗ свідчить, що виникнення та перебіг ХП асоційовані зі зниженням рівня *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium* та збільшенням популяції *Escherichia*, *Shigella*, *Enterococcus*, *Bacteroides*, *Streptococcus*, тоді як різке зниження чисельності бутират-асоційованих бактерій і ріст грампозитивних мікроорганізмів, *Pseudomonas*, *Malassezia* спостерігають при пухлинній трансформації ПЗ (рис. 8) [38]. При цьому відбувається низка проканцерогенних змін у мікробіомі порожнини рота (переважання *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium*, *Neisseria elongata*, *Streptococcus mitis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*), шлунковому мікробіомі (*Helicobacter pylori*), інфікування вірусами гепатиту В і С і поява особливого внутрішньопухлинного панкреатичного мікробіому (*Proteobacteria*, *Fusobacterium nucleatum*) [1].

Великий інтерес становить систематичний огляд R. Memba et al. (2017), який розкрив потенційну роль мікробіоти травного тракту у виникненні різної патології ПЗ [20]. Автори проаналізували 2833 статті, опубліковані за період 1940–2017 років. Хворим на ХП властиві кількісні та якісні зміни складу кишкового мікробіому: зменшення кількості *Bifidobacterium* та *Lactobacillus* та збільшення чисельності *Enterobacteriaceae*. Наявність супутніх захворювань позначалася на складі мікробіоти: у хворих без ЦД кількість *Bacteroidetes* зменшувалася, а чисельність *Bifidobacteria* зростала за відсутності ЗНПЗ. Тільки в одному дослідженні зафіксовано збільшення числа *Enterococcus* та зниження популяції *Bifidobacterium* при ГП. Для раку ПЗ характерне зменшення чисельності *Neisseria elongate*, *Streptococcus mitis* та збільшення числа *Porphyromonas gingivalis* та *Granulicatella adiacens*.

### Модуляція КМ

Наведені вище факти стали підставою для розгляду відновлення нормальної КМ як однієї

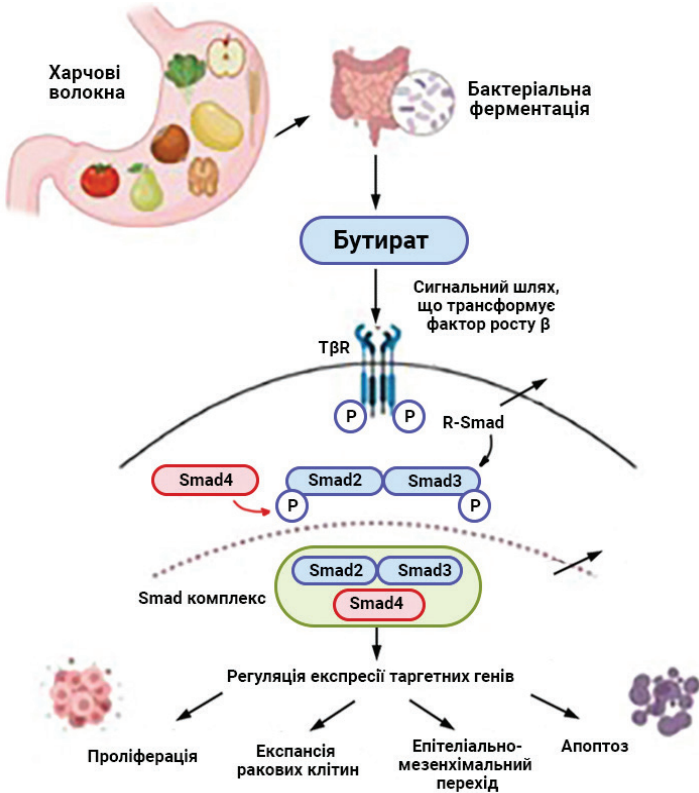


**Рис. 8.** Особливості КД при захворюваннях ПЗ (за T. Zhang et al., 2022) [38]. ↓ — зниження чисельності бактеріальних штамів при патології ПЗ порівняно з контролем, ↑ — збільшення популяції бактерій при захворюваннях ПЗ порівняно з контролем.

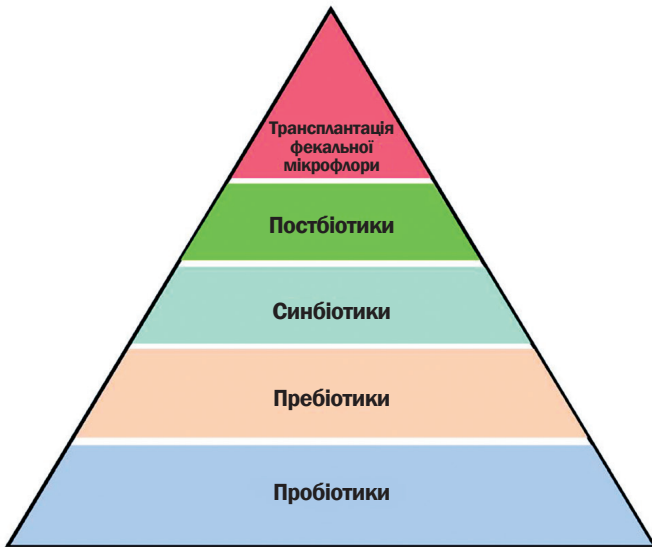
з «можливих терапевтичних стратегій при патології ПЗ» [2, 8, 9]. Слід одразу наголосити, що поки немає даних, що підтверджують вплив модуляції КМ на такі значущі показники, як прогноз для життя, виживання хворих на ХП [8, 9]. Незважаючи на це, сучасний період можна охарактеризувати як час становлення наукових знань про терапевтичні можливості, ефективність та безпеку корекції КД за допомогою нормалізації КМ. Далі ми наводимо аналітичний огляд наявних літературних даних від розгляду патогенетичного обґрунтування відновлення КМ до ефективності різних стратегій впливу на мікробіоту.

Згідно з домінуючою гіпотезою, першим кроком на шляху відновлення оптимального складу КМ є нормалізація дієтичного раціону зі збільшенням частки харчових волокон, другим кроком — нормалізація бактеріальної ферментації за допомогою введення корисних пробіотичних бактерій, які продукують бутират (рис. 9) [31]. Бутират-опосередкований вплив на епітеліальні клітини кишечника з подальшою активацією сигнального шляху ТФР- $\beta$ /Smad (внутрішньоклітинних протеїнів, що переносять позаклітинні сигнали до ядра клітини) призводить до збільшення експресії Smad3, Smad2 і Smad4, перешкоджаючи ядерній транслокації і надаючи регулюючий вплив на експресію таргетних генів, що гальмують запальний процес та канцерогенез ПЗ.

Терапія, спрямована на відновлення КМ, передбачає можливість застосування кількох стратегій: призначення пробіотиків, пребіотиків, антибіотиків, трансплантації фекальної мікробіоти, проведення ентерального харчування [42], проте базовим заходом для нівелювання КД при захворюваннях ПЗ є застосування пробіотичних препаратів (рис. 10) [38]. Застосування пробіотиків розглядається як основний, фундаментальний захід мікробіом-асоційованого підходу в лікуванні захворювань ПЗ [38].



**Рис. 9.** Взаємозв'язок між нормалізацією КМ, відновленням рівня КЛЖК та раком ПЗ (за Н. Temel et al., 2023 [31]).



**Рис. 10.** Мікробіом-асоційований підхід для лікування захворювань ПЗ [38].

**Сучасні підходи до пробіотичної терапії при патології ПЗ**

Згідно з визначенням Всесвітньої гастроентерологічної організації, пробіотики є «живими мікроорганізмами, які надають користь здоров'ю при вживанні в адекватних кількостях» [11]. Вважається, що пробіотики підтримують здоров'я людини за допомогою чотирьох основних механізмів:

- специфічні штами (*Lactobacilli* та *Bifidobacteria*) функціонують як мікробний бар'єр, який безпосередньо перешкоджає проникненню або пригнічує шкідливу дію патогенних бактерій;
- пробіотики посилюють кишковий бар'єр за

допомогою збільшення продукції слизу та антимікробних пептидів, зміцнення щільних міжклітинних контактів, ослаблення апоптозу епітеліальних клітин;

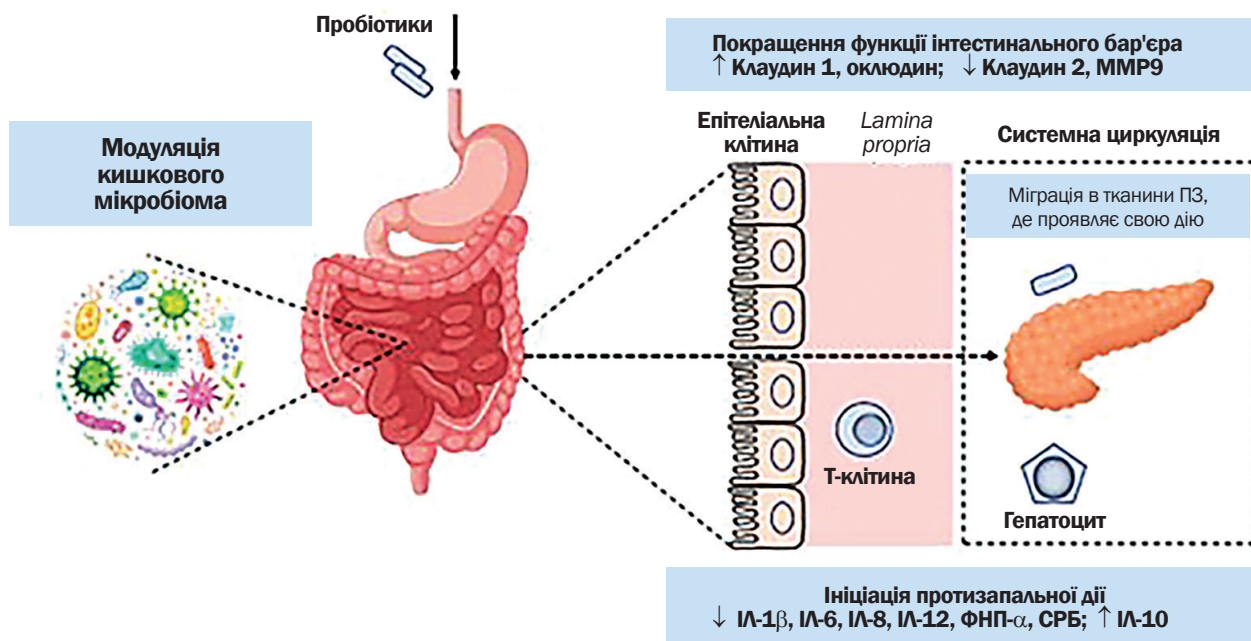
- пробіотики модулюють локальну та системну імунну відповідь;
- пробіотики нормалізують моторику кишечника, збільшуючи синтез КЛЖК та поліпшуючи взаємодію з інтестинальними нейронами [41, 42].

Механізми дії пробіотиків при патології ПЗ також пов'язують із поліпшенням функціонування кишкового бар'єра, посиленням тонких міжклітинних контактів, зменшенням активності запального процесу [38]. Доведений сприятливий вплив пробіотиків на бар'єрну функцію кишечника за допомогою посилення щільних міжклітинних контактів шляхом підвищення концентрації клаудину 1, оклюдину та зниження клаудину 2, матричної металопротеїнази 9, що перешкоджає бактеріальній транслокації та зменшує вираженість СНБР (рис. 11). Є відомості, що метаболіти пробіотиків, також відомі як постбіотики, здатні нормалізувати бар'єрну функцію кишечника [38]. З іншого боку, пробіотики мають протизапальну дію, знижуючи концентрацію прозапальних цитокінів (ІЛ-8, ІЛ-6, ІЛ-12, ФНП-α), С-реактивного білка та підвищуючи вміст протизапального цитокіну ІЛ-10, регулюючи тим самим функцію кишечника і гомеостаз (рис. 11) [38].

Таким чином, тісний взаємозв'язок між КМ та функціональним станом ПЗ є обґрунтуванням для мікробіом-асоційованої стратегії в лікуванні різних захворювань ПЗ, зокрема ХП, заснованої на застосуванні пробіотиків, яку при необхідності посилюють пребіотиками, синбіотиками, постбіотиками або трансплантацією фекальної мікробіоти [38].

Останнє оновлення керівництва Всесвітньої гастроентерологічної організації «Пробіотики та пребіотики» підтверджує доцільність застосування пробіотиків для лікування та профілактики різних захворювань, як-от гострого гастроентериту, *Clostridium difficile*-асоційованої діареї, синдрому подразненого кишечника, ерадикації *Helicobacter pylori*, неалкогольної жирової хвороби печінки [11]. Поки що немає погоджувальних рекомендацій на користь застосування пробіотиків при захворюваннях ПЗ, але є низка лабораторних, клінічних досліджень та метааналізів, що підтверджують їх сприятливий вплив на перебіг ХП, раку ПЗ.

Так, в експериментальній роботі доведено поліпшення перебігу ЦД 2-го типу у лабораторних тварин на фоні додавання до дієти *Lactobacillus paracasei* ІМС 502 за допомогою збільшення синтезу мікробіотою КЛЖК та модуляції сигнального шляху, що активується гормонами та запальним процесом [10]. В іншій експериментальній моделі введення *L. acidophilus* і *Bifidobacterium lactis* пригнічувало розвиток ЦД 1-го типу, зменшуючи проникність кишечника, поляризацію CD8+ Т-клітин, популяцію Treg-клітин [15]. Модуляція КМ поліпшує функцію β-клітин та збільшує секрецію глюкагоноподібного пептиду [33]. Уведення багатокомпонентного пробіотика, що містить 6 штамів *Bifidobacterium* і *Lactobacillus*, до раціону жінок з гестаційним ЦД протягом післяпологового періоду



**Рис. 11.** Потенційні механізми дії пробіотиків при захворюваннях ПЗ (за T. Zhang et al., 2022) [38].

сприяло модуляції КМ та нормалізації рівня глікозилюваного гемоглобіну, загального холестерину, тригліцеридів, високочутливого С-реактивного білка [12]. Восьмитижневий курс прийому *B. breve* BR03 і *B. breve* B632 асоціювався з поліпшенням чутливості до інсуліну у дітей та підлітків, які страждають на ожиріння [28]. *L. reuteri* поліпшують бар'єрну функцію кишечнику, мають протизапальну дію, пригнічуючи Т-клітинну відповідь [21].

На сьогодні нормалізацію складу КМ розглядають як ранній маркер ЗНПЗ, при цьому проведення ЗФТ супроводжується підвищенням  $\alpha$ -різноманітності та зменшенням вираженості СНБР, що розцінюють як ранній критерій ефективності застосування панкреатичних ферментів [26, 27].

Метааналіз 11 досліджень (n=930) свідчить, що додавання пробіотика/пребіотика/синбіотика до схеми лікування хворих з тяжким ГП сприяє зменшенню тривалості стаціонарного лікування (зважена різниця середніх -4,33 днів; 95% ДІ -7,71... -0,95; p=0,010) порівняно з контролем. Крім того, додатковий прийом пробіотика/пребіотика/синбіотика асоціювався зі зниженням ризику виникнення моно- або поліорганної недостатності (ВР 0,62; 95% ДІ 0,44-0,88) [37]. Подібні дані отримані в метааналізі 13 рандомізованих клінічних досліджень, поданому китайськими вченими: призначення пробіотиків хворим на ГП супроводжувалося зниженням тривалості стаціонарного лікування (середні відмінності -5,57; 95% ДІ -8,21... -2,93; p<0,001) [32]. Інший метааналіз 12 рандомізованих клінічних досліджень підтвердив, що застосування пробіотиків пов'язане зі зниженням рівня глікемії натще (середні відмінності -0,10 ммоль/л; 95% ДІ -0,19... -0,02), зниженням концентрації інсуліну, індексу інсулінорезистентності НОМА у вагітних, які не мали підтвердженого діагнозу гестаційного ЦД [25].

З огляду на важливість відновлення рівня КЛЖК, зокрема бутирату, у відтворенні нормального складу КМ, а також положення мікробіом-асоційованого

підходу для лікування ХП, найбільш оптимальним у корекції КД є застосування пробіотиків. Вибір оптимального пробіотика можна зробити з урахуванням результатів вищенаведених досліджень, які наголошують на необхідності відновлення популяції лакто- та біфідобактерій. Серед всього різноманіття пробіотиків доцільно віддавати перевагу багатокомпонентним препаратам, які містять штами, що мають доведену протизапальну дію, інгібують синтез патогенних ліпополісахаридів, демонструють антагоністичну активність щодо *Escherichia*, *Shigella*, *Enterococcus*, *Bacteroides*, *Streptococcus* і потенційно пом'якшують явища ЗНПЗ: *L. paracasei*, *L. reuteri*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, а також *B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*. Для хворих на ХП пробіотичним препаратом вибору може бути мультиштамний пробіотик Лактіале Мульти, представлений вітчизняним фармвиробником АТ «Фармак». Кожна капсула Лактіале Мульти містить різноманітні пробіотичні штами з роду *Lactobacillus* (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *L. lactis* ssp. *lactis*, *L. delbrueckii* ssp. *bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. salivarius*), *Bifidobacterium* (*B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*), а також *Bacillus subtilis* та *Streptococcus thermophilus*. Загальна сумарна кількість колонієутворюючих одиниць у кожній капсулі становить  $2,0 \times 10^9$ . Усі штами, що входять до складу Лактіале Мульти, мають розшифрований геном та код безпеки (PXN). Код (PXN) наданий після тестування бактерій на:

- кислотостійкість;
- резистентність до низького рН;
- здібність до адгезії;
- інгібуючу дію щодо патогенів;
- наявність у штаму антибіотикорезистентності.

Проаналізуємо склад Лактіале Мульти докладно.

*L. casei* – це тип бактерій, який природно існує в кишечнику людини, а також у жіночих статевих органах. Лактобактерії містяться у ферментованих продуктах, як-от йогурт. *L. casei* є «хорошим

поліцейським» для організму, тобто має виражені імуномодулюючі властивості.

*L. plantarum* — один із найбільш вивчених видів лактобактерій; має виражені імуномодулюючі (зокрема при грибкових ураженнях) і протизапальні властивості.

*L. rhamnosus* — це вид грамполозитивних, факультативно анаеробних лактобактерій, який є частиною нормальної мікрофлори кишечника; виділяється із слизової оболонки ШКТ, ротової порожнини здорових людей, також наявний у жіночих сечовивідних шляхах. Ця лактобактерія є безпечною і широко використовується у виробництві харчових продуктів та дієтичних добавок.

*L. acidophilus* є одним із найпоширеніших видів пробіотиків і може міститися у ферментованих молочнокислих продуктах та добавках; крім пробіотичних добавок, *L. acidophilus* можна знайти в низці ферментованих продуктів, включно з квашеною капустою, сиром і йогуртом. *L. acidophilus* справляє позитивний вплив на ліпідний профіль крові, при тривалому прийомі сприяє зменшенню метеоризму і спастичних болів у животі, має імуномодулюючі та гіпоалергенні властивості.

*L. lactis ssp. lactis* — це вид грамполозитивних нерухомих бактерій, які не утворюють спори. Ці бактерії також використовуються для виробництва різних рекомбінантних білків та метаболітів і відіграють особливу роль у системах доставки вакцин, оскільки є їх транспортером в організм. *L. lactis* може виживати в умовах ШКТ, але не колонізує кишечник, як інші штами *Lactobacillus*. Особливо ефективні ці бактерії для доставки антигенів, що стимулюють імунітет слизової оболонки до збудників дихальних шляхів. Дослідження вказують також на деякий захист від нереспіраторних збудників, як-от ВІЛ, вірус папіломи людини та малярійний паразит. Вакцинація слизової оболонки рекомбінантними штамами *L. lactis*, що виділяли слинний сироватковий IgA та IgG, запобігала інфекції глотки стрептококом. Було продемонстровано, що внутрішньошлункове або інтраназальне введення вакцини спричинило активацію захисних механізмів імунної системи. Штам *L. lastis subsp lactis 205* має антибактеріальні властивості.

*L. delbrueckii ssp. bulgaricus* — йогуртова бактерія для підвищення імунітету у людей похилого віку. Бактерія підвищує активність β-галактозидази, модулює антимікробний та антивірусний імунітет, має антимікробні властивості.

*L. helveticus* — має виражені пробіотичні, антимікробні властивості; особливість — знижує рівень тривоги, депресивних станів та гніву, а також нормалізує рівень кортизолу.

*L. salivarius* — в організмі людини знаходиться в слині, але є також у товстій і тонкій кишці. Ця гомоферментативна бактерія здійснює метаболізм вуглеводів і використовує його для ферментації цукрів: глюкози, рибози, адонітолу, галактози, фруктози, манози, сорбіту, маніту та N-ацетилглюкозаміну, у результаті утворюються оцтова та молочна кислоти. Завдяки останній створюється ідеальне середовище для інших пробіотиків, а обидві кислоти пригнічують

зростання патогенних та інших мікроорганізмів. Антимікробний ефект досягається завдяки здатності *L. salivarius* виробляти бактеріоцини, перекид водню та інші протимікробні сполуки. *L. salivarius* — пробіотик для здоров'я ротової порожнини, сприяє усуненню галітозу та підвищує ефективність лікування пародонтиту. *L. salivarius* у складі пробіотиків сприяє поліпшенню настрою, зменшенню метеоризму, спастичних болів у животі. Включення *L. salivarius* до складу Лактіале Мульти особливо важливо з урахуванням останніх даних про роль порушення складу мікробіоти ротової порожнини при раку ПЗ [6].

*B. bifidum* — пробіотик із потужним потенціалом. Ці грамполозитивні нерухоми анаеробні мікроорганізми, що не утворюють спори, мають здатність виробляти природні антибіотичні речовини, але при цьому сам пробіотик *B. bifidum* надзвичайно чутливий до дії інших антибіотиків. Ці бактерії мають паличкоподібну форму, а більшість популяції *B. bifidum* людини знаходиться в її товстій кишці, частіше — у її нижньому відділі; у грудному молоці та часто — у піхві. *B. bifidum* добре зарекомендували себе і як засіб для відновлення кишкової мікрофлори після хіміотерапії, при запорі, виразковому коліті, деяких видах діареї, кишкових і навіть легеневиx інфекціях, а також як пробіотик, що сприяє підтримці гомеостазу піхви. *B. bifidum* безпосередньо конкурує з патогенними кандидозом та дріжджами в організмі людини, тому кандидозні статеві інфекції зазвичай пов'язані з низькими концентраціями *B. bifidum* в кишечнику пацієнта.

*B. breve* — це вид бактерій, що мають пробіотичні властивості і зазвичай мешкають у кишечнику; активно ферментують вуглеводи з утворенням оцтової та молочної кислоти, беруть участь у синтезі вітамінів та полісахаридів, стимулюють імунітет, пригнічують розвиток патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, сприяють поліпшенню травлення.

*B. longum* і *B. infantis* є біфідобактеріями, і подібність їх ДНК становить близько 70–80%; ці «дружні» бактерії служать переважно для гідролізу компонентів хімусу, здебільшого вуглеводів. *B. longum* є однією з корисних бактерій для оптимізації травлення, тому досить часто використовується як пробіотик. *B. longum* є одним із перших мікроорганізмів, що заселяють кишечник людини, поряд з *B. infantis*. *B. longum* входить до складу різних харчових добавок як пробіотик; це грамполозитивна стрижнеподібна бактерія, яка відіграє важливу роль у ферментації олігосахаридів у кишечнику. *B. infantis* має імуномодулюючі властивості і бере участь у синтезі вітамінів.

*B. subtilis* — споровий пробіотик з антимікробними властивостями; спори *B. subtilis*, як і інших представників роду *Bacillus*, є високостійкими. Вони легко потрапляють у повітря та розносяться вітром на великі відстані. Завдяки такій споровій формі бактерія витримує несприятливі навколишні умови, наприклад радіацію, високі температури, забруднення токсинами, а також вплив кислого середовища та жовчі. Крім того, хоча ця бактерія потребує кисню, вона може переносити і анаеробні умови або умови, в яких концентрація кисню є низькою. *B. subtilis* активує вироблення специфічних антитіл,



# ЛАКТИАЛЕ® МУЛЬТІ

мультиштамний пробіотик для нормалізації мікрофлори кишечника!<sup>1</sup>

Лактіале Мульти містить 14 запатентованих компанією ADM Protexin Ltd. штамів пробіотичних бактерій з доведеною ефективністю<sup>1,2</sup>

Усі штами, які входять до складу Лактіале, мають розшифрований геном та код безпеки (PXN)<sup>2</sup>



- ✓ Lactobacillus casei PXN 37\*
- ✓ Lactobacillus plantarum PXN 47\*
- ✓ Lactobacillus rhamnosus PXN 54\*
- ✓ Lactobacillus acidophilus PXN 35\*
- ✓ Lactobacillus delbrueckii ssp bulgaricus PXN 39\*
- ✓ Lactobacillus helveticus PXN 45\*
- ✓ Lactobacillus salivarius PXN 57\*
- ✓ Bifidobacterium bifidum PXN 23\*
- ✓ Bifidobacterium breve PXN 25\*
- ✓ Bifidobacterium longum PXN 30\*
- ✓ Bifidobacterium infantis PXN 27\*
- ✓ Lactococcus lactis ssp. lactis PXN 63\*
- ✓ Streptococcus thermophilus 89 PXN 66\*
- ✓ Bacillus subtilis PXN 21\*

1. Інструкція з використання дієтичної добавки Лактіале Мульти

2. Г. А. Анохіна «Мікробіота і психоемоційний стан людини», Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія» № 2 (60) 2021 р.

Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Декларація про відповідність продукції вимогам українського законодавства у галузі харчових продуктів від 31.07.2019. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 496-87-87/e-mail: info@farmak.ua /веб-сайт: www.farmak.ua УКР/ПРОМО/05/2023/ДД/ЛАК\_М/ДМ/001

інтерферонів та протизапальних цитокінів. *B. subtilis* має здатність включати до свого геному позаклітинну ДНК, така природна здатність до рекомбінації робить її зручним об'єктом для генетичної трансформації.

*B. subtilis* також — джерело гіалуронової кислоти, яка позитивно впливає на стан шкіри. *B. subtilis* здатна продукувати амілазу та протеази, деякі антибіотики (як-от поліміксин, субтилін та мікобацилін); має антагонізм щодо патогенних бактерій, блокує їхні специфічні локуси на кишковому епітелії, синтезує унікальний антисептик — дипіколінову кислоту. Важливо, що *B. subtilis* не впливає на нормальну кишкову мікрофлору і вже за місяць повністю екскретується з організму з калом.

*S. thermophilus* — це кисломолочна бактерія, яка добре вивчена та активно використовується у виробництві кисломолочних продуктів, сирів та дитячого харчування, поглинає лактозу та бере участь у її гідролізі, тому рекомендується до вживання при непереносимості лактози; має бактерицидну дію; завдяки проведеним клінічним випробуванням цей вид бактерії визнаний безпечним і рекомендований для прийому навіть немовлятам, використовується у виробництві дитячого харчування; бактерія має статус «загальноновизнано безпечної», який надає Американське управління з контролю якості продуктів харчування на основі проведених досліджень, а також має статус «кваліфікована презумпція безпеки»

(QPS) Європейського агентства з безпеки продуктів харчування (EFSA).

Протизапальна активність, імуномодуючі та антимікробні властивості компонентів Лактіале Мульти, а також участь деяких з них у ферментації компонентів хімусу потенційно дозволять нівелювати явища КД/СНБР, що передують ХП або супроводжує його перебіг, відновити цілісність і нормалізувати проникність кишкового бар'єра, запобігти бактеріальній транслокації, підсилити захист організму від патогенних бактерій. Беручи до уваги доцільність модуляції КМ у хворих на ХП, застосування Лактіале Мульти патогенетично обґрунтовано як додатковий терапевтичний захід для поліпшення стану хворих на ХП. Рекомендована схема прийому Лактіале Мульти включає застосування даного пробіотику по 1 капсулі 2 рази на добу протягом місяця під час їди. Подальші клінічні дослідження дадуть змогу оцінити ефективність мікробіом-асоційованого підходу в лікуванні ХП та інших захворювань ПЗ.

### Висновки

Перебіг різних захворювань ПЗ (ГП, ХП, рак ПЗ) супроводжується вираженим КД. Терапевтична корекція КМ розглядається як потенційна патогенетична мішень лікування ХП. Базисом мікробіом-асоційованої терапії ХП є призначення багатокомпонентних пробіотичних препаратів, що мають широкий спектр дії, зокрема вітчизняного мультиштамного пробіотика Лактіале Мульти.

### Література:

1. Abdul Rahman R., Lamarca A., Hubner R., Valle J. W., McNamara M. G. The microbiome as a potential target for therapeutic manipulation in pancreatic cancer. *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, No 15. P. 3779.
2. Binda C., Gibiino G., Sbrancia M., Coluccio C., Cazzato M., Carloni L., Cucchetti A., Ercolani G., Sambri V., Fabbri C. Microbiota in the natural history of pancreatic cancer: from predisposition to therapy. *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 15, No 1. P. 1.
3. Brubaker L., Luu S., Hoffman K., Wood A., Caggias M. N., Yao Q., Petrosino J., Fisher W., Van Buren G. Microbiome changes associated with acute and chronic pancreatitis: a systematic review. *Pancreatology*. 2021. Vol. 21, No 1. P. 1–14.
4. Chonchubhair H. M., Bashir Y., Dobson M., Ryan B. M., Duggan S. N., Conlon K. C. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in non-surgical patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Pancreatology*. 2018. Vol. 18, No 4. P. 379–385.
5. El Kurdi B., Babar S., El Iskandarani M., Bataineh A., Lerch M. M., Young M., Singh V. P. Factors that affect prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Clin. Transl. Gastroenterol*. 2019. Vol. 10, No 9. P. e00072.
6. Fan X., Alekseyenko A. V., Wu J., Peters B. A., Jacobs E. J., Gapstur S. M., Purdue M. P., Abnet C. C., Stolzenberg-Solomon R., Miller G., Ravel J. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study. *Gut*. 2018. Vol. 67, No 1. P. 120–127.
7. Fernández-Millán E., Guillén C. Multi-organ crosstalk with endocrine pancreas: a focus on how gut microbiota shapes pancreatic beta-cells. *Biomolecules*. 2022. Vol. 12, No 1. P. 104.
8. Frost F., Weiss F. U., Lerch M. M. Rolle des Mikrobioms bei Erkrankungen des Pankreas [The role of the microbiome in diseases of the pancreas]. *Internist (Berl)*. 2022. Vol. 63, No 4. P. 372–378. German.
9. Frost F., Weiss F. U., Sendler M., Kacprowski T., Rühlemann M., Bang C., Franke A., Völker U., Völzke H., Lamprecht G., Mayerle J. The gut microbiome in patients with chronic pancreatitis is characterized by significant dysbiosis and overgrowth by opportunistic pathogens. *Clin. Transl. Gastroenterol*. 2020. Vol. 11, No 9. P. e00232.
10. Gu Y., Chen H., Li X., Li D., Sun Y., Yang L., Ma Y., Chan E. C. Lactobacillus paracasei IMC 502 ameliorates type 2 diabetes by mediating gut microbiota-SCFA-hormone/inflammation pathway in mice. *J. Sci. Food Agric*. 2023. Vol. 103, No 6. P. 2949–2959.
11. Guarner F., Sanders M. E., Szajewska H., Cohen H., Eliakim R., Herrera C., Karakan T., Merenstein D., Piscoya A., Ramakrishna B., Salminen S. World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics. February 2023. URL: <https://www.>

- worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english (Last accessed: 10.04.2023).
12. Hasain Z., Raja Ali R. A., Ahmad H., Abdul Rauf U. F., Oon S. F., Mokhtar N. M. The roles of probiotics in the gut microbiota composition and metabolic outcomes in asymptomatic post-gestational diabetes women: a randomized controlled trial. *Nutrients*. 2022. Vol. 14, No 18. P. 3878.
  13. Jandhyala S. M., Madhulika A., Deepika G., Rao G. V., Reddy D. N., Subramanyam C., Sasikala M., Talukdar R. Altered intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis: Implications in diabetes and metabolic abnormalities. *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. P. 1–10.
  14. Jo S., Fang S. Therapeutic strategies for diabetes: immune modulation in pancreatic  $\beta$  cells. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021. Vol. 12. P. 716692.
  15. Kim T. K., Lee J.-C., Im S.-H., Lee M.-S. Amelioration of autoimmune diabetes of NOD mice by immunomodulating probiotics. *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 1832.
  16. Lee A. A., Baker J. R., Wamsteker E., Saad R., DiMaggio M. J. Small intestinal bacterial overgrowth is common in chronic pancreatitis and associates with diabetes, chronic pancreatitis severity, low zinc levels, and opiate use. *Am. J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 114, No 7. P. 1163–1171.
  17. Liu L., Zhang T., Sui Y., Li G., Liu L., Lu T., Tan H., Sun B., Li X., Li L. Gut microbiota affects pancreatic fibrotic progression through immune modulation in chronic pancreatitis. *Microb. Pathog.* 2023. Vol. 177. P. 106035.
  18. Maekawa T., Fukaya R., Takamatsu S., Itoyama S., Fukuoka T., Yamada M., Hata T., Nagaoka S., Kawamoto K., Eguchi H., Murata K. Possible involvement of Enterococcus infection in the pathogenesis of chronic pancreatitis and cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018. Vol. 506. P. 962–969.
  19. McEachron K. R., Nalluri H., Beilman G., Kirchner V. A., Pruett T. L., Freeman M. L., Trikudanathan G., Staley C., Bellin M. D. Decreased intestinal microbiota diversity is associated with increased gastrointestinal symptoms in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2022. Vol. 51, No 6. P. 649–656.
  20. Memba R., Duggan S. N., Chonchubhair H. M., Griffin O. M., Bashir Y., O'Connor D. B., Murphy A., McMahon J., Volcov Y., Ryan B. M., Conlon K. C. The potential role of gut microbiota in pancreatic disease: a systematic review. *Pancreatol.* 2017. Vol. 17, No 6. P. 867–874.
  21. Mu Q., Tavella V. J., Luo X. M. Role of Lactobacillus reuteri in human health and diseases. *Front. Microbiol.* 2018. Vol. 9. P. 757.
  22. Nishiyama H., Nagai T., Kudo M., Okazaki Y., Azuma Y., Watanabe T., Goto S., Ogata H., Sakurai T. Supplementation of pancreatic digestive enzymes alters the composition of intestinal microbiota in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018. Vol. 495. P. 273–279.
  23. Pagliari D., Saviano A., Newton E. E., Serricchio M. L., Dal Lago A. A., Gasbarrini A., Cianci R. Gut microbiota-immune system crosstalk and pancreatic disorders. *Mediators Inflamm.* 2018. Vol. 2018. P. 7946431.
  24. Pan L. L., Li B. B., Pan X. H., Sun J. Gut microbiota in pancreatic diseases: possible new therapeutic strategies. *Acta Pharmacol. Sin.* 2021. Vol. 42, No 7. P. 1027–1039.
  25. Peng T. R., Wu T. W., Chao Y. C. Effect of probiotics on the glucose levels of pregnant women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina (Kaunas)*. 2018. Vol. 54, No 5. P. 77.
  26. Ritz S., Hahn D., Wami H. T., Tegelkamp K., Dobrindt U., Schneidenburger J. Gut microbiome as a response marker for pancreatic enzyme replacement therapy in a porcine model of exocrine pancreas insufficiency. *Microb. Cell Fact.* 2020. Vol. 19, No 1. P. 221.
  27. Schepis T., De Lucia S. S., Nista E., Manilla V., Pignataro G., Ojetti V., Piccioni A., Gasbarrini A., Franceschi F., Candelli M. Microbiota in pancreatic diseases: a review of the literature. *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10, No 24. P. 5920.
  28. Solito A., Bozzi Cionci N., Calgaro M., Caputo M., Vanini L., Hasballa I., Archero F., Giglione E., Ricotti R., Walker G. E., Petri A. Supplementation with Bifidobacterium breve BR03 and B632 strains improved insulin sensitivity in children and adolescents with obesity in a cross-over, randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clin. Nutr.* 2021. Vol. 40, No 7. P. 4585–4594.
  29. Tan C., Ling Z., Huang Y., Cao Y., Liu Q., Cai T., Yuan H., Liu C., Li Y., Xu K. Dysbiosis of intestinal microbiota associated with inflammation involved in the progression of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2015. Vol. 44, No 6. P. 868–875.
  30. Tang J., Xu L., Zeng Y., Gong F. Effect of gut microbiota on LPS-induced acute lung injury by regulating the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Int. Immunopharmacol.* 2021. Vol. 91. P. 107272.
  31. Temel HY, Kaymak Ö, Kaplan S., Bahcivanci B., Gkoutos G. V., Acharjee A. Role of microbiota and microbiota-derived short-chain fatty acids in PDAC. *Cancer Med.* 2023. Vol. 12, No 5. P. 5661–5675.
  32. Tian X., Pi Y. P., Liu X., Chen H., Chen W. Q. Supplemented use of pre-, pro-, and synbiotics in severe acute pancreatitis: an updated systematic review and meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Front. Pharmacol.* 2018. Vol. 9. P. 690.
  33. Wang Y., Dilidaxi D., Wu Y., Sailike J., Sun X., Nabi X. H. composite probiotics alleviate type 2 diabetes by regulating intestinal microbiota and inducing GLP-1 secretion in Db/Db mice. *Biomedicine Pharmacotherapy*. 2020. Vol. 125. P. 109914.
  34. Wu C., Li M., Chen W. Characteristics of gut microbiota in cerulein-induced chronic pancreatitis. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2021. Vol. 14. P. 285–294.
  35. Yang Q., Zhang J., Zhu Y. Potential roles of the gut microbiota in pancreatic carcinogenesis and therapeutics. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2022. Vol. 12. P. 391.
  36. Ye S, Si C, Deng J., Chen X., Kong L., Zhou X., Wang W. Understanding the effects of metabolites on the gut microbiome and severe acute pancreatitis. *Biomed. Res. Int.* 2021. Vol. 2021. P. 1–10.
  37. Yu C., Zhang Y., Yang Q., Lee P., Windsor J. A., Wu D. An updated systematic review with meta-analysis:

- efficacy of prebiotic, probiotic, and synbiotic treatment of patients with severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2021. Vol. 50, No 2. P. 160–166.
38. Zhang T., Gao G., Sakandar H. A., Kwok L. Y., Sun Z. Gut dysbiosis in pancreatic diseases: a causative factor and a novel therapeutic target. *Front. Nutr.* 2022. Vol. 9. P. 147.
39. Zhang X. M., Zhang Z. Y., Zhang C. H., Jing W. U., Wang Y. X., Zhang G. X. Intestinal microbial community differs between acute pancreatitis patients and healthy volunteers. *Biomed. Environment. Sci.* 2018. Vol. 31, No 1. P. 81–86.
40. Zhou C. H., Meng Y. T., Xu J. J., Fang X., Zhao J. L., Zhou W., Zhao J., Han J. C., Zhang L., Wang K. X., Hu L. H. Altered diversity and composition of gut microbiota in Chinese patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2020. Vol. 20. P. 16–24.
41. Zhu Y., He C., Li X., Cai Y., Hu J., Liao Y., Zhao J., Xia L., He W., Liu L., Luo C. Gut microbiota dysbiosis worsens the severity of acute pancreatitis in patients and mice. *J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 54, No 4. P. 347–358.
42. Zhu Y., Mei Q., Fu Y., Zeng Y. Alteration of gut microbiota in acute pancreatitis and associated therapeutic strategies. *Biomed. Pharmacother.* 2021. Vol. 141. P. 111850.

