

ВІСНИК

№1 (62)
ЛЮТИЙ 2024

КЛУБУ ПАНКРЕАТОЛОГІВ

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



ПІДШЛУНКОВА ЗАЛОЗА
В ЛІТЬОМУ ТА
СТАРЕЧОМУ ВІЦІ
Н. Б. Губерґріц, О. А. Гомозова

PANCREAS IN THE ELDERLY
AND SENILE AGE
N. B. Gubergrits, O. A. Gomozova

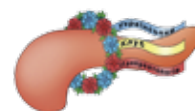
АНАЛІЗ ВПЛИВУ КОМОРБІДНОЇ
ПАТОЛОГІЇ НА ФОРМУВАННЯ
ЕКЗОКРИННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ
ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ
ПРИ ПЕРВИННОМУ ОСТЕОАРТРОЗІ
І. М. Галабіцька, Л. С. Бабінець

ANALYSIS OF THE INFLUENCE
OF COMORBID PATHOLOGY ON
THE DEVELOPMENT OF EXOCRINE
PANCREATIC INSUFFICIENCY
IN PRIMARY OSTEOARTHRITIS
I. M. Halabitska, L. S. Babinets

БІЛІАРНИЙ ПАНКРЕАТИТ:
СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО
ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)
К. В. Ферфецька,
Д. О. Гонцарюк, Л. О. Піц,
В. А. Піц

BILIARY PANCREATITIS:
MODERN APPROACHES
TO TREATMENT
(LITERATURE REVIEW)
K. V. Ferfetska, D. O. Hontsaryuk,
L. O. Pits, V. A. Pits

УКРАЇНСЬКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГІВ



UKRAINIAN
PANCREATIC CLUB



IAP
INTERNATIONAL
ASSOCIATION
OF PANCREATOLOGY

Капсумен®



ЄДИНА В УКРАЇНІ КАПСУЛЬОВАНА ФОРМА ОЛІЇ М'ЯТИ ПЕРЦЕВОЇ,
РЕКОМЕНДОВАНОЇ УГА ПРИ ВСІХ СУБТИПАХ
СИНДРОМУ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА (2019)

СТРЕС ВИКЛИКАЄ РОЗЛАДИ ТРАВЛЕННЯ ТА НАВПАКИ

- СПРИЯЄ УСУНЕННЮ АБДОМІНАЛЬНОГО БОЛЮ ТА СПАЗМУ
- СПРИЯЄ ЗНИЖЕННЮ ЗДУТТЯ
- НОРМАЛІЗУЄ ДЕФЕКАЦІЮ



Кишково-розчинні м'які капсули з L-ментолом



МІНІСТЕРСТВО
ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я
УКРАЇНИ

ПОНАД 70% УКРАЇНЦІВ
ВІДЧУВАЮТЬ СТРЕС АБО
ЗНЕРВОВАНІСТЬ. І ЛИШЕ 2%
ЗВЕРТАЮТЬСЯ ДО ФАХІВЦЯ*

*повідомляє прес-центр МОЗ

OMNIFARMA
omnifarma.com.ua

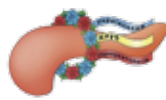
Як заощадити на тривалому прийомі?
Замовте ЕКОНОМ-НАБОРИ без аптечної націнки

OMNI
SHOP
com.ua

omnishop.com.ua
095 668-54-38/096 258-28-42
ОПЕРАТИВНА ДОСТАВКА.
СУТТЄВА ЕКОНОМІЯ.
ГАРАНТІЯ ЯКОСТІ.

Добавка дієтична.
Виробники: ТОВ "ОМНІФАРМА", ТОВ "ОМНІФАРМ УКРАЇНА".

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ



Oskar Minkowski (внизу праворуч) разом із **Joseph von Mering** (ліворуч) у 1889 р. здійснили важливі експерименти у панкреатичній фізіології, про які вони повідомили того ж року (задній план). Незважаючи на те, що в статті Minkowski вказаний другим автором, а Mering першим, очевидно, що саме Minkowski відіграв важливішу роль і зробив доленосну заяву у науковій літературі. 20 травня 1889 р. Minkowski написав: «Пан Minkowski за допомогою пана Mering провели серію експериментів з повним видаленням підшлункової залози у собак, кролів та голубів. Ми визначили, що видалення цього органу викликає цукровий діабет у всіх цих тварин. У собак цукровий діабет, що нагадував тяжку форму захворювання у людини, з'являвся протягом 10–15 годин після операції та зберігався до смерті тварини. В оперованих тварин спостерігалися поліфазія, полідipsія та поліурія, так характерні для цукрового діабету; ці симптоми супроводжувалися значною втратою маси тіла та прогресивним виснаженням, незважаючи на багате споживання їжі. Коли тварина не отримувала їжу за 24 години до та протягом декількох днів після операції, вона продовжувала виділяти велику кількість цукру, іноді до 5% або 6%. З огляду на всі ці дані, цукровий діабет слід вважати прямим наслідком видалення підшлункової залози. Ми застосовували хірургічну методику, яка абсолютно виключає будь-яку можливість ушкодження нервових гангліїв та сонячного сплетення. Крім того, розтин усіх померлих експериментальних тварин не показав якихось значних травм у безпосередній близькості від підшлункової залози... Ці спостереження відкрили нові перспективи експериментального дослідження даного захворювання, продемонструвавши можливість створення діабету у деяких тварин. Примітно, що виділення цукру після видалення підшлункової залози було отримано у всіх експериментах, незважаючи на те, що тварини не отримували їжі. Цей важливий факт показує, що ми маємо справу не тільки з видаленням підшлункової залози як важливим фактором процесу травлення, але й з тим, що видалення даного органу також порушує деякі функції, пов'язані з обміном речовин. Після видалення підшлункової залози всмоктування жиру було дещо порушеним, а засвоєння білків не відрізнялося від такого у здорових тварин».