УДК 616.34/.37-002-022.14:576.851.48]-08

doi: 10.33149/vkr.2023.03.03

## UA Кишкова мікробіота та захворювання підшлункової залози: мікробіом-асоційований підхід у лікуванні хронічного панкреатиту

Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Т. Л. Можина<sup>2</sup>, Н. В. Бєляєва<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Медичний центр «Медикап», Одеса, Україна

<sup>2</sup>Центр здорового серця, Харків, Україна

**Ключові слова:** кишкова мікробіота, кишковий дисбіоз, хронічний панкреатит, гострий панкреатит, пробіотик, мікробіом-асоційована терапія

Кишкову мікробіоту розглядають як фактор, що визначає здоров'я людини, підтримує гомеостаз організму, розвиток захворювань підшлункової залози (ПЗ) (гострий панкреатит, хронічний панкреатит (ХП), рак). Бутират, ацетат, пропіонат, ключові коротколанцюгові жирні кислоти, які синтезують пробіотичні бактерії, справляють значний вплив на функціональну активність ПЗ: протизапальна дія, модуляція функції β-клітин ПЗ, регуляція маси панкреатичних клітин, посилення бар'єрної функції кишечника.

Доведено, що перебіг ХП асоційовано з кишковим дисбіозом, синдромом надмірного бактеріального росту та зниженням рівня *Firmicutes*, *Actinobacteria*, збільшенням *Proteobacteria phylum*, *Eubacterium rectale*, *Coprococcus*, *Sutterella*, *Eubacterium ruminantium*, причому їх домінування асоційовано з розвитком зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, тоді як у хворих на ХП без зовнішньосекреторної недостатності ПЗ переважають *Pseudomonas*, *Fusobacterium*, *Ruminococcus gnavus*. Активація фіброгенезу у ПЗ асоційована зі зростанням популяції *Streptomyces*, *Turicibacter*, *Methylobacterium*, *Enterococcus*, *Candidatus Paenicardiniummore*.

Механізми дії пробіотиків при захворюваннях ПЗ пов'язують з поліпшенням функціонування кишкового бар'єра, нівелюванням синдрому надмірного бактеріального росту, зменшенням активності запального процесу, пригніченням сигнального шляху онкогенезу. Мікробіом-асоційований підхід до лікування ХП ґрунтується на додатковому призначенні пробіотиків; препаратом вибору може бути багатокомпонентний пробіотик Лактіале Мульти.

## EN Gut microbiota and pancreatic diseases: a microbiome-associated approach in the treatment of chronic pancreatitis

N. B. Gubergrits<sup>1</sup>, T. L. Mozhyna<sup>2</sup>, N. V. Byelyayeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>"Medicap" Medical Center, Odesa, Ukraine

<sup>2</sup>Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine

**Key words:** intestinal microbiota, intestinal dysbiosis, chronic pancreatitis, acute pancreatitis, probiotic, microbiome-associated therapy

Intestinal microbiota is a factor that determines human health, maintains body homeostasis, and influences the development of pancreatic diseases (acute pancreatitis, chronic pancreatitis (CP), and cancer). Butyrate, acetate, propionate, and key short-chain fatty acids, which are synthesized by probiotic bacteria, have a significant effect on the functional pancreatic activity: anti-inflammatory effect, modulation of pancreatic β-cell function, regulation of pancreatic cell mass, and strengthening of the intestinal barrier function.

It has been proven that the course of CP is associated with intestinal dysbiosis, bacterial overgrowth syndrome, a decrease in the levels of *Firmicutes* and *Actinobacteria*, and an increase in the levels of *Proteobacteria phylum*, *Eubacterium rectale*, *Coprococcus*, *Sutterella*, and *Eubacterium ruminantium*. Their predominance is related to exocrine pancreatic insufficiency, while *Pseudomonas*, *Fusobacterium*, and *Ruminococcus gnavus* are more common in CP patients without exocrine pancreatic insufficiency. Activation of pancreatic fibrogenesis is associated with an increase in *Streptomyces*, *Turicibacter*, *Methylobacterium*, *Enterococcus*, and *Candidatus Paenicardiniummore*.

The mechanism of action of probiotics in pancreatic diseases is associated with improved functioning of the intestinal barrier, decreased BOS and the inflammatory process, and inhibition of the signaling pathway of oncogenesis. The microbiome-associated approach to treating CP is based on the additional administration of probiotics. The multicomponent probiotic Laktiale Multi can be the drug of choice.

# Особливості харчування при зовнішньо-секреторній недостатності підшлункової залози та метаболічному синдромі

**Д. О. Гонцарюк, М. А. Грушелевський**

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

**Ключові слова:** зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, мальнутриція, хронічний панкреатит, обмін речовин, біоімпеданс

Що нам важливо, коли маємо пацієнта з метаболічним синдромом, мальабсорбцією чи недостатньою вгодованістю при зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози? Ясно, що результат! Давайте спробуємо розібратись, що нам треба робити, щоб за усіх інших рівних умов (правильно та вчасно встановленому діагнозі, призначеному лікуванню) надати результат людині, яка страждає від цих патологій, та чи можемо ми це зробити.

Відзначимо, що загалом близько 20–50% усіх пацієнтів, які отримують лікування у стаціонарі, знаходяться під загрозою недоїдання, залежно від визначення, клінічних умов і змінених інструментів скринінгу. Велика частина цих пацієнтів під час госпіталізації перебувають у зоні харчового ризику, і у більшості з них мальнутриція розвивається під час перебування в лікарні [22]. Цьому можна запобігти, якщо приділяти особливу увагу харчуванню пацієнтів. Рутинна ідентифікація має першочергове значення як перший етап догляду за пацієнтом, для визначення пацієнтів групи ризику з метою забезпечення харчової підтримки, якщо це необхідно [11, 12, 15].

*Менеджмент харчування.* Порушення травлення макроелементів є основною причиною прогресуючого порушення харчування та метаболізму у пацієнтів із хронічним панкреатитом (ХП) або з ферментною недостатністю підшлункової залози (якщо не можна доказати наявність ХП). Харчові втручання залежать від ступеня порушення травлення та статусу харчування. Основними цілями у сфері харчування є забезпечення достатнього споживання макро- та мікроелементів, зменшення порушення травлення, мальабсорбції та інших факторів ризику з метою запобігання або лікування недоїдання.

Лікування зовнішньосекреторної недостатності починається з дієтичних рекомендацій та додавання ферментів підшлункової залози. Приблизно 80% пацієнтів можна лікувати за допомогою комбінації анальгетиків, дієтичних рекомендацій і добавок ферментів підшлункової залози, тоді як 10–15% потребують пероральних дієтичних добавок,

5% — ентєрального годування через зонд і близько 1% — парентерального харчування [14].

Належне харчування для пацієнта починається зі скринінгу харчування. Рекомендації Європейського товариства з клінічного харчування та метаболізму (ESPEN) щодо скринінгу харчування рекомендують поступові дії, які слід враховувати для всіх госпіталізованих пацієнтів. Спочатку під час надходження проводять простий скринінг харчування для виявлення пацієнтів із фактичним аліментарним ризиком. Згодом для пацієнтів із аліментарним ризиком має бути завершена ретельна оцінка харчування. Цей етап приводить до індивідуальної оцінки харчових потреб та плану для дієтологічної терапії та догляду. І надалі проводять моніторинг і визначення цільового результату, які повинні бути структуровані, щоб переглянути терапію та мету планування подальшого догляду. Нарешті, інформацію щодо результатів скринінгу, оцінки, плану та моніторингу слід повідомити іншим медичним працівникам, у разі, якщо пацієнта переводять до іншої установи [10].

Міжнародний комітет із рекомендацій запропонував таку номенклатуру для діагностики харчування дорослих у клінічній практиці:

- недоїдання, пов'язане з голодуванням, для хронічного голодування без запалення (нервова анорексія);
- недоїдання, пов'язане з хронічним захворюванням (коли запалення є хронічним від легкого до середнього ступеня, наприклад ХП);
- гостра недостатність харчування, пов'язана з захворюванням або травмою (наприклад ХП із серйозним ускладненням, із розміщенням хворого у хірургічному відділенні або відділенні інтенсивної терапії, тобто коли запалення є гострим та з тяжким перебігом) [9].

Декілька слів про те, як ХП впливає на нутритивний статус та метаболізм, що визначає відповідну якість життя. Постійне вживання алкоголю, біль після прийому їжі та порушення травлення є основними причинами втрати маси тіла, яка, зі свого

боку, тісно пов'язана з неправильним перетравленням жиру [19]. Тяжкість недоїдання корелює з двома основними факторами: виснаженням поживних речовин (алкоголізм та біль) і мальабсорбцією, спричиняючи погіршення статусу харчування та підвищення метаболічної активності через запальний компонент ХП (тяжкість захворювання).

*Мальнутриція* — це неоптимальний рівень поживних речовин, який виникає внаслідок дефіциту поживних речовин, що змінює склад тіла та його функціональний стан. Однак це визначення нехтує численними причинами недоїдання. Зазвичай у пацієнтів із харчовим ризиком спостерігається підвищена кількість ускладнень і гірший результат лікування [3]. Зауважимо при цьому, що пацієнти з ХП часто недоїдають. У клініці медичної реабілітації 32% пацієнтів мали індекс маси тіла (ІМТ) <20 кг/м<sup>2</sup>; 57% страждали на хронічну діарею і 24% — стеаторею [1]. Встановлено, що нежирова маса тіла та жирова маса зменшуються як у пацієнтів із збереженою зовнішньосекреторною функцією підшлункової залози, так і без неї [7].

Отже ми не можемо ефективно проводити реабілітаційні заходи, не спираючись на знання метаболізму при ХП.

Якщо розглядати метаболізм вуглеводів, то важливим є факт, що добова норма їхнього споживання становить близько 300 г, що відповідає орієнтовно половині споживання калорій на добу. Близько половини споживаної калорійності становлять вуглеводи, 30% — сахароза. Панкреатична  $\alpha$ -амілаза — єдиний фермент для перетравлення вуглеводів, який виробляється підшлунковою залозою. Остаточне перетравлення цукрів відбувається на щіточковій облямівці ентероцитів, де низка дисахаридаз виробляє три цукри: глюкозу, галактозу та фруктозу, які можуть поглинатися. При екзокринній недостатності підшлункової залози перетравлення вуглеводів тривалий час підтримується амілазою слини та олігосахаридазами щіточкової облямівки. Втрата ендокринної функції у 40–90% пацієнтів із тяжким ХП призводить до непереносимості глюкози. До того ж у 20–30% пацієнтів розвивається інсулінозалежний цукровий діабет, пов'язаний з порушенням регуляції глюкагону та поліпептидів підшлункової залози.

*Щодо метаболізму білка.* Щоденне його споживання становить від 70 до 100 г. Перетравлення білків ініціюється внутрішньошлунковою протеолітичною активністю і продовжується кишковими пептидазами щіточкової облямівки. Протеолітична активність просвіту зберігається навіть за відсутності панкреатичних пептидаз, тому азоторея є дуже пізнім і рідкісним симптомом ХП. Трипсиноген є неактивним попередником трипсину, який є ключовим ферментом для активації всіх протеолітичних ферментів у дванадцятипалій кишці. Трипсиноген активується ентеропептидазою, яка виділяється щіточковою облямівкою ентероцитів дванадцятипалої кишки. Проеластаза виробляється підшлунковою залозою і належить до сімейства хімотрипсиноподібних еластаз (еластаза 2А, еластаза 2В, еластаза 3А та еластаза 3В). Ізоформу еластази 3А можна виміряти та визначити

кількісно за допомогою тесту на фекальну еластазу. Близько 40% білків перетравлюється до вільних амінокислот. Пептидази щіточкової облямівки продовжують розщеплення пептидів довше трьох амінокислот. Дипептиди, трипептиди та вільні амінокислоти потім поглинаються ентероцитами за допомогою різних транспортних механізмів.

У добовому раціоні статистично до 40% щоденного споживання калорій походить від ліпідів, хоча рекомендовано 30%. Ліпіди нерозчинні у воді і повинні бути перенесені у водорозчинні міцели, утворені жовчними кислотами, фосфоліпідами, холестерином та іншими продуктами. Це полегшує гідроліз ліпазою. У шлунку лінгвальна ліпаза та шлункова ліпаза гідролізують тригліцериди до гліцерину та вільних жирних кислот. Ліпази шлунку та слинних залоз відіграють незначну роль у перетравленні тригліцеридів і не можуть компенсувати недостатнє перетравлення жиру підшлунковою залозою. Таким чином, перетравлення ліпідів у просвіті тонкої кишки залежить від дії панкреатичної ліпази та кофакторів, таких як коліпаза та жовчні кислоти. У мембрані щіточкової облямівки немає ферментних систем травлення тригліцеридів. Отже перетравлення ліпідів знижується через недостатню секрецію ліпази та зниження концентрації жовчних кислот у просвіті. Оскільки секреція бікарбонату також знижується при ХП, а постпрандіальний інтрадуоденальний рН може знижуватися до <4, деградація ліпази в просвіті відбувається швидше, ніж у інших ферментів, через її більшу нестійкість. Шлункова ліпаза лише частково компенсує недолік панкреатичної ліпази.

*Мальдигестія та мальнутриція* сприяють дефіциту вітамінів та формуванню анемічного синдрому. Дефіцит вітамінів А, D, Е, К корелює з тяжкістю стеатореї у пацієнтів із вираженою недостатністю зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, але може бути спричинений декількома різними механізмами, включаючи неоптимальне споживання з їжею, підвищені втрати, підвищені потреби, порушення зв'язування поживних речовин, зниження антиоксидантної активності і порушення всмоктування жиру. Дефіцит вітаміну Е може спостерігатися частіше, ніж дефіцит вітаміну А, D і К [4]. Через неадекватну секрецію протеази підшлунковою залозою може виникнути дефіцит вітаміну В<sub>12</sub> [17]. Також повідомлялося про дефіцит кальцію, магнію, тіаміну та фолієвої кислоти.

*Остеопатія* (остеопороз, остеомаліяція, остеопенія) може виникати принаймні у 25% пацієнтів з ХП, зокрема на тлі метаболічного синдрому. У нещодавньому данському дослідженні скоригований коефіцієнт ризику для будь-якого перелому становив 1,7 у пацієнтів із ХП (95% довірчий інтервал: 1,6–1,8) [2].

Проте функціональне значення таких недоліків не визначено, і в когорті амбулаторних пацієнтів із ХП і вираженою недостатністю зовнішньосекреторної функції підшлункової залози не виявляли жодної кореляції між дефіцитом мікроелементів та результатами, вимірними біоімпедансом. З іншого боку, нещодавно було доведено, що фіброзні зміни, а також атрофія та негативні зміни, пов'язані

з протоками, були асоційовані з екзокринною недостатністю, що відображається в дефіциті вітаміну D, і мають бути вивчені більш детально у майбутніх дослідженнях [5]. Незважаючи на повідомлення про високу частоту остеопатії при ХП, жодних конкретних рекомендацій щодо тактики лікування немає. Однак, виходячи з рекомендацій, добавки кальцію та вітаміну D, а також регулярний моніторинг здоров'я кісток повинні бути невід'ємною частиною дієтичного лікування ХП, отже біохімічний аналіз та DXA-сканування повинні проводитися регулярно (тобто раз на рік).

Для пацієнтів із аліментарним ризиком має бути проведена ретельна оцінка харчування, звертаючи увагу на мультидисциплінарний підхід [3], включаючи оцінку клінічних симптомів, екзокринної та ендокринної функції підшлункової залози, складу тіла, здоров'я кісток, оцінку дієти та способу життя. Так, клінічні симптоми повинні включати звичайний збір історії хвороби та психічне обстеження з особливим акцентом на симптомах, пов'язаних з харчуванням, і факторах ризику (нудота, анорексія, біль, алкоголь, куріння). Мікроелементний статус слід вимірювати двічі на рік, включаючи мальабсорбцію жиророзчинних вітамінів, мінералів і мікроелементів. Оскільки як маса тіла, так і ІМТ не враховують склад тіла і можуть бути неправильно витлумачені в результаті змін рідини, включаючи асцит і набряки, подальше дослідження та оцінка можуть бути проведені за допомогою антропометричних і біоімпедансних вимірювань як для вихідного рівня, так і для подальшого спостереження (тобто кожні 3–6 місяців), тому що навіть пацієнти з нормальним ІМТ можуть мати зменшену м'язову масу, що може додатково знизити функцію та призвести до більш високої захворюваності, тобто більшої частоти післяопераційних ускладнень після операції з приводу ХП [16].

Біоімпеданс — простий, неінвазивний і відносно недорогий метод, і його можна виконувати майже на будь-якому предметі, оскільки він портативний. Рекомендації ESPEN повідомляють про результати різних досліджень за участю здорових і хворих суб'єктів щодо маси жиру в організмі, безжирової маси, маси клітин тіла, загальної рідини в організмі, позаклітинної та внутрішньоклітинної рідини. Дані свідчать про те, що біоімпеданс добре «працює» у здорових суб'єктів і пацієнтів зі стабільним водно-електролітним балансом із перевіреним рівнянням біоімпедансу, яке відповідає віку, статі та расі. Клінічне використання біоімпедансу у суб'єктів із екстремальним діапазоном ІМТ або з аномальною гідратацією не може бути рекомендоване для рутинної оцінки пацієнтів, доки подальша перевірка не доведе, що алгоритм біоімпедансу є точним у таких умовах.

Антропометричні вимірювання, такі як окружність середини руки для оцінки м'язової маси тіла та шкірної складки трицепса для оцінки запасів підшкірного жиру, можна порівняти з центилями залежно від віку та статі. Це корисно, особливо у пацієнтів з набряками чи асцитом, а також як довгострокове спостереження за харчуванням. Оскільки функція м'язів тісно корелює з вмістом білка всього

тіла, масою клітин тіла, антропометрично вимірюваною масою м'язів рук і навіть з ІМТ, втрата маси тіла або м'язової маси незмінно призводить до зниження м'язової сили, що відображається в погіршенні результатів функціональних тестів, а також у помітних змінах морфології м'язів. Зменшення м'язової сили, зі свого боку, пов'язане з втратою фізичної працездатності та з негативним впливом на відновлення здоров'я після хвороби чи операції. Тому вимірювання м'язової функції як індикатора функціонального та харчового статусу привернуло значну увагу останніми роками. Незважаючи на те, що сила зчеплення руки добре корелює з іншими тестами функції м'язів, такими як сила розгинання коліна або максімальний потік видиху, її не можна використовувати як сурогат функції м'язів нижніх кінцівок при оцінці фізичної працездатності. Короткострокові наслідки харчової терапії, як, наприклад, відновлення харчування після гострого недоїдання, помітні раніше у роботі м'язів, ніж у змінах складу тіла. Довгострокова дієтична терапія повинна привести до змін як складу тіла, так і функції м'язів, які повинні супроводжуватися покращенням фізичного стану [13].

Необхідно визначати витрати енергії в стані спокою (ВЕСС). Саме запровадження відповідної дієтологічної терапії вимагає точного визначення енергетичних потреб. Дані про вимірювання ВЕСС при ХП дуже обмежені, але вони показали, що втрата маси тіла супроводжується гіперметаболізмом, і що від 30% до 50% пацієнтів з ХП мають підвищений ВЕСС [8]. Це може допомогти нам передбачити рівень енергії, необхідний для сприяння відновленню маси тіла та оптимізації реабілітації харчування, запобігаючи серйозним медичним ускладненням, таким як синдром відновлення харчування [21]. На жаль, ця технологія недоступна в більшості лікарень, оскільки вимагає кваліфікованих технік і складних методологій, які є дорогими та складними для застосування в стандартних клінічних умовах.

Виходячи з вищенаведеного, дієтолог має провести детальну оцінку поточного та звичного споживання їжі для всіх пацієнтів із харчовим ризиком, як зазначено в інструменті скринінгу NRS 2002. Споживання поживних речовин можна виміряти за допомогою 24-годинного інтерв'ю або історії дієти та проаналізувати за допомогою спеціалізованого програмного забезпечення, що надає детальну інформацію про споживання енергії та білка, а також жиру та мікроелементів. Для оцінки конкретних харчових продуктів можна використовувати анкету частоти прийому їжі [23]. Необхідно скласти спеціальний план дієти та провести повторний огляд для оцінки споживання порівняно з рекомендованим споживанням енергії та білка відповідно до практики клінічного моніторингу. Було показано, що як дієтичне консультування, так і пероральні добавки для пацієнтів з ХП із харчовим ризиком можуть покращити масу тіла, ІМТ та зменшити виділення жиру з калом [20].

Щоб мінімізувати харчові фактори ризику у пацієнтів із ХП, слід докладати зусиль для дослідження та усунення можливих індивідуальних бар'єрів, таких як куріння та зловживання алкоголем, які

формують спосіб життя. До того ж, необхідно наполювати на забезпеченні дотримання пацієнтом режиму лікування (тобто лікування ферментами) і оцінки лікування болю. Фізична активність повинна заохочуватися разом з дієтичною терапією для досягнення оптимального результату [6].

Оскільки дієтичні рекомендації складаються з урахуванням споживання достатньої кількості калорій, оцінка ВЕСС (або вимірювання у пацієнтів з низьким ІМТ (<20 кг/м<sup>2</sup>)) є важливою для всіх пацієнтів для розрахунку адекватного споживання калорій через ризик підвищення витрат енергії у стані спокою. По-друге, рекомендується приймати їжу часто, дрібно (4–8 разів на добу). Споживання вуглеводів може бути обмежене при явному цукровому діабеті. Білкова дієта 1,0–1,5 г/кг маси тіла на добу зазвичай достатня і добре переноситься. Також пацієнти добре переносять, якщо додавати 30–40% калорій у вигляді жиру, особливо якщо їжа багата на рослинні жири. Достатня кількість екзогенних ферментів підшлункової залози необхідна для корекції порушення травлення білків і ліпідів [19].

Якщо збільшення маси тіла є недостатнім та/або стеаторея зберігається, можна спробувати застосувати тригліцериди із середнім ланцюгом, щоб підвищити засвоєння жиру. Середньоланцюгові тригліцериди всмоктуються безпосередньо через тонку кишку у ворітну вену, навіть за відсутності ліпази, коліпази та жовчних солей. Однак середньоланцюгові тригліцериди мають низьку енергетичну щільність і неприємний смак, тому їх можна давати у дозі максимум близько 50 г/добу. Більш високі дози можуть бути кетогенними та пов'язані з такими побічними ефектами, як судоми, нудота та діарея. Жиророзчинні вітаміни (А, D, Е і К), вітамін В<sub>12</sub> та інші мікронутрієнти повинні бути доповнені, якщо рівні в сироватці крові вказують на їх дефіцит.

Загалом рекомендується дієта з низьким вмістом клітковини, оскільки клітковина може поглинати ферменти та сповільнювати засвоєння поживних речовин. Рекомендується використовувати пероральні добавки у 10–15% пацієнтів, вони можуть допомогти зменшити втрату маси тіла та відтермінувати застосування ентерального зондового годування [14].

Найкращими клінічними параметрами спостереження для моніторингу терапевтичного успіху дієтичного консультування є покращення загального стану пацієнта та збільшення маси тіла.

*Ентеральне харчування.* Пацієнти, які страждають від серйозної недостатності споживання калорій, можуть отримати користь від пероральних добавок або ентерального харчування. Щоб перевірити, чи ентеральне харчування переноситься та покращує нутритивний статус, рекомендується вводити харчування через назоеюнальний зонд. Однак для тривалого терапевтичного годування (понад 2–3 тижні) більш зручною є черезшкірна ендоскопічна гастростома з подовженням порожньої кишки. Безперервне надходження поживних речовин протягом ночі є придатним і легше досягає

цілі пацієнта щодо харчування. Причиною недостатнього споживання калорій при ХП можуть бути анатомічні (морфологічні) зміни (внаслідок пілородуоденального стенозу або здавлювання кістою) або запальні процеси з гострими ускладненнями (новий напад гострого панкреатиту або розвиток нориць).

З теоретичного погляду можна рекомендувати напівелементарну дієту, але немає досліджень, які б показали покращення стану харчування порівняно зі звичайними ентеральними харчовими сумішами. У зв'язку з тим, що пацієнти з ХП часто недоїдають, нутритивна підтримка перед операцією на підшлунковій залозі може бути корисною. Дані пацієнтів, які перенесли загальні операції на черевній порожнині, свідчать про те, що передопераційна ентеральна або пероральна нутритивна підтримка покращує результат порівняно з пацієнтами з недостатнім харчуванням, зменшуючи післяопераційну захворюваність і тривалість перебування в лікарні [24].

Таким чином, слід підкреслити, що дієтологічна терапія повинна проводитись поряд з хірургічним втручанням, і що операція з приводу болю або будь-якої обструкції в шлунково-кишковому каналі має бути основним показанням.

*Парентеральне харчування.* Парентеральне харчування хворих на ХП застосовують нечасто. Ентеральне харчування зберігає імунну функцію та архітектуру слизової оболонки та зменшує ймовірність гіперглікемії, тоді як парентеральне харчування підвищує ризик катетерних інфекцій та ускладнень сепсису. Тому парентеральне харчування показане лише тоді, коли ентеральне харчування неможливо [18]. Це означає, що пацієнти не задовольняють своїх вимог, оскільки спорожнення шлунку заблоковано, пацієнт потребує декомпресії шлунку (неможливо ввести зонд у порожню кишку або така причина, як наявна складна фістула).

Парентеральне харчування здебільшого здійснюється протягом короткострокового періоду, наприклад при явному тяжкому недоїданні перед операцією на підшлунковій залозі, якщо ентеральне годування є неповним, і тому може використовуватися як доповнення для задоволення потреб пацієнтів. Немає повідомлень про дослідження за участю пацієнтів з хронічною недостатністю підшлункової залози, які отримували парентеральне харчування протягом тривалого періоду.

Отже дослідження з оцінки систематичного підходу до оцінки та лікування хворих на ХП із харчовим ризиком мають бути проведені для подальшого з'ясування режиму харчування цих пацієнтів, а також у поєднанні з метаболічним синдромом. Особливу увагу слід приділити складу тіла, засвоєнню поживних речовин і метаболізму, а також вимірюванню дефіциту поживних мікроелементів. Крім того, харчові втручання повинні бути перевірені в рандомізованих контрольованих дослідженнях з відповідними клінічними результатами, тобто захворюваністю, якістю життя, фізичними функціями та смертністю.

## Література:

1. Armbrecht U. Chronic pancreatitis: weight loss and poor physical performance – experience from a specialized rehabilitation centre. *Rehabilitation (Stuttg)*. 2001. Vol. 40, No 6. P. 332–336.
2. Bang U. C., Benfield T., Bendtsen F., Hyldstrup L., Jensen J. E. B. The risk of fractures among patients with cirrhosis or chronic pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 12, No 2. P. 320–326.
3. Duggan S., O'Sullivan M., Feehan S., Ridgway P., Conlon K. Nutrition treatment of deficiency and malnutrition in chronic pancreatitis: a review. *Nutr. Clin. Pract.* 2010. Vol. 25, No 4. P. 362–370.
4. Dujsikova H., Dite P., Tomandl J., Sevcikova A., Precechtelova M. Occurrence of metabolic osteopathy in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2008. Vol. 8, No 6. P. 583–586.
5. Frokjaer J., Olesen S. S., Drewes A. M. Fibrosis, atrophy and ductal pathology in chronic pancreatitis are associated with pancreatic function but independent of symptoms. *Pancreas*. 2013. Vol. 42, No 7. P. 1182–1187.
6. Geirsdottir O. G., Arnarson A., Briem K., Ramel A., Jonsson P. V., Thorsdottir I. Effect of 12-week resistance exercise program on body composition, muscle strength, physical function, and glucose metabolism in healthy, insulin-resistant, and diabetic elderly Icelanders. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2012. Vol. 67, No 11. P. 1259–1265.
7. Haaber A. B., Rosenfalck A. M., Hansen B., Hilsted J., Larsen S. Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *Int. J. Pancreatol.* 2000. Vol. 27. P. 21–27.
8. Hébuterne X., Hastier P., Péroux J. L., Zeboudj N., Delmont J. P., Rampal P. Resting energy expenditure in patients with alcoholic chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1996. Vol. 41. P. 533–539.
9. Jensen G. L. Inflammation: an expanding universe. *Nutr. Clin. Pract.* 2008. Vol. 23, No 1. P. 1–2.
10. Jie B., Jiang Z. M., Nolan M. T., Zhu S. N., Yu K., Kondrup J. Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk. *Nutrition*. 2012. Vol. 28, No 10. P. 1022–1027.
11. Johansen N., Kondrup J., Plum L. M., Bak L., Nørregaard P., Bunch E., Baernthsen H., Andersen J. R., Larsen I. H., Martinsen A. Effect of nutritional support on clinical outcome in patients at nutritional risk. *Clin. Nutr.* 2004. Vol. 23, No 4. P. 539–550.
12. Kondrup J., Allison S. P., Elia M., Vellas B., Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin. Nutr.* 2003. Vol. 22, No 4. P. 415–421.
13. Norman K., Stobäus N., Gonzalez M. C., Schulzke J. D., Pirllich M. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. *Clin. Nutr.* 2011. Vol. 30, No 2. P. 135–142.
14. Plauth M., Cabré E., Campillo B., Kondrup J., Marchesini G., Schütz T., Shenkin A., Wendon J. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. *Clin. Nutr.* 2009. Vol. 28, No 4. P. 436–444.
15. Rasmussen H. H., Kondrup J., Staun M., Ladefoged K., Kristensen H., Wengler A. Prevalence of patients at nutritional risk in Danish hospitals. *Clin. Nutr.* 2004. Vol. 23, No 5. P. 1009–1015.
16. Riediger H., Adam U., Fischer E., Keck T., Pfeffer F., Hopt U. T., Makowiec F. Long-term outcome after resection for chronic pancreatitis in 224 patients. *J. Gastrointest. Surg.* 2007. Vol. 11. P. 949–959.
17. Salgueiro M. J., Krebs N., Zubillaga M. B., Weill R., Postaire E., Lysionek A. E., Caro R. A., De Paoli T., Hager A., Boccio J. Zinc and diabetes mellitus: is there a need of zinc supplementation in diabetes mellitus patients? *Biol. Trace Elem. Res.* 2001. Vol. 81. P. 215–228.
18. Seres D. S., Valcarcel M., Guillaume A. Advantages of enteral nutrition over parenteral nutrition. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2013. Vol. 6, No 2. P. 157–167.
19. Sikkens E. C., Cahen D. L., van Eijck C., Kuipers E. J., Bruno M. J. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: a Dutch national survey. *Pancreatology*. 2012. Vol. 12, No 1. P. 71–73.
20. Singh S., Midha S., Singh N., Joshi Y. K., Garg P. K. Dietary counseling versus dietary supplements for malnutrition in chronic pancreatitis: a randomized controlled trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. Vol. 6, No 3. P. 353–359.
21. Śłodkowski M., Rubinsztajn R., Cebulski W., Krasnodebski I. W. A case report of severe hypophosphatemia in the course of refeeding syndrome. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2004. Vol. 17. P. 638–639.
22. Sorensen J., Kondrup J., Prokopowicz J., Schiesser M., Krähenbühl L., Meier R., Liberda M. EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clin. Nutr.* 2008. Vol. 27, No 3. P. 340–349.
23. Streppel M. T., de Vries J. H., Meijboom S., Beekman M., de Craen A. J., Slagboom P. E., Feskens E. J. Relative validity of the food frequency questionnaire used to assess dietary intake in the Leiden Longevity Study. *Nutr. J.* 2013. Vol. 12. P. 75.
24. Weimann A., Braga M., Harsanyi L., Laviano A., Ljungqvist O., Soeters P., Jauch K. W., Kemen M., Hiesmayr J. M., Horbach T., Kuse E. R. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin. Nutr.* 2006. Vol. 25, No 2. P. 224–244.

**UA** **Особливості харчування при зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози та метаболічному синдромі****Д. О. Гонцарюк, М. А. Грушелевський**

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

**Ключові слова:** зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, мальнутриція, хронічний панкреатит, обмін речовин, біоімпеданс

В огляді літератури представлені літературні дані про значення цілей у сфері харчування — це забезпечення достатнього споживання макро- та мікроелементів, зменшення порушення травлення, ступеня мальабсорбції та інших факторів ризику з метою запобігання або лікування недоїдання, яке пов'язане з екзокринною недостатністю підшлункової залози. Від цього залежать статус харчування, харчові втручання. Увага звертається на показання різних варіантів харчування залежно від тяжкості перебігу зовнішньосекреторної недостатності та наявності цукрового діабету (10–15% пацієнтів потребують пероральних дієтичних добавок, 5% — ентерального годування через зонд і близько 1% — парентерального харчування). Представлені рекомендації Європейського товариства з клінічного харчування та метаболізму (ESPEN) щодо скринінгу харчування. Обговорюється питання впливу хронічного панкреатиту, зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози на травлення з розвитком мальдигестії, мальабсорбції та значення цих факторів для якості життя. Автори детально зупинилися на метаболізмі вуглеводів, білків і жирів за ферментної недостатності підшлункової залози та на значенні цих знань при наданні рекомендацій щодо харчування. Перетравлення ліпідів у просвіті тонкої кишки залежить від дії панкреатичної ліпази та кофакторів, таких як коліпаза, жовчні кислоти. Ліпази шлунку та слинних залоз відіграють незначну роль у перетравленні тригліцеридів і не можуть компенсувати недостатнє перетравлення жиру. У мембрані щіткової облямівки немає ферментних систем травлення тригліцеридів. Отже перетравлення ліпідів знижується через недостатню секрецію ліпази і зниження концентрації жовчних кислот у просвіті. Приділено увагу методам дослідження, які визначають стан жирової, нежирової маси, стан м'язів, здоров'я кісток, витрати

енергії в стані спокою, дають можливість провести детальну оцінку поточного та звичного споживання їжі, що допомагає успіху в лікуванні.

**EN** **Features of nutrition in exocrine pancreatic insufficiency and metabolic syndrome****D. O. Hontsariuk, M. A. Hrushelevskii**

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

**Key words:** exocrine pancreatic insufficiency, malnutrition, chronic pancreatitis, metabolism, bioimpedance

The review presents literature data on the importance of nutritional goals, which include ensuring sufficient intake of macro- and micronutrients, reducing indigestion, the degree of malabsorption, and other risk factors in order to prevent or treat malnutrition associated with exocrine pancreatic insufficiency. Nutritional status and nutritional interventions depend on this. Attention is drawn to the indication of different nutritional options depending on the severity of the course of exocrine insufficiency and the presence of diabetes (10–15% need oral nutritional supplements, 5% — enteral nutrition through a tube, and about 1% — parenteral nutrition). The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) Guidelines for Nutritional Screening are presented. The question of the impact of chronic pancreatitis and exocrine pancreatic insufficiency on digestion with the development of maldigestion and malabsorption and the importance of these factors for the quality of life is discussed. The author reviewed in detail the metabolism of carbohydrates, proteins, and fats in enzyme pancreatic insufficiency and the importance of this knowledge in providing nutritional recommendations. The digestion of lipids in the lumen of the small intestine depends on pancreatic lipase and cofactors such as colipase and bile acids. Lipases of the stomach and salivary glands play a minor role in the digestion of triglycerides and cannot compensate for the insufficient fat digestion. There are no enzyme systems for digesting triglycerides in the brush border membrane. Therefore, lipid digestion is reduced due to insufficient secretion of lipase and a decrease in the concentration of bile acids in the lumen. Attention is paid to research methods that determine the state of fat, lean mass, muscle state, bone health, and resting energy expenditure, provide an opportunity to conduct a detailed assessment of current and usual food consumption, which promotes successful treatment.

# Оптимальна початкова дієта при легкому гострому панкреатиті: всебічний метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень

A. R. Chowdhury<sup>1</sup>, P. Chang<sup>1</sup>, S. Zhou<sup>1</sup>, R. Das<sup>1</sup>, M. Xu<sup>1</sup>, J. S. Kim<sup>1</sup>, R. Narala<sup>1</sup>, J. Sadik<sup>1</sup>, I. Shulman<sup>2</sup>, J. Buxbaum<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Gastrointestinal and Liver Diseases, University of Southern California, USA

<sup>2</sup>Department of Pathology, University of Southern California, USA

Стаття опублікована в журналі *Pancreatology*. 2022. Vol. 22, No 7. P. 858–863.

**Ключові слова:** біль у животі, дієтотерапія, переносимість дієти, необхідність припинення дієти, панкреатит, тривалість перебування у стаціонарі

## 1. Вступ

Гострий панкреатит є лідируючим показанням для госпіталізації серед гастроінтестинальної патології [24] та пов'язаний із щорічними витратами на охорону здоров'я у розмірі 2,7 млрд доларів США [13]. Випадки легкого та середнього ступеня тяжкості становлять більшість госпіталізацій щодо гострого панкреатиту [9]. Поточні настанови з лікування гострого панкреатиту рекомендують раннє відновлення харчування [23]. Однак рекомендації щодо оптимального складу та чітких термінів початкової дієти залишаються неоднозначними [3, 23].

Традиційно пацієнти голодують, а консистенція та/або калорійність їхнього раціону поступово збільшуються, починаючи з чистих (без домішок) рідин. Тим не менш накопичуються дані, які ставлять під сумнів концепцію функціонального спокою підшлункової залози, щоб уникнути секреції ферментів підшлункової залози та її самоперетравлення [14]. Раннє повноцінне пероральне харчування може сприяти нормалізації стану кишечника та гальмувати інфекцію, підтримуючи кишково-слизовий бар'єр для мінімізації бактеріальної транслокації [18]. Проте порівняльні випробування вихідної повноцінної дієти з щільною їжею порівняно з покроковим диференційованим підходом дали змішані результати, і є побоювання, що початок повноцінної дієти може спровокувати рецидив симптомів [7, 8, 11, 15, 21]. Крім того, конкретні терміни раннього поліпшення харчування в стаціонарі не зрозумілі.

Ми провели систематичний огляд та метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень, у яких порівнювали раннє повноцінне введення щільної їжі та поетапну оптимізацію дієти, а також терміни нутритивних втручань, щоб краще

оцінити підходи до лікування пацієнтів з легким гострим панкреатитом.

## 2. Методи

### 2.1. Стратегія пошуку

В електронних базах даних, включно з PubMed, Embase та Cochrane Library, було проведено пошук досліджень з моменту початку до 2 серпня 2021 року, у яких вивчався вплив початку пероральної дієти на тривалість перебування в стаціонарі при легкому гострому панкреатиті. Ми оновили пошук за нашим алгоритмом 27 травня 2022 року.

У співпраці з бібліотекарем у галузі медичних наук було створено пошуковий запит для кожної бази даних з використанням комбінації ключових слів та термінів MeSH для панкреатиту, харчування, дієти та відновлення харчування. Було проаналізовано посилання з публікацій, щоб виявити будь-які додаткові дослідження (формування вибірки методом «снігової грудки»). До початкового пошуку не застосовувалися фільтри з мови чи дати публікації, щоб охопити всі відповідні дослідження. Виноска X7.7.1 (Clarivate Analytics, Філадельфія, Пенсільванія) використовувалася для збирання цитат та видалення дублікатів [2]. Програма Covidence (Мельбурн, Австралія), програма систематичного огляду, використовувалася для подальшої перевірки рефератів і заголовків. Для дублюючих досліджень або звітів, які використовують ті самі дані, були включені тільки останні опубліковані результати.

### 2.2. Результати

Нашим первинним результатом була загальна тривалість перебування у стаціонарі (LOHS). Досліджуваною популяцією були пацієнти, які були госпіталізовані з приводу легкого гострого панкреатиту на підставі переглянутої класифікації Атланти [1]. Втручання являло собою початковий пероральний

прийом твердої їжі (основна група), тоді як порівняння являло собою традиційний поетапний підхід, що включає збільшення консистенції або збільшення калорійності раціону. Додаткові результати включали біль у животі після повторного прийому їжі, переносимість дієти та необхідність припинення дієти. Первинні та вторинні результати також оцінювалися в підгрупі досліджень, у яких дуже рано розпочинали повноцінну дієту із щільною їжею (табл. 1). Дуже рання дієта визначалася як початок перорального харчування протягом 24 годин після надходження або відразу після появи кишкових шумів.

### 2.3. Підбір досліджень

Усі заголовки, реферати та повний текст пройшли початкову перевірку двома незалежними рецензентами. Третій рецензент робив свій внесок в усунення розбіжностей, доки не було досягнуто консенсусного рішення. Критерії включення були такими [24]: дослідження повинні бути рандомізованими контрольованими [13], порівняння початкової щільної та поетапної пероральної дієти у пацієнтів з легким гострим панкреатитом [9], опубліковано англійською мовою [23], опубліковано в журналі, що рецензується, або подано у вигляді абстракту на науковому конгресі. Дослідження, присвячені назогастральному або назоєюнальному харчуванню, парентеральному харчуванню, тяжкому панкреатиту, або дослідження,

у яких використовувалася та сама дієта у всіх групах дослідження, були виключені. Крім того, було виключено редакційні статті, оглядові статті, ретроспективні дослідження, звіти про випадки та дослідження випадок — контроль. Наше дослідження містить переважні елементи звітності, викладені в рекомендаціях «Переважні елементи звітності для систематичних оглядів та метааналізів» (PRISMA) [10].

### 2.4. Вилучення даних

Усі дані було вилучено двома незалежними рецензентами, а третій рецензент усував розбіжності. Дані були введені в електронну таблицю Microsoft Excel (версія 16.43, 2020; Microsoft Corp, Редмонд, Вашингтон). Було вилучено таку інформацію: автор, назва, журнал, рік, країна дослідження, тип дослідження, тип початкової дієти (повна щільна або поетапна) у пацієнтів з легким гострим панкреатитом, загальна кількість пацієнтів та кількість пацієнтів у кожній групі дослідження, вік, стать, етіологія панкреатиту, загальна тривалість перебування у стаціонарі, біль у животі після відновлення харчування, переносимість дієти та необхідність припинення дієти.

### 2.5. Ризик статистичної помилки та якість доказів

Кохрейнівський інструмент оцінки ризику систематичної помилки [22] використовувався для оцінки ризику систематичної помилки у дослідженнях, включених до нашого метааналізу. Цей інструмент

**Таблиця 1.** Характеристики складу раціону та часу відновлення харчування у кожному дослідженні

Дослідження	Основна група		Група порівняння	
	Тип дієти	Час початку дієти	Тип дієти	Час початку дієти
V.C. Jacobson et al. [7]	Щільна: низький вміст жирів	На розсуд медичної команди без участі членів дослідницької групи	Поетапна: від рідкої до твердої	На розсуд медичної команди без участі членів дослідницької групи
J.M. Moraes et al. [11]	Щільна: дієта С у дослідженні	Стандартна: після відповідності певним критеріям <sup>a</sup>	Поетапна: від рідкої до твердої, дієта А у дослідженні	Стандартна: після відповідності певним критеріям <sup>a</sup>
N. Rajkumar et al. [15]	Щільна: м'яка	Стандартна: припинення симптомів/відсутність болю в животі	Поетапна: від рідкої до твердої	Стандартна: припинення симптомів/відсутність болю в животі
E. Sathia-raj et al. [21]	Щільна: м'яка	Стандартна: усунення болю у животі, нудоти, блювання та відновлення кишкових шумів	Поетапна: від рідкої до твердої	Стандартна: усунення болю у животі, нудоти, блювання та відновлення кишкових шумів
M. Horibe et al. [6]	Щільна: низький вміст жирів	Рання: протягом 24 годин після встановлення діагнозу	Поетапна: від рідкої до твердої	Стандартна: ремісія болю у животі та рівень ферментів підшлункової залози у сироватці крові
E. Ramirez-Maldonado et al. [16]	Щільна: низький вміст жирів	Рання: одразу після госпіталізації	Поетапна: від рідкої до твердої	Стандартна: після відповідності певним критеріям <sup>b</sup>
J. Larino-Noia et al. [8]	Щільна: повна калорійність, група IV у дослідженні	Рання: як тільки з'являться кишкові шуми	Поетапна: збільшення калорій, група I у дослідженні	Стандартна: після відповідності певним критеріям <sup>c</sup>

<sup>a</sup> (1) відсутність болю у животі, нудоти та блювання і значного дискомфорту в животі при пальпації; (2) нормальні кишкові шуми; та (3) пацієнт був голодний.

<sup>b</sup> (1) відсутність болю у животі та наявність перистальтики; (2) рівень ферментів підшлункової залози нижче дворазового підвищення референтної межі; (3) кількість лейкоцитів крові <15 000/мм<sup>3</sup>; та (4) зниження рівня С-реактивного білка.

<sup>c</sup> (1) наявність кишкових шумів; (2) відсутність болю у животі або лихоманки; (3) зниження рівня ліпази та зменшення кількості лейкоцитів крові <15 000/мм<sup>3</sup>.

оцінює шість доменів: систематична помилка відбору, систематична помилка звітності, систематична помилка проведення дослідження, систематична помилка виявлення, систематична помилка відсіву та інша систематична помилка.

Для оцінки якості доказів використовувалася система GRADE («Система класифікації, оцінки, розробки та експертизи рекомендацій») [4]. Цей інструмент використовує вісім ділянок для оцінки: ризик систематичної помилки, непослідовність, непрямість, неточність, систематична помилка публікації, великий розмір ефекту, доза — відповідь та правдоподібні спотворюючі фактори. Додатковий матеріал Cochrane Consumers and Communication Group також використовувався як джерело для оцінки кожного домену GRADE [19].

### 2.6. Аналіз даних

Стандартизована різниця середніх (SMD) використовувалася для аналізу безперервної змінної та основного результату — загальної тривалості перебування у стаціонарі. Об'єднане відношення шансів (ВШ) та 95% довірчі інтервали (ДІ) використовувалися для порівняння категоріальних змінних — болю у животі після відновлення харчування, переносимості дієти та необхідності припинення дієти.

Моделі випадкових ефектів використовувалися з урахуванням наших апріорних припущень щодо неоднорідності джерелознавчих досліджень. Подібний аналіз був проведений для підгрупи з трьох досліджень [8, 5, 16], у яких повноцінна щільна дієта починалася рано (протягом 24 годин або відразу після появи кишкових шумів), на відміну від стандартного часу (після того, як пацієнти відповідали певним критеріям, як-от припинення болю в животі) (табл. 1). Щоб дослідити гетерогенність, ми провели стратифікований аналіз основного результату — тривалості госпіталізації за місцем проведення дослідження (східна півкуля), етіології панкреатиту (алкоголь) та середнього віку пацієнтів (<40 років).

Показник I<sup>2</sup> вимірює кількісну неоднорідність. Враховуючи, що до нашого метааналізу було включено менше ніж 10 досліджень, воронкоподібні графіки (funnel plots) не будувалися. Для визначення того, чи було окреме дослідження особливо впливовим, використовувалася аналіз «складного ножа» або виключення. Весь кількісний аналіз було виконано із використанням статистичної програми STATA 14.2 (College Station, TX).

## 3. Результати

### 3.1. Результати пошуку

Початковий пошук літератури виявив 2482 публікації. Після видалення дублікатів та досліджень, виключених через неактуальність, для повнотекстового огляду залишилося 28 досліджень. З них 7 досліджень відповідали критеріям включення (рис. 1). Усі 7 досліджень були рандомізованими контрольованими, опубліковані у вигляді повнотекстових статей, у яких порівнювалися як мінімум 2 різних типи пероральної дієти залежно від тривалості перебування в стаціонарі та інших результатів, що становлять інтерес, після відновлення харчування. Характеристики типу дієти та початку відновлення харчування в досліджуваних

когортах описані в табл. 1. У чотирьох дослідженнях [7, 11, 15, 21] відновлення харчування починалося після того, як пацієнти відповідали певним критеріям, як-от зникнення болю у животі, а в трьох дослідженнях щільна дієта починалася дуже рано (тобто протягом 24 годин або за наявності кишкових шумів) [5, 8, 16]. Із двох досліджень, у яких було більше двох порівняльних груп, до нашого метааналізу були включені лише пацієнти з підгруп, що відповідають нашим критеріям включення [8, 11].

У семи дослідженнях загалом 305 пацієнтів було рандомізовано до групи негайної повної щільної дієти (основна група) та 308 пацієнтів — до групи послідовного розширення (група порівняння). Середній вік у досліджуваних групах варіював від 37 років у E. Sathiaraj et al. до 70 років у E. Ramirez-Maldonado et al. Алкоголь був найбільш поширеним етіологічним фактором гострого панкреатиту у чотирьох дослідженнях [5, 11, 15, 21], тоді як панкреатит, пов'язаний з жовчнокам'яною хворобою, був найчастішим у трьох дослідженнях [8, 16] (табл. 2).

### 3.2. Результати

У пацієнтів, які були переведені на повноцінну дієту із щільною їжею, спостерігалось значне скорочення загальної тривалості перебування у стаціонарі (стандартизована середня різниця (SMD)  $-0,52$  [95% ДІ  $-0,69, -0,36$ ]; I<sup>2</sup>=81,7%) порівняно з пацієнтами з поетапною дієтою, проте спостерігалася значна гетерогенність (табл. 3). Аналіз впливу показав, що наші результати були надійними після виключення кожного дослідження окремо. Не спостерігалось жодних суттєвих відмінностей щодо болю в животі після

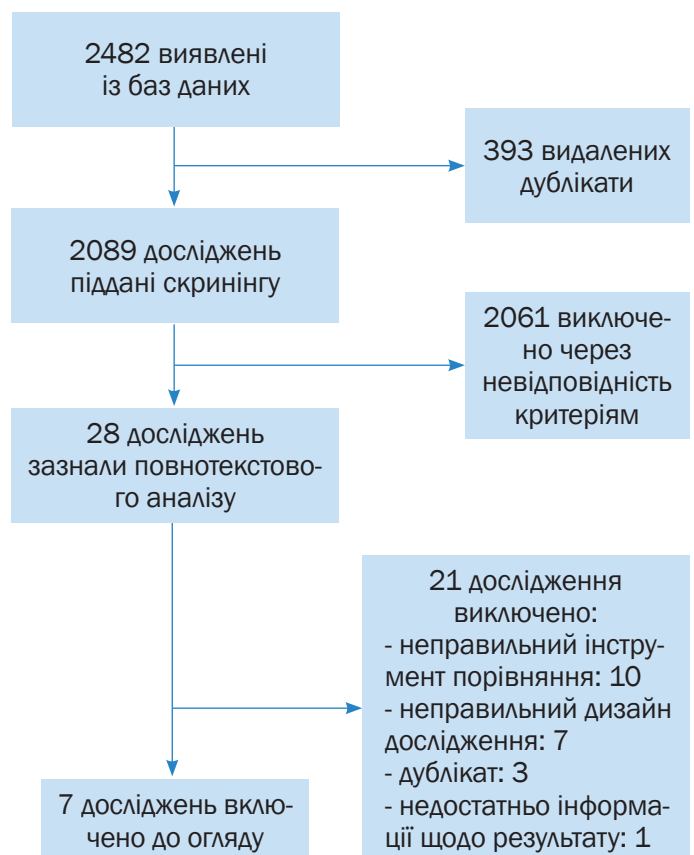


Рис. 1. Вибір досліджень для систематичного огляду (діаграма PRISMA).

**Таблиця 2.** Характеристики та результати когорт повноцінної щільної дієти та поетапної дієти у кожному дослідженні

Дослідження	Тип дієти	Країна	N	Вік пацієнтів	Етіологія панкреатиту			Результати			
					Алко-гольна	Біліарна	Інша	LOHS	Біль у животі	Переносимість дієти	Припинення дієти
					N (%)			Середнє (СВ) або медіана (IQR)	N (%)		
B. C. Jacobson et al. [7]	Тверда дієта	США	55	51 (15)	14 (26)	15 (27)	26 (47)	4 (3,6)	6 (11)	44 (80)	11 (20)
	Поетапна		66	47 (16)	19 (29)	15 (23)	32 (48)	4 (3,5)	4 (6)	54 (82)	12 (18)
J. M. Moraes et al. [11]	Тверда дієта	Бразилія	70	53 (22, 68)	17 (24)	33 (47)	20 (29)	7,5 (3,5)	15 (21)	НП	НП
	Поетапна		70	51 (19, 69)	16 (23)	32 (46)	22 (31)	8,2 (2,6)	14 (20)	НП	НП
N. Rajkumar et al. [15]	Тверда дієта	Індія	30	38 (10,4)	27 (90)	3 (10)	0 (0)	4,2 (2)	6 (20)	29 (97)	0 (0)
	Поетапна		30	36 (7,7)	27 (90)	2 (7)	1 (3)	6,9 (2,4)	6 (20)	30 (100)	0 (0)
E. Sathiaraj et al. [21]	Тверда дієта	Індія	49	37 (12)	26 (53)	7 (14)	16 (33)	5,9 (3)	4 (8)	45 (92)	4 (8)
	Поетапна		52	39 (13)	25 (48)	9 (17)	18 (35)	8,7 (5)	3 (6)	45 (86)	7 (13)
M. Horibe et al. [6]	Тверда дієта	Японія	13	50 (5,3)	7 (54)	0 (0)	6 (46)	5,4 (3,2)	0 (0)	13 (100)	0 (0)
	Поетапна		13	60,8 (5,3)	4 (31)	2 (15)	7 (54)	10,8 (3,2)	1 (8)	10 (77)	3 (23)
J. Larino-Noia et al. [8]	Тверда дієта	Іспанія	17	61 (24, 85)	4 (24)	9 (53)	4 (24)	4 (3, 9)	5 (29)	16 (94)	1 (6)
	Поетапна		17	69 (30, 85)	3 (18)	9 (53)	5 (29)	7 (4,16)	6 (35)	16 (94)	1 (6)
E. Ramirez-Maldonado et al. [16]	Тверда дієта	Іспанія	71	70 (16,4)	6 (8,5)	54 (76)	11 (15,5)	3,4 (1,7)	0 (0)	70 (99)	1 (1,4)
	Поетапна		60	65 (18)	10 (17) 42 (70)	8 (13)	10,8 (3,2)	1 (1,7)	10 (17)	3 (5)	60

\*НП — не повідомлялося.

відновлення харчування (ВШ 0,85 [0,43, 1,67]; I<sub>2</sub>=29,6%), або переносимості дієти (ВШ 1,69 [0,55, 5,22], I<sub>2</sub>=54,6%), або потреби в припиненні перорального харчування (ВШ 0,05 [0,15, 1,69]; I<sub>2</sub>=60,8%). Стратифікований аналіз основного результату, тривалості госпіталізації, показав, що наші результати були надійними за географічним походженням (східна півкуля), етіологією (алкоголь) та віком (<40 років). Негетерогенність у цих субаналізах була зменшена.

Аналіз підгрупи досліджень, у яких дуже рано розпочали дієту із щільною їжею, показав, що у пацієнтів, які перейшли на щільну дієту, спостерігалася значне скорочення загальної тривалості перебування у стаціонарі (SMD -0,95 [-1,26, -0,65]; I<sub>2</sub>=58,8%), а також спостерігалася значно більша ймовірність переносимості пероральної дієти (ВШ 6,75 [1,16, 39,20]; I<sub>2</sub>=26,8%) та зниження потреби в припиненні харчування (ВШ 0,15 [0,03, 0,86]; I<sub>2</sub>=26,8%), але різниця в частоті болю у животі після відновлення харчування була відсутня. Аналіз впливу знову показав, що значне скорочення тривалості перебування у стаціонарі не залежало від кожного конкретного дослідження.

### 3.3. Статистична помилка та якість доказів

Кохрейнівська оцінка ризику систематичної помилки для досліджень. З урахуванням характеру втручання, у більшості досліджень не було можливості «сліпати» учасників, що призвело до високої ймовірності систематичної помилки. J. M. Moraes

**Таблиця 3.** Результати

Результат	Початкова дієта із щільною їжею порівняно з поетапною дієтою
Стандартизована середня відмінність (95% ДІ)	
Загальна тривалість госпіталізації	-0,52 (-0,69, -0,36) ВШ (95% ДІ)
Біль у животі після відновлення харчування	0,85 (0,43, 1,67)
Переносимість дієти	1,69 (0,55, 5,22)
Припинення дієти	0,50 (0,15, 1,69)
Результат	Ранній <sup>a</sup> початок твердої дієти порівняно з поетапним розширенням
Стандартизована середня відмінність (95% ДІ)	
Загальна тривалість госпіталізації	-0,95 (-1,26, -0,65) ВШ (95% ДІ)
Біль у животі після відновлення харчування	0,27 (0,04, 1,76)
Переносимість дієти	6,75 (1,16, 39,20)
Припинення дієти	0,15 (0,03, 0,86)

<sup>a</sup> <24 год або відразу після відновлення кишкових шумів.

Таблиця 4. Оцінка якості доказів за GRADE

	Початкова якість доказу	Ризик статистичної помилки	Невідповідність	Непрямість	Неточність	Ризик помилки публікації	Значний ефект	Відповідь, яка залежить від дози	Протилежний правдоподібному	Кінцева якість доказу
Загальна тривалість госпіталізації	Висока	Серйозний <sup>a</sup>	Серйозна <sup>b</sup>	Несерйозна	Несерйозна <sup>d</sup>	Неможливо визначити	Ні	Ні	Ні	Низька
Біль у животі після відновлення харчування	Висока	Серйозний <sup>a</sup>	Несерйозна	Несерйозна	Серйозна <sup>c</sup>	Неможливо визначити	Ні	Ні	Ні	Низька
Переносимість дієти	Висока	Серйозний <sup>a</sup>	Серйозна <sup>b</sup>	Несерйозна	Несерйозна	Неможливо визначити	Ні	Ні	Ні	Низька
Припинення дієти	Висока	Серйозний <sup>a</sup>	Серйозна <sup>b</sup>	Несерйозна	Несерйозна	Неможливо визначити	Ні	Ні	Ні	Низька

<sup>a</sup> Кохрейнівська оцінка ризику систематичної помилки.

<sup>b</sup> I2.

<sup>c</sup> Оптимальний обсяг інформації.

<sup>d</sup> Додатковий матеріал від Cochrane Consumers and Communication Group для оцінки неточності GRADE для безперервних змінних [19]

et al. [11] повідомляють про подвійне сліпе дослідження, проте не описують методи «засліплення» пацієнтів. У всіх семи дослідженнях спостерігалася низька систематична помилка відсіву, проте інформації щодо оцінки систематичної помилки у цих дослідженнях було недостатньо. У шести із семи досліджень спостерігалася низька систематична помилка відбору для категорій генерації випадкових послідовностей [6–8, 15, 16, 21] та приховування розподілу [6, 7, 11, 15, 16, 21].

Тому в нашій оцінці GRADE усі результати були меншими через ризик систематичної помилки (табл. 4). Рівні результатів щодо загальної тривалості перебування в стаціонарі, переносимості дієти та відмови від дієти були додатково знижені через непослідовність (гетерогенність) (високий I2). Рівень результату болю в животі після відновлення харчування був знижений через неточність з огляду на низький оптимальний розмір інформації. Загальна кінцева якість доказів для кожного результату була низькою.

#### 4. Обговорення

Наш метааналіз показує, що початкова пероральна дієта із щільною їжею скорочує загальну тривалість перебування у стаціонарі порівняно з поступовим розширенням дієти у пацієнтів із легким гострим панкреатитом. Цей метааналіз включав 7 рандомізованих контрольованих досліджень, проведених у 5 країнах, у яких порівнювали пацієнтів, які отримують негайний повний прийом їжі, з послідовним розширенням дієти.

Було висловлено припущення, що пероральне харчування може посилювати запальні реакції у підшлунковій залозі шляхом активації ендогенних та екзогенних ферментів [26]. Отже, пацієнтів з гострим панкреатитом традиційно на час надходження не годували,

а їхня дієта поступово розширювалася у міру припинення симптомів і нормалізації показників ферментів підшлункової залози. Дослідження, включені в цей метааналіз та гармонізовані, показують, що поетапні підходи можуть продовжити госпіталізацію і що ранній початок дієти з щільною їжею не збільшував біль у животі після відновлення харчування та ймовірність припинення призначеної пероральної дієти.

Моделі на тваринах припускають, що голодування, а не пероральне харчування пов'язане з більш вираженим запаленням [20]. Це узгоджується з дослідженнями у людей, що пов'язують відсутність перорального харчування зі змінами слизової оболонки кишечника, проникності та підвищеним ризиком бактеріальної транслокації [17].

Попередні метааналізи, зовсім недавно проведені J. Zhang et al. [25], демонструють перевагу перорального прийому їжі у поєднанні з дієтою з щільною їжею порівняно з послідовним розширенням дієти щодо тривалості перебування у стаціонарі. Однак наш систематичний огляд і метааналіз не тільки більш актуальні, а й стосуються не лише умісту (тобто вихідної щільної їжі), але й термінів перорального харчування при легкому панкреатиті з дуже раннім початком такого харчування, що скорочує тривалість перебування в стаціонарі. Величина різниці між раннім введенням щільної їжі та поетапним розширенням була ще більшою у підгрупі з дуже раннім початком дієти. Крім того, спостерігалася статистично значуща різниця у переносимості дієти та у зменшенні потреби у припиненні дієти.

Це дослідження має кілька обмежень. До аналізу було включено відносно невелику кількість рандомізованих контрольованих досліджень. Крім того, систематичний огляд був обмежений пацієнтами

з легким панкреатитом. Проблема полягає в тому, що може бути складно передбачити тяжкість на час надходження, а акцент на легкому панкреатиті може обмежити можливість узагальнення наших результатів [12]. Крім того, згідно з нашою оцінкою GRADE, загальна кінцева якість доказів для кожного результату була низька, що зменшувало якість висновків з отриманих нами даних. Нарешті, дослідження не було зареєстровано у такій базі даних, як PROSPERO.

У первинному результаті (загальна тривалість перебування у стаціонарі) спостерігалася значна неоднорідність. Одним із факторів, що сприяли цьому, були відмінності в популяціях пацієнтів, як-от середній вік. Наприклад, у дослідженні N. Rajkumar et al. [15] середній вік у групах щільної та ступінчастої дієти становить 38 та 36 років відповідно, проти E. Ramirez-Maldonado et al. [16], які повідомляли, що у групах середній вік становить 70 і 65 років відповідно. Вікові відмінності між цими двома дослідженнями відносно великі, і можна стверджувати, що молодші пацієнти з гострим панкреатитом можуть одужувати раніше, ніж пацієнти похилого віку, і, таким чином, такі відмінності спотворюють результати щодо тривалості перебування в стаціонарі. Стратифікований аналіз показав, що основні результати дослідження залишалися постійними залежно від віку, географічного походження дослідження та етіології, але припускалося, що ці фактори сприяли неоднорідності, яка спостерігалася. Ще одна змінна, яку слід

враховувати, це відмінності у складі раціону у кожному дослідженні. У більшості досліджень чітко не вказується, який тип їжі міститься у кожному прийомі їжі, що дають пацієнтові. Крім того, тоді як у більшості досліджень переходять від рідкої дієти до щільної у групі поетапної дієти, у дослідженні, проведеному J. Larino-Noia et al., поступово збільшували калорійність щільної їжі у групах поетапної дієти [8]. Послідовно гетерогенність була зменшена в нашому аналізі підгруп, присвяченому дослідженням, у яких дієта була розпочата дуже рано (тобто протягом 24 годин або після відновлення кишкових шумів). Необхідна подальша робота, зокрема над концепцією дуже раннього харчування, як-от порівняння дуже раннього харчування (тобто щільної та рідкої дієти).

Насамкінець, у нашому всебічному метааналізі рандомізованих контрольованих досліджень, що вивчають оптимальну початкову пероральну дієту при легкому гострому панкреатиті, ми виявили, що щільна дієта ефективно скорочує загальну тривалість перебування в стаціонарі, не підвищує ризик болю в животі після відновлення харчування і добре переноситься. Цей ефект характерний для раннього початку (менше ніж 24 години або відразу після виникнення кишкових шумів) і, можливо, навіть більш виражений. Однак необхідні додаткові дослідження при веденні пацієнтів з легким панкреатитом.

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

#### Література:

1. Banks P. A., Bollen T. L., Dervenis C., Gooszen H. G., Johnson C. D., Sarr M. G., Tsiotos G. G., Vege S. S. Classification of acute pancreatitis — 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013. Vol. 62, No 1. P. 102.
2. Bramer W. M., Giustini D., de Jonge G. B., Holland L., Bekhuis T. De-duplication of database search results for systematic reviews in EndNote. *J. Med. Libr. Assoc.* 2016. Vol. 104, No 3. P. 240.
3. Crockett S. D., Wani S., Gardner T. B., Falck-Ytter Y., Barkun A. N., Ag A., Committee ICG. American gastroenterological association institute guideline on initial management of acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018. Vol. 154, No 4. P. 1096–1101.
4. Guyatt G. H., Oxman A. D., Kunz R., Brozek J., Alonso-Coello P., Rind D., Devereaux P. J., Montori V. M., Freyschuss B., Vist G., Jaeschke R. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence — imprecision. *J. Clin. Epidemiol.* 2011. Vol. 64, No 12. P. 1283–1293.
5. Horibe M., Iwasaki E., Nakagawa A., Matsuzaki J., Minami K., Machida Y., Tamagawa H., Takimoto Y., Ueda M., Katayama T., Kawasaki S. Efficacy and safety of immediate oral intake in patients with mild acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Nutrition*. 2020. Vol. 74. P. 110724.
6. Horibe M., Nishizawa T., Suzuki H., Minami K., Yahagi N., Iwasaki E., Kanai T. Timing of oral refeeding in acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol. J.* 2016. Vol. 4, No 6. P. 725–732.
7. Jacobson B. C., Vander Vliet M. B., Hughes M. D., Maurer R., McManus K., Banks P. A. A prospective, randomized trial of clear liquids versus low-fat solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 5, No 8. P. 946–951.
8. Larino-Noia J., Lindkvist B., Iglesias-Garcia J., Seijo-Rios S., Iglesias-Canle J., Dominguez-Munoz J. E. Early and/or immediately full caloric diet versus standard refeeding in mild acute pancreatitis: a randomized open-label trial. *Pancreatol.* 2014. Vol. 14, No 3. P. 167–173.
9. Mitchell R. M., Byrne M. F., Baillie J. Pancreatitis. *Lancet*. 2003. Vol. 361, No 9367. P. 1447–1455.
10. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D. G., PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann. Int. Med.* 2009. Vol. 151, No 4. P. 264–269.
11. Moraes J. M., Felga G. E., Chebli L. A., Franco M. B., Gomes C. A., Gaburri P. D., Zanini A., Chebli J. M. A full solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and result in a shorter length of hospitalization: results from a prospective, randomized, controlled, double-blind clinical trial. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010. Vol. 44, No 7. P. 517–522.
12. Mounzer R., Langmead C. J., Wu B. U., Evans A. C., Bishehsari F., Muddana V., Singh V. K., Slivka A., Whitcomb D. C., Yadav D., Banks P. A. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ

- failure in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2012. Vol. 142, No 7. P. 1476–1482.
13. Peery A. F., Crockett S. D., Murphy C. C., Lund J. L., Dellon E. S., Williams J. L., Jensen E. T., Shaheen N. J., Barritt A. S., Lieber S. R., Kochar B. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018. *Gastroenterology*. 2019. Vol. 156, No 1. P. 254–272.
  14. Petrov M. S., Windsor J. A. Nutritional management of acute pancreatitis: the concept of gut rousing. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2013. Vol. 16, No 5. P. 557–563.
  15. Rajkumar N., Karthikeyan V. S., Ali S. M., Sistla S. C., Kate V. Clear liquid diet vs soft diet as the initial meal in patients with mild acute pancreatitis: a randomized interventional trial. *Nutr. Clin. Pract.* 2013. Vol. 28, No 3. P. 365–370.
  16. Ramírez-Maldonado E., López Gordo S., Pueyo E. M., Sanchez-Garcia A., Mayol S., Gonzalez S., Elvira J., Momba R., Fondevila C., Jorba R. Immediate oral refeeding in patients with mild and moderate acute pancreatitis: a multicenter, Randomized Controlled Trial (PADI trial). *Ann. Surg.* 2021. Vol. 274, No 2. P. 255–263.
  17. Rinninella E., Annetta M. G., Serricchio M. L., Dal Lago A. A., Miggiano G. A., Mele M. C. Nutritional support in acute pancreatitis: from physiopathology to practice. An evidence-based approach. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017. Vol. 21, No 2. P. 421–432.
  18. Runkel N. S., Moody F. G., Smith G. S., Rodriguez L. F., LaRocco M. T., Miller T. A. The role of the gut in the development of sepsis in acute pancreatitis. *J. Surg. Res.* 1991. Vol. 51, No 1. P. 18.
  19. Ryan R., Hill S. How to GRADE the quality of the evidence. Version 3.0. *Cochrane Consumers and Communication Group*. December 2016. URL: <https://cccr.org/cochrane.org/author-resources> (last accessed: 24.01.2023).
  20. Şahin M., Özer Ş., Vatansev C., Aköz M., Vatansev H., Aksoy F., Dilsiz A., Yilmaz O., Karademir M., Aktan M. The impact of oral feeding on the severity of acute pancreatitis. *Am. J. Surg.* 1999. Vol. 178, No 5. P. 394.
  21. Sathiaraj E., Murthy S., Mansard M. J., Rao G. V., Mahukar S., Reddy D. N. Clinical trial: oral feeding with a soft diet compared with clear liquid diet as initial meal in mild acute pancreatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 28, No 6. P. 777–781.
  22. Sterne J. A., Savović J., Page M. J., Elbers R. G., Blencowe N. S., Boutron I., Cates C. J., Cheng H. Y., Corbett M. S., Eldridge S. M., Emberson J. R. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019. Vol. 366. P. 14898.
  23. Tenner S., Baillie J., DeWitt J., Vege S. S. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108, No 9. P. 1400–1415.
  24. Whitcomb D. C. Clinical practice. Acute pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354, No 20. P. 2142–2150.
  25. Zhang J., Zhu S., Tan D., Ma A., Yang Y., Xu J. A meta-analysis of early oral refeeding and quickly increased diet for patients with mild acute pancreatitis. *Saudi J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 25, No 1. P. 14–19.
  26. Zhou Z. G., Chen Y. D., Sun W., Chen Z. Pancreatic microcirculatory impairment in experimental acute pancreatitis in rats. *World J. Gastroenterol.* 2002. Vol. 8, No 5. P. 933.

УДК 616.37-002-073:615.874.2

doi: 10.33149/vkp.2023.03.05

## UA Оптимальна початкова дієта при легкому гострому панкреатиті: всебічний метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень

A. R. Chowdhury<sup>1</sup>, P. Chang<sup>1</sup>, S. Zhou<sup>1</sup>, R. Das<sup>1</sup>, M. Xu<sup>1</sup>, J. S. Kim<sup>1</sup>, R. Narala<sup>1</sup>, J. Sadik<sup>1</sup>, I. Shulman<sup>2</sup>, J. Buxbaum<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Gastrointestinal and Liver Diseases, University of Southern California, USA

<sup>2</sup>Department of Pathology, University of Southern California, USA

Стаття опублікована у журналі *Pancreatology*. 2022. Vol. 22, No 7. P. 858–863.

**Ключові слова:** біль у животі, дієтотерапія, переносимість дієти, необхідність припинення дієти, панкреатит, тривалість перебування у стаціонарі

**Мета.** Ми провели всебічний систематичний огляд та метааналіз, порівнюючи початок харчування з повноцінною дієтою, що включає щільну їжу (FSD), з поетапною дієтою, щоб краще визначити ведення пацієнтів з легким гострим панкреатитом (ГП).

**Методи.** В електронних базах даних було здійснено пошук досліджень, проведених до 2 серпня 2021 р., які порівнюють початкову FSD з покроковою дієтою у па-

цієнтів з легким ГП залежно від тривалості перебування у стаціонарі (LOHS). Ми провели розподіл за тим, чи було розпочато дієту рано (протягом 24 годин або відразу після появи кишкових шумів).

**Результати.** Ми виявили сім рандомізованих клінічних досліджень, у яких порівнювали LOHS у пацієнтів з ГП, які отримували спочатку перорально тверду їжу, та поетапну дієту. Протягом досліджень 305 пацієнтів було рандомізовано до групи негайної FSD та 308 пацієнтів до групи поетапної дієти. Пацієнти, яким було розпочато FSD, мали значне зниження загального LOHS (стандартизована середня різниця (SMD)  $-0,52$  [95% ДІ  $-0,69, -0,36$ ]). Не спостерігалось відмінностей у болю в животі після відновлення харчування, переносимості дієти або необхідності припинення дієти між двома групами. Субаналіз трьох досліджень, у яких спостерігався ранній початок FSD, виявив зниження загального LOHS (ВШ  $-0,95$  [95% ДІ  $-1,26, -0,65$ ]) порівняно з тими, хто отримував поетапне розширення дієти, а також вказував на більш високу ймовірність переносимості призначеної дієти (ВШ  $6,8$  [95% ДІ  $1,2, 39,2$ ]).

**Висновки.** Наш метааналіз показує, що початок FSD знижує загальну LOHS у пацієнтів з легким ГП та не збільшує біль у животі після відновлення харчування. Хоча необхідні додаткові високоякісні дослідження, ці результати підтверджують доцільність початкової дієти з щільною їжею при ГП та розгляд питання щодо харчування протягом перших 24 годин.

EN **Optimal initial diet in mild acute pancreatitis: a comprehensive meta-analysis of randomized control trials**

**A. R. Chowdhury<sup>1</sup>, P. Chang<sup>1</sup>, S. Zhou<sup>1</sup>, R. Das<sup>1</sup>, M. Xu<sup>1</sup>, J. S. Kim<sup>1</sup>, R. Narala<sup>1</sup>, J. Sadik<sup>1</sup>, I. Shulman<sup>2</sup>, J. Buxbaum<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Division of Gastrointestinal and Liver Diseases, University of Southern California, USA

<sup>2</sup>Department of Pathology, University of Southern California, USA

*Pancreatology*. 2022. Vol. 22, No 7. P. 858–863.

**Key words:** abdominal pain, diet therapy, tolerance of diet, necessity to cease diet, pancreatitis, length of hospital stay

**Objective.** We performed a comprehensive systematic review and meta-analysis comparing initiation of full solid diet (FSD) versus stepwise diet to better define the management of patients with mild acute pancreatitis (AP).

**Methods.** Electronic databases were searched through August 2, 2021 for trials comparing initial FSD versus stepwise advancement in patients with mild AP on length

of hospital stay (LOHS). We stratified by whether diet was initiated early (within 24 h or immediately upon presence of bowel sounds).

**Results.** We identified seven RCTs that compared LOHS in AP patients who received initial oral intake with solid diet versus stepwise diet. Across the studies a total of 305 patients were randomized to immediate FSD and 308 patients to sequential advancement. Patients who were initiated on a FSD had a significant reduction in total LOHS (Standardized Mean Difference (SMD)  $-0.52$  [95% CI  $-0.69, -0.36$ ]). There was no difference in post refeeding abdominal pain, tolerance of diet, or necessity to cease diet between the two groups. Sub-analysis of three studies that initiated FSD early reduced total LOHS (OR  $-0.95$  [95% CI  $-1.26, -0.65$ ]) compared to those who received graded diet advancement as well as higher likelihood of tolerating the assigned diet (OR  $6.8$  [95% CI  $1.2, 39.2$ ]).

**Conclusion.** Our meta-analysis shows that initiation of FSD reduces total LOHS in patients with mild AP and does not increase post refeeding abdominal pain. Though additional high-quality studies are needed, these findings support initial solid diet for AP and consideration of feeding within the first 24 h.

# Купірування проявів шлункової та кишкової диспепсії при хронічному панкреатиті

Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Бєляєва<sup>1</sup>, О. О. Супрун<sup>2</sup>

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

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

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, шлункова та кишкова диспепсія, швидкість евакуації зі шлунка, синдром надлишкового бактеріального росту, лікування

Епідеміологічні показники захворювань підшлункової залози (ПЗ) у Європі погіршилися останніми роками, причому зростає частота хронічного панкреатиту (ХП) у молодих людей, дітей, спостерігається висока частота поєднаної патології, стійкий рецидивний перебіг захворювання, резистентність до медикаментозної терапії, а тяжка прогресуюча функціональна недостатність ПЗ нерідко призводить до інвалідизації пацієнтів [1–5].

**Мета дослідження:** оцінити ефективність патогенетичної терапії диспептичного синдрому у хворих на ХП з панкреатичною недостатністю.

**Матеріали та методи.** Обстежено 62 хворі на ХП. Діагноз підтверджували за наявності типової клінічної картини ХП, феномену «ухилення» ферментів у крові (контролювали за показниками активності  $\alpha$ -амілази, панкреатичної ізоамілази крові, ліпази крові), характерних змін ПЗ при сонографії. Серед хворих було 34 (54,8%) жінок та 28 (45,2%) чоловіків. Вік хворих — від 27 до 63 років.

Вираженість суб'єктивних проявів (скарг) оцінювали до та після лікування за допомогою показника середнього ступеня тяжкості (ССТ) з використанням напівкількісної шкали: 0 балів — скарги відсутні; 1 бал — скарги мінімальні; 2 бали — скарги помірні; 3 бали — скарги виражені або дуже виражені.

Зовнішньосекреторну недостатність ПЗ діагностували до лікування за результатами фекального еластазного тесту. Показники фекальної панкреатичної еластази 1 вивчали за допомогою наборів Schebo (Німеччина) на імуноферментному аналізаторі Sanofi (Франція). Фекальний еластазний тест виконували після лікування для оцінки динаміки функціонального стану ПЗ.

Для оцінки швидкості евакуації зі шлунка виконували <sup>13</sup>C-октаноевий дихальний тест до та після лікування. Методика виконання тесту така. Він виконується натще. Після отримання вихідної дихальної проби пацієнт з'їдає тестовий сніданок — ячню-бовтанку, у якій розчинено 75 мг <sup>13</sup>C-октаноевої кислоти. Крім того, у тестовий сніданок входять пшеничний хліб із маргарином та 200 мл мінеральної води без газу. Після прийому сніданку дихальні

проби беруть кожні 15 хвилин протягом 4 годин. Аналіз проб проводили на інфрачервоному газовому аналізаторі IRIS (Німеччина).

Для діагностики синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР) у тонкій кишці до та після лікування проводили водневий дихальний тест (мікро H<sub>2</sub>-аналізатор; «Мікро Медікал Лімітед», Великобританія). Пацієнти приймали 10 г лактулози вранці натще після обробки ротової порожнини антисептиком. Водень, що видихається, вимірювали перед проведенням тесту і через 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150 і 180 хвилин.

Хворі були поділені на 2 групи. До основної групи увійшли 32 (51,6%) пацієнтів, а до групи порівняння — 30 (48,4%) пацієнтів. Хворим основної групи призначали традиційне лікування ХП (антисекреторні засоби, інфузійна терапія, за необхідності антибіотики, анальгетики, як ферментний препарат — Креон®), а також домперидон по 10 мг 3 рази на добу за 15–20 хвилин до їди, препарат, що містить спори *Vacillus clausii*, по одному флакону 3 рази на добу між прийомами їжі (через рівні проміжки часу) протягом 3 тижнів. Хворі групи порівняння отримували лише традиційне лікування.

Обстежено 30 практично здорових осіб, які були порівнянні з хворими за статтю та віком (контрольна група).

**Результати.** Основною скаргою у всіх обстежених нами хворих був біль у животі. 37 (59,7%) хворих оцінювали його як інтенсивний, 20 (32,3%) хворих — як помірний та 5 (8,0%) хворих — як мінімальний. ССТ больового синдрому становив 2,52.

Усі хворі відзначали як провокуючий біль фактор прийом їжі. При цьому у 39 (62,9%) пацієнтів біль був постійним і після їжі посилювався, а в решти 23 (37,1%) пацієнтів біль був періодичним, тобто виникав тільки після їди. Посилення або виникнення болю через 20–30 хвилин після прийому їжі відзначалося у 41 (66,1%) хворих, через 30–40 хвилин — у 15 (24,2%) хворих, значно рідше болі виникали або посилювалися через 10–20 хвилин після їди — у 6 (9,7%) пацієнтів. У 9 (14,5%) хворих болі провокувалися прийомом будь-якої їжі незалежно від її

характеру та обсягу. В інших хворих особливо провокуючою була гостра, смажена, жирна їжа. 16 (25,8%) пацієнтів вказували, що чим більший обсяг прийнятої їжі, тим імовірніше провокування больового синдрому.

Усі хворі вказували на біль у лівому підребер'ї. Однак тільки у 17 (27,4%) хворих біль локалізувався лише у лівому підребер'ї. Дещо частіше відзначалася локалізація болю в епігастрії та лівому підребер'ї — у 21 (33,9%) хворих. Найбільш типовою була локалізація болю в епігастрії, у правому та лівому підребер'ях, що відбувалося у 24 (38,7%) хворих.

Іррадіація болю була такою. 27 (43,5%) пацієнтів відзначали іррадіацію болю на кшталт «повного поясу», тобто в обидві половини попереку. Дещо рідше спостерігалася іррадіація тільки в ліву половину попереку, тобто на кшталт «лівого півпояса» — у 23 (37,1%) хворих. Найрідкіснішою була іррадіація на кшталт «правого півпояса» — у 12 (19,4%) хворих. Крім того, 9 (14,5%) пацієнтів вказували на іррадіацію болю в передсердну ділянку, 11 (17,7%) пацієнтів — у ліву ключицю та/або у ліве плече, 7 (11,3%) пацієнтів — під ліву лопатку. У 28 (45,2%) хворих відзначалася типова для біліарної патології іррадіація болю — у праву ключицю, та/або під праву лопатку, та/або у праве плече, та/або у праву половину шиї.

Переважає частина обстежених хворих відзначали зменшення болю при голодуванні (41 пацієнт — 66,1%), накладанні холоду на ліве підребер'я (38 пацієнтів — 61,3%), прийомі спазмолітиків (35 пацієнтів — 56,5%).

Крім болю, характерними були тяжкість, дискомфорт, розпирання у верхній частині живота. Такі скарги були у 27 (43,6%) хворих.

Усіх хворих турбували диспептичні явища. Виразені диспептичні явища відзначали 39 (62,9%) хворих, помірні — 18 (29,1%) хворих, мінімальні — 5 (8,0%) хворих. ССТ диспепсії становив 2,55.

Найбільш частим проявом диспепсії були нудота, тяжкість у верхній частині живота після їди, на які вказували 32 (51,6%) хворих. Характерними також були гіркота в роті — у 28 (45,2%) хворих, відрижка повітрям або з'їденою їжею — у 27 (43,5%) хворих, метеоризм — у 22 (35,5%) хворих, печія — у 21 (33,9%) хворих. Рідше відзначалося блювання, яке не приносить полегшення, — у 14 (22,6%) хворих.

Хворі відзначали порушення випорожнень: у 19 (30,6%) пацієнтів була схильність до послаблення випорожнень та діареї, у 15 (24,2%) пацієнтів — схильність до запорів, у 18 (29,1%) пацієнтів — чергування проносів та запорів, і лише у 10 (16,1%) пацієнтів випорожнення були нормальними.

52 (83,9%) хворих вказували на загальну слабкість, 9 (14,5%) хворих — на схуднення, 6 (9,7%) — на підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, переважно вечорами.

Усі хворі були у відносно задовільному стані.

У 54 (87,1%) хворих визначалася субіктеричність або легка іктеричність шкіри та слизових оболонок. У 48 (77,4%) хворих язик був обкладений білуватим, сіруватим або жовтуватим нальотом, у 37 (59,7%) хворих виявлено відбитки зубів по краях язика.

Периферичні лімфатичні вузли не були збільшені в жодному випадку.

При об'єктивному обстеженні органів грудної клітки змін не виявлялося, за винятком хворих, які страждали на супутні хронічний бронхіт, ішемічну хворобу серця, артеріальну гіпертензію.

При поверхневій пальпації болючість у лівому підребер'ї визначалася у 5 (80,1%) хворих, проте резистентності не було виявлено в жодному випадку. При глибокій пальпації болючість у проекції ПЗ була у всіх обстежених хворих, причому у 7 (11,3%) пацієнтів пальпувалася болісна ПЗ у вигляді попереочно розташованого тяжа.

Болючість у проекції всієї ПЗ при пальпації виявлена у 6 (9,7%) хворих, переважно у проекції головки ПЗ — у 19 (30,6%) хворих, переважно у проекції тіла ПЗ — у 13 (21,0%) хворих. У решти 24 (38,7%) хворих визначалася чітка болючість у проекції головки та тіла ПЗ.

Ми оцінювали також болючість у зонах та точках, характерних для ХП. Виявилось, що болючість у зоні Шоффара визначалася у 47 (75,8%) хворих, у зоні М. Губергріца — Скульського — у 35 (56,5%) хворих, у точці Дежардена — у 48 (77,4%) хворих, у точці А. Губергріца — у 17 (27,4%) хворих.

При копроскопії стеаторею виявлено у 4 (65%) хворих. Оскільки стеаторея характерна лише для тяжкої панкреатичної недостатності, можна було попередньо судити про те, що така недостатність при ХП на тлі постхолецистектомічного синдрому трапляється рідко. Амилорея виявлена у 3 (4,8%) хворих, креаторея — у 4 (6,5%) хворих.

Рідкісність тяжкої зовнішньосекреторної недостатності ПЗ була підтверджена і даними дослідження показників фекальної панкреатичної еластази 1. Так, результати менше ніж 100 мкг/г були виявлені лише у тих самих 4 (6,5%) хворих. Таким збігом даних копроскопії та фекального еластазного тесту підтверджується висока чутливість останнього у діагностиці саме тяжкої панкреатичної недостатності. Помірне зниження зовнішньої секреції ПЗ виявлено у 17 (27,4%) хворих, легке — у 25 (40,3%) хворих. У решти 16 (25,8%) хворих показники еластазного тесту виявилися нормальними, тобто зовнішньосекреторна функція ПЗ у них була збережена.

За даними <sup>13</sup>C-октаноевого дихального тесту, у здорових осіб у всіх випадках коефіцієнт шлункового спорожнення від твердої їжі був більше ніж 3,1, а час напіввиведення вмісту зі шлунка — менше ніж 130 хвилин. У хворих з ХП у 66,1% випадків (у 41 пацієнта) відмічено помірне зниження швидкості випорожнення шлунка (коефіцієнт випорожнення 3,1–2,5); у 19,4% випадків (у 12 пацієнтів) виявлено виражене зниження швидкості випорожнення шлунка (коефіцієнт випорожнення >2,5); лише у 14,5% випадків (у 9 пацієнтів) швидкість спорожнення була нормальною. Результати дослідження часу напіввиведення вмісту шлунка у хворих відповідні. Так, період напіввиведення менше за 130 хвилин визначався у 9 хворих та всіх здорових, помірне зменшення періоду напіввиведення — у 41 хворого, виражене зменшення — у 12 хворих.

Важливо, що період напіввиведення тестового сніданку зі шлунка обернено корелював з показниками фекальної еластази 1 (коефіцієнт прямої кореляції становив 0,52).

Результати <sup>13</sup>C-октаноевого дихального тесту наведені нижче в динаміці у двох групах хворих.

За допомогою водневого дихального тесту СНБР було виявлено у 54 (87,1%) хворих.

Позитивна динаміка больового синдрому під впливом лікування більш виражена у хворих основної групи. Виявилося, що біль зник у 7 (21,8%) хворих, зменшився у 21 (65,6%) хворих, залишився на початковому рівні у 2 (6,3%) хворих і посилювався у 2 (6,3%) хворих. Серед хворих групи порівняння біль зник у 4 (13,3%) хворих, зменшився у 15 (50,0%) хворих, залишився без змін у 7 (23,4%) хворих та посилювався у 4 (13,3%) хворих. Болі зникали під впливом основного варіанта лікування в 1,6 раза частіше, а зменшувалися — в 1,3 раза частіше, ніж під впливом лише традиційної терапії ХП. Водночас біль залишався без змін серед хворих основної групи в 3,7 раза, а посилювався — в 2,1 раза рідше, ніж у хворих групи порівняння. ССТ больового синдрому після лікування в основній групі становив 1,24, а в групі порівняння — 1,58, тобто в 1,3 раза вище.

Диспептичні явища зникли у 6 (18,8%), зменшилися у 19 (59,4%), залишилися на тому самому рівні у 5 (15,6%) та посилювалися у 2 (6,2%) хворих основної групи. Відповідні показники серед хворих групи порівняння становили 4 (13,3%), 14 (46,7%), 8 (26,7%) та 4 (13,3%). Включення домперидону, препарату, що містить спори *Bacillus clausii*, та Креону в комплексну терапію ХП було більш ефективним щодо впливу на диспептичний синдром. ССТ диспепсії після лікування в основній групі становив 1,18, а в групі порівняння — 1,42. Отже ефективність основного варіанта лікування щодо диспептичного синдрому у 1,2 раза вища.

Особливо виражені переваги в цьому плані були відзначені щодо таких симптомів, як нудота й тяжкість в епігастрії після їди. У наше дослідження увійшли 32 хворі, які пред'являли таку скаргу. Після поділу хворих на групи залежно від лікування виявилося, що 15 пацієнтів увійшли до основної групи, а 17 хворих — до групи порівняння. Зникнення скарг на момент виписки з клініки відзначили 11 (73,3%) із 15 хворих основної групи та 10 (58,8%) із 17 хворих групи порівняння. Тобто нудота й тяжкість в епігастрії в 1,3 раза частіше усувалися при доповненні традиційної терапії домперидоном та препаратом, що містить спори *Bacillus clausii*.

Основний варіант лікування також ефективно впливав на явища кишкової диспепсії. Після розподілу хворих на групи в основну групу увійшли 12 хворих, які скаржилися на метеоризм, 11 хворих з діареєю, 9 хворих з нестійкими випорожненнями, 7 хворих із запорами та 5 хворих з нормальними випорожненнями. Метеоризм зник під впливом терапії у 10 (83,3%) хворих основної групи і лише у 5 (50,0%) хворих групи порівняння, діарея припинилася у 10 (90,9%) хворих основної групи і лише у 5 (62,5%) хворих групи порівняння. Із хворих,

у яких до лікування було чергування запорів та проносів, випорожнення стали стабільними, оформленими у 8 (88,9%) хворих основної групи та лише у 4 (44,4%) хворих групи порівняння. Запори зникли у 5 (71,4%) хворих основної групи та у 4 (50,0%) хворих групи порівняння. Таким чином, ефективність основного варіанта лікування щодо метеоризму була в 1,7 раза вищою, щодо діареї — в 1,5 раза вищою, щодо нестійких випорожнень — у 2,0 раза вищою, щодо запорів — у 1,4 раза вищою.

Важливо відзначити, що всі хворі, в яких, незважаючи на лікування, було посилення больового і диспептичного синдрому, грубо порушували дієту. Незважаючи на мимовільну провокацію, ефект терапії виявився стійким (не було наростання вираженості больового синдрому) у 30 (93,7%) хворих основної групи та лише у 26 (86,7%) хворих групи порівняння. Таким чином, вплив лікування був більш стійким в основній групі.

Пальпаторна болючість зникла або зменшилася у 24 (75,0%) хворих основної групи та у 16 (53,3%) хворих групи порівняння, що також підтверджує доцільність використання домперидону та препарату, що містить спори *Bacillus clausii*, при лікуванні ХП.

Поліпшення показників копроскопії було подібним та однаково вираженим у хворих обох груп. Такий виражений і подібний за обох варіантів терапії результат ми пов'язуємо з тим, що пацієнти обох груп отримували комплекс базисних засобів, найважливішим компонентом якого були ферментні препарати, і зокрема Креон®. Це і сприяло практичній ліквідації мальдигестії у всіх хворих, у яких при надходженні до клініки виявляли стеаторею (у 4 пацієнтів), амилорею (у 3 пацієнтів) та креаторею (у 4 пацієнтів).

При аналізі динаміки показників фекальної панкреатичної еластази 1 було виявлено, що у пацієнтів основної групи за результатами еластазного тесту зовнішньосекреторна функція ПЗ поліпшувалася під впливом лікування більш виражено, ніж у хворих групи порівняння. Так, якщо до лікування нормальний вміст еластази 1 у калі визначався у 8 (25,0%) хворих основної групи та у 8 (26,7%) хворих групи порівняння, то після лікування ці показники становили відповідно 12 (37,5%) та 10 (33,3%) хворих. Після лікування частота зустрічальності легкої панкреатичної недостатності становила 37,5% (12 хворих) в основній групі і 36,7% (11 хворих) у групі порівняння. Частота зустрічальності помірної панкреатичної недостатності становила відповідно 18,7% (6 хворих) і 23,3% (7 хворих), а частота тяжкої панкреатичної недостатності залишилася такою ж, як і до лікування. Зокрема до основної групи увійшли 2 хворі з показниками фекальної панкреатичної еластази 1 менше за 100 мкг/г, що становило 6,3% від усіх обстежених пацієнтів цієї групи. Після лікування в обох цих хворих результати еластазного тесту залишилися низькими, тобто зберігалася тяжка зовнішньосекреторна недостатність ПЗ. Аналогічна ситуація зазначена й у групі порівняння. До неї також увійшли 2 хворі із вираженою панкреатичною недостатністю (6,7% випадків від усіх хворих групи порівняння). Перед випискою

з клініки практично такі самі низькі показники збереглися в обох хворих цієї групи.

Отже, лікування сприяло частішанню зустрічальності нормальних показників фекального еластазного тесту при застосуванні обох варіантів лікування. Однак в основній групі частота нормальних показників фекальної панкреатичної еластази 1 перед випискою з клініки була вищою, ніж у групі порівняння, на 4,2%. Хоча, на перший погляд, різниця не дуже значна, але в основній групі після лікування стало на 4 пацієнти з нормальними показниками фекальної еластази 1 більше, ніж до лікування, тобто в 1,5 раза більше. У групі порівняння хворих з нормальними даними еластазного тесту після лікування стало тільки на 2 більше, тобто частота зустрічальності нормальної зовнішньосекреторної функції ПЗ підвищилася тільки в 1,2 раза. Перед випискою з клініки частота легкої панкреатичної недостатності, за даними вивчення рівня фекальної панкреатичної еластази 1, в основній групі становила 37,5% (12 хворих) та у групі порівняння — 36,7% (11 хворих). Зниження частоти зустрічальності легкої недостатності ПЗ під впливом лікування відбулося в обох групах завдяки тому, що у 4 хворих основної групи і у 2 хворих групи порівняння вдалося досягти нормалізації даних еластазного тесту, тобто така нормалізація в основній групі спостерігалася в 2 рази частіше, ніж у групі порівняння. Помірна панкреатична недостатність траплялася явно рідше після лікування з застосуванням антигомотоксичних препаратів — у 18,7% випадків (у 6 хворих основної групи). У групі порівняння після лікування помірна недостатність ПЗ траплялася у 23,3% випадків (у 7 хворих). За наявності початково помірного зниження зовнішньосекреторної функції ПЗ динаміка цієї функції була виражена менше, ніж динаміка легкої панкреатичної недостатності. За нашими даними, динаміка від помірної до легкої панкреатичної недостатності під впливом терапії спостерігалася у 3 хворих основної групи та лише в 1 хворого групи порівняння. У результаті частота помірного зниження зовнішньої секреції ПЗ перед випискою серед хворих групи порівняння була в 1,2 раза вищою, ніж в основній групі. Нормальні показники еластазного тесту та легке їх зниження після лікування виявлялися у 75,0% хворих основної групи і рідше — у 70,0% хворих групи порівняння. Частота помірної та тяжкої панкреатичної недостатності після лікування, навпаки, була вищою у групі порівняння — у 30,0%, а в основній групі — у 25,0% хворих. Слід зазначити, що, за даними літератури, результати дослідження фекальної панкреатичної еластази 1 досить інертні, і все ж таки нам вдалося досягти їх поліпшення, особливо в основній групі. Ми пояснюємо таку позитивну динаміку ефективним лікуванням ХП, що й сприяло поліпшенню функціонального стану ПЗ.

При проведенні <sup>13</sup>C-октаноевого дихального тесту після лікування в основній групі нормалізацію результатів досягнуто у 22 (81,5%) із 27 хворих з вихідним уповільненням евакуації зі шлунка, які увійшли до основної групи. У групі порівняння результати

дихального тесту стали нормальними у 15 (65,2%) із 23 хворих. Включення домперидону та препарату, що містить спори *Bacillus clausii*, у лікування хворих на ХП сприяло нормалізації початково уповільненої евакуації зі шлунка в 1,3 раза частіше, ніж традиційна терапія. Середній коефіцієнт шлункового спорожнення до лікування в основній групі становив  $2,7 \pm 0,2$ , а в групі порівняння —  $2,6 \pm 0,1$ ; після лікування, відповідно,  $3,4 \pm 0,2$  (порівняно з першим дослідженням  $p < 0,05$ ) та  $2,9 \pm 0,3$  ( $p > 0,05$ ). Період напіввиведення при надходженні хворих основної групи до клініки становив  $148,4 \pm 6,7$  хвилини, після лікування —  $125,6 \pm 7,1$  хвилини ( $p < 0,05$ ); у групі порівняння, відповідно,  $145,0 \pm 7,1$  хвилини та  $138,9 \pm 8,3$  хвилини ( $p > 0,05$ ). В основній групі досягнуто вірогідне прискорення евакуації зі шлунка, а у групі порівняння з'явилася лише невірогідна спрямованість до поліпшення показників. У контрольній групі у всіх випадках коефіцієнт випорожнення шлунка становив понад 3,1, а період напіввиведення менше ніж 130 хвилин.

Хворі, у яких було діагностовано СНБР за допомогою водневого дихального тесту, розподілилися по групах таким чином: 28 пацієнтів увійшли до основної групи, а решта 26 пацієнтів — до групи порівняння. Таким чином, в основній групі СНБР діагностовано у 87,5% випадків, а у групі порівняння — у 86,7% випадків. Після основного варіанта лікування СНБР був лише у 6 (18,8%) хворих основної групи та у 18 (60,0%) хворих групи порівняння. Така виражена різниця в результатах лікування пов'язана з тим, що хворі основної групи отримували препарат, що містить спори *Bacillus clausii*, та Креон®, а хворі групи порівняння — лише Креон®, який, ймовірно, сприяв зниженню частоти СНБР унаслідок зменшення кількості недостатньо гідролізованих компонентів хімусу в тонкій кишці.

### Висновки

1. Включення домперидону та препарату, що містить спори *Bacillus clausii*, до терапевтичного комплексу при лікуванні хворих на ХП (за умов застосування у складі базисної терапії ферментного препарату Креон®) сприяє зменшенню вираженості клінічних проявів захворювання. Виражені переваги цього лікувального комплексу стосуються усунення больового та диспептичного синдромів, особливо усунення симптомів кишкової диспепсії.

2. Під впливом лікування з застосуванням домперидону, препарату, що містить спори *Bacillus clausii*, та Креону істотно краще, ніж при призначенні тільки традиційної терапії, оптимізується зовнішньосекреторна функція ПЗ (ймовірно, це пов'язано з ефективною дією Креону при деконтамінації дванадцятипалої кишки).

3. Домперидон вірогідно прискорює початково уповільнену евакуацію зі шлунка у хворих на ХП.

4. Доповнення традиційного лікування препаратом, що містить спори *Bacillus clausii*, ефективно усуває СНБР при зовнішньосекреторній недостатності ПЗ.

Перспективи дослідження полягають у вивченні динаміки сонографічних проявів ХП під впливом застосовуваного нами лікування.

## Література:

1. Beger H. G., Buchler M., Kozarek R. (eds). The pancreas: an integrated text-book of basic science, medicine and surgery. Oxford: Willey Blackwell, 2018. 1173 p.
2. Brelan D., Tenner S. Diarrhoea due to pancreatic diseases. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2012. Vol. 26, No 5. P. 623–631.
3. Joergensen M., Brusgaard K., Crüger D. G., Gerdes A. M., de Muckadell O. B. Incidence, prevalence, etiology, and prognosis of first-time chronic pancreatitis in young patients: a nationwide cohort study. *Dig. Dis. Sci.* 2010. Vol. 55, No 10. P. 2988–2998.
4. Löhr J. M. Exocrine Pancreatic Insufficiency, 2<sup>nd</sup> ed. Bremen: UNIMED, 2014.
5. Löhr J. M., Domínguez-Muñoz E., Rosendahl J., Besse-link M., Mayerle J., Lerch M. M., Haas S., Akisik F., Kartalis N., Iglesias-Garcia J., Keller J., Boermeester M., Werner J., Dumonceau J. M., Fockens P., Drewes A., Ceyhan G., Lindkvist B., Drenth J., Ewald N., Hardt P., de Madaria E., Witt H., Schneider A., Manfredi R., Brøndum F. J., Rudolf S., Bollen T., Bruno M.; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol. J.* 2017. Vol. 5, No 2. P. 153–199.

УДК 616.33/.34-008.3-08:616.37-002

doi: 10.33149/vkr.2023.03.06

## UA Купірування проявів шлункової та кишкової диспепсії при хронічному панкреатиті

Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляєва<sup>1</sup>, О. О. Супрун<sup>2</sup><sup>1</sup>Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна<sup>2</sup>Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, шлункова та кишкова диспепсія, швидкість евакуації зі шлунка, синдром надлишкового бактеріального росту, лікування

Автори обстежили 62 хворих на хронічний панкреатит (ХП). Діагноз підтверджували за наявності типової клінічної картини ХП, феномену «ухилення» ферментів у кров (контролювали за показниками активності  $\alpha$ -амілази, панкреатичної ізоамілази крові, ліпази крові), характерних змін підшлункової залози (ПЗ) при сонографії. Серед хворих було 34 (54,8%) жінок та 28 (45,2%) чоловіків. Вік хворих — від 27 до 63 років. Контрольна група — 30 практично здорових осіб.

Виразеність суб'єктивних проявів (скарг) оцінювали до та після лікування за допомогою показника середнього ступеня тяжкості з використанням напівкількісної шкали.

Для оцінки швидкості евакуації зі шлунка виконували <sup>13</sup>C-октаноєвий дихальний тест до та після лікування.

Для діагностики синдрому надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці до та після лікування проводили водневий дихальний тест.

Хворі були розподілені на 2 групи. До основної групи увійшли 32 (51,6%) пацієнтів, а до групи порівняння — 30 (48,4%) пацієнтів. Хворим основної групи призначали традиційне лікування ХП (антисекреторні засоби, інфузійна терапія, за необхідності — антибіотики, анальгетики, Креон® як ферментний препарат), а також домперидон по 10 мг 3 рази на добу за 15–20 хвилин до їди, препарат, що містить спори *Bacillus clausii*, по одному флакону 3 рази на добу між прийомами їжі (через рівні проміжки часу) протягом 3 тижнів. Хворі групи порівняння отримували лише традиційне лікування.

Включення домперидону та препарату, що містить спори *Bacillus clausii*, до терапевтичного комплексу при лікуванні хворих на ХП (за умови застосування у складі базисної терапії Креону як ферментного препарату)

сприяє зменшенню вираженості клінічних проявів захворювання. Виражені переваги цього лікувального комплексу належать до усунення больового та диспептичного синдромів, особливо до усунення симптомів кишкової диспепсії.

Під впливом лікування з застосуванням домперидону, препарату, що містить спори *Bacillus clausii*, і Креону значно краще, ніж при призначенні тільки традиційної терапії, оптимізується зовнішньосекреторна функція ПЗ (імовірно, це пов'язано з ефективнішою дією Креону при деконтамінації дванадцятипалої кишки).

Домперидон вірогідно прискорює початково уповільнену евакуацію зі шлунка у хворих на ХП.

Доповнення традиційного лікування препаратом, що містить спори *Bacillus clausii*, ефективно усуває синдром надлишкового бактеріального росту при зовнішньосекреторній недостатності ПЗ.

Перспективи дослідження полягають у вивченні динаміки сонографічних проявів ХП під впливом лікування.

## EN Relief of symptoms of gastric and intestinal dyspepsia in chronic pancreatitis

N. B. Gubergits<sup>1</sup>, N. V. Byelyayeva<sup>1</sup>, O. O. Suprun<sup>2</sup><sup>1</sup>“Into Sana” Multifield Clinic, Odesa, Ukraine<sup>2</sup>Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

**Key words:** chronic pancreatitis, gastric and intestinal dyspepsia, gastric evacuation rate, bacterial overgrowth syndrome, treatment

The authors examined 62 patients with chronic pancreatitis (CP). The diagnosis was confirmed by the typical clinical picture of CP, the phenomenon of “deviation” of enzymes in the blood (monitored by the levels of  $\alpha$ -amylase, pancreatic blood isoamylase, and blood lipase), and typical sonographic changes in the pancreas. There were 34 (54.8%) women and 28 (45.2%) men among the patients. Their ages ranged from 27 to 63. The control group had 30 almost healthy people.

The severity of subjective manifestations (complaints) was assessed before and after treatment by an indicator of moderate severity using a semi-quantitative scale.

To assess the gastric evacuation rate, a <sup>13</sup>C-octane breath test was performed before and after treatment.

To diagnose the small intestinal bacterial overgrowth syndrome, a hydrogen breath test was performed before and after treatment.

The patients were divided into two groups. The main group included 32 (51.6%) patients, and the comparison group included 30 (48.4%) patients. Patients of the main group were administered conventional CP treatment (antisecretory drugs, infusion therapy, if necessary, antibiotics, analgesics, and Kreon® as an enzyme preparation), as well as domperidone 10 mg 3 times a day 15–20 min before meals, a preparation containing *Bacillus clausii* spores, one vial 3 times a day between meals (at regular intervals) for 3 weeks. Patients in the comparison group received only conventional treatment.

The inclusion of domperidone and a preparation containing *Bacillus clausii* spores in the therapeutic complex for CP patients (provided that Kreon® was used as an enzyme preparation in the basic therapy) helps reduce the severity of the clinical manifestations of

the disease. The obvious advantages of this therapeutic complex relate to the relief of pain and dyspeptic syndromes, especially the elimination of symptoms of intestinal dyspepsia.

Under the influence of treatment with domperidone, a drug that contains *Bacillus clausii* spores, and Kreon®, the exocrine pancreatic function is optimized much better than when only conventional therapy is used. This is likely because Kreon® is more effective in duodenal decontamination.

Domperidone significantly accelerates initially delayed gastric evacuation in patients with CP.

The addition of a preparation containing *Bacillus clausii* spores to the conventional treatment effectively eliminates the bacterial overgrowth syndrome in exocrine pancreatic insufficiency.

The prospects of research are to study the dynamics of the sonographic manifestations of CP under the impact of treatment.

# Фізико-хімічні властивості крові та сечі у хворих на хронічний панкреатит алкогольної етіології на тлі ожиріння

Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Бєляєва<sup>1</sup>, С. С. Северин<sup>2</sup>, К. О. Северина<sup>2</sup>

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

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

**Ключові слова:** хронічний алкогольний панкреатит, ожиріння, тензіометрія, реометрія, динамічний поверхневий натяг, в'язкоеластичність, час релаксації

**Актуальність теми.** Неухильне зростання захворюваності та поширеності патології підшлункової залози (ПЗ) у всьому світі, зокрема в Україні, робить проблему хронічного панкреатиту (ХП) однією з найважливіших проблем внутрішніх хвороб, зокрема гастроентерології [1, 15].

Алкоголь вважають найчастішим етіологічним фактором і гострого панкреатиту, і ХП. Частка хронічного алкогольного панкреатиту (ХАП) серед усіх випадків ХП становить до 90% [1, 15].

При зловживанні алкоголем уражаються також нирки, органи дихання, порушуються жировий, білковий обмін тощо, це стало підставою для введення в клінічну медицину терміна «алкогольна хвороба», що включає різну соматичну патологію, пов'язану зі зловживанням алкоголем [9]. У хворих розвивається ожиріння більше ніж у половині випадків. Причому посилюється жирова дистрофія і ПЗ, і печінки. ХАП перебігає у хворих з ожирінням тяжче – підвищується ризик бактеріальних та інших ускладнень, скорочується тривалість життя пацієнтів, збільшується ймовірність смерті [4, 10, 14]. При ожирінні швидше прогресує зовнішньо- та внутрішньосекреторна недостатність ПЗ, розвивається інсулінорезистентність, що веде до формування метаболічного синдрому [8, 11, 12].

Незважаючи на високу частоту ХАП та його поєднання з ожирінням, діагностика та лікування цієї комбінованої патології не розроблені, тобто є невирішеними складовими загальної проблеми ХАП. У зв'язку з цим розробка ефективних методів діагностики ХАП на фоні ожиріння є важливим і науковим, і практичним завданням.

**Мета дослідження:** вивчити фізико-хімічні властивості крові та сечі у хворих на ХАП у поєднанні з ожирінням та розробити тензіометричні, реометричні критерії, що дозволяють проводити скринінгову інтегральну діагностику цієї патології.

**Матеріали та методи.** Нами обстежено 110 хворих на ХАП у стадії загострення на тлі ожиріння.

Вік обстежених хворих коливався від 23 до 60 років. Серед наших пацієнтів було 77 (70,0%) чоловіків та 33 (30,0%) жінок. Ми також обстежили 30 практично здорових осіб віком від 20 до 60 років (контрольна група). Серед здорових осіб, які увійшли до контрольної групи, було 20 (66,7%) чоловіків і 10 (33,3%) жінок. Вік і стать здорових були порівнянні з віком та статтю обстежених хворих на ХАП.

До дослідження включалися хворі лише з аліментарно-конституційним типом ожиріння. У 68 (61,8%) хворих було ожиріння I ступеня, у 37 (33,6%) хворих – ожиріння II ступеня, у 5 (4,5%) хворих – ожиріння III ступеня.

Усім хворим виконували загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, копроскопію, біохімічне дослідження крові. Вивчали рівень загального білка, протеїнограму, активність аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази,  $\gamma$ -глутамілтранспептидази, визначали вміст загального та прямого білірубіну, загальних ліпідів, загального холестерину й  $\alpha$ -холестерину, тригліцеридів у крові. Оцінювали ліпідний профіль крові – показники ліпопротеїдів низької щільності, ліпопротеїдів дуже низької щільності, ліпопротеїдів високої щільності, а також індекс атерогенності.

Для діагностики та оцінки ступеня ожиріння використовували індекс маси тіла (ІМТ, індекс Кетле) – відношення маси тіла, вираженої в кілограмах, до квадрату зросту в метрах: при ІМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup> встановлювали діагноз ожиріння I ступеня, при ІМТ 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup> – ожиріння II ступеня, при ІМТ  $\geq 40,0$  кг/м<sup>2</sup> – ожиріння III ступеня.

Для оцінки феномену «ухилення» ферментів у кров та стану зовнішньосекреторної функції ПЗ вивчали активність  $\alpha$ -амілази крові та сечі, панкреатичної ізоамілази (Р-ізоамілази) крові та сечі, ліпази крові, вміст імунореактивного трипсину у крові, оцінювали дебіти уроамілази – D1 (базальний), D2 (через 30 хвилин після прийому стандартного сніданку), D3 (через 60 хвилин після прийому того ж сніданку),

розраховували коефіцієнти індукції ендogenousного панкреозиміну — K1 (через 30 хвилин після прийому стандартного сніданку) та K2 (через 60 хвилин після прийому того ж сніданку). Стандартний сніданок складався зі 100 г білого хліба, 20 г вершкового масла, 100 г сиру, 200 мл чаю з 5 г цукру [6].

Крім того, хворим проводили копроскопію та вивчали показники фекальної панкреатичної еластази 1.

Для оцінки зовнішньосекреторної функції ПЗ та визначення типів панкреатичної секреції виконували зондове (пряме) дослідження цієї функції. При цьому застосовували еуфілін-кальцієвий тест, використовували спеціальний двоканальний гастродуоденальний зонд, конструкція якого розроблена в нашій клініці [3]. Отримували базальну та 4 порції стимульованої панкреатичної секреції. Оцінювали об'єм одержуваного дуоденального вмісту, дебіт-годину  $\alpha$ -амілази, P-ізоамілази, ліпази, трипсину, бікарбонатів. За три дні до зондового обстеження хворим відміняли ферментні препарати та антисекреторні засоби. Усі біохімічні дослідження проводили на аналізаторі Vitalab Flexor-2000 (Нідерланди). Для визначення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази,  $\gamma$ -глутамілтранспептидази, загального та прямого білірубину, загального білка, а також показників ліпідного обміну застосовували набори фірми Coultronics (Франція). Активність  $\alpha$ -амілази, P-ізоамілази в крові, сечі, дуоденальному вмісті досліджували на тому ж аналізаторі, з використанням наборів фірми Lachema (Чехія). Активність ліпази у крові та дуоденальному вмісті визначали на тому ж аналізаторі з використанням наборів фірми Sentinell (Італія). Дебіт-годину бікарбонатів та трипсину в дуоденальному вмісті оцінювали ручними методами. Показники бікарбонатів визначали методом зворотного титрування, а показники трипсину — методом Гросса [1].

Уміст панкреатичної еластази 1 у калі вивчали на імуноферментному аналізаторі Sanofi (Франція) з використанням наборів фірми Schebo (Німеччина) [7].

Сонографію ПЗ, печінки, жовчного міхура 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 вірсунгіанової протоки, наявність псевдокіст, кальцифікатів. Крім того, проводили ультразвукову гістографію в ділянці головки ПЗ з оцінкою показника L, однорідності (N), гістографічного коефіцієнта  $K_{gst}$  [2]. При сонографії виявляли також ознаки хронічного безкам'яного холециститу, жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ), звертали увагу на наявність біліарного сладжу в жовчному міхурі, наявність вільної рідини в черевній порожнині. Оцінювали сонографічну картину печінки, селезінки, діаметр порталної та селезінкової вени. При виявленні вільної рідини, спленомегалії, розширення порталної та/або селезінкової вени хворі у дослідження не включалися.

Для інтегральної оцінки фізико-хімічних властивостей крові та сечі проводили міжфазну тензіометрію та реометрію. При цьому враховували, що залежно від умісту в біологічних рідинах різних

поверхнево-активних речовин, які адсорбуються на межах розділу фаз, змінюється поверхневий натяг (ПН). При ХАП у крові та сечі суттєво змінюється вміст різних речовин та активність ферментів, що, безумовно, має впливати на показники ПН. Ми проводили це дослідження двічі, тому що хотіли з'ясувати, чи можна за допомогою міжфазної тензіометрії та реометрії оцінювати динаміку перебігу ХАП під впливом лікування.

Для вивчення динамічного ПН крові та сечі у хворих на ХАП використовували комп'ютерний тензіометр МРТ-2 Lauda (Німеччина), принцип дії якого — метод максимального тиску в бульбашці. Інтервал між бульбашками поділяли на так званий мертвий час і період життя поверхні на підставі існування критичної точки залежності тиску від витрати повітря (у ній відбувається перехід від бульбашкового режиму витікання газу з капіляра в струменевий). Динаміка ПН надавалася у вигляді тензіограм (криві залежності ПН від часу  $t$ ), у яких комп'ютер визначав місця, відповідні  $t=0,01$  с (ПН1),  $t=1$  с (ПН2),  $t=100$  с (ПН3). Крім того, підраховували кут нахилу кривої (КНК) тензіограми у координатах  $t^{-1/2}$  [5].

Додатково застосовували метод висячої краплі [5] з використанням апарата ADSA (Канада). Цей метод дає можливість оцінити ПН біологічних рідин за великого часу життя поверхні краплі ( $t \rightarrow \infty$ ) та визначити КНК2 [5]. Крім того, за допомогою ADSA ми оцінювали реологічні властивості крові та сечі — в'язкоеластичність (E) та час релаксації (T). T характеризує здатність моношару відновлювати початковий стан. В'язкоеластичність містить еластичну складову (визначається тільки оборотними процесами в моношарі) і в'язку (пов'язана із втратою енергії внаслідок релаксаційних процесів на межі розділу або поряд з міжфазною границею). Міжфазну тензіометрію та реометрію крові й сечі проводили до та після лікування.

Статистична обробка даних виконувалася на комп'ютері IBM PC Pentium III з використанням стандартних пакетів програм Microsoft Excel. Обчислювалися: середня величина (M), її помилка (m), коефіцієнти прямої ( $r$ ) та непрямої ( $\eta$ ) кореляції. Вірогідність отриманих даних оцінювалася за допомогою критерію Стьюдента, з урахуванням якого вірогідність (p) становила не менше ніж 95%.

**Результати.** При проведенні міжфазної тензіометрії та реометрії крові й сечі у хворих з ХАП у поєднанні з ожирінням виявлено значні зміни фізико-хімічних властивостей цих біологічних рідин (табл. 1). Так, показник ПН1 крові був вірогідно підвищений порівняно з показниками здорових, а ПН1 сечі залишався нормальним. Щодо ПН2 крові та сечі отримано протилежні результати: ПН2 крові вірогідно не змінювався, а ПН2 сечі істотно відрізнявся від результатів дослідження практично здорових осіб. Однак ПН2 сечі був знижений (табл. 1). ПН3 і крові, і сечі суттєво знижувався порівняно з нормою. Що стосується ПН4, то зниження показника було виявлено лише при дослідженні крові. КНК та КНК2 обох біологічних рідин були вірогідно збільшені. Реологічні властивості сечі суттєво не змінювалися, тоді як показник E крові в обстежених

**Таблиця 1.** Фізико-хімічний стан крові та сечі у хворих та здорових,  $M \pm m$ .

Група	n	ПН1, мН/м	ПН2, мН/м	ПН3, мН/м	ПН4, мН/м	КНК, мНм <sup>-1</sup> с <sup>1/2</sup>	КНК2, мНм <sup>-1</sup> с <sup>1/2</sup>	Е, мН/м	Т, с
Кров									
Хворі	110	75,93±0,58*	68,02±0,24	58,02±0,39*	40,27±0,74*	20,96±0,63*	244,53±12,16*	25,31±1,12*	126,98±2,74*
Здорові	30	70,00±0,41	67,70±0,35	60,00±0,44	45,50±0,85	12,60±0,54	189,20±13,72	32,80±1,25	103,70±3,17
Сеча									
Хворі	110	71,83±0,47	65,72±0,29*	58,13±0,32*	51,08±0,71	16,02±0,43*	158,97±7,32*	30,16±1,28	113,31±4,02
Здорові	30	71,50±0,24	69,40±0,14	61,80±0,25	51,60±0,66	13,40±0,37	111,00±7,92	30,30±1,22	110,20±3,79

**Примітка:** \* — різниця показників хворих та здорових вірогідна.

хворих виявився значно зниженим, а Т крові — суттєво підвищеним (табл. 1).

Такі різноспрямовані зміни фізико-хімічних властивостей біологічних рідин пояснюються насамперед їхньою залежністю від вмісту поверхнево-активних речовин у крові, сечі у хворих та здорових осіб. Оскільки при ХАП на фоні ожиріння відбуваються значні біохімічні зміни і в крові, і в сечі, відповідно змінилися показники тензіометрії, реометрії.

Ми проаналізували залежність отриманих даних від статі, віку та давності захворювання. Було виявлено істотні відмінності ПН1 крові у хворих різної статі. Хоча ПН1 крові і у чоловіків, і у жінок, які страждали на ХАП на тлі ожиріння, був підвищений, але у хворих жінок цей показник був вірогідно вищим, ніж у чоловіків (відповідно 77,64±0,52 мН/м та 75,33±0,56 мН/м,  $p < 0,05$ ). ПН3 сечі був вірогідно знижений і у хворих жінок, і у хворих чоловіків, але у жінок показник мав вірогідно меншу величину, ніж у чоловіків (відповідно 56,83±0,32 мН/м та 58,62±0,31 мН/м,  $p < 0,05$ ). Виявлено, що Е крові у хворих чоловіків вірогідно нижчий, ніж у хворих жінок (відповідно 22,39±1,09 мН/м та 27,14±1,13 мН/м,  $p < 0,05$ ), хоча обидва показники були значно менше, ніж у здорових. Т крові у хворих чоловіків виявився вірогідно вищим, ніж у хворих жінок (відповідно 133,54±2,61 с та 121,27±2,84 с,  $p < 0,05$ ). Щодо інших показників тензіометрії та реометрії крові та сечі вірогідних відмінностей у хворих залежно від статі виявлено не було. У здорових чоловіків і жінок відрізнялися тільки ПН3 та КНК крові. Так, ПН3 крові у здорових жінок — 61,30±0,65 мН/м, а у здорових чоловіків — 59,30±0,18 мН/м ( $p < 0,05$ ). У здорових жінок КНК крові — 8,20±0,60 мНм<sup>-1</sup>с<sup>1/2</sup>, а у здорових чоловіків — 15,30±0,61 мНм<sup>-1</sup>с<sup>1/2</sup> ( $p < 0,05$ ). Таким чином, відмінності фізико-хімічних властивостей крові та сечі залежно від статі у хворих на ХАП у поєднанні з ожирінням відрізнялися від цих відмінностей у здорових осіб.

Для здорових осіб характерне поступове підвищення динамічного ПН (ПН1–ПН4) крові зі збільшенням віку [5]. У хворих ця тенденція порушувалася. Так, якщо у вікових групах пацієнтів ПН1–ПН4

підвищувалися від групи хворих віком до 25 років до групи хворих віком 40–55 років, то у хворих віком від 55 років відбувалося не підвищення, а, навпаки, зниження ПН1 та ПН2 крові, а ПН3 і ПН4 у цих пацієнтів залишалися такими ж, як у хворих віком 40–55 років.

Давність ХАП також впливала на фізико-хімічні властивості біологічних рідин. Наприклад, при давності захворювання до 1 року КНК сечі не відрізнявся вірогідно від норми і становив 13,42±0,29 мНм<sup>-1</sup>с<sup>1/2</sup>, а при давності захворювання понад 5 років КНК сечі був різко збільшений до 16,12±0,35 мНм<sup>-1</sup>с<sup>1/2</sup> ( $p < 0,05$  порівняно як зі здоровими, так і з хворими з давністю захворювання до 1 року). У хворих з давністю захворювання від 1 до 5 років з'являлася невірогідна тенденція до збільшення КНК сечі до 14,58±0,47 мНм<sup>-1</sup>с<sup>1/2</sup> (порівняно зі здоровими та хворими з давністю захворювання до 1 року  $p > 0,05$ ). Тобто відбувалося збільшення КНК сечі зі збільшенням давності захворювання. Інші показники тензіометрії та реометрії суттєво від давності захворювання не залежали.

На дані тензіометрії та реометрії впливали супутні захворювання, зокрема біліарна патологія. Так, за наявності у хворих на ХАП у поєднанні з ожирінням супутньої ЖКХ, а також за наявності біліарного сладжу в жовчному міхурі ПН4 та Е крові були вірогідно нижчими, ніж у хворих без супутніх змін жовчного міхура. Наприклад, ПН4 крові при супутній біліарній патології становив 38,86±0,42 мН/м, а без неї — 42,05±0,76 мН/м ( $p < 0,05$ ). Однак ПН4 крові і при супутній біліарній патології, і без неї був вірогідно нижчим, ніж у здорових.

У хворих з біліарним сладжем та ЖКХ значно нижчим був показник Е крові — 23,18±1,07 мН/м, тоді як без супутніх захворювань жовчних шляхів Е крові — 27,84±1,08 мН/м ( $p < 0,05$ ). Але і зі змінами з боку біліарної системи, і без них Е крові у хворих на ХАП на тлі ожиріння був суттєво нижчим, ніж у контролі.

За наявності у хворих метаболічного синдрому, зокрема цукрового діабету 2-го типу, підвищувався ПН3 крові на відміну від хворих без метаболічного синдрому та цукрового діабету, у яких ПН3 крові знижувався. Так, за наявності метаболічного синдрому ПН3 крові становив 61,32±0,49 мН/м (порівняно зі

здоровими  $p < 0,05$ ). У хворих без метаболічного синдрому ПНЗ крові становив  $56,92 \pm 0,32$  мН/м (порівняно зі здоровими  $p < 0,05$ ). Таким чином, між рівнем ПНЗ у хворих за наявності метаболічного синдрому і без нього різниця була суттєвою ( $p < 0,05$ ), причому у першому випадку ПНЗ крові підвищується, у другому — знижується. Це дає можливість рекомендувати визначення ПНЗ крові у хворих на ХАП на тлі ожиріння для скринінгу та раннього виявлення цукрового діабету 2-го типу. Якщо у хворого з ХАП у поєднанні з ожирінням підвищено показник ПНЗ крові, слід оцінити стан вуглеводного обміну і періодично контролювати його, тому що саме в цих випадках частіше розвивається цукровий діабет 2-го типу.

Особливий інтерес становить кореляційний аналіз, який дозволив виявити залежності між фізико-хімічним станом крові та сечі в обстежених хворих та іншими даними. Так, ПН1 крові позитивно корелював з ІМТ ( $r = +0,48$ ), рівнем холестерину ( $r = +0,51$ ) у крові та індексом атерогенності ( $r = +0,41$ ), а також з активністю Р-ізоамілази крові ( $\eta = +0,52$ ) та рівнем імунореактивного трипсину крові ( $\eta = +0,47$ ). Водночас ПН1 крові негативно корелював з показником N ультразвукової гістограми ( $r = -0,44$ ) та з об'ємом дуоденального вмісту, який отримували після введення стимуляторів панкреатичної секреції ( $r = -0,47$ ).

ПНЗ крові позитивно корелював з Kgst ( $\eta = +0,42$ ), але негативно — з активністю ліпази крові ( $r = -0,38$ ).

ПН4 крові мав негативні кореляційні зв'язки із вмістом ліпопротеїдів низької щільності у крові ( $r = -0,54$ ), рівнем тригліцеридів у крові ( $r = -0,58$ ) та показником холестерину крові ( $r = -0,61$ ). Е крові негативно корелював з індексом атерогенності ( $r = -0,45$ ) та з ІМТ ( $r = -0,47$ ). І ПН4 крові, і Е крові були позитивно пов'язані з дебіт-годиною ліпази ( $\eta = +0,52$ ). Важливо, що ПН4 та Е крові знижувалися в міру наростання інтенсивності болю, тобто були пов'язані з показником середньої тяжкості болювого синдрому (відповідно  $r = -0,39$  та  $r = -0,45$ ).

#### Література:

1. Богер М. М. Методы исследования поджелудочной железы. Новосибирск: Наука, 1982. 240 с.
2. Губергриц Н. Б., Барінова Н. Е., Беляев В. В. И др. Клинико-патогенетическая оценка информативности и современные возможности оптимизации ультразвуковой диагностики хронического рецидивирующего панкреатита. *Мед. визуализация*. 2002. № 1. С. 48–58.
3. Губергриц Н. Б., Христин Т. Н. Клиническая панкреатология. Донецк: ООО «Лебедь», 2000. 416 с.
4. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Ожирение. Москва: Медицинское информационное агентство, 2004. 456 с.
5. Казаков В. Н., Возианов А. Ф. (ред.). Межфазная тензиометрия и реометрия биологических жидкостей в терапевтической практике. Донецк: Изд-во Донецк. мед. ун-та, 2000. 180 с.
6. Лендьял М. Ф., Желтвай В. В., Киртич Л. П. и др. Беззондовые методы исследования функционального состояния органов пищеварения: метод. рекомендации. Ужгород, 1985. 16 с.
7. Парунян Л., Морозова З. Диагностическая ценность фекальной эластазы-1 при заболеваниях, сопровождающихся внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы. *Ліки України*. 2003. № 7–8. С. 20–21.
8. Свиридчук В. З. Використання антропометрії в практиці сімейного лікаря для діагностики хронічного панкреатиту. *Сімейна медицина*. 2004. № 4. С. 58–61.
9. Сидоров П. И., Ишеков Н. С., Соловьев А. Г. Соматогенез алкоголизма. Москва: «МЕДпресс-информ», 2003. 224 с.
10. Харченко Н. В., Анохина Г. А. Современные взгляды на ожирение и подходы к его лечению. *Сучасна гастроентерологія*. 2002. № 4. С. 4–12.
11. Христин Т. М., Кендзерська Т. Б. Возможна роль функционального stanu підшлункової залози у розвитку та прогресуванні метаболічного синдрому. *Мистецтво лікування*. 2006. № 4. С. 53–58.
12. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром. Москва: Медиа Медика, 2004. 168 с.

Т крові позитивно корелював з активністю аланін-амінотрансферази ( $\eta = +0,63$ ), але негативно — з показниками фекальної панкреатичної еластази 1 ( $r = -0,46$ ).

Показники тензиометрії і реометрії сечі менше були пов'язані з іншими показниками, що вивчалися. КНК сечі збільшувався зі зменшенням вмісту еластази 1 у калі ( $r = -0,39$ ). Кореляційний зв'язок тієї ж спрямованості спостерігався між результатами еластазного тесту та КНК2 сечі ( $r = -0,43$ ). ПНЗ сечі залежав від показника L ультразвукової гістограми ( $\eta = +0,46$ ).

В обстежених хворих виявлено також залежності між різними показниками тензиометрії та реометрії крові й сечі. Наприклад, спостерігалася негативна залежність між ПН1 крові та ПН2 сечі ( $r = -0,47$ ), між ПН4 крові та КНК сечі ( $r = -0,49$ ), між КНК2 крові та ПН3 сечі ( $r = -0,51$ ). Позитивні зв'язки виявлені між ПН1 крові та КНК сечі ( $\eta = +0,39$ ), КНК2 сечі та КНК сечі ( $\eta = +0,42$ ), КНК2 крові та Т крові ( $r = +0,56$ ).

**Висновки.** У хворих на ХАП на фоні ожиріння відбуваються суттєві зміни фізико-хімічних властивостей крові та сечі. Показники міжфазної тензиометрії та реометрії цих біологічних рідин мають безліч кореляційних зв'язків з іншими клінічними, лабораторними, інструментальними даними таких хворих. Це дозволяє рекомендувати оцінку динамічного ПН, реометричних показників крові та сечі для скринінгової інтегральної оцінки функціонального стану ПЗ при поєднаній патології. До того ж, результати міжфазної тензиометрії та реометрії доцільно використовувати для скринінгу метаболічного синдрому у хворих на ХАП на тлі ожиріння: за наявності метаболічного синдрому відбувається суттєве підвищення ПНЗ крові, а за відсутності цього синдрому, навпаки, ПНЗ крові вірогідно знижений.

Перспективи дослідження полягають у вивченні динаміки даних тензиометрії та реометрії біологічних рідин при ХАП у поєднанні з ожирінням під впливом лікування для вивчення можливості використання цих показників в інтегральній оцінці ефективності терапії.

13. Beger H. G., Buchler M., Kozarek R. (eds). The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery. Oxford: Willey Blackwell, 2018. 1173 p.
14. Martinez J., Johnson C. D., Sanchez-Paya J., De Madaria E., Robles-Diaz G., Pérez-Mateo M. Obesity is a

definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology*. 2006. Vol. 6, No 3. P. 206–209.

15. Neoptolemos J. P., Bhutani M. S. Fast facts: diseases of the pancreas and biliary tract. Oxford: Health Press, 2006. 128 p.

УДК 616.37–002.2–02:616.89–008.441.13+616–056.52]–008.818  
doi: 10.33149/vkr.2023.03.07

## UA Фізико-хімічні властивості крові та сечі у хворих на хронічний панкреатит алкогольної етіології на тлі ожиріння

**Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Н. В. Беляєва<sup>1</sup>, С. С. Северин<sup>2</sup>, К. О. Северина<sup>2</sup>**

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

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

**Ключові слова:** хронічний алкогольний панкреатит, ожиріння, тензіометрія, реометрія, динамічний поверхневий натяг, в'язкоеластичність, час релаксації

У статті автори наводять результати власних досліджень фізико-хімічних властивостей крові та сечі у хворих на хронічний алкогольний панкреатит (ХАП) у поєднанні з ожирінням.

Обстежено 110 хворих на ХАП у стадії загострення на тлі ожиріння. Вік обстежених хворих коливався від 23 до 60 років. Серед пацієнтів було 77 (70,0%) чоловіків та 33 (30,0%) жінок. Також обстежили 30 практично здорових осіб віком від 20 до 60 років (контрольна група). У хворих на ХАП на фоні ожиріння спостерігаються суттєві зміни фізико-хімічних властивостей крові та сечі. Показники міжфазної тензіометрії та реометрії цих біологічних рідин мають безліч кореляційних зв'язків з іншими клінічними, лабораторними, інструментальними даними таких хворих. Це дозволяє рекомендувати оцінку динамічного поверхневого натягу, реометричних показників крові та сечі для інтегральної скринінгової оцінки функціонального стану підшлункової залози при поєднаній патології. Крім того, результати міжфазної тензіометрії та реометрії доцільно використовувати для скринінгу метаболічного синдрому у хворих на ХАП на тлі ожиріння: за наявності метаболічного синдрому відбувається суттєве підвищення показника поверхневого натягу  $\gamma$  крові, а за відсутності цього синдрому, навпаки, показник поверхневого натягу  $\gamma$  крові вірогідно знижений.

У хворих з біліарним сладжем та жовчнокам'яною хворобою значно нижчим був показник в'язкоеластичності крові (E) —  $23,18 \pm 1,07$  мН/м, тоді як без супутніх захворювань жовчних шляхів E крові —  $27,84 \pm 1,08$  мН/м ( $p < 0,05$ ). Зі змінами з боку біліарної системи і без них E крові у хворих на ХАП на тлі ожиріння був значно нижчим, ніж у контролі.

Перспективи дослідження полягають у вивченні динаміки даних тензіометрії та реометрії біологічних рідин при ХАП у поєднанні з ожирінням під впливом лікування для вивчення можливості використання цих показників в інтегральній оцінці ефективності терапії.

## EN Physicochemical properties of blood and urine in patients with alcohol-induced chronic pancreatitis against the background of obesity

**N. B. Gubergrits<sup>1</sup>, N. V. Byelyayeva<sup>1</sup>, S. S. Severin<sup>2</sup>, K. O. Severina<sup>2</sup>**

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

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

**Key words:** chronic alcohol-induced pancreatitis, obesity, tensiometry, rheometry, dynamic surface tension, viscoelasticity, relaxation time

In this article, the authors present the results of their studies of the physicochemical properties of blood and urine in patients with chronic alcohol-induced pancreatitis (CAP) combined with obesity.

110 patients with CAP in the acute stage against the background of obesity were examined. The ages of the examined patients ranged from 23 to 60. There were 77 (70.0%) men and 33 (30.0%) women among the patients. We also examined 30 almost healthy people aged 20 to 60 (the control group).

There are significant changes in the physicochemical properties of blood and urine in patients with CAP against the background of obesity. Indices of interfacial tensiometry and rheometry of these biological fluids correlate with other clinical, laboratory, and instrumental data in patients with CAP combined with obesity. This allows us to recommend the assessment of dynamic surface tension and rheometric indices of blood and urine for screening and an integral assessment of the functional state of the pancreas in comorbidity. In addition, it is reasonable to use the results of interfacial tensiometry and rheometry for screening the metabolic syndrome in patients with CAP against the background of obesity. In the metabolic syndrome, there is a significant increase in the surface tension- $\gamma$  of the blood; in the absence of this syndrome, on the contrary, the surface tension- $\gamma$  of the blood is significantly reduced.

In patients with biliary sludge and cholelithiasis, the blood viscoelasticity index (E) was significantly lower ( $23.18 \pm 1.07$  mN/m), while without concomitant diseases of the biliary tract, the blood E was equal to  $27.84 \pm 1.08$  mN/m ( $p < 0.05$ ). Both with and without changes in the biliary system, blood E in patients with CAP against the background of obesity was significantly lower than in the control group.

The prospects of research are to study the dynamics of tensiometry and rheometry of biological fluids in CAP combined with obesity under the influence of treatment in order to study the possibility of using these indices in the integrated assessment of the effectiveness of therapy.

# Чудодійні ліки та медикаментозно-індуковане ураження печінки: можливі взаємозв'язки та паралелі (клінічне спостереження тяжкого лікарського ураження печінки, підшлункової залози та нирок)

Н. Б. Губергріц<sup>1</sup>, Т. Л. Можина<sup>2</sup>, Н. В. Бєляєва<sup>1</sup>, О. А. Гомозова<sup>3</sup>, Ю. І. Жданюк<sup>3</sup>, І. А. Козинська<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Медичний центр «Медикап», Одеса, Україна

<sup>2</sup>Центр здорового серця, Харків, Україна

<sup>3</sup>Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

**Ключові слова:** медикаментозно-індуковане ураження печінки, настанова EASL, настанова AASLD, тип індукованого ураження печінки, лікування.

*Чудодійні ліки — це будь-які ліки,  
які діють так, як зазначено на етикетці.*  
Ерік Годжинз

Пошуки чудодійного лікарського засобу (ЛЗ), здатного подолати найважче захворювання, не вщухають з появи людства. На жаль, не усі ЛЗ діють так, як хотілося б лікарям та пацієнтам, іноді їхній прийом супроводжується розвитком серйозних небажаних явищ, зокрема медикаментозно-індукованого ураження печінки (МІУП). Передбачити виникнення МІУП досить важко, часом його розвитку сприяє передозування, а іноді — прийом препарату у звичайній, терапевтичній дозі, але протягом тривалого часу або разом з алкоголем. Один із подібних випадків ми розглянули відносно нещодавно.

## Клінічний випадок

У жовтні 2022 р. на консультативний прийом до проф. Н. Б. Губергріц звернулася пацієнтка Б., 1948 р. н., зі скаргами на загальну слабкість, зниження маси тіла на 10 кг за 3 місяці, звичні запори (випорожнення кишечника 1 раз на 4–5 днів на фоні прийому проносних препаратів (препарати сени), без патологічних домішок), важкість у правому підребер'ї, виражені головні болі. Сечовипускання безболісне, не утруднене.

## Аналіз анамнестичних даних

З різних причин, зокрема складних життєвих обставин, пацієнтка раніше не приділяла уваги своєму здоров'ю, не зверталася за медичною допомогою протягом багатьох років. У квітні 2022 р. в ході амбулаторного обстеження вперше діагностовано залізодефіцитну анемію (еритроцити —  $2,1 \times 10^{12}/л$  (далі у дужках наводимо нормативні значення

відповідного показника:  $4,1-5,1 \times 10^{12}/л$ ), гемоглобін — 65 г/л (110–140 г/л)), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) 37 мм/год (до 15 мм/год), призначені залізовмісні препарати не мали значного впливу на показники гемограми у динаміці (гемоглобін — 77 г/л). У травні 2022 р. було виявлено підвищення рівня трансаміназ (аланінамінотрансфераза (АлАТ) — 74,97 ОД/л (3–35 ОД/л), аспартатамінотрансфераза (АсАТ) — 52,86 ОД/л (3–35 ОД/л)) та виражений холестатичний синдром ( $\gamma$ -глутаміл-транспептидаза (ГГТП) — 2016 ОД/л (0–38 ОД/л), лужна фосфатаза (ЛФ) — 214 ОД/л (30–120 ОД/л)). У серпні 2022 р. зафіксовано підвищення рівня одного з онкомаркерів шлунково-кишкового тракту — СА 19-9 (150,31 ОД/мл (до 34 ОД/мл)).

Відповідно до анамнезу, щодня протягом 14–18 років пацієнтка приймає до трьох таблеток Пенталгіну (комбінований препарат, що містить метамізол, парацетамол, кофеїн, фенобарбітал, кодеїн) для купірування сильних головних болів.

Серед супутніх захворювань відзначено хронічний пієлонефрит, у нефролога не спостерігається, показники клінічного аналізу сечі не контролюються. Туберкульоз, малярію, цукровий діабет, бронхіальну астму, вірусні гепатити, ВІЛ-інфекцію, операції, травми, переливання крові та кровозамінників заперечує. Алергологічний анамнез обтяжений через лідокаїн. Пацієнтка працювала інженером-електронником на Чорнобильській АЕС протягом 1975–1986 рр., перебувала на місці

роботи під час аварії, брала участь у ліквідації її наслідків.

Епідеміологічний анамнез не обтяжений, протягом останніх 6 місяців не відвідувала країни із несприятливою ендемічною обстановкою.

#### Дані об'єктивного обстеження

Загальний стан відносно задовільний, свідомість ясна, емоційно лабільна, правильної статури, незадовільний стан харчування (маса тіла 45 кг, зріст 164 см, індекс маси тіла — 16,73 кг/м<sup>2</sup>), температура тіла — 36,7 °С. Шкірні покриви чисті, бліді, сухуваті, сліди розчісувань відсутні, тургор знижений, пастозність стоп та гомілок. Язик вологий, покритий негустим білуватим нальотом. Аускультативно над легеньми ослаблене везикулярне дихання без додаткових дихальних шумів. Діяльність серця ритмічна, тони приглушені, частота серцевих скорочень — 68 уд./хв, артеріальний тиск — 115/75 мм рт. ст. Живіт симетричний, при поверхневій пальпації м'який, безболісний. При глибокій пальпації відрізки товстої кишки трохи спазмовані, чутливі. Ділянка проекції підшлункової залози (ПЗ) безболісна. Печінка значно збільшена у розмірах, досягає гребеня клубової кістки. Селезінка не пальпується.

#### Результати лабораторно-інструментального обстеження

У ході лабораторного обстеження, проведеного у жовтні-листопаді 2022 р., у клінічному аналізі крові відзначено ознаки анемії (еритроцити —  $2,62 \times 10^{12}/л$ , гемоглобін — 75 г/л, гематокрит — 22,7% (36–42%), анізоцитоз), підвищення ШОЕ до 97 мм/год при збереженні рівня тромбоцитів, лейкоцитів та лейкоцитарної формули. У клінічному аналізі сечі відмічено гіпостенурію (відносна щільність — 1010), незначну лейкоцитурію (лейкоцити — 6–8 у полі зору), мінімальну еритроцитурію (незмінені еритроцити — 1–3 у полі зору). У копрограмі виявлено неперетравлені та частково перетравлені м'язові волокна, велику кількість включень нейтрального жиру, зерна крохмалю не виявлені. Зафіксовано помірну активність цитолітичного синдрому (АЛАТ — 112,36 ОД/л, АСАТ — 112,80 ОД/л) та виражений холестаза (ГГТП — 3536,59 ОД/л, ЛФ — 292,73 ОД/л), підвищення рівня креатиніну — 220 мкмоль/л (58–96 мкмоль/л), сечовини — 14,2 мкмоль/л (2,8–7,2 мкмоль/л), сечової кислоти — 621,83 мкмоль/л (150–350 мкмоль/л) при незмінному рівні С-реактивного білка — 0,82 мг/дл. Відзначено зниження рівня загального білка до 58 г/л (65–85 г/л), початкова гіпоальбумінемія — 32 г/л (35–52 г/л) зі збереженням рівня  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ - та  $\gamma$ -глобулінів. У ліпідогамі спостерігалась незначна гіперхолестеринемія — 6,2 ммоль/л (менше 5,2 ммоль/л) зі зростанням рівня тригліцеридів до 2,8 ммоль/л. Виявлено підвищення рівня  $\alpha$ -амілази — 171,73 ОД/л (28–100 ОД/л), панкреатичної ізоамілази — 54,4 ОД/л (13–35 ОД/л) на фоні незмінної концентрації ліпази — 44,43 ОД/л, зниження концентрації фекальної еластази — 120,8 мкг/г (>200 мкг/г), нормоглікемії — 5,6 ммоль/л. СА 19-9 — 120,23 ОД/мл. Швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ — 16 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Генетичний матеріал вірусів гепатиту (ВГ) В (ВГВ), С (ВГС) та сумарні антитіла до

ВІЛ не виявлено: результати полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та імуноферментних аналізів дали негативні результати. Функціональна активність щитовидної залози відповідала нормативним значенням.

У ході ендоскопії верхнього відділу шлунково-кишкового тракту відзначено блідість слизової оболонки стравоходу та шлунка, їхня нормальна анатомічна будова, без ознак об'ємних, деструктивно-виразкових змін, кровотечі, ураження фатеро-вого сосочку; зафіксовано дуоденогастральний рефлюкс. Визначено рівень рН, діагностовано гіпоацидність, взято біопсійний матеріал для оцінки стану слизової оболонки шлунка за OLGA/OLGIM, виявлення *Helicobacter pylori*. Патоморфологічно діагностовано хронічний неатрофічний *Helicobacter pylori*-асоційований активний гастрит; стадія хронічного гастриту за системою OLGA — 0, за системою OLGIM — 0.

При проведенні ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) не підтверджено гепатомегалію, зафіксовану при об'єктивному обстеженні (передньо-задній розмір печінки — 134 мм, розмір лівої частки — 58 мм), візуалізовано гострий край лівої частки, рівний контур, помірне підвищення ехогенності за рахунок стеатозу, неоднорідність структури та збереження судинного малюнка печінки (рис. 1). Патологічних змін з боку внутрішньопечінкових жовчних проток, холедоха, печінкових вен, судин у воротах печінки не виявлено, так само як і вільної рідини та збільшених лімфатичних вузлів. Отримано ультразвуковий опис нормальної будови жовчного міхура з гомогенним вмістом; ПЗ у розмірах не збільшена (голівка — 22 мм, тіло — 13 мм, хвіст — 20,5 мм), але відзначено однорідне помірне підвищення її ехогенності, частковість її структури та ехоознаки ліпоїдозу органу, відсутність патологічних змін з боку вірсунгіанової протоки, а також селезінки та селезінкової вени. У ділянці печінкового кута товстої кишки візуалізовано гіпоехогенне аваскулярне утворення з нечіткими контурами, розміром 67×59 мм, компресійна проба негативна. Сформульовано висновок на користь об'ємного утворення черевної порожнини, помірних дифузних змін печінки та ПЗ у вигляді стеатозу вказаних органів. УЗД нирок: дифузні зміни паренхіми обох нирок, дрібні кісти нирок. Отримані дані УЗД ОЧП не відповідали результатам об'єктивного обстеження та лабораторного дослідження, тому прийнято рішення про використання високоточних візуалізуючих досліджень — комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ), які проводилися без використання контрастної речовини, враховуючи високий вміст азотистих шлаків у крові пацієнтки.

На серії магнітно-резонансних (МР)-томограм ОЧП, зважених за T1-33 та T2-33 у трьох проекціях, відзначено значне збільшення у розмірах нормально розташованої печінки: її краніокаудальний розмір становив 20,9 см (рис. 2). Констатована дифузна неоднорідність печінки, МР-сигнал за T1-33 неоднорідно підвищений, у восьмому сегменті печінки виявлені кістозні патологічні ділянки розміром від 0,4–0,9 см у діаметрі з рідинними характеристиками

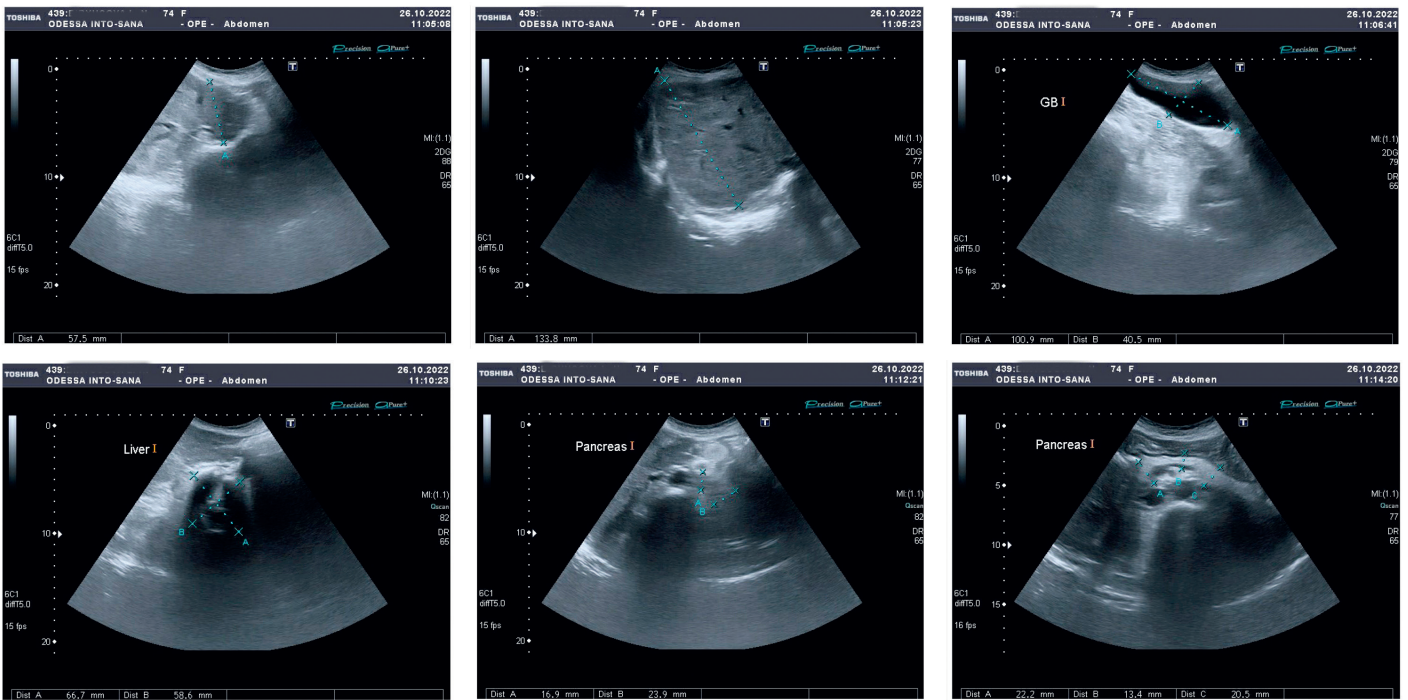


Рис. 1. УЗД ОЧП пацієнтки Б., 74 роки, власне спостереження (пояснення у тексті).

МР-сигналів (ймовірно, кісти). Розмір ворітної вени (до 1,2 см у діаметрі) не змінено, внутрішньопечінкові жовчні протоки не розширені, дефекти їхнього вмісту були відсутні.

Жовчний міхур збільшений у розмірі (3,4×9,7×4,0 см) з перегином в ділянці шийки міхура, стінка жовчного міхура потовщена до 0,3 см, вміст мав неоднорідний МР-сигнал. Розміри великих жовчних проток відповідали віковим значенням: діаметр загальної печінкової протоки не перевищував 0,8 см, холедоха – 0,5 см, дефекти вмісту були відсутні. Виявлено пришийкову дрібну ділянку з випаданням МР-сигналу в усіх послідовностях, розміром до 0,4 см у діаметрі (ймовірно, артефакт або м'який конкремент). ПЗ не збільшена у розмірах, але мала дифузно неоднорідну структуру, дрібнохвилястий контур, візуалізувалася фрагментарно з придушенням сигналу від жирової тканини. Протока ПЗ звивиста, не збільшена у розмірі: діаметр до 0,3 см; парапанкреатична жирова клітковина не має ознак набряку або інфільтрації. Селезінка не збільшена (8,8×8,4×4,5 см), має однорідну структуру; селезінкова вена не розширена. Ознаки збільшених регіональних лімфовузлів не виявлено. На рівні дослідження в усіх сегментах обох нирок виявлено субкапсулярно розташовані дрібні кістозні утворення з рідинними характеристиками сигналів, розміром 0,4–0,8 см, розширення чашково-мискової системи правої нирки до 1,9 см. Сформульовано висновки на користь вираженої гепатомегалії, жирового гепатозу, простих кіст (S2, S5, S8) печінки, застійних явищ у жовчному міхурі, пришийкового м'якого конкременту жовчного міхура, жирової перебудови ПЗ, простих кіст обох нирок.

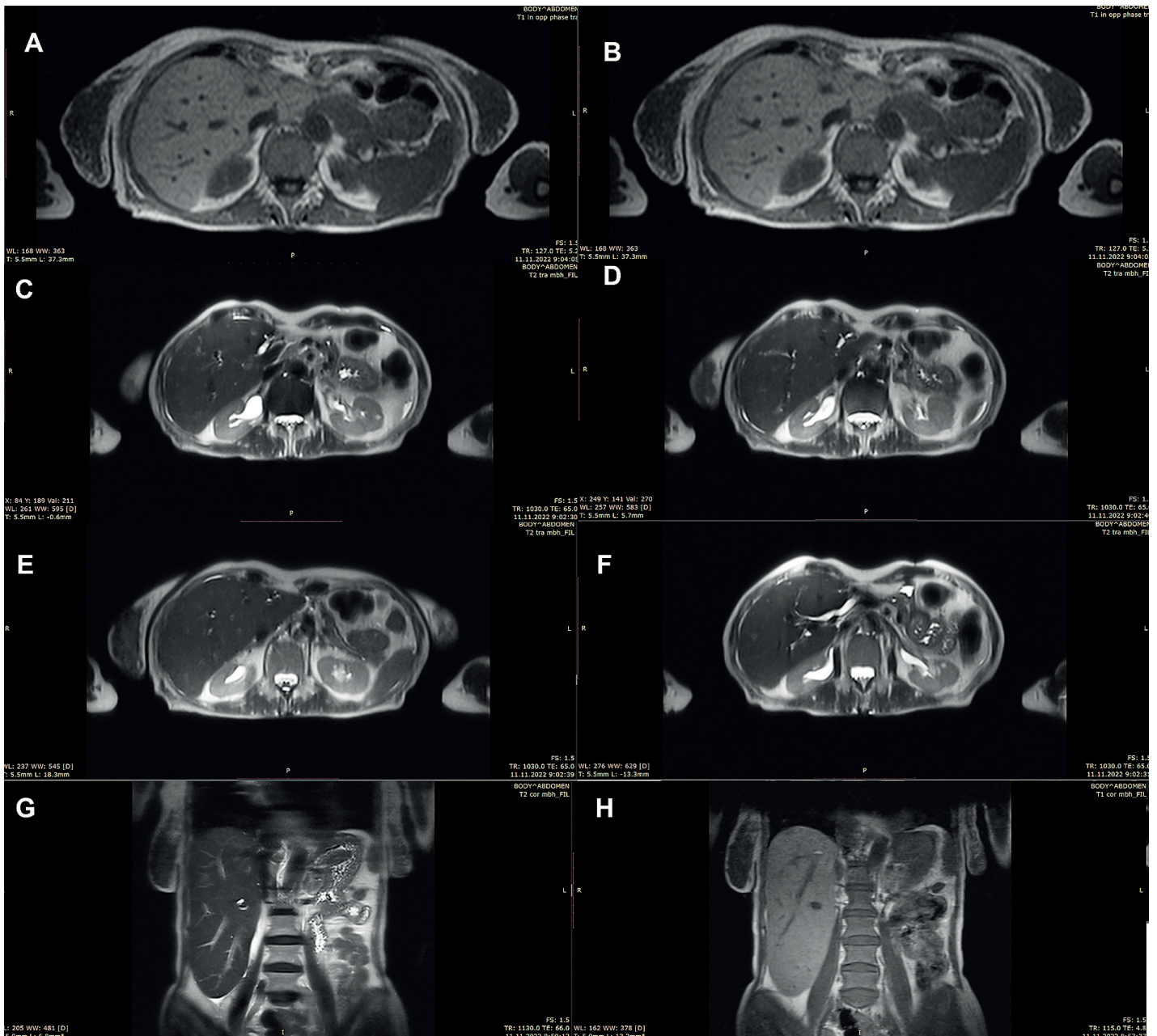
На підставі скарг, аналізу даних анамнезу, результатів об'єктивного обстеження та лабораторно-інструментальних досліджень сформульовано можливий клінічний діагноз.

**Основний.** Хронічний медикаментозно-індукований гепатит, помірна біохімічна активність (за АлАТ) на фоні стеатозу печінки. Прості кісти печінки S2, S5, S8 невеликих розмірів. Неалкогольна жирова хвороба ПЗ (вікова медикаментозно-індукована), помірна зовнішньосекреторна недостатність ПЗ. Хронічний неатрофічний *Helicobacter pylori*-асоційований активний гастрит, стадія за системою OLGА – 0, за системою OLGIM – 0.

**Супутний.** Хронічна хвороба нирок, 4-та стадія (швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ – 16 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Анемія хронічного захворювання.

З метою корекції симптомів МІУП пацієнтці рекомендовано відмовитися від прийому Пенталгіну, що містить ацетамінофен (парацетамол) та метамізол, призначені таблетки Гептрал®\* по 500 мг 2 рази на добу; для компенсації явищ зовнішньосекреторної недостатності ПЗ пацієнтці рекомендовано Креон® 50 000 ОД з основними прийомами їжі тричі на добу, 25 000 ОД з проміжними прийомами їжі 2 рази на добу (протягом усього життя), Дуфалак® по 5 мл 3 рази на добу.

Вибір Гептрал® для купірування явищ внутрішньопечінкового холестазу та зменшення цитолізу обумовлений кількома фактами. Наявність ниркової недостатності унеможливило призначення урсодезоксихолевої кислоти. Препарат S-аденозилметіоніну (SАМе) вважається ефективним препаратом для лікування МІУП: будучи активною формою метіоніну, він утворюється з субстрату L-метіоніну та аденозинтрифосфату при каталізі S-аденозилметіонінсинтазою. Завдяки трансформації метильних, сірковмісних та амінопропільних груп SАМе бере участь у процесах детоксикації, метаболізмі жовчних кислот та виробленні глутатіону, покращує плинність клітинних мембран, сприяє синтезу та секреції жовчних кислот, запобігає ураженню гепатоцитів,



**Рис. 2.** МРТ пацієнтки Б., 74 роки, власне спостереження.

А, В — Т1: жирова дегенерація печінки (протилежні фази); С — Т2, ліпоїдоз та вікові зміни голівки ПЗ; D — Т2, ліпоїдоз та вікові зміни тіла ПЗ; Е — Т2, ліпоїдоз та вікові зміни хвоста ПЗ; F — Т2, помірне розширення холедоха без обструкції (вікові зміни); G — Т2, коронарна проєкція, гепатомегалія; H — Т1, коронарна проєкція, гепатомегалія.

зменшує внутрішньопечінковий холестаз та свербіж [23]. SAME бере участь у виробленні потужного антиоксиданту — глутатіону; терапія SAME відновлює рівень глутатіону в мітохондріях [13]. SAME відіграє важливу роль у протидії токсичним ефектам вільних радикалів кисню в умовах інсулінорезистентності, що індукує цитохром P450 [16]. SAME підвищує концентрацію глутатіону у печінковій тканині, відновлює порушення транспорту глутатіону з цитозоллю через мітохондріальну мембрану [1, 18]. Порушення механізму окиснення-відновлення глутатіону спричиняють накопичення вільних радикалів, внаслідок цього відбувається активація перекисного окиснення ліпідів. Показано, що застосування SAME може компенсувати збіднення активного глутатіону [13, 22]. Доведено здатність SAME інгібувати аутоімунні явища у хворих на первинний біліарний

холангіт за рахунок наявності у препараті антиоксидантної активності та властивості підвищувати концентрацію глутатіону [22].

У патогенезі стеатогепатиту важливе підвищення активності ізоферменту 2E1 цитохрому P450. Застосування SAME знижувало концентрацію цього ізоферменту та його матричної РНК, що приводило до зменшення перекисного окиснення ліпідів [1]; зниження експресії фактору некрозу пухлини альфа та інших медіаторів запалення, при активному впливі яких посилюються запалення та фіброз печінки [37]. Доцільність лікування SAME обумовлена його здатністю пригнічувати синтез колагену I типу [28].

Антифібротичні властивості SAME та його здатність стимулювати регенерацію гепатоцитів реалізуються в його ефективності при алкогольному цирозі печінки. SAME ефективний у запобіганні фіброзу та

цирозу печінки, спричинених алкоголем [15]. У клінічних дослідженнях, що відповідають рівню В [25], показано, що при застосуванні SAME дворічна виживаність хворих на компенсований та субкомпенсований алкогольний цироз печінки класів А та В за Чайльдом — П'ю становила 90% порівняно з 73% у групі пацієнтів, які отримували плацебо. Потреба у трансплантації печінки за той же період при лікуванні SAME у дозі 1200 мг на добу знизилася з 29 до 12% порівняно з групою плацебо [25].

Антидепресивна активність SAME відома протягом 30 років — перші клінічні дослідження, присвячені його ефективності при депресіях, були проведені ще на початку 1970-х рр. Однак загальна концепція, яка б пояснювала антидепресивну дію SAME, досі не розроблена. SAME відрізняється від антидепресантів усіх відомих хімічних груп, що інгібують захоплення та розпад нейромедіаторів у синаптичній щілині. Відповідно, SAME прийнято вважати атипичним антидепресантом, а його нейрофармакологічну дію пов'язувати зі стимулюванням утворення нейромедіаторів [5]. SAME має кілька фармакологічних ефектів щодо метаболізму моноамінів, бере участь у регуляції балансу нейромедіаторів [2].

Ці передумови реалізуються у клінічній ефективності SAME при депресіях [5], при афективних розладах у хворих на алкогольну залежність [4], при абстинентному синдромі (як при алкогольній, так і при опіятній абстиненції) [2, 3], оскільки із соматотропною дією препарат має тимоаналептичний ефект [7, 10]. Дослідники відзначають швидший розвиток та стабілізацію антидепресивної дії SAME порівняно з традиційними антидепресантами. Метааналіз (рівень доказовості А) 19 клінічних досліджень за участю близько 500 хворих на депресію різного ступеня тяжкості встановив значне перевищення антидепресивної активності SAME над плацебо та збіг його ефектів з антидепресивною дією стандартних три- та гетероциклічних антидепресантів, а у низці випадків — навіть перевагу SAME порівняно з традиційними засобами за повної відсутності побічних ефектів [2]. Практично усі дослідники відзначають швидший розвиток та стабілізацію антидепресивної дії SAME (1-й та 2-й тижні відповідно) порівняно зі стандартними антидепресантами, особливо при парентеральному введенні. Зокрема у відкритому багатоцентровому клінічному дослідженні за участю 195 депресивних хворих ремісія настала через 7–15 днів парентерального введення SAME по 400 мг/добу, а при його комбінації з трициклічними антидепресантами ефекти були значно швидшими та більш вираженими, ніж при їхній комбінації з плацебо [30]. Найбільш виражено позитивний ефект терапії SAME виявляється при соматизованій депресії. Дослідження демонструють, що клінічні ознаки покращення у процесі терапії SAME відзначаються з 2-го тижня лікування, що виражається редукцією соматизованих розладів та гіпотимії. Суб'єктивно дія препарату характеризується нормалізацією м'язового тону, підвищенням активності, покращенням переносимості навантажень, відновленням здатності відчувати задоволення. Препарат можна

застосовувати при терапії широкого кола непсихотичних депресій, зокрема астенічних. Однак, якщо при лікуванні депресивних нападів та фаз, що представляють собою епізоди рекурентного депресивного розладу, препарат не має переваг перед традиційними антидепресантами та навіть поступається ним, то стосовно соматизованої дистимії SAME є одним із засобів вибору [7].

Хороша переносимість SAME, відсутність звикання до нього, вдале поєднання гепатопротекторних та антидепресивних властивостей обґрунтовують доцільність його призначення при захворюваннях печінки у комбінації з депресіями та деякими іншими психічними розладами.

Важливе місце займає SAME у терапії МІУП у зв'язку з вираженими цитопротекторними, антихолестатичними та детоксикавальними властивостями препарату [23]. В експерименті показана здатність SAME захищати печінку від пошкоджень, спричинених чотирихлористим вуглецем, ацетамінофеном, героїном, метадоном, галактозаміном, свинцевою інтоксикацією, холестазом, індукованим циклоспорином А [12]. Ймовірно, SAME має свою захисну дію через підвищення концентрації тіолів, збільшення вмісту внутрішньоклітинного глутатіону [12]. Клінічне та біохімічне покращення при медикаментозному ураженні печінки підтверджено клінічно [6, 12].

Ефективність SAME при МІУП відображається у доцільності супроводу препаратом Гептрал® хіміотерапії злоякісних пухлин [6]. Застосування Гептрал®\* у супровідній терапії дозволяє проводити курс хіміотерапії за схемою, покращити суб'єктивний стан хворих, сприяє зменшенню проявів гепатотоксичності та депресії [38]. Таким чином, В. Vincenzi et al. обстежили 105 пацієнтів з колоректальним раком, які отримували ад'ювантну терапію FOLFOX (фторурацил + кальцію фолінат + оксаліплатин) [38]. Пацієнти були розділені на 2 групи. Пацієнти контрольної групи отримували лише поліхіміотерапію. Пацієнти основної групи під час усього курсу хіміотерапії отримували Гептрал®\*\* по 400 мг внутрішньовенно 2 рази на добу. Перенесення або відміна курсу поліхіміотерапії в основній групі відбувалися у 4 рази рідше, а зниження дози хіміопрепаратів — у 6 разів рідше, ніж у контрольній групі.

Ще у 2012 р. китайські лікарі констатували значне зниження активності цитолітичного синдрому при МІУП з достовірним зниженням підвищеного рівня АлАТ на вихідному рівні [44]. Наразі SAME активно застосовується для нормалізації стану печінки при проведенні хіміотерапії щодо різноманітної неопластичної патології [40]. Призначення SAME сприяло нормалізації рівня АсАТ, АлАТ, загального білірубіну (ЗБ) та ГГТП, а профілактичне введення SAME у схему терапії дозволяло знизити ступінь тяжкості ураження печінки, зменшити ймовірність відкладення подальших курсів хіміотерапії [38, 39]. Результати обсерваційного проспективного дослідження свідчать, що призначення SAME (стартова доза 400–800 мг/добу внутрішньовенно або внутрішньом'язово протягом 2 тижнів з подальшим переходом на пероральне застосування підтримуючої дози 800–1600 мг/добу протягом 4 тижнів) сприяло

вирішенню внутрішньопечінкового холестазу та достовірному зниженню рівня ЗБ, ЛФ, ГГТП, АлАТ, АсАТ у хворих на псоріаз, у яких на фоні проведення активної імуносупресивної терапії з приводу основного захворювання розвинулося МІУП [31]. Ефективність SAME у лікуванні внутрішньопечінкового холестазу підтверджують результати метааналізу, в якому доведено нормалізацію показників біохімічних печінкових проб та симптомів холестазу протягом 2 тижнів з подальшою стабілізацією стану хворих протягом подальших 4–8 тижнів [29]. Китайська настанова щодо лікування МІУП підтримує доцільність призначення SAME хворим на МІУП [46].

### Огляд даних літератури

МІУП є одним із складних для лікування захворювань печінки, з яким стикаються не лише гепатологи, а й представники інших лікарських спеціальностей. Клінічне застосування різних ЛЗ, фітопрепаратів, рослинних лікарських засобів (РЛЗ), вживання біологічно активних добавок (БАД), що мають потенційну гепатотоксичність, наголошує на необхідності детального аналізу процесів, що зумовлюють виникнення, розвиток та прогресування МІУП.

Огляд літератури, наведений нижче, заснований на розгляді положень практичних настанов, представлених двома провідними міжнародними організаціями, які займаються вивченням печінки та мають заслужений авторитет, — Європейською асоціацією з вивчення хвороб печінки (European Association for the Study of the Liver, EASL) та Американською асоціацією з вивчення захворювань печінки (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD), — що називаються відповідно «Медикаментозно-індуковане ураження печінки» (2019) [17] та «Медикаментозно-, рослинно- та БАД-індуковане ураження печінки» (2022) [19].

### Дефініція

Експерти EASL, AASLD класифікують МІУП на пряме (дозозалежне, внутрішнє, передбачуване) та ідіосинкратичне (переважно дозонезалежне, непередбачуване). Прямі гепатотоксини, такі як ацетаминофен (парацетамол), можуть викликати передбачуване ураження печінки практично у будь-якої людини, яка одноразово прийняла цей ЛЗ у дозі, що значно перевищує порогову, або багаторазово у субоптимальній дозі. Навпаки, ідіосинкратичні гепатотоксини не мають зазвичай суворого зв'язку з дозою, тривалістю прийому ЛЗ та можуть спричиняти ураження печінки у різний час, як під час прийому ЛЗ, так і після його відміни [19].

Незважаючи на те, що при ідіосинкратичному МІУП дуже рідко з'являється висипання на шкірних покриттях, еозинофілія або інші ознаки гіперчутливості, патогенетичні механізми її виникнення передбачають залучення імунної системи.

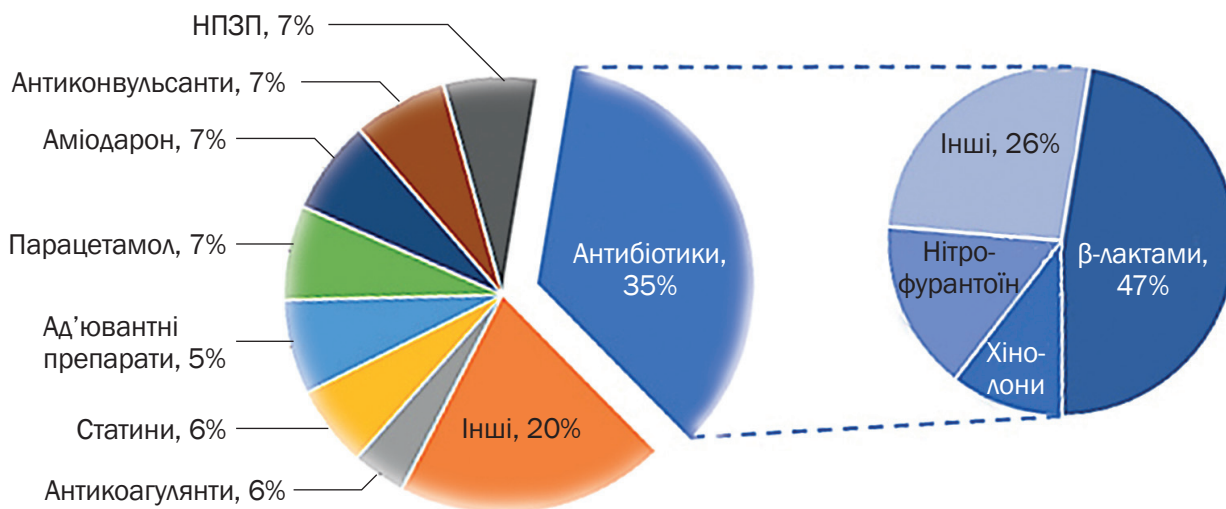
Представники AASLD виділяють ще третій механізм гепатотоксичності (табл. 1), називаючи його посереднім або непрямим МІУП, що характеризує вторинне ураження печінки при впливі ЛЗ на імунну систему господаря. Подібно до ідіосинкратичного МІУП, патогенна дія непрямих гепатотоксинів зазвичай не залежить від дози введених ліків та має латентний період, що варіюється від кількох тижнів до кількох місяців, що супроводжується різними клінічними проявами. Яскравими прикладами непрямой гепатотоксичності є імуноопосередкований гепатит при застосуванні інгібіторів контрольних точок імунної відповіді, реактивація інфекції ВГВ на фоні терапії ритуксимабом [19].

### Етіологія МІУП

Наразі відомо декілька сотень ЛЗ, здатних викликати МІУП, у більшості випадків гепатотоксичним

**Таблиця 1.** Запропонована AASLD механістична класифікація МІУП [19]

Параметр	Пряме МІУП	Ідіосинкратичне МІУП	Непряме МІУП
Поширеність	Характерна	Рідкісна	Проміжна
Дозозалежність	Так	Ні	Ні
Прогнозованість	Так	Ні	Частково
Відтворюваність на моделях тварин	Так	Ні	Не завжди
Латентний період	Швидкий (дні)	Різний (дні-роки)	Відкладений (місяці)
Фенотипи ураження	Підвищення рівня АсАТ, АлАТ, ЛФ, некроз гепатоцитів, гостра печінкова недостатність (ГПН), нодулярна гіперплазія	Змішаний або холестатичний гепатит, помірний холестаз, хронічний гепатит	Імуно-опосередкований гепатит, жирова печінка, хронічний гепатит
Приклади	Ацетаминофен, ніацин, внутрішньовенний метотрексат	Амоксицилін-клавуланат, цефалоспорины, ізоніазид, нітрофурантоїн	Інгібітори контрольних точок імунної відповіді, моноклональні антитіла до CD20, інгібітори протеїнкінази
Механізм ушкодження	Дозозалежна внутрішня гепатотоксичність	Ідіосинкратична метаболічна або імунна реакція організму господаря	Непрямий вплив на печінку або імунні клітини



**Рис. 3.** Структура МІУП залежно від фармакологічної групи ЛЗ (за I. Ashkenazi et al., 2021 [8]). Препарати, що спровокували ≤3 випадків МІУП, об'єднані у групу «Ад'ювантні», сюди входили гідроксихлорохін, сульпірид, нейролептики, інгібітори ацетилхолінестерази.

ефектом супроводжується застосування антибіотиків, нейтропних засобів, імуномодуляторів, протипухлинних препаратів. Згідно з доступними даними, протягом багатьох років антибіотики утримують першість у структурі причин МІУП, займаючи перші позиції щодо здатності вражати печінку (35%) (рис. 3), при цьому серед протимікробних засобів найбільш гепатотоксичним засобом визнано амоксицилін-клавуланат (7,2%) [8].

Точний перелік препаратів, здатних спровокувати МІУП, наводиться на сайті LiverTox.

Експерти EASL додатково класифікують ЛЗ залежно від їхньої здатності спричинити певний тип МІУП – пряме/передбачуване або ідіосинкратичне ураження (табл. 2).

**Таблиця 2.** ЛЗ, асоційовані з розвитком внутрішнього та ідіосинкратичного МІУП (EASL) [17]

Пряме МІУП	Ідіосинкратичне МІУП	
Ацетамінофен	Алопуринол	Лапатиніб
Аміодарон	Аміодарон	Метилдопа
Анаболічні стероїди	Амоксицилін-клавуланат	Міноциклін
Антиметаболіти	Дантролен	Нітрофурантоїн
Колестирамін	Диклофенак	Фенітоїн
Циклоспорин	Дисульфірам	Піразинамід
Вальпроєва кислота	Фенофібрат	Пропілтіоурацил
Високоактивна антиретровірусна терапія	Флутамід	Статини
Гепарин	Ізоніазид	Сульфонаміди
Нікотинова кислота	Кетоконазол	Тербінафін
Статини	Лефлуномід	Тиклопідин
	Лізиноприл	Толкапон
		Тровафлоксацин

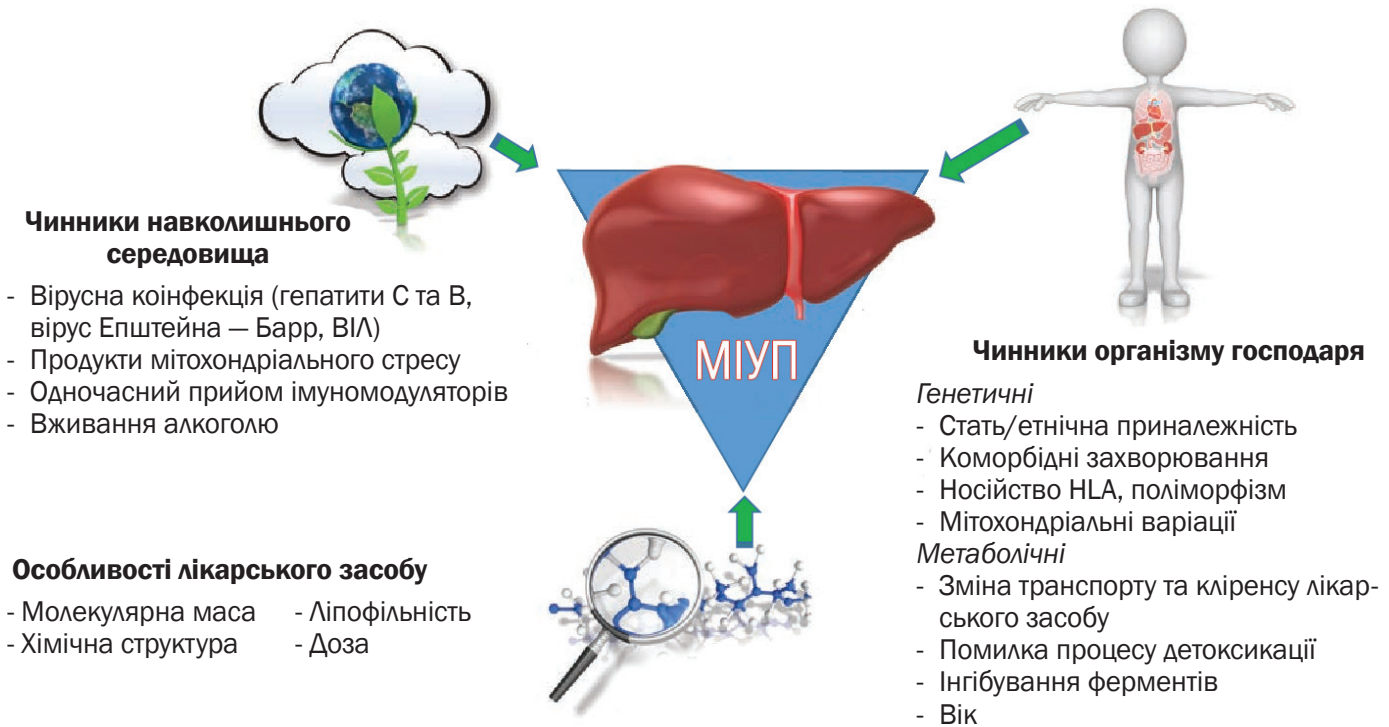
Останніми роками відзначається зростання захоплення здоровим способом життя та, відповідно, прийомом різноманітних РЛЗ та вживання БАД, на що припадає 27–62% усіх випадків МІУП [34]. Вживання здоровими людьми дієтичних добавок часто супроводжується ураженням печінки: серед

428 документально зафіксованих випадків МІУП 50 випадків спричинені вживанням продуктів Herbalife®, 25 випадків – Polygonum multiflorum (горець багатоквітковий), 19 випадків – продуктів марки Hydroxycut® та зеленого чаю, 16 випадків – продуктів Oxyelite Pro® [9]. У більшості випадків РЛЗ- та БАД-індуковане МІУП носить тяжкий характер: госпіталізації потребували 82,6% пацієнтів, 3,6% хворих померли, у 8,9% хворих проведена трансплантація печінки, у 1,9% хворих сформувався хронічне захворювання печінки [9]. Невибіркове вживання БАД, застосування РЛЗ, які вважаються безпечними за умовчанням, може супроводжуватися ризиком гепатотоксичності, що необхідно враховувати під час їхнього призначення та застосування. Цей факт американські фахівці пояснюють різними стандартами безпеки, що використовуються у різних країнах, що супроводжується неточностями маркування, фальсифікацією та забрудненням [19].

**Чинники, що визначають розвиток МІУП**

Серед багатьох чинників, що визначають розвиток МІУП (рис. 4), велику увагу приділяють властивостям ЛЗ, зокрема його дозі та тривалості прийому. Виявляється, що незважаючи на те, що виникнення ідіосинкратичного МІУП зазвичай не залежить від загальної дози або тривалості застосування ЛЗ, ЛЗ, які найчастіше провокують МІУП, приймають у добовій дозі >50–100 мг [19]. При більш ніж 80% випадків МІУП, які потребували трансплантації печінки у США, добова доза ЛЗ перевищувала 50 мг [19]. У деяких випадках підвищення дозування може супроводжуватися підвищенням ризику виникнення МІУП. Висока ліпофільність ЛЗ та інтенсивний печінковий метаболізм (>50%) значно збільшують гепатотоксичний потенціал, особливо при застосуванні високих добових доз (>100 мг на добу) [19]. ЛЗ, метаболізм яких протікає з утворенням реактивних метаболітів, пригнічують транспорт жовчних кислот *in vitro* та провокують розвиток МІУП.

До чинників організму господаря відносять вік, стать, расову та етнічну приналежність. Згідно зі статистичними даними, МІУП частіше розвивається



**Рис. 4.** Фактори ризику розвитку МІУП (за L. Hamilton et al., 2016 [20]).

у жінок похилого віку, при цьому амоксицилін-клавуланат частіше спричиняє МІУП у європеїдів, а триметоприм/сульфаметоксазол — у представників негроїдної раси [17]. Наявність супутніх захворювань, що обтяжують фоновий стан печінки та знижують її функціональну активність, також спричиняє виникнення МІУП: ожиріння, зайва маса тіла, цукровий діабет, зловживання алкоголем, хронічний вірусний гепатит з прогресуючим фіброзом вважаються достовірними детермінантами МІУП [17, 19]. Вплив дієти, нікотину та кави на ризик розвитку МІУП залишається спірним. Одним із найбільш значущих факторів ризику цієї підгрупи вважається носійство деяких генів головного комплексу гістосумісності (HLA), що визначають метаболізм та транспорт ЛЗ: *PTPN22* (*rs2476601*), *A\* 33:01/rs114577328*, *HLA-B\*35:02* та багатьох інших. Незважаючи на це, рутинне тестування для визначення генотипу HLA не рекомендується.

До факторів ризику МІУП у європейській настанові також відноситься:

- вживання алкоголю за умови супутнього прийому ізоніазиду, метотрексату, галотану;
- наявність компонентів метаболічного синдрому у пацієнтів, які отримують тамоксифен та метотрексат;
- хронічний гепатит В та С при проведенні антиретровірусної та протитуберкульозної терапії;
- добова доза будь-якого ЛЗ, що перевищує 100 мг, особливо препаратів з переважно печінковим метаболізмом, трансформація яких відбувається за допомогою цитохрому Р450 та з можливим утворенням реактивних метаболітів [17].

#### Медикаментозний анамнез

Уточнення медикаментозного анамнезу, включаючи застосування РЛЗ та вживання БАД, має вирішальне значення при підозрі на МІУП. Бажано уточнити дати початку та завершення прийому

підозрюваного препарату, зміну його дозування (наскільки та коли), попереднє застосування інших ЛЗ, відомості про самопочуття після відміни ЛЗ, стан після повторного прийому препарату [17, 19]. Зазвичай справжнє МІУП розвивається протягом 6 місяців після ініціації терапії новим ЛЗ, хоча латентний період деяких препаратів (нітрофурантоїн, метотрексат) може бути більшим. У цьому полягає основна відмінність МІУП від реакції гіперчутливості, при якій тривалість латентного періоду становить лише 24–72 години. Інша характерна особливість МІУП — часто ураження печінки виникає після повторного перорального застосування або внутрішньовенного введення ЛЗ, тоді як топічне наскірне, внутрішньоочне, внутрішньовушне введення ЛЗ дуже рідко провокує МІУП у зв'язку з надзвичайно низькою системною абсорбцією препарату [17].

Визначення приналежності ЛЗ до певної фармакологічної групи допомагає встановити можливий тип ураження печінки: при тривалому застосуванні пероральних контрацептивів слід передбачити ймовірність розвитку аденоми печінки, а застосування андрогенів та андрогенних стероїдів визнано фактором ризику розвитку пухлин печінки.

Уточнити ймовірність розвитку МІУП на фоні прийому ЛЗ можна за допомогою LiverTox — онлайн ресурсу для клініцистів, що дозволяє ознайомитися з доказовими даними про токсичність ЛЗ та визначити роль різних ЛЗ у провокуванні виникнення МІУП [41].

#### Патогенез

Патогенез виникнення МІУП досить складний, раніше його класифікували як метаболічно- та імуноопосередкований каскади. Наразі більша увага приділяється імунологічній теорії: вважається, що виникнення імунної відповіді на прийом ЛЗ можливе за умови взаємодії препарату з молекулами HLA [21]. Запуск каскаду імунологічних реакцій починається

з утворення у гепатоцитах реактивних метаболітів, що ковалентно зв'язуються з білками (рис. 5). Ці модифіковані білки можуть діяти як неоантигени, які надалі представляються антиген-презентуючими клітинами, що експресують HLA-II. Неоантигени вивільняються з гепатоцитів, ймовірно, упакованими в екзосоми. Цей процес включає вивільнення молекулярних фрагментів, асоційованих з пошкодженням (damage-associated molecular patterns – DAMP), зокрема білків теплового шоку та HMGB1. Утворення DAMP відбувається на фоні патогенної дії реактивних метаболітів, ЛЗ-індукованого інгібування помпи експорту жовчних солей. DAMP, що вивільняються, активують антиген-презентуючі клітини за допомогою спеціальних рецепторів та сприяють залученню інших імунних клітин [21].

Активовані антиген-презентуючі клітини поглинають неоантигени, що супроводжується появою сигналу 1 та експресією CD80, CD40, що забезпечують передачу сигналу 2 до CD4+ Т-хелперів. Комбінація сигналів 1 та 2 обумовлює активацію допоміжних Т-клітин та подальший синтез цитокінів, що опосередковують формування клітинної та гуморальної імунної відповіді [21]. У разі домінування презентації внутрішньоклітинних антигенів (неоантигенів), що зв'язуються з CD8 на поверхні цитотоксичних Т-клітин, відбувається активація антиген-презентуючих клітин, вивільнення цитокінів та розвиток клінічної картини МІУП. Якщо ступінь зв'язування ЛЗ з рецепторами виявиться слабким, то адаптивна імунна відповідь може завершитися імунною толерантністю,

яка обмежує ураження печінки та запобігає його прогресуванню [21].

**Діагностика**

В обох розглянутих настановах підкреслюється, що МІУП є діагнозом виключення, заснованим на ретельному аналізі даних медикаментозного анамнезу, вивчення функціональної активності печінкових проб до початку прийому ЛЗ, на фоні терапії та після відміни ЛЗ, виключення інших можливих захворювань печінки. Ініціальне обстеження передбачає визначення рівня АсАТ, АлАТ, ЛФ, ЗБ та прямого білірубину, при цьому сироватковий альбумін та міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) є маркерами тяжкості ураження печінки. Клінічно значуще гостре МІУП експерти AASLD визначають як:

- підвищення рівня АсАТ або АлАТ >5×верхня межа норми (ВМН) або ЛФ >2×ВМН при двох послідовних визначеннях протягом щонайменше 24 годин;
- підвищення концентрації ЗБ >2,5 мг/дл із підвищенням рівня АсАТ, АлАТ або ЛФ;
- збільшення МНВ >1,5 з одночасним зростанням рівня АсАТ, АлАТ або ЛФ [19].

При цьому слід враховувати, що природний перебіг захворювань (неалкогольна та алкогольна жирова хвороба печінки, вірусні гепатити тощо) супроводжується підвищенням рівня АлАТ, АсАТ.

Хронічне МІУП діагностують на основі стійкого підвищення показників печінкових проб та наявності рентгенологічних або гістологічних ознак ураження печінки через 6–12 місяців від манифестації МІУП [17].

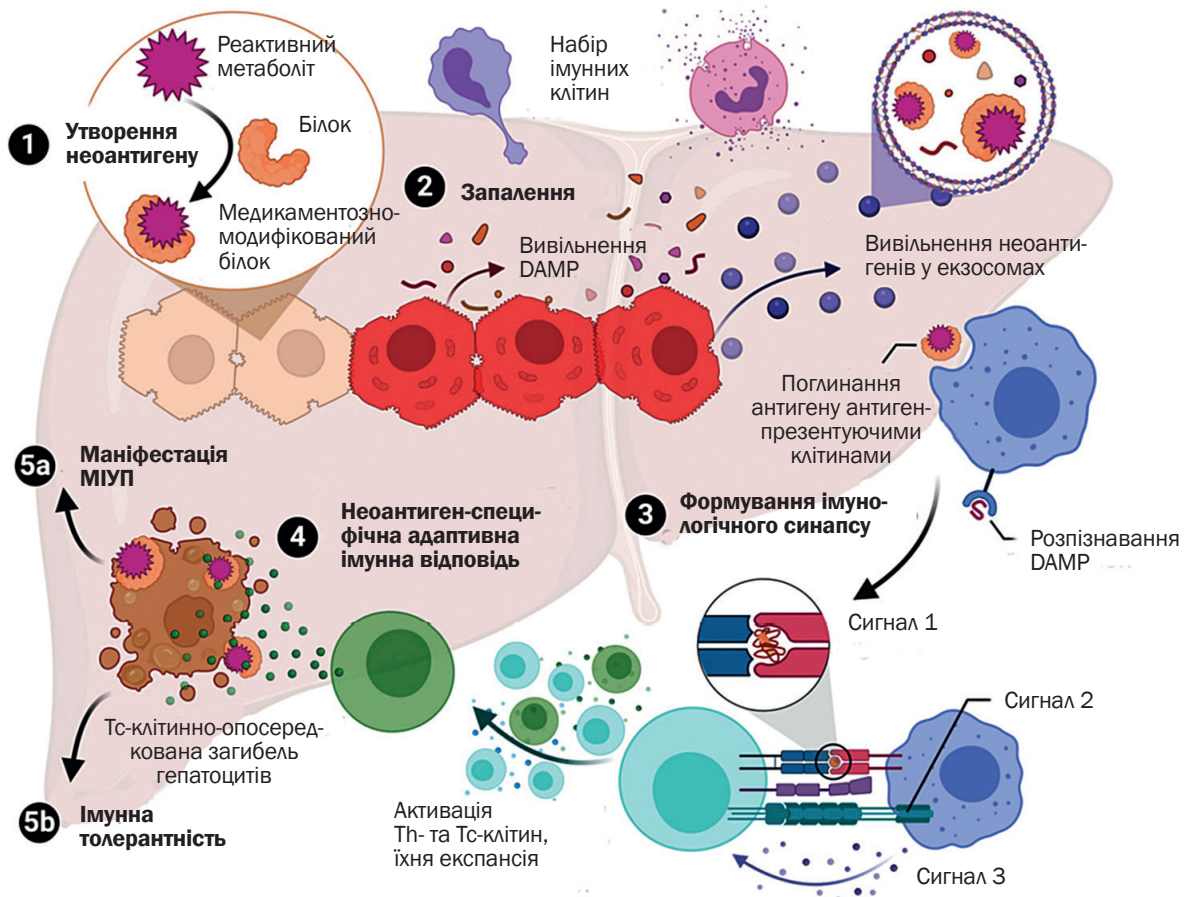


Рис. 5. Запропонований патогенетичний механізм МІУП [21].

**Лабораторне дослідження**

Початкове обстеження сфокусовано на визначенні біохімічних показників та встановленні характеру ураження печінки, проведенні диференціальної діагностики. Як основні стандартні маркери експерти EASL рекомендують використовувати АлАТ, ЛФ, ЗБ (*рівень доказовості С*); АсАТ може використовуватися для діагностики МІУП як «надійна заміна АлАТ у тих випадках, коли визначення АлАТ неможливе», при цьому визначення ГГТП замість ЛФ вважається «менш надійним» [17]. Експерти AASLD рекомендують обов'язково визначати рівень АсАТ, МНВ [19]; визначення інших біохімічних показників (табл. 3) представники EASL вважають доцільним у зв'язку з неспецифічністю багатьох використовуваних показників.

Наступним кроком експерти одностаينو рекомендують визначити тип МІУП, розрахувавши значення R за формулою:

$$R = (\text{АлАТ}/\text{ВМН}_{\text{АлАТ}})/(\text{ЛФ}/\text{ВМН}_{\text{ЛФ}})$$

де: АлАТ — рівень АлАТ пацієнта;  
 ВМН<sub>АлАТ</sub> — верхня межа норми АлАТ;  
 ЛФ — рівень ЛФ пацієнта;  
 ВМН<sub>ЛФ</sub> — верхня межа норми ЛФ [14].

При  $R \geq 5$  констатують гепатоцелюлярний тип МІУП, при  $R = 2-5$  — змішаний, при  $R \leq 2$  — холестатичний.

Визначення типу МІУП дозволяє визначити спектр подальшого диференціального діагнозу: при гепатоцелюлярному та змішаному типі необхідно виключити зараження вірусними гепатитами, ішемічне ураження печінки різного генезу, аутоімунний та алкогольний гепатити, токсичне ураження (гриби, ацетамінофен), синдром Бадда — Кіарі, хворобу Вільсона, дефіцит  $\alpha_1$ -антитрипсину, спадковий

гемохроматоз, жирову хворобу печінки, целиакію, рабдоміоліз, гіпотиреоз/тиреотоксикоз [17]. Холестатичний тип ураження є підставою для виключення холедохолітіазу, первинного біліарного холангіту, біліарних стриктур на фоні первинного склерозуючого холангіту, панкреатобіліарних пухлин, зляжкіних/інфільтруючих пухлин, захворювань кісток [17].

Також визначення ступеня активності цитолітичного та холестатичного синдромів дозволяє класифікувати ступінь тяжкості МІУП (табл. 4).

**Інструментальні дослідження**

МІУП є діагнозом виключення, тому проведення візуалізуючих досліджень, що дозволяють оцінити структуру печінки, стан кровоносних судин та жовчовивідних шляхів, вважається необхідним. Підозра на МІУП є підставою для здійснення щонайменше УЗД ОЧП для виключення локальних змін у печінці та обструкції жовчовивідних шляхів. Вибір додаткових методів досліджень залежить від клінічної ситуації, об'єктивної симптоматики, що супроводжує ураження печінки. У разі гепатоцелюлярного типу ураження разом із втомою, нудотою, абдомінальним дискомфортом, проведення інших інструментальних досліджень може не знадобитися. Якщо у клінічній симптоматичі домінує больовий синдром та/або холестатичний тип ураження, може знадобитися проведення КТ, МР-холангіографії для виключення жовчнокам'яної хвороби та інших нозологічних форм, що супроводжуються холестаазом. Зазвичай типове МІУП не супроводжується структурними змінами печінки, які можуть бути візуалізовані за допомогою інструментальних методів дослідження.

У разі типового МІУП проведення біопсії не показано; здійснення цього дослідження слід передбачити у випадках із передбачуваним МІУП та серологічними ознаками аутоімунного гепатиту (АІГ) (EASL, *рівень доказовості С*) [17]. Інтервенційне втручання для отримання біоптатів печінки можливе у разі

**Таблиця 3.** Перелік стандартних біохімічних аналізів для діагностики МІУП [17]

Показник	Тип МІУП	Специфічність аналізу
АлАТ	Гепатоцелюлярне пошкодження	Специфічний при підвищенні $>3 \times \text{ВМН}$ (низька концентрація у тканинах, відмінних від печінки, скелетній мускулатурі)
АсАТ	Гепатоцелюлярне пошкодження	Не специфічний (міститься у скелетній мускулатурі, серці, ПЗ, крові)
ЗБ	Холестаза, порушення всмоктування, кон'югації або екскреції, біліарна обструкція, гемоліз	Не специфічний (має дві форми: непрямий (некон'югований), прямий (кон'югований))
ЛФ	Холестаза, інфільтративні захворювання, біліарна обструкція	Не специфічний (міститься у кістках, слинних залозах, кишечнику, жовчних шляхах)
ГГТП	Холестаза, біліарна обструкція	Не специфічний (міститься у нирках, печінці, ПЗ, шлунково-кишковому тракті, легенях)
Глутаматдегідрогеназа	Гепатоцелюлярне (мітохондріальне) пошкодження	Специфічний, допомагає диференціювати ушкодження м'язів від ураження печінки
Альбумін	Порушення функції гепатоцитів	Мальнутриція, нефротичний синдром, цироз (будь-якої етіології)
МНВ		Дефіцит вітаміну К, антикоагулянти
Креатинфосфокіназа	Ушкодження м'язів	Дуже важлива для диференціювання ушкодження м'язів від патології печінки

**Таблиця 4.** Класифікація МІУП за ступенем тяжкості [17]

Категорія	Тяжкість	Опис
<b>Американська класифікація</b>		
1	Легкий	Підвищення рівня АЛАТ та/або ЛФ, але ЗБ <2,5 мг/дл та МНВ <1,5
2	Помірний	Підвищення рівня АЛАТ та/або ЛФ, але ЗБ ≥2,5 мг/дл та МНВ ≥1,5
3	Середній	Підвищення рівня АЛАТ, ЛФ, ЗБ та/або МНВ та госпіталізація або тривала госпіталізація з приводу МІУП
4	Тяжкий	Підвищення рівня АЛАТ та/або ЛФ та ЗБ ≥2,5 мг/дл та, як мінімум, один критерій: <ul style="list-style-type: none"> <li>• печінкова недостатність (МНВ &gt;1,5, асцит або енцефалопатія);</li> <li>• МІУП-обумовлена недостатність інших органів</li> </ul>
5	Фатальний	Смерть або трансплантація печінки внаслідок МІУП
<b>Класифікація міжнародної експертної робочої групи МІУП</b>		
1	Легкий	Рівень АЛАТ ≥5 або ЛФ ≥2, або ЗБ <2×VMH
2	Помірний	Рівень АЛАТ ≥5 або ЛФ ≥2 та ЗБ ≥2×VMH, або симптоматичний гепатит
3	Тяжкий	Рівень АЛАТ ≥5 або ЛФ ≥2 та ЗБ ≥2×VMH, або симптоматичний гепатит та 1 з таких критеріїв: <ul style="list-style-type: none"> <li>• МНВ ≥1,5;</li> <li>• асцит та/або енцефалопатія, тривалість захворювання &lt;26 тижнів, відсутність цирозу;</li> <li>• МІУП-обумовлена недостатність інших органів</li> </ul>
4	Фатальний/трансплантація	Смерть або трансплантація печінки через МІУП

прогресування передбачуваного МІУП та/або неефективності відміни ЛЗ, що ймовірно спричинило цитоліз, оскільки гістологічне дослідження печінки може надати інформацію, необхідну для підбору адекватного лікування та прогнозування перебігу хвороби [17]. Представники AASLD передбачають проведення біопсії при персистуванні симптомів, недостатньому поліпшенні стану відповідно до очікуваного, підозрі на АІГ, наявності атипичних ознак [19]. У легких та самокупірувальних випадках проведення біопсії печінки не показано [19].

Гістологічно легкий та/або середньотяжкий перебіг МІУП характеризується наявністю гранульом, еозинофільної інфільтрації [17]. Виявлення у біоптатах вогнищ нейтрофільної інфільтрації, високої активності фібротичного процесу, значної кількості вогнищ некрозу, холангіолярного холестазу, дуктулярної реакції, портальної веностазу, мікровезикулярного стеатозу свідчить про тяжке ураження печінки, необхідність трансплантації та високу ймовірність летального результату [17]. Підсумковий алгоритм дій у разі підозри на МІУП, запропонований експертами EASL, наведено на рис. 6.



**Рис. 6.** Алгоритм дій при підозрі на МІУП (за EASL [17]).

## Фенотипи МІУП

У настановах, що розглядаються, описується кілька різних фенотипів МІУП залежно від типу зміни печінкових ферментів, особливостей ураження печінки та залучення у патологічний процес інших органів та систем (табл. 5).

### Диференціальний діагноз

Характерними особливостями МІУП вважаються його своєрідний перебіг та затримка між початком

прийому препарату та появою ознак ураження печінки. Зазвичай ураження печінки клінічно маніфестує через 1–3 місяці з моменту ініціації медикаментозної терапії, зрідка перші ознаки руйнування гепатоцитів з'являються через 12 місяців після початку прийому ЛЗ [21]. Негайна поява симптомів МІУП, як і їхнє збереження протягом більше 3 тижнів після припинення прийому ЛЗ, не типова для МІУП. Характерною особливістю МІУП є значне скорочення часу від

**Таблиця 5.** Фенотипи МІУП та ЛЗ, що провокують їхнє виникнення [17]

Фенотипи МІУП	Визначення	ЛЗ, що провокують розвиток МІУП
Ідіосинкратичне МІУП	Ураження печінки розвивається несподівано, залежно від фармакологічних властивостей ЛЗ. Гепатоцелюлярний, холестатичний, змішаний типи. Хронічне МІУП: гостра маніфестація, наявність доказів персистуючого ураження печінки протягом >1 року з моменту впливу ЛЗ	<i>Протимікробні:</i> амоксицилін-клавуланат, еритроміцин, інтерферон альфа, пегінтерферон, ізоніазид, кетоконазол, міноциклін, нітрофурантоїн, рифампіцин, ко-тримоксазол, сульфаніламід. <i>Центральна нервова система:</i> карбамазепін, хлорпромазин, галотан, фенітоїн, вальпроат. <i>Серцево-судинна система:</i> аміодарон, гідралазин, метилдопа, статини (аторвастатин, симвастатин). <i>Протипухлинні:</i> бусульфан, флутамід. <i>Ревматологічні:</i> алопуринол, ауранофін, диклофенак, ібупрофен, німесулід, суліндак. <i>Ендокринна система:</i> анаболічні андрогенні стероїди, естрогени/прогестерони, пропілтіоурацил. <i>Інші:</i> дисульфірам, тиклопідин.
DRESS-синдром (реакція на ліки з еозинофілією та системними симптомами)	Медикаментозно-індукована гіперчутливість із залученням багатьох органів із системними проявами	Антиконвульсанти (карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал), міноциклін, алопуринол, абакавір
Медикаментозно-індукований АІГ	Пацієнти з гострим МІУП з серологічними та/або гістологічними маркерами ідіопатичного АІГ	Диклофенак, галотан, індометацин, інфліксимаб, метилдопа, міноциклін, нітрофурантоїн, статини
Вторинний склерозуючий холангіт	Пацієнти з гострим МІУП, гістологічними та/або МР-холангіопанкреатографічними ознаками, подібними до первинного склерозуючого холангіту	Аміодарон, аторвастатин, амоксицилін-клавуланат, габапентин, інфліксимаб, 6-меркаптопурин, севофлуран, венлафаксин
Гранулематозний гепатит	Наявність, за даними біопсії печінки, гранульом (локальних скупчень модифікованих макрофагів), що з'явилися у відповідь на вплив $\geq 1$ препарату	Алопуринол, карбамазепін, метилдопа, фенітоїн, хінідин, сульфонаміди
Гостра жирова печінка	Клінічний синдром швидкого розвитку печінкової недостатності, недостатності інших органів, асоційованої з вираженим мікровезикулярним стеатозом	Аміодарон, диданозин, ставудин, вальпроат
Медикаментозно-індукована жирова хвороба печінки	Неалкогольна жирова хвороба печінки у відповідь на вплив конкретного препарату	Метотрексат, 5-фторурацил, іринотекан, тамоксифен, кортикостероїди, ломітапід
Вузлова регенеративна гіперплазія	Дифузна вузлова гіперплазія печінки з характерними змінами гепатоцитів у центрі та периферії вузла	Азатиоприн, бусульфан, блеоміцин, циклофосфамід, хлорамбуцил, доксорубіцин, оксаліплатин
Дуктопенічний (зникнення жовчних проток) синдром	Хронічний холестаза, асоційований зі зникненням жовчних проток	Азатиоприн, андрогени, амоксицилін-клавуланат, карбамазепін, хлорпромазин, еритроміцин, естрадіол, фенітоїн, тербінафін, ко-тримоксазол
Пухлини печінки	Ознаки гепатоцелюлярної аденоми або карциноми, за даними гістологічного дослідження, КТ або МРТ	Анаболічні андрогенні стероїди та пероральні контрацептиви

прийому препарату до розвитку клінічної картини при повторному прийомі токсичного препарату, що розцінюють як прояв імунної пам'яті [21].

У будь-якому разі виявлення цитолітичного синдрому представники EASL та AASLD рекомендують виключити гострий ВГС- або ВГЕ-асоційований гепатит, а також хронічну інфекцію ВГВ та ВГС, ґрунтуючись на використанні різних лабораторних показників (табл. 6).

**Моделі для оцінки причинно-наслідкового зв'язку**

З метою оцінки причинно-наслідкового зв'язку між отриманим ЛЗ та МІУП, що розвинулося, розроблено кілька діагностичних моделей, з них найбільшу поширеність отримала шкала RUCAM (Roussel-Uclaf Causality Assessment Method). RUCAM передбачає аналіз п'яти категорій для стратифікації гепатоцелюлярного або холестатичного/змішаного пошкодження. Оновлена шкала RUCAM (2016) містить сім категорій питань:

- часовий інтервал між початком захворювання та початком застосування ЛЗ;
- перебіг захворювання після відміни препарату;
- наявність специфічних факторів ризику;
- застосування інших потенційно гепатотоксичних ЛЗ;
- виключення інших причин захворювання печінки;
- відома потенційна гепатотоксичність передбачуваного препарату;
- реакція на повторне застосування передбачуваного препарату [17].

Відповіді на кожне запитання присвоюється індивідуальний бал, підсумкова сума балів може коливатися від -9 до +14 балів. Якщо підсумкова кількість балів ≤0, то взаємозв'язок між прийомом конкретного ЛЗ та розвитком МІУП виключений, при 1–2 балах він малоімовірний, при 3–5 балах — можливий, при 6–8 балах — ймовірний, у разі ≥9 балів — високо ймовірний. Експерти EASL та AASLD одностайно рекомендують користуватися шкалою RUCAM та розраховувати RUCAM-індекс при надходженні пацієнта до стаціонару [17, 19]. При цьому відзначається, що якщо в ураженні печінки підозрюються кілька ЛЗ, то шкалу RUCAM необхідно застосовувати до кожного препарату окремо. Якщо це неможливо (наприклад, при призначенні комбінації протитуберкульозних засобів усі ЛЗ можуть бути причетні до розвитку МІУП), слід звернутися до фахівців-фтизіатрів та врахувати їхню думку про найбільш ймовірну причину МІУП.

**Ведення хворих на МІУП**

У більшості випадків латентний період при МІУП становить 2–24 тижні, хоча для деяких ЛЗ цей період може бути ультракоротким (<7 днів) [19]. Представники EASL, AASLD наполягають на обов'язковій відміні ЛЗ при підозрі на МІУП: «Найважливішим початковим кроком щодо ведення пацієнтів із підозрою на МІУП є припинення застосування відповідного агенту». У низці випадків МІУП одужання відбувається спонтанно, без необхідності призначення підтримуючого або специфічного лікування. Госпіталізація передбачається при гострому тяжкому ураженні

**Таблиця 6.** Диференційний діагноз при підозрі на МІУП (за матеріалами настанов EASL та AASLD) [17, 19]

Нозологічна форма	Рекомендації EASL	Рекомендації AASLD
Гепатит А, В, С, Е	IgM до ВГА Поверхневий антиген ВГВ, антитіла до ядерного антигену ВГВ класу IgM, ДНК ВГВ Сумарні антитіла до ВГС, РНК ВГС Сумарні антитіла до ВГЕ, РНК ВГЕ	IgM до ВГА  HBsAg  РНК ВГС  IgM до ВГЕ
Інфекція ЦМВ, ВПГ, ВЕБ	Сумарні антитіла до ЦМВ Сумарні антитіла до ВПГ Сумарні антитіла до ВЕБ	ПЛР до ЦМВ ПЛР до ВПГ ПЛР до ВЕБ
АІГ	Титри АНА, АГМ, загальний IgM, IgG, IgE, IgA	АНА, АГМ, загальний IgG, біопсія печінки
Алкогольний гепатит	Етанол в анамнезі, ГГТП, MCV (середній корпускулярний об'єм еритроцитів, макроцитоз)	Обтяжливий анамнез АсАТ >2×АлАТ Етилглюкуронід у сечі (метаболіт етанолу)
Неалкогольний стеатогепатит	УЗД або МРТ ОЧП	Анамнез, візуалізуючі дослідження
Хвороба Вільсона	Церулоплазмін	Церулоплазмін, ЛФ/ЗБ <4, АсАТ/АлАТ >2,2
Гемохроматоз	Феритин, насичення трансферину	
α <sub>1</sub> -анти-трипсинова недостатність	α <sub>1</sub> -антитрипсин	
Гіпоксична/ішемічна енцефалопатія	Анамнез: гостра або хронічна застійна серцева недостатність, артеріальна гіпотензія, гіпоксія, оклюзія печінкових вен. УЗД або МРТ ОЧП	
Захворювання жовчовивідних шляхів	УЗД/МРТ ОЧП, ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія	

**Примітки:** ВГА — вірус гепатиту А, ВГВ — вірус гепатиту В, ВГС — вірус гепатиту С, ВГЕ — вірус гепатиту Е, ЦМВ — цитомегаловірус, ВПГ — вірус простого герпесу, ВЕБ — вірус Епштейна — Барр, АНА — антинуклеарні антитіла, АГМ — антитіла до гладкої мускулатури.

печінки; у разі виявлення ознак ГПН (коагулопатія, енцефалопатія) пацієнта рекомендується негайно госпіталізувати до центру трансплантації печінки у зв'язку з низькою ймовірністю (менше 25%) спонтанного відновлення [17, 19].

Експерти EASL виділяють два основні підходи до лікування медикаментозно-індукованої ГПН:

- максимально швидке очищення організму від ЛЗ, спрямоване на припинення токсичного впливу до моменту досягнення агентом печінки;
- введення антитоду для попередження та/або припинення токсичного впливу після досягнення ЛЗ печінки [17].

Сучасні способи корекції ГПН спрямовані на тимчасове заміщення функції печінки, проведення дезінтоксикації як за допомогою медикаментозних засобів, так і за допомогою екстракорпоральної терапії в очікуванні спонтанного або медикаментозно-індукованого відновлення функції гепатоцитів. З метою підтримки детоксикаційної та синтетичної функцій печінки застосовуються екстракорпоральні та біоштучні системи (пристрої, засновані на використанні гепатоцитів людини), для прискорення процесів регенерації використовуються стовбурові клітини, фактори росту [17]. Незважаючи на значні успіхи у застосуванні екстракорпорального лікування ГПН, цей тип лікування не має явних переваг у зниженні смертності від печінкової недостатності. Єдиним високоефективним способом порятунку хворих на ГПН залишається трансплантація печінки: показник виживаності через 12 місяців після трансплантації становить близько 80% [17]. «Трансплантацію печінки слід розглядати як терапію вибору (рівень доказовості B)», — підкреслюється у настановах EASL та AASLD [17, 19].

Фармакологічні засоби широко застосовуються при проведенні специфічної антитодної та підтримуючої терапії. Вибір ефективних та безпечних антитодів невеликий; експерти EASL передбачають застосування N-ацетилцистеїну (N-АЦ) на ранніх стадіях ацетамінофен-індукованої ГПН, оскільки він має гепато- та ренопротекторний ефект, здатний запобігти розвитку та прогресуванню тяжкої енцефалопатії [17]. Останніми роками з'являються доказові дані, що ілюструють ефективність N-АЦ у корекції МІУП, індукованої протитуберкульозними препаратами: його застосування сприяє зменшенню тривалості стаціонарного лікування (відношення шансів (ВШ) 1,73; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,13–2,65), не маючи достовірного впливу на рівень смертності та швидкість нормалізації рівня АлАТ [26]. У систематичному огляді та метааналізі доведено, що застосування N-АЦ при неацетамінофен-індукованій ГПН супроводжується зниженням смертності на 53% порівняно зі стандартним лікуванням (ВШ 0,47; 95% ДІ 0,29–0,75), скороченням середньої тривалості стаціонарного лікування на 6,52 дня (95% ДІ, від –12,91 до –0,13), зниженням частоти виникнення енцефалопатії на 59% (ВШ 0,41; 95% ДІ 0,20–0,83) [35]. Однак ризик розвитку нудоти та блювання (ВШ 3,99; 95% ДІ 1,42–11,19), як і потреба у штучній вентиляції легень (ВШ 3,88; 95% ДІ 1,14–13,29) достовірно зростали у групі

N-АЦ, що, однак, визнано допустимим, а саме застосування N-АЦ є доцільним [35].

Представники EASL рекомендують короткочасне введення коlestираміну для корекції МІУП, спровокованого лефлуномідом та тербінафіном (рівень доказовості C), карнітину — при вальпроат-асоційованому МІУП (рівень доказовості C) [17]. Європейські фахівці вважають ефективність N-АЦ у лікуванні МІУП, спричиненого ЛЗ, відмінним від парацетамолу, не доведеною (рівень доказовості D). Настанова EASL не рекомендує рутинне застосування кортикостероїдів при ідіосинкратичному МІУП (рівень доказовості C) [17], тоді як представники AASLD передбачають проведення кортикостероїдної терапії протягом 1–3 місяців при ідіосинкратичному МІУП, DRESS-синдромі та за наявності гістологічних ознак аутоімунного процесу в біоптатах печінки, наголошуючи при цьому, що оптимальна схема призначення кортикостероїдів (включаючи дози та тривалість прийому) ще не розроблена [19].

Підтримуюча терапія призначається усім пацієнтам з МІУП; вона передбачає застосування протиблювотних засобів, анальгетиків, жарознижувальних препаратів та проведення парентеральної гідратації [17, 19].

#### **Ацетамінофен-індуковане МІУП**

У настановах AASLD та EASL велика увага приділяється ацетамінофен-індукованому МІУП (А-МІУП). Ацетамінофен, з одного боку, є безрецептурним препаратом, що широко застосовується з анальгетичною та гіпотермічною метою, з іншого боку — дозозалежним гепатотоксином, здатним спровокувати гостре периферичне ураження печінки не тільки при прийомі дози, що перевищує 4 г протягом 24 годин, але і терапевтичному дозуванні за умови його комбінації з алкоголем або застосування натщесерце [14].

Одноразове передозування ацетамінофену клінічно маніфестує виникненням нудоти, блювання протягом 12–24 годин, досягаючи максимуму протягом перших 72 годин, після чого еметичний синдром досить швидко минає [17, 19]. До лабораторних особливостей А-МІУП відносять високий цитоліз, низький рівень ЗБ, тяжку коагулопатію та подовження МНВ. Діагноз А-МІУП заснований на даних анамнезу, виявленні високого рівня ацетамінофену в сироватці крові та виключенні інших можливих причин гострого ураження печінки. Перша допомога хворим на А-МІУП полягає у промиванні шлунка та введенні активованого вугілля 1 г/кг маси тіла (максимальна доза — 50 г); цей захід вважається максимально ефективним протягом 4 годин після гострого одноразового передозування препарату [19]. На думку американських експертів, введення N-АЦ протягом перших 12 годин після прийому ацетамінофену є гарантією мінімального ураження печінки. Перорально або внутрішньовенно введений N-АЦ вважається максимально ефективним антитодом, його рекомендується вводити, починаючи з навантажувальної дози з переходом на підтримуючу терапію протягом декількох днів [19]. Дозування та схема введення N-АЦ залежить від способу його введення: стартова доза перорального N-АЦ становить 140 мг/кг, потім — 70 мг/кг кожні 4 години із застосуванням

протиблювотних засобів за необхідності. У разі внутрішньовенного введення N-АЦ навантажувальна доза становить 150 мг/кг протягом 15–60 хвилин, потім 50 мг/кг (12,5 мг/кг/год) протягом подальших 4 годин, потім 100 мг/кг (6,25 мг/кг/год) протягом 16 годин (сумарна доза N-АЦ становить 300 мг/кг протягом 24 годин). При збереженні ознак ураження печінки через добу від початку внутрішньовенного введення N-АЦ рекомендується продовжити введення препарату в дозі 6,25 мг/кг/год, доки значення АЛАТ не знизяться, а рівень МНВ не стане нижчим за 2 [19].

### Прогноз

Після відміни препарату у більшості (80%) пацієнтів функція печінки повністю відновлюється без значних наслідків, але у 10% випадків при тяжкому перебігу гепатоцелюлярного МІУП із жовтяницею ризик летального результату дуже високий. До предикторів несприятливого результату належить високий рівень ЗБ, МНВ та низька сироваткова концентрація альбуміну на момент госпіталізації.

У настанові AASLD відзначається, що доступні та широко використовувані наразі печінкові біомаркери, такі як АсАТ, АЛАТ та ЛФ, недостатньо чутливі та специфічні для раннього виявлення МІУП, вони також не можуть використовуватися для точного прогнозування результату захворювання [19]. До достовірних та високочутливих ранніх маркерів МІУП експерти відносять глутаматдегідрогеназу та мікроРНК-122; передбачається, що розрахунок індексу апоптозу за допомогою визначення співвідношення сироваткової концентрації повноланцюгового цитокератину 18 до рівня цитокератину 18, розщепленого каспазою, може перевершувати чутливість та специфічність АЛАТ у діагностиці МІУП [19]. Також допускається визначення вмісту DAMP, що відіграють велике значення у патогенезі МІУП через активацію імунних клітин, що вивільняють цитокини та хемокіни. Наразі ще немає чіткої визначеності щодо того, який з більшості DAMP слід використовувати у діагностичних цілях, але пильну увагу приділяють визначенню остеопонтину як прогностичного біомаркера [32].

У разі відновлення після перенесеного МІУП рекомендується уникати повторного прийому ЛЗ, що спричинив ураження печінки, «якщо тільки очікувана користь не перевищує ймовірність виникнення тяжкого або загрозливого для життя стану» [17]. Експерти допускають повторний контрольований прийом ЛЗ, що спровокував МІУП, та вважають його виправданим лише за наявності такої загрозливої для життя коморбідної патології, як рак, туберкульоз.

### Клінічний випадок (продовження)

Для пацієнтки Б. розраховано показник R на момент початкового обстеження: його значення було менше 2, тому тип МІУП визначено як холестатичний.

$$R = (112,36 \text{ ОД/л} / 35 \text{ ОД/л}) / (292,73 \text{ ОД/л} / 120 \text{ ОД/л}) = 1,32.$$

З огляду на значення показника R проведено диференціальну діагностику з холестатичними захворюваннями (холедохолітіаз, первинний біліарний холангіт, первинний склерозуючий холангіт,

панкреатобіліарні пухлини, захворювання кісток). При обстеженні у пацієнтки виявлено антимітохондріальні антитіла (АМА-М2 — позитивні), тоді як інші антитіла (до гладкої мускулатури, мікросом печінки та нирок, розчинного ниркового антигену, цитозольного антигену печінки, перехресні антитіла SS-A/Ro-52, антитіла sp100 та gp210) не виявлено; рівень С-реактивного білка продовжував відповідати нормативним значенням. Однак відсутність свербіжу, слідів розчісування шкірних покривів дозволило виключити клінічно маніфестний первинний біліарний холангіт. Розрахунок коефіцієнта де Рітца (АсАТ/АЛАТ = 112,80 ОД/л/112,36 ОД/л = 1,00) дозволив виключити прихований алкоголізм, при якому цей показник перевищував 2,0.

Незважаючи на те, що індекс RUCAM створено для визначення можливого причинного зв'язку між прийомом ЛЗ та розвитком гострого МІУП, а у цьому випадку мало місце хронічне МІУП, ми розраховували RUCAM за допомогою online-калькулятора [33]. Значення RUCAM становило 4 бали, тобто Пенталгін (з домінуючими діючими речовинами ацетамінофен 300 мг, метамізол 300 мг) є препаратом, потенційно здатним спровокувати МІУП у пацієнтки Б.

У ході контрольованого обстеження у січні 2023 р. пацієнтка відзначила збільшення маси тіла на 2 кг, зникнення пастозності гомілок та стоп, але явища анемії зберігалися (еритроцити —  $2,1 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобін — 63 г/л, гематокрит — 19,3%, анізоцитоз) на фоні зниження рівня ШОЕ (39 мм/год), нормального вмісту лейкоцитів, незмінної лейкоцитарної формули, трансферину (218,22 мг/дл), підвищення сироваткової концентрації феритину (242,15 нг/мл при нормі 12–135 нг/мл). Замісна ферментна терапія мала необхідний ефект — показники копрограми нормалізувалися, неперетравлені м'язові волокна, жири, зерна крохмалю не визначалися. На фоні призначеної терапії відмічено зниження інтенсивності цитолітичного (АЛАТ — 93,69 ОД/л, АсАТ — 68,24 ОД/л) та холестатичного (ГГТП — 2607,48 ОД/л) синдромів із незначним зниженням концентрації креатиніну (202,76 мкмоль/л), сечовини (13,02 мкмоль/л), гіперурикемії (569,47 мкмоль/л при нормі 154,7–357,0 мкмоль/л). МНВ — 0,47 (0,85–1,2). Зберігалася гіперамілаземія (150,3 ОД/л), підвищення рівня панкреатичної ізоамілази (58,6 ОД/л) при незмінному рівні ліпази (45,0 ОД/л), зниження рівня фекальної еластази (118,4 мкг/г при нормі >200 мкг/г). Відзначено невелику позитивну динаміку в рівні загального білка — 64 г/л (65–85 г/л), альбуміну — 34 г/л (35–52 г/л).

У ході ехокардіографічного дослідження відзначено збереження розмірів порожнин серця, відсутність гіпертрофії та зон локальної гіпокінезії лівого шлуночка, достатню фракцію викиду (68%) та незмінну діастолічну функцію лівого шлуночка. Виявлено ущільнення стулок аортального, мітрального клапанів, стінок аорти, кальциноз стулок аортального клапана, стінок аорти, аортального фіброзного кільця. Зафіксована аортальна регургітація 0–1-го ступеня, мітральна регургітація 2-го ступеня, трикуспідальна регургітація 2-го ступеня, незначна регургітація на стулках клапана легеневої артерії (варіант норми), а також синдром

малих аномалій розвитку серця (додаткові хорди лівого шлуночка діаметром 1,8 мм з незначним гемодинамічним скиданням зліва направо, пролапс обох стулок мітрального клапана 1-го ступеня).

Проведено КТ ОЧП, у ході дослідження констатовано збільшення печінки у розмірах (вертикальний розмір — 218 мм, максимальні розміри — 155×91 мм), щільність речовини +50...+60 НУ, контури чіткі, рівні, структура неоднорідна за рахунок наявності у S2, S5, S8 субкапсулярних кіст діаметром 4–9 мм. Внутрішньопечінкові жовчні протоки не розширені, жовчний міхур звичайних розмірів, стінки товщиною до 2 мм, рентгеноконтрастні конкременти не визначаються. ПЗ звичайних розмірів, контури чіткі, рівні, структура однорідна, діаметр інтрапанкреатичної частини холедоха становив 5 мм, вірсунгіанова протока не розширена, парапанкреатична клітковина без видимої патології. Селезінка не збільшена, структура однорідна, контури чіткі, рівні. Лімфатичні вузли у воротах печінки, парааортально не збільшені, парагастрально фіксувалися поодинокі лімфовузли розміром 9–10 мм. Вільна рідина у черевній порожнині, а також об'ємні утворення шлунка, товстої кишки не виявлені, візуалізовані множинні округлі випирання стінок низхідної та сигмоподібної кишки діаметром до 7–12 мм, суміжна жирова клітковина інтактна. Сформульовано висновок на користь гепатомегалії, стеатозу печінки та ПЗ, кіст печінки, дивертикульозу товстої кишки.

Пошук причини виражених головних болів не призвів до виявлення аневризми, об'ємних утворень кіркових та підкіркових структур, постінсультних або посттравматичних змін, ознак запального процесу, але дозволив виявити гемодинамічно незначні атеросклеротичні бляшки судин шиї, дрібні вогнища демієлінізації, поодинокі невеликі кістозні зміни у головному мозку.

Здійснено дуплексне сканування судин голови та шиї, у ході якого візуалізовано дистальний відділ плечоголового стовбура, проксимальні відділи підключичних артерій, загальні, зовнішні та внутрішні сонні артерії в екстракраніальних відділах, хребетні артерії, відзначено їхню прохідність. Комплекс інтима-медіа брахіоцефальних артерій не потовщений, його розмір в ділянці біфуркацій плечоголового стовбура та сонних загальних артерій становив 1,2–1,5 мм. В ділянці гирла правої підключичної артерії візуалізовано гетерогенну напівконцентричну атеросклеротичну бляшку з нерівною поверхнею, що стенозує просвіт судини на 40% (за методом ECST), що було гемодинамічно незначним. Інша гетерогенна напівконцентрична атеросклеротична бляшка з рівною поверхнею локалізувалася в ділянці біфуркації правої загальної сонної артерії та поширювалася на проксимальний відділ внутрішньої сонної артерії, стенозувавши просвіт судини на 20%.

Наводимо повний опис МРТ головного мозку. На серії МР-томограм, зважених за T1-33 та T2-33 у трьох проекціях, візуалізовані суб- та супратенторіальні структури. Бічні шлуночки мозку асиметричні, не розширені, розміри передніх рогів на рівні отворів Монро праворуч — 0,6 см, зліва — 0,8 см,

шлуночок — 0,6 см, IV шлуночок не змінений, базальні цистерни помірно розширені. Патологічних змін у хіазмальній ділянці не виявлено, тканина гіпофіза мала звичайний сигнал. Субарахноїдальні конвексимальні простори та борозни розширені у лобових, тім'яних областях, сильвієвих щілинах з помірно вираженими атрофічними змінами речовини головного мозку. Розширені периваскулярні лікворні простори по ходу перфоруєчих судин в ділянці базальних структур. Серединні структури не зміщені, мигдалики мозочка мали звичне розташування. Визначалося поглиблення борозен черв'яка та півкуль мозочка. У білій речовині лобових часток, субкортикально та перивентрикулярно виявлено численні дрібні вогнища демієлінізації, з чітким нерівним контуром, без ознак перифокального набряку, розміром 0,2–0,5 см у діаметрі (ймовірно, дистрофічного характеру). Візуалізовані поодинокі лакунарні кісти до 0,4 см у діаметрі перивентрикулярної локалізації. Ознак рестриктивної дифузії, характерних для гострої фази порушення мозкового кровообігу, не виявлено. Пневматизація додаткових пазух носу не порушена. Описана картина трактована лікарем рентгенологом як МР-картина вогнищевих змін речовини головного мозку дистрофічного (дисциркуляторного) характеру, ознак кортикальної атрофії речовини головного мозку.

#### **Консультації суміжних фахівців**

Пацієнтка пройшла консультацію у нефролога, діагностовано хронічну хворобу нирок, 4-та стадія (швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕПІ — 16 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>): хронічний інтерстиціальний нефрит медикаментозного генезу. Еритропоетиндефіцитна анемія. Призначено Рекормон по 2000 ОД підшкірно через день, на курс 6–9 ін'єкцій, Леспенефрон по 1 капсулі 3 рази на добу після прийому їжі, Аденурік 80 мг на добу, для проведення кишкового діалізу рекомендовано Атоксіл по 1 пакетику 3 рази на добу за 15–20 хвилин до прийому їжі одночасно з Лактувітом по 30 мл 2 рази на добу після прийому їжі, Хофітол по 2 г 3 рази на добу.

Пройшла обстеження у онколога, професора В. Г. Бондар: дані, що підтверджують наявність раку, не виявлені.

Пацієнтка пройшла консультацію у невропатолога: у неврологічному статусі відхилень не виявлено, відмічено виражену напругу довгих м'язів у шийному відділі хребта, обмеження рухів у шийному відділі хребта в усі боки. Діагностовано головний біль напруги, атеросклероз церебральних судин. Призначено Ксефокам 8 мг, Нольпазу 20 мг, Тизалуд 4 мг, Мелітор 25 мг.

Також пройшла консультацію у кардіолога, діагностовано ішемічну хворобу серця: атеросклеротичний кардіосклероз, серцева недостатність 0-1.

На підставі скарг, аналізу даних анамнезу, результатів об'єктивного обстеження та лабораторно-інструментальних досліджень сформульовано клінічний діагноз.

**Основний.** Хронічне МІУП, прямий (ацетамінофен-індукований) фенотип, холестатичний тип, помірна біохімічна активність. Медикаментозно-індукований первинний біліарний холангіт, субклінічний

перебіг (наявність АМА-М2) на фоні печінкового стеатозу. Прості кісти печінки S2, S5, S8 невеликих розмірів. Неалкогольна жирова хвороба ПЗ змішаного генезу (вікова інволюція ПЗ та ацетамінофен-індукована), помірна зовнішньосекреторна недостатність ПЗ. Дивертикульоз товстої кишки без явищ дивертикуліту. Хронічний неатрофічний *Helicobacter pylori*-асоційований активний гастрит, стадія за системою OLGA – 0, за системою OLGIM – 0.

**Супутній.** Хронічна хвороба нирок, 4-та стадія (швидкість клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ – 16 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>): хронічний інтерстиціальний нефрит медикаментозного генезу. Анемія хронічного захворювання.

Головний біль напруги, атеросклероз церебральних судин.

Ішемічна хвороба серця: атеросклеротичний кардіосклероз. Серцева недостатність 0–1.

Незважаючи на підвищення активності у крові  $\alpha$ -амілази та панкреатичної ізоамілази, ми не вважали за можливе формулювати діагноз хронічного панкреатиту у зв'язку з відсутністю його клінічних проявів, відсутністю ознак запалення ПЗ при візуалізації. Ймовірно підвищення показників амілази пояснюється наявністю хронічної ниркової недостатності, уповільненням виведення ферментів з організму [11].

Незважаючи на чітку рекомендацію відмовитися від застосування Пенталгіну, пацієнтка продовжувала його прийом для купірування головного болю, але вже у нижчій дозі та рідше, вважаючи, що препарат, рекомендований невропатологом, не зможе так ефективно впоратися з болем. Пацієнтці ретельно пояснили ймовірні особливості появи головного болю внаслідок своєрідного «хибного кола»: головний біль викликає бажання прийняти ЛЗ, яке провокує розвиток МІУП, інтерстиціального нефриту та, ймовірно, також ураження ПЗ, на фоні чого знижується дезінтоксикаційна активність печінки та нирок, розвиваються ознаки мінімальної печінкової недостатності та значного уремічного синдрому, що провокує виникнення та посилює головний біль. Згідно з основними принципами лікування МІУП (табл. 7), пацієнтці знову настійно рекомендовано відмовитися від прийому ацетамінофену та метамізолу, а також суворо дотримуватися рекомендацій лікаря.

Враховуючи наше бажання досягти більш вираженого зниження активності цитолітичного та холестатичного синдромів, особливо ГТГП, пацієнтці додатково призначили Біцикллол, синтетичний препарат, який широко застосовується у Китаї для лікування хронічного ВГВ та ВГС, також неалкогольного стеатогепатиту та токсичних уражень печінки. Біцикллолу властива гепатопротекторна дія за рахунок вираженого антиоксидантного ефекту, здатності регулювати секрецію цитокінів та експресію СУР 450, інгібувати апоптоз та опосередковувати клітинну аутофагію [45]. Біцикллол має протівірусну дію щодо ВГВ, ВГС, має антиапоптотичну, протизапальну, імунорегуляторну, антифібротичну та протипухлинну дію [46]. Біцикллол є основним субстратом СУР 3А/2Е1 та не має значних взаємодій лікарських засобів. Доведено, що профілактичний прийом Біцикллолу (75 мг на добу)

Таблиця 7. Основні принципи лікування МІУП [23]

Принцип	Характеристика	
1. Ідентифікація та відміна	Визначити ЛЗ, що ймовірно спровокувало МІУП, та відмінити його до незворотного ураження печінки	
2. Моніторинг та контроль стану	Проводити моніторинг біохімічного стану печінки, оцінювати ризик та переваги застосування сумнівних ЛЗ для контролю основної патології	
3. Належні ЛЗ (залежно від типу МІУП)	Гепатоцелюлярний	Пріоритет гепатопротекторів (N-АЦ, ізогліцирризинат магнію, фосфатидилхолін)
	Холестатичний	Урсодезоксихолева кислота, SАМе Імуносупресанти (глюкокортикоїди)
	Специфічний	Спеціальні препарати (L-карнітин, антикоагулянти)
4. Трансплантація печінки	Підтримуюча терапія та трансплантація печінки при ГПН, підгострій печінковій недостатності	

може значно знизити частоту виникнення та ступінь хіміо-індукованого ураження печінки у хворих на рак [24]. Результати іншого багатоцентрового рандомізованого контрольованого дослідження свідчать, що 4-тижневе застосування Біцикллолу (25 мг 3 рази на добу) при МІУП, спричиненому статинами, сприяє достовірній нормалізації рівня АлаТ порівняно з поліенфосфатидилхолоїном (відповідно 74,68% та 46,15% випадків;  $p < 0,05$ ) з порівнянною частотою виникнення побічних ефектів [27].

Ефективність Біцикллолу у лікуванні гострого МІУП оцінювали в рамках багатоцентрового рандомізованого контрольованого дослідження [36]. Пацієнтів із гострим МІУП ( $n=241$ ) рандомізували у співвідношенні 1:1:1 у групи низьких доз Біцикллолу (25 мг 3 рази на добу;  $n=81$ ), високих доз Біцикллолу (50 мг 3 рази на добу;  $n=82$ ) або поліенфосфатидилхолоїну (контроль;  $n=78$ ). Як первинну кінцеву точку аналізували динаміку зміни сироваткової концентрації АлаТ протягом 4 тижнів. Прийом низьких доз Біцикллолу сприяв середньому зниженню рівня АлаТ на  $249,2 \pm 151,1$  ОД/л, високих доз – на  $273,6 \pm 203,1$  ОД/л, контрольного препарату –  $180,8 \pm 218,2$  ОД/л (в усіх випадках  $p < 0,001$  порівняно з контролем) [36]. Рівні АлаТ на тижнях 1, 2, 4, 6 та 8 лікування були достовірно нижчими у групі Біцикллолу порівняно з контролем. Середній час до нормалізації рівня АлаТ у пацієнтів, які отримували низькі, високі дози Біцикллолу та контрольний препарат, становили відповідно 29, 16 та 43 дні. Частота розвитку небажаних явищ була порівнянною в усіх групах. Біцикллол (25 та 50 мг 3 рази на добу) визнано ефективним та безпечним засобом для лікування МІУП, при цьому найбільш ефективними виявились високі дози препарату (50 мг 3 рази на добу) [36].

## ГЕПТРАЛ® – РЕЗУЛЬТАТ, ЯКИЙ МОЖНА ПОБАЧИТИ ТА ВІДЧУТИ ВЖЕ НА 7-Й ДЕНЬ ТЕРАПІЇ!<sup>1,2</sup>



### Доведено швидко та надовго\* знижує рівень печінкових проб та усуває відчуття гепатогенної втоми при ВПХ\*\*

**Відновлює структуру та функцію печінки<sup>3-6</sup>**

**Сповільнює прогресування хронічного гепатиту<sup>\*\*\*7</sup>**

**Ефект може зберігатися до 3-х місяців після прийому<sup>5</sup>**

#### КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ГЕПТРАЛ® (HEPTRAL®)

Регістраційні посвідчення МОЗ України: № UA/6993/01/02 дійсне безстроково; № UA/6993/02/02 дійсне безстроково. **Склад:** 1 таблетка або 1 флакон з порошком ліофілізованим містить 949 мг адеметионіну 1,4-бутандисульфату, що відповідає 500 мг катіону адеметионіну.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їх похідні. Код АТХ A16A A02. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій.

**Показання.** Внутрішньопечінковий холестаза у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаза у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метаболічний цикл та/або спричиняють гемоцистінурию та/або гіпероксидемію (наприклад недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B12). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Повідомлялося про розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, який застосовував адеметионін на тлі прийому кломіпраміну. Слід з обережністю застосовувати адеметионін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗС), трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан. **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з циротичною або циротичною стадією гіперамонемії, які застосовують таблетки адеметионіну. Оскільки недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити змінення концентрації адеметионіну, пацієнт з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як веганство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B12 та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметионіну. Препарат не призначений для лікування депресивних розладів, але може застосовуватися для лікування внутрішньопечінкового холестазу у пацієнтів з депресивними розладами. Тому необхідно враховувати наведені нижче застереження, щодо пацієнтів, які отримують терапію антидепресантами. Адеметионін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметионіном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування антидепресантами з метою належного виявлення та лікування симптомів депресії. Пацієнти, в анамнезі у яких є суїцидальна поведінка або думки, або які проявляють значний ступінь суїцидальних намірів, мають підвищений ризик намірів або спроб суїциду, тому вони повинні перебувати під ретельним наглядом під час лікування. Адеметионін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметионін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати неімунологічні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові. Ниркова недостатність. Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адеметионіну пацієнтам з нирковою недостатністю. Таким пацієнтам адеметионін слід застосовувати з обережністю. Печінкова недостатність. Фармакокінетичні характеристики не відрізняються у здорових добровольців та пацієнтів із хронічним захворюванням печінки. Пацієнти літнього віку. Не виявлено відмінностей у реакціях на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. Застосування у період вагітності або годування груддю. В ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметионіном у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметионін слід застосовувати лише у перших двох триместрах вагітності, а у період годування груддю можна застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинати з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток, або одразу з застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. Початкова терапія. Перорально (всередину) рекомендується дозу становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Значна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу епурованим розчином двох тижнів. Значна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг. Підтримуюча терапія. Застосовувати перорально (всередину) 800-1600 мг/добу. Індивідуальна початкова і підтримуюча доза повинна визначатися лікарем в залежності від маси тіла і тяжкості захворювання, а також з урахуванням наявних в об'єкті дозувань препарату. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Таблетки покриті спеціальною оболонкою, яка розчиняється тільки в кишечнику, завдяки чому адеметионін вивільняється у дванадцятипалій кишці. Для кращого всмоктування і повного терапевтичного ефекту, таблетки слід застосовувати між прийомами їжі. Таблетку Geptral® слід виймати з блистера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім як від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої оболонки), рекомендуємо утримувати від їх застосування. Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізованого порошку розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідно дозу адеметионіну потрібно ділити розвезти у 250 мл фізіологічного розчину або 5% розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно упродовж 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адеметионін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утримувати від його застосування. Діти. Безпечна та ефективність застосування адеметионіну дітям не встановлено. **Побічні реакції.** Найчастіше під час лікування адеметионіном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. Часто спостерігалися біль у животі, астенія, тривожність, безсоння, свербіж. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Geptral®. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 26.01.2021 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 24.02.2021.

\* Під «швидко та надовго» мається на увазі із 7-го дня терапії зниження біохімічних печінкових показників і гепатогенної втоми у пацієнтів з ВПХ I ХЗП, та збереження пост-ефекту на 2-3 місяці згідно даних клінічних досліджень. \*\* Гепатогенна втома як один із симптомів ВПХ у пацієнтів з ХЗП. \*\*\* у пацієнтів з хронічним захворюванням печінки з ВПХ. ВПХ – внутрішньопечінковий холестаза, ХЗП – хронічне запалення печінки.

**Література.** 1. Frezza M., Surrenti C., Manzillo G. et al. Oral S-Adenosylmethionine in symptomatic treatment of cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. Gastroenterology J Gastroenterol. 1990;99(1):211-5. DOI: 10.1016/0016-5085(90)91250-a. 2. Александрова Т. М., Бабак О. Я. ЕФЕКТИВНІСТЬ АДЕМЕТИОНІНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ/Український журнал медицини, біології та спорту – 2020 – Том 5, № 6 (28). 3. Noureddin, Mazen, Suntime Sander-Struckmeier, and José M. Mato. "Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review." World Journal of Hepatology 12.2 (2020): 46. 4. Frezza et al. Oral S-Adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. Gastroenterology J Gastroenterol 1990; 99:211-215. 5. Подимова С.Д., Адеметионін: фармакологічні ефекти та клінічне застосування препарату. РМБ. №13 від 15.06.2010. 6. "Рокова чепелка" и адеметионин / Н. Б. Губергитц, П. Г. Фоменко, О. А. Голубова, Г. М. Лукашевич, Н. В. Белыева, А. Н. Агибалов // Современная гастроэнтерология. - 2014. - № 4. - С. 106-120. 7. Fiorelli G et al. S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. Current Therapeutic Research 1999; 60(6): 335-348. 8. Александрова Т. М., Бабак О. Я. ЕФЕКТИВНІСТЬ АДЕМЕТИОНІНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ/Український журнал медицини, біології та спорту – 2020 – Том 5, № 6 (28). 9. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Geptral®, у пацієнтів із ВПХ, у яких гепатогенна втома, депресія та інші є симптомами ВПХ. За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ «Абботт Україна»: 01010, м. Київ, вул. Князя Острозьких, 32/2, 7 поверх, тел.: +38 044 498-60-80. Інформація призначена для медичних фармацевтичних працівників, для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Аналіз національної китайської бази даних також підтвердив доцільність застосування Біциклолу при МІУП, враховуючи його здатність достовірно нормалізувати рівень АлАТ [43]. «Біциклол може бути потенційним кандидатом для лікування різних захворювань печінки, зокрема гострого ураження печінки, фульмінантного гепатиту, неалкогольної жирової хвороби печінки, фіброзу печінки, гепатоцелюлярної карциноми», — стверджують китайські гепатологи [47]. Наразі Біциклол рекомендований Китайським гепатологічним товариством при легкому, середньотяжкому та тяжкому перебігу гепатоцелюлярного та змішаного МІУП [46].

На фоні комбінованої терапії Гептрал<sup>®</sup>, Біциклол зміг мінімізувати вираженість цитолітичного та холестатичного синдромів: нормалізувались значення АлАТ, АсАТ, знизилась значення ГГТП — до 896,3 ОД/л, ЛФ — до 138,23 ОД/л, однак їхній рівень продовжує перевищувати нормативні значення. У зв'язку з цим, а також наявністю антитіл АМА-М2

розглядається питання доцільності застосування кортикостероїдів (будесоніду). Можливість призначення преднізолону ми не розглядаємо у зв'язку з наявністю даних про неефективність у лікуванні МІУП навіть у разі застосування високих доз [42]. Доза препарату Креон<sup>®</sup> була адекватною та сприяла корекції показників загального білка крові, протеїнограми, зникненню стеатореї, збільшенню маси тіла пацієнтки на 2 кг. Наразі триває спостереження за пацієнткою, вирішується питання щодо проведення гемодіалізу.

*Безліч ліків — донька невігластва.*  
Невідомий автор

\* Показанням до застосування Гептрал<sup>®</sup> є внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки. Призначення Гептрал<sup>®</sup> пацієнтці з МІУП було рішенням одного з авторів статті.

\*\* В даному дослідженні використовується інша назва оригінального препарату адеметионіну — AdoMet.

#### Література:

1. Бабак О. Я., Колесникова Е. В. Патогенетические механизмы неалкогольной жировой болезни печени: фокус на клиническое применение адеметионина. Сучасна гастроентерологія. 2011. № 3. С. 14–21.
2. Буеверов А. О. Адеметионин: биологические функции и терапевтические эффекты. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2001. № 3. С. 16–20.
3. Горьков В. А., Олейчик И. В., Раюшкин В. А., Чурилин Ю. Ю. Феномен гептрала — лечение депрессий, абстинентного синдрома, холестаза, артралгии. Взгляд фармаколога. Психиатрия и психофармакотерапия. 2000. № 6. С. 2–6.
4. Гофман А. Г., Крылов Е. Н., Носатовский И. А. Гептрал в лечении аффективных расстройств у больных алкогольной зависимостью. Вопр. наркологии. 2002. № 5. С. 36–42.
5. Смуглевич А. Б., Дубницкая Э. Б., Иванов С. В. Опыт и перспективы применения Гептрала при терапии депрессий. Психиатрия и психофармакотерапия. 2002. № 3. С. 128–132.
6. Снеговой А. В., Манзюк Л. В. Эффективность Гептрала в лечении печеночной токсичности, обусловленной цитостатической химиотерапией. Фарматека. 2010. № 6. С. 56–61.
7. Ткач С. М. Современные подходы к назначению антидепрессантов в гастроэнтерологической практике. Здоров'я України. 2009. № 3. С. 32–34.
8. Ashkenazi I., Lurie Y., Kenig A. Characterization of patients diagnosed with drug-induced liver injury. *Arch. Clin. Gastroenterol.* 2021. Vol. 7, No 2. P. 36–40.
9. Assis M. H., Alves B. C., Luft V. C., Dall'alba V. Liver injury induced by herbal and dietary supplements: a pooled analysis of case reports. *Arq. Gastroenterol.* 2022. Vol. 59, No 4. P. 522–530.
10. Baldessarini R. J. Neuropharmacology of S-adenosyl-L-methionine. *Am J. Med.* 1987. Vol. 83. No 5A. P. 95–103.
11. Beger H. G., Buchler M., Kozarek R. (editors). The pancreas: An integrated textbook of basic science, medicine and surgery. Oxford : Willey Blackwell, 2018. 1173 p.
12. Bray G. P., Tredger J. M., Williams R. S-adenosylmethionine protects against acetaminophen hepatotoxicity in two mouse models. *Hepatology.* 1992. Vol. 15. No 2. P. 97–301.
13. Caballero F, Fernández A, Matías N. et al. Specific contribution of methionine and choline in nutritional non-alcoholic steatohepatitis: impact on mitochondrial S-adenosyl-L-methionine and glutathione. *J. Biol. Chem.* 2010. Vol. 285. No 24. P. 18528–36.
14. Cai X., Cai H., Wang J. et al. Molecular pathogenesis of acetaminophen-induced liver injury and its treatment options. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2022. Vol. 23, No 4. P. 265–285.
15. Cutrín C., Meniño M. J., Otero X. et al. Effect of nifedipine and S-adenosylmethionine in the liver of rats treated with CCl4 and ethanol for one month. *Life Sci.* 1992. Vol. 51. No 10. P. PL113–118.
16. Dey A., Caro A. A., Cederbaum A. I. S-adenosyl methionine protects ob/ob mice from CYP2E1-mediated liver injury. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2007. Vol. 293. No 1. P. G91–103.
17. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J. Hepatol.* 2019. Vol. 70, No 6. P. 1222–1261.
18. Finkelstein J. D. Metabolic regulatory properties of S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2007. Vol. 45. No 12. P. 1694–1699.
19. Fontana R. J., Liou I., Reuben A. et al. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. *Hepatology.* 2023. Vol. 77. No 3. P. 1036–1065.

20. Hamilton L. A., Collins-Yoder A., Collins R. E. Drug-induced liver injury. *AACN Advanced Critical Care*. 2016. Vol. 27. P. 430–440.
21. Jee A., Sernoskie S. C., Uetrecht J. Idiosyncratic drug-induced liver injury: mechanistic and clinical challenges. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. No 6. P. 2954.
22. Kilanczyk E., Banales J. M., Wunsch E. et al. S-adenosyl-L-methionine (SAME) halts the autoimmune response in patients with primary biliary cholangitis (PBC) via antioxidant and S-glutathionylation processes in cholangiocytes. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020. Vol. 1866. No 11. P. 165895.
23. Li M., Luo Q., Tao Y. et al. Pharmacotherapies for drug-induced liver injury: A current literature review. *Front. Pharmacol.* 2022. No 12. P. 806249.
24. Li X., Zhou J., Chen S. et al. Role of bicyclol in preventing chemotherapeutic agent-induced liver injury in patients over 60 years of age with cancer. *J. Int. Med. Res.* 2014. Vol. 42. No 4. P. 906–914.
25. Mato J. M., Cámara J., Fernández de Paz J. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J. Hepatol.* 1999. Vol. 30. No 6. P. 1081–1089.
26. Moosa M. S., Maartens G., Gunter H. et al. A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine in the management of anti-tuberculosis drug-induced liver injury. *Clin. Infect. Dis.* 2021. Vol. 73, No 9. P. e3377–e3383.
27. Naiqiong W., Liansheng W., Zhanying H. et al. A multicenter and randomized controlled trial of bicyclol in the treatment of statin-induced liver injury. *Med. Sci. Monit.* 2017. Vol. 23. P. 5760–5766.
28. Nieto N., Cederbaum A. I. S-adenosylmethionine blocks collagen I production by preventing transforming growth factor-beta induction of the COL1A2 promoter. *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. No 35. P. 30963–30974.
29. Nouredin M., Sander-Struckmeier S., Mato J. M. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: a systematic review. *World J. Hepatol.* 2020. Vol. 12, No. 2. P. 46–63.
30. Pancheri P., Scapicchio P., Chiaie R. D. A double-blind, randomized parallel-group, efficacy and safety study of intramuscular S-adenosyl-L-methionine 1,4-butane-disulphonate (SAME) versus imipramine in patients with major depressive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2002. Vol. 5. No 4. P. 287–294.
31. Perlamutrov Y., Bakulev A., Korsunskaya I. et al. Analytical method development and validation for simultaneous determination of zaltoprofen and paracetamol in their combined solid dosage form by RP-HPLC method. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2014. Vol. 5, No 12. P. 5163–5169.
32. Roth S. E., Avigan M. I., Bourdet D. et al. Next-generation of DILI biomarkers: prioritization for biomarkers for qualification and best practices for biospecimen collection in drug development. *Clin. Pharm. Ther.* 2020. Vol. 107, No 2. P. 333–345.
33. RUCAM on line calculator. <https://clincasequest.hospital/rucam-scale/>
34. Shen T., Liu Y., Shang J. et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China. *Gastroenterology*. 2019. Vol. 156. P. 2230–2241.
35. Shrestha D. B., Budhathoki P., Sedhai Y. R. et al. N-acetyl cysteine versus standard of care for non-acetaminophen induced acute liver injury: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Hepatol.* 2021. Vol. 24. P. 100340.
36. Tang J., Gu J., Chu N. et al. Efficacy and safety of bicyclol for treating patients with idiosyncratic acute drug-induced liver injury: a multicenter, randomized, phase II trial. *Liver Int.* 2022. Vol. 42, No 8. P. 1803–1813.
37. Veal N., Hsieh C. L., Xiong S. et al. Inhibition of lipopolysaccharide-stimulated TNF-alpha promoter activity by S-adenosylmethionine and 5'-methylthioadenosine. *Am. J. Physiol Gastrointest. Liver Physiol.* 2004. Vol. 287. No 2. P. G352–62.
38. Vincenzi B., Santini D., Frezza A. M. et al. The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen. *Expert Opin. Drug Saf.* 2011. Vol. 10. No 3. P. 345–349.
39. Vincenzi B., Daniele S., Frezza A. et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen. *Support Care Cancer*. 2012. Vol. 20, No 1. P. 135–139.
40. Vincenzi B., Russo A., Terenzio A. et al. The use of SAME in chemotherapy-induced liver injury. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2018. Vol. 130. P. 70–77.
41. Vuppalanchi R., Ghabril M. Review article: clinical assessment of suspected drug-induced liver injury and its management. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2022. Vol. 56, No 11–12. P. 1516–1531.
42. Wan Y.-M., Wu J.-F., Li Y. et al. Prednisone is not beneficial for the treatment of severe drug-induced liver injury: An observational study (STROBE compliant). *Medicine (Baltimore)*. 2019. Vol. 98, No 26. P. e15886.
43. Wang Y., Lai R., Zong P. et al. Bicyclol for the treatment of drug-induced liver injury: a propensity score matching analysis using a nationwide inpatient database. *J. Int. Med. Res.* 2021. Vol. 49, No 4. P. 3000605211005945.
44. Xu H.M., Chen Y., Xu J., Zhou Q. Drug-induced liver injury in hospitalized patients with notably elevated alanine aminotransferase. *World J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 18, No 41. P. 5972–5978.
45. Yao J., Wu J., Jia S. et al. Effects of bicyclol on hepatic sinusoidal obstruction syndrome induced by Gynura segetum. *J. Clin. Lab. Anal.* 2022. Vol. 36, No 12. P. e24793.
46. Yu Y.-C., Mao Y.-M., Chen C. et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol. Int.* 2017. Vol. 11, No 3. P. 221–241.
47. Zhao T., Mao L., Yu Z. et al. Therapeutic potential of bicyclol in liver diseases: lessons from a synthetic drug based on herbal derivative in traditional Chinese medicine. *Int. Immunopharmacol.* 2021. Vol. 91. P. 107308.

UA **Чудодійні ліки та медикаментозно-індуковане ураження печінки: можливі взаємозв'язки та паралелі (клінічне спостереження тяжкого лікарського ураження печінки, підшлункової залози та нирок)**

Н. Б. Губергриц<sup>1</sup>, Т. Л. Можина<sup>2</sup>, Н. В. Беляєва<sup>1</sup>,  
О. А. Гомозова<sup>3</sup>, Ю. І. Жданюк<sup>3</sup>, І. А. Козинська<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Медичний центр «Медикап», Одеса, Україна

<sup>2</sup>Центр здорового серця, Харків, Україна

<sup>3</sup>Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

**Ключові слова:** медикаментозно-індуковане ураження печінки, настанова EASL, настанова AASLD, тип індукованого ураження печінки, лікування

У статті розглянуто положення чинних настанов Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки (European Association for the Study of the Liver, EASL) та Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) щодо лікування медикаментозно-індукованого ураження печінки (МІУП). Наведено дані про етіологію, структуру та класифікацію МІУП, способи діагностики, обстеження, ведення хворих на МІУП, як із застосуванням фармакологічної терапії, так і трансплантації печінки.

Подано клінічний випадок множинного ураження печінки, нирок, підшлункової залози на фоні багаторічного прийому комбінованого лікарського засобу, що містить ацетамінофен та метамізол. Розрахунок показника RUCAM підтвердив, що у цьому випадку ацетамінофен міг бути етіологічним чинником хронічного МІУП. Згідно з настановами EASL, AASLD визначено тип МІУП — констатовано холестатичний тип ураження. Великий вплив на можливості фармакологічної корекції МІУП мало наявність супутнього ураження нирок у вигляді хронічної хвороби нирок, медикаментозно-індукованого інтерстиціального нефриту, гепаторенального синдрому, уремії. Ймовірно, тривалий токсичний вплив ацетамінофену призвів до розвитку стеатозу підшлункової залози з подальшим переходом у неалкогольну жирову хворобу підшлункової залози з розвитком помірної зовнішньосекреторної недостатності органу. Рекомендовані препарати, що сприяють лікуванню внутрішньопечінкового холестазу (Гептрал<sup>®</sup>, Біцикллол), панкреатичної (Креон<sup>®</sup>) та ниркової недостатності, вирішується питання щодо призначення кортикостероїдів. Особливістю цього клінічного ви-

падку є розвиток субклінічного медикаментозно-індукованого первинного біліарного холангіту (виявлено AMA-M2).

EN **Miracle drugs and drug-induced liver injury: possible correlations and parallels (clinical case of severe drug-induced injury of the liver, pancreas, and kidneys)**

N. B. Gubergrits<sup>1</sup>, T. L. Mozhyzna<sup>2</sup>, N. V. Byelyayeva<sup>1</sup>,  
O. A. Gomozova<sup>3</sup>, Yu. I. Zhdanyuk<sup>3</sup>, I. A. Kozynska<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medical Center "Medikap", Odesa, Ukraine

<sup>2</sup>Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine

<sup>3</sup>Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

**Key words:** drug-induced liver injury, EASL guidelines, AASLD guidelines, type of drug-induced liver injury, treatment

The article discusses the provisions for identifying guidelines with the identification of the association for the study of the liver (European Association for the Study of the Liver, EASL) and the American Association for the Study of Serious Liver Diseases (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) for the immediate detection of drug-induced disease (DILI). Data on the etiology, exclusions, and isolation of DILI, methods of diagnosis, examination, and management of patients with DILI, both with the use of pharmacological therapy and liver transplantation, are presented.

A clinical case of multiple lesions of the liver, kidneys, and pancreas is presented against the background of long-term use of a combined drug containing acetaminophen and metamizole. The calculation of the RUCAM score confirmed that acetaminophen could be the etiological factor in chronic DILI in this case. According to the EASL recommendations, the type of DILI was determined in AASLD — a cholestatic type of lesion was stated. The presence of concomitant kidney damage in the form of chronic kidney disease, drug-induced interstitial nephritis, hepatorenal syndrome, and uremia had a great influence on the possibilities of pharmacological correction of DILI. Presumably, the long-term toxic effects of acetaminophen led to the development of pancreatic steatosis, followed by degeneration into non-alcoholic fatty pancreatic disease with the development of moderate exocrine organ insufficiency. Recommended drugs that help resolve intrahepatic cholestasis (Heptral<sup>®</sup>, Bicyclol), pancreatic (Kreon<sup>®</sup>), and renal failure, the issue of prescribing corticosteroids is being resolved. A feature of this clinical case is the development of subclinical drug-induced primary biliary cholangitis (AMA-M2 were detected).

UKR2282209

# Оптимізація харчування пацієнта після панкреатодуоденектомії: панкреатична недостатність

**J. B. Mills**

Gastrointestinal Cancer Group, One Medical Center Drive, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire, USA

З книги Gardner T., Smith K. (eds). *Pancreatology: A Clinical Casebook*. Cham: Springer, 2017. P. 121–126.

**Ключові слова:** рак підшлункової залози, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, мальнутриція, замісна терапія ферментами підшлункової залози, вплив зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози на наслідки захворювання

## Опис випадку

52-річний пацієнт із раком підшлункової залози в анамнезі, нормального харчування до операції, переніс резекцію Віппла, накладено гастроєюно-анастомоз. Пацієнт надійшов до хірургічної клініки через 4 тижні після операції і мав масу тіла 129 фунтів, зниження апетиту, дисгевзію, раннє насичення та непереносимість продуктів з високим вмістом жиру; у нього спостерігалася явна втрата м'язової маси тіла. Він описував кал як жовтий, маслянистий і смердючий.

## Моє лікування

А. Розпочати замісну терапію панкреатичними ферментами після підтвердження зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗНПЗ).

Можливо, немає переваг введення через J-подібну трубку напівелементних або елементних ентеральних сумішей порівняно з ізотонічними ентеральними сумішами.

Б. Існує ризик закупорки єюностомічної трубки та/або зниження ефективності ферментів, але капсули панкреатичних ферментів можна відкрити і ввести гранули або в загущену кислу рідку суспензію, або в рідку їжу (яблучне пюре), або змішати з бікарбонатом натрію, щоб потім ввести через J-подібну трубку.

В. Рекомендації щодо дозування ферментів: 1000–2000 МО ліпази/кг маси тіла на прийом їжі або 25 000–50 000 МО ліпази на основний прийом їжі та 10 000–25 000 МО ліпази на перекушування, але не більше ніж 10 000 МО/кг маси тіла ліпази на добу. Ліпаза на прийом їжі титрується в міру збільшення об'єму їжі та/або появи ознак/симптомів ЗНПЗ.

Г. Ферменти слід вводити з першим шматочком їжі та під час їжі. Це може мати значення для деяких пацієнтів, хоча може залежати від часу проходження їжі через кишечник після операції.

## Діагностика та оцінка

Мальнутриція при раку підшлункової залози поширена і може справляти значний несприятливий вплив на якість життя та загальну виживаність. Показано, що понад 80% пацієнтів із аденокарциномою підшлункової залози мають втрату маси тіла на момент надходження. Мальнутриція «має розглядатися як значний незалежний фактор ризику у пацієнтів із раком підшлункової залози, і однією з основних цілей лікування має бути поліпшення трофологічного статусу пацієнта». Дослідження показують, що поліпшення трофологічного статусу корелює з кращою виживаністю і якістю життя, незалежно від стадії захворювання [2, 3, 8, 9, 14, 15].

Пацієнти з раком підшлункової залози також мають високу частоту кахексії, яка оцінюється в 70–80% і пов'язана з більш несприятливими наслідками захворювання та хірургічного втручання. Вплив кахексії на прогноз і результат є значним, включно із зниженням переносимості лікування, погіршенням післяопераційного результату, вищою частотою метастазування, прогресуванням захворювання, зниженням виживаності та, звичайно ж, погіршенням якості життя. Мальабсорбція при раку підшлункової залози із ЗНПЗ є погіршуючим фактором кахексії [8].

Втрата маси тіла при раку підшлункової залози асоційована зі зниженням виживаності. Було виявлено, що втрата маси тіла >5% і ≤10% від загальної маси тіла призводить до в 3,9 раза вищого відносного ризику смерті, ніж в осіб без втрати маси тіла, тоді як втрата маси тіла >10% загальної маси тіла призводить до у 7 разів більш високого відносного ризику смерті порівняно з пацієнтами без втрати маси тіла [10].

У хворих після хірургічних втручань мальнутриція та кахексія були пов'язані з інфекцією, поганим загоєнням ран, почастішанням післяопераційних ускладнень, збільшенням тривалості перебування у

стаціонарі та підвищеною частотою ускладнень [5, 6]. Післяопераційна втрата маси тіла є незалежним прогностичним чинником. D. Hashimoto et al. показали, що виражена втрата маси тіла пов'язана з поганим прогнозом та тенденцією до меншої виживаності [4].

ЗНПЗ при раку підшлункової залози буває дуже часто: у 25–45% хворих вона наявна перед операцією, а у 50–80% пацієнтів зберігається через 3 місяці, 1 рік та 2 роки після операції. В одному дослідженні повідомлялося про збільшення стеатореї після операції з поверненням до вихідного рівня через 12 місяців [7, 11, 12].

### Лікування

Дефіцит ферментів підшлункової залози призводить до мальабсорбції жирів, вуглеводів та білків, а отже, до стеатореї, спазмів у животі, втрати маси тіла та мальнутриції. Дефіцит панкреатичних ферментів буває часто та прогресує. Пацієнтів слід регулярно обстежувати на наявність симптомів ферментної недостатності. Пероральна замісна терапія ферментами підшлункової залози рекомендується пацієнтам із раком підшлункової залози, які мають симптоми ЗНПЗ [1, 13].

Оскільки ЗНПЗ буває у 94% пацієнтів, які перенесли операцію на підшлунковій залозі, і у 50–89% пацієнтів, які не зазнали хірургічного втручання, терапію можна розпочинати на підставі симптомів, без проведення діагностичних тестів. Замісна терапія ферментами підшлункової залози допомагає підтримувати масу тіла та якість життя у пацієнтів з неоперабельним раком підшлункової залози [1, 9].

### Результат

У післяопераційному періоді, після діагностики ЗНПЗ та лікування ферментами підшлункової залози, пацієнт зміг приймати їжу без розвитку диспепсії та болю, з поліпшенням травлення, та почав набирати масу тіла, зазначив поліпшення якості життя.

### Клінічно важливі моменти/«підводне камілля»

- Симптоми ЗНПЗ часто неспецифічні, тому для встановлення правильного діагнозу потрібен високий ступінь клінічної настороженості, функцію підшлункової залози важливо оцінювати практично у всіх пацієнтів із раком підшлункової залози.

- Пацієнти та особи, які здійснюють догляд, повинні бути проінструктовані про те, як розпізнавати ознаки та симптоми ЗНПЗ, і часто пацієнтів просять вести щоденник.

- Пацієнтам слід нагадувати про прийом ферментів на початку прийому їжі, іноді спостерігається поліпшення, якщо приймати їх під час їжі.

- Дуже часто пацієнти, які приймають ферменти в недостатній дозі на один прийом їжі, не відзначають поліпшення симптомів, тому вони повністю припиняють прийом.

- Пацієнти з клінічною підозрою на ЗНПЗ, незважаючи на відповідну замісну терапію, повинні отримувати ретельнішу оцінку харчування у дієтолога-нутриціолога.

- Деякі приватні страхові компанії, а також Medicare та Medicaid можуть не відшкодовувати замісну ферментну терапію. Деякі фармацевтичні компанії можуть пропонувати пацієнтам ваучери на допомогу або онлайн-програми допомоги пацієнтам.

- Відмінні ресурси, що стосуються ЗНПЗ та ферментів підшлункової залози, доступні для пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд, на таких веб-сайтах, як Мережа боротьби з раком підшлункової залози ([www.pancreas.org](http://www.pancreas.org)), а також Національний фонд підшлункової залози ([www.npf.org](http://www.npf.org)).

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

### Література:

1. Bartel M. J., Asbun H., Stauffer J., Raimondo M. Pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer: a review of the literature. *Dig. Liver Dis.* 2015. Vol. 47, No 12. P. 1013–1020.
2. Bauer J. D., Capra S. Nutrition intervention improves outcomes in patients with cancer cachexia receiving chemotherapy – a pilot study. *Support Care Cancer.* 2005. Vol. 13, No 4. P. 270–274.
3. Davidson W., Ash S., Capra S., Bauer J., Cancer Cachexia Study Group. Weight stabilization is associated with improved survival duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer. *Clin. Nutr.* 2004. Vol. 23, No 2. P. 239–247.
4. Hashimoto D., Chikamoto A., Ohmuraya M., Abe S., Nakagawa S., Beppu T., Takamori H., Hirota M., Baba H. Impact of postoperative weight loss on survival after resection of pancreatic cancer. *JPEN.* 2015. Vol. 39, No 5. P. 598–603.
5. Kanda M., Fujii T., Koderu Y., Nagai S., Takeda S., Nakao A. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer. *Br. J. Surg.* 2011. Vol. 98, No 2. P. 268–274.
6. LaTorre M., Ziparo V., Nigri G., Cavallini M., Balducci G., Ramacciato G. Malnutrition and pancreatic surgery: prevalence and outcomes. *J. Surg. Oncol.* 2013. Vol. 107, No 7. P. 702–708.
7. Matsumoto J., Traverso W. Exocrine function following the whipple operation as assessed by stool elastase. *J. Gastrointest. Surg.* 2006. Vol. 10, No 9. P. 1225–1229.
8. Mueller T. C., Burmeister M. A., Bachmann J., Martignoni M. E. Cachexia and pancreatic cancer: are there treatment options? *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, No 28. P. 9361–9373.
9. Pancreatic Section of the British Society of Gastroenterology, Pancreatic Society of Great Britain and Ireland, Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland, Royal College of Pathologists, Special Interest Group for Gastrointestinal Radiology. Guidelines for the management of patients with pancreatic cancer periampullary and ampullary carcinomas. *Gut.* 2005. Vol. 54, Suppl. 5. P. 1–16.
10. Papadoniou N., Kosmas C., Gennatas K., Polyzos A., Mouratidou D., Skopelitis E., Tzivaras M.,

- Sougioultzis S., Papastratis G., Karatzas G., Papalambros E., Tsavaris N. Prognostic factors in patients with locally advanced (unresectable) or metastatic pancreatic adenocarcinoma: a retrospective analysis. *Anti-cancer Res.* 2008. Vol. 28, No 1B. P. 543–549.
11. Park J. W., Jang J. Y., Kim E. J., Kang M. J., Kwon W., Chang Y. R., Han I. W., Kim S. W. Effect of pancreatectomy on nutritional state, pancreatic function and quality of life. *Br. J. Surg.* 2013. Vol. 100, No 8. P. 1064–1070.
  12. Sikkens E. C., Cahen D. L., de Wit J., Looman C. W., van Eijck C., Bruno M. J. Prospective assessment of the influence of pancreatic cancer resection on exocrine pancreatic function. *Br. J. Surg.* 2014. Vol. 101, No 2. P. 109–113.
  13. Tseng D. S., Molenaar I. Q., Besselink M. G., van Eijck C. H., Borel Rinkes I. H., van Santvoort H. C. Pancreatic exocrine insufficiency in patients with pancreatic or periampullary cancer: a systematic review. *Pancreas.* 2016. Vol. 45, No 3. P. 325–330.
  14. Vashi P., Popiel B., Lammersfeld C., Gupta D. Outcomes of systematic nutritional assessment and medical nutrition therapy in pancreatic cancer. *Pancreas.* 2015. Vol. 44, No 5. P. 750–755.
  15. Victorian Department of Health and Human Services. Optimal care pathway for people with pancreatic cancer. URL: <https://www.cancer.org.au/assets/pdf/pancreatic-cancer-optimal-cancer-care-pathway> (Last accessed: 27.04.2023).

УДК 616.37-008.64-089.87:613.21+615.874.2

doi: 10.33149/vkr.2023.03.09

## UA Оптимізація харчування пацієнта після панкреатодуоденектомії: панкреатична недостатність

J. B. Mills

Gastrointestinal Cancer Group, One Medical Center Drive, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire, USA

З книги Gardner T., Smith K. (eds). *Pancreatology: A Clinical Casebook*. Cham: Springer, 2017. P. 121–126.

**Ключові слова:** рак підшлункової залози, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, мальнутриція, замісна терапія ферментами підшлункової залози, вплив зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози на наслідки захворювання

Мальнутриція при раку підшлункової залози поширена і може справляти значний та несприятливий вплив на якість життя та загальну виживаність. Показано, що понад 80% пацієнтів із аденокарциномою підшлункової залози мають втрату маси тіла на момент надходження. Мальнутриція повинна розглядатися як значний незалежний фактор ризику у пацієнтів із раком підшлункової залози, і однією з основних цілей лікування має бути поліпшення трофологічного статусу пацієнта. Дослідження показують, що поліпшення трофологічного статусу корелює з кращою виживаністю і якістю життя, незалежно від стадії захворювання.

Пацієнти з раком підшлункової залози також мають високу частоту кахексії, яка оцінюється у 70–80% і пов'язана з більш несприятливими наслідками захворювання та хірургічного втручання. Вплив кахексії на прогноз і результат є значним, включаючи зниження переносимості лікування, погіршення післяопераційного результату, вищу частоту метастазування, прогресування захворювання, зниження виживаності та, звичайно, погіршення якості життя. Мальабсорбція при раку підшлункової залози із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози є погіршувачим фактором кахексії.

Втрата маси тіла при раку підшлункової залози асоційована зі зниженням виживаності. Було виявлено, що втрата маси тіла >5% і ≤10% від загальної маси

тіла призводить до в 3,9 раза вищого відносного ризику смерті, ніж в осіб без втрати маси тіла, тоді як втрата маси тіла >10% загальної маси тіла призводить до у 7 разів більш високого відносного ризику смерті порівняно з пацієнтами без втрати маси тіла.

У хворих після хірургічних втручань мальнутриція та кахексія були пов'язані з інфекцією, поганим загоєнням ран, почастищенням післяопераційних ускладнень, збільшенням тривалості перебування у стаціонарі та підвищеною частотою ускладнень. Післяопераційна втрата маси тіла є незалежним прогностичним чинником.

Необхідна замісна ферментна терапія. Рекомендації щодо дозування ферментів: 1000–2000 МО ліпази/кг маси тіла на прийом їжі або 25 000–50 000 МО ліпази на основний прийом їжі та 10 000–25 000 МО ліпази на перекус, але не більше ніж 10 000 МО/кг маси тіла ліпази на добу. Ліпаза на прийом їжі титрується в міру збільшення обсягу їжі та/або появи ознак/симптомів зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози. Ферменти слід вводити з першим шматочком їжі та під час їжі. Це може мати значення для деяких пацієнтів, хоча може залежати від часу проходження їжі через кишечник після операції.

## EN Optimizing nutrition for the patient after pancreaticoduodenectomy: pancreatic insufficiency

J. B. Mills

Gastrointestinal Cancer Group, One Medical Center Drive, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire, USA

From the book by Gardner T., Smith K. (eds). *Pancreatology: A Clinical Casebook*. Cham: Springer, 2017. P. 121–126.

**Key words:** pancreatic cancer, exocrine pancreatic insufficiency, malnutrition/undernutrition, pancreatic enzyme replacement therapy, impact of exocrine pancreatic insufficiency on disease outcomes

Malnutrition is prevalent in pancreatic cancer and may have significant and adverse impact on quality of life and overall survival. It is estimated that more than 80% of patients with pancreatic adenocarcinoma will have weight loss at the time of presentation. Malnutrition should be

considered a significant independent risk factor in patients with pancreatic cancer and one of the primary goals of treatment should be to improve nutritional status. Studies demonstrate that improvement in nutrition status is correlated with better survival and quality of life despite stage of disease.

Patients with pancreatic cancer also experience the highest incidence of cachexia estimated at 70–80% and is associated with poorer disease and surgical outcomes. The impact of cachexia on prognosis and outcome is significant including reduced treatment tolerance, worsened postoperative outcome, higher rates of metastatic disease, more progressive disease, reduced survival, and of course decreased quality of life. Malabsorption through exocrine pancreatic insufficiency is an exacerbating factor of cachexia in pancreatic cancer.

Weight loss in pancreatic cancer is associated with reduced survival. It was found that a weight loss of >5% and ≤10% of total body weight provided a 3.9-fold higher rela-

tive risk of death than those without weight loss, while a weight loss >10% of total body weight provided a sevenfold higher relative risk of death than those without weight loss. In surgical patients, malnutrition and cachexia have been associated with infection, poor wound healing, increased postoperative complications, increased length of stay, and increased morbidity. Postoperative weight loss is an independent prognostic factor.

Pancreatic enzyme replacement therapy is required. Dosing recommendations are 1000–2000 IU/kg lipase per meal or 25,000–50,000 IU lipase for main meal and 10,000–25,000 IU lipase for snacks, without exceeding 10,000 IU/kg lipase per day. Lipase per meal titrates up as the volume of food increases and/or signs/symptoms of exocrine pancreatic insufficiency are apparent. Enzymes should be dosed with first bite of food and throughout meal. This may make a difference for some patients though may also be dependent on transit time of food through the gut postoperatively.

краще світове обладнання та міжнародний контроль якості досліджень сприяють отриманню точних результатів<sup>1</sup>



понад **339+** лабораторних центрів у більш ніж **149+** населених пунктах по всій Україні<sup>2</sup>

<sup>1</sup>подробіці на сайті synevo.ua  
<sup>2</sup>станом на 26.10.21

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  **сінево**  
 synevo

Пероксидаза цитоподібної
3 Тиреоглобулін (ТТГ)
002 Тиреоглобулін, антитіла (АТТГ)
004 Тиреотропний гормон (ТТГ)
1005 Тироксин вільний (Т4 віль.)
1006 Тироксин загальний (Т4 заг.)
1007 Трийодтиронин вільний (Т3 віль.)
008 Трийодтиронин загальний (Т3 заг.)
95 Пакет № 1, "Тиреоїдний з АМС"
Пакет № 2, "Тиреоїдний" (3 п...
Пакет № 3, "Скринінг на а...

**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 гуперчутливості, включаючи бронхоспазм; шкірні алергічні реакції. **Виробник:** ПрАТ «Технолог». **Місцезнаходження виробника:** 20300, Україна, м. Умань Черкаської обл., вул. Мануїльського, 8. **Маркетинг:** Аутсорсингова компанія «Rost Group», м. Київ, вул. Жилианська, 29, www.rostgroup.com.ua