Одобрено Вченою Радою Донецького національного медичного університету МОЗ України, Протокол №3 від 31.10.2023 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: 1.02.2024 р.

№ замовлення: 0102/2024

Ціна договірної

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ, ВИДАВЦЯ:

вул. Сім'ї Степенків, 1, оф. 1

03148, м Київ, Україна.

тел / факс +38 044 383 68 45

e-mail: redbiz.ltd@gmail.com

ВІДДІЛ МАРКЕТИНГУ ТА РЕКЛАМИ:

моб. 050 500 67 03

e-mail: redmed.dm@gmail.com

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

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР CHIEF EDITOR

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

ЗАСТУПНИКИ ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

(Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького)

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

(Національний інститут хірургії і трансплантології

ім. О. О. Шалімова НАМН України)

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР EXECUTIVE SECRETARY

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

(багатопрофільна лікарня «Вітацентр»)

ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ РАДИ EDITORIAL COUNCIL MEMBERS

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

(Тернопільський державний медичний університет

ім. І. Я. Горбачевського)

Професор А. В. Тепікін, Ліверпуль, Великобританія

(Університет Ліверпуля)

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

(Національний інститут раку МОЗ України)

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

(Буковинський державний медичний університет)

К.мед.н., доцент О. В. Швец (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. 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)

Зміст

- 3** ПЕРЕДМОВА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА
ОГЛЯДИ
- 4** Підшлункова залоза в літньому та старечому віці
Н. Б. Губерґріц, О. А. Гомозова
- 15** Біліарний панкреатит: сучасні підходи до лікування (огляд літератури)
К. В. Ферфецька, Д. О. Гонцарюк, Л. О. Піц, В. А. Піц
- 23** Сучасні вимоги до ферментних препаратів, та як у їхньому світі виглядають вітчизняні дієтичні добавки?
Редакційний огляд
ЛЕКЦІЇ ДЛЯ ЛІКАРІВ
- 28** Гострий панкреатит: етіологія
J. G. D'Haese, H. Friess
- 34** Значення профілактичних заходів стосовно хронічного панкреатиту при захворюваннях жовчовивідних шляхів, жовчного міхура
Д. О. Гонцарюк, Т. М. Христинич, Е. О. Жигульова
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
- 43** Аналіз впливу коморбідної патології на формування екзокринної недостатності підшлункової залози при первинному остеоартрозі
І. М. Галабіцька, Л. С. Бабінець
- 49** Клінічна характеристика та діагностика лікарського панкреатиту, що розвинувся під час лікування туберкульозу легень
Н. Б. Губерґріц, Н. В. Беляєва, О. А. Гомозова, О. О. Супрун, Ю. І. Жданюк
- 55** Ефективність впливу терапії з включенням антигомтоксичного препарату Солідаго Композитум С та сульпіриду (Еглонілу) на клінічні прояви хронічного панкреатиту в поєднанні з хронічним пієлонефритом
Н. Б. Губерґріц, Н. В. Беляєва, С. С. Северин, К. О. Северина, І. А. Козинська
ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ
- 60** Панкреатектомія з автотрансплантацією острівців Лангерганса
S. J. Kesseli, K. D. Smith, T. B. Gardner
МЕДИЧНИЙ АРХІВ
- 65** Про зв'язок між захворюваннями печінки та панкреатичної залози
М. М. Губерґріц

Contents

- PREFACE FROM THE EDITOR-IN-CHIEF
- REVIEWS
- Pancreas in the elderly and senile age**
N. B. Gubergrits, O. A. Gomozova
- Biliary pancreatitis: modern approaches to treatment (literature review)**
K. V. Ferfetska, D. O. Hontsaryuk, L. O. Pits, V. A. Pits
- How do domestic dietary supplements fare in comparison with modern enzyme preparation requirements?**
Editorial review
- LECTURES
- Acute pancreatitis: etiology**
J. G. D'Haese, H. Friess
- The importance of preventive measures against chronic pancreatitis in diseases of the biliary tract and gallbladder**
D. O. Hontsaryuk, T. M. Hristich, E. O. Zhigulova
- ORIGINAL RESEARCH
- Analysis of the influence of comorbid pathology on the development of exocrine pancreatic insufficiency in primary osteoarthritis**
I. M. Halabitska, L. S. Babinets
- Clinical characteristics and diagnosis of drug-induced pancreatitis that occurred during pulmonary tuberculosis treatment**
N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, O. A. Gomozova, O. O. Suprun, Yu. I. Zhdanyuk
- The effectiveness of therapy with the inclusion of the antihomotoxic drug Solidago Compositum C and sulphiride (Eglonil) on the clinical manifestations of chronic pancreatitis in combination with chronic pyelonephritis**
N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, S. S. Severin, K. O. Severina, I. A. Kozinskaya
- CASE FROM PRACTICE
- Pancreatotomy with islet autotransplant**
S. J. Kesseli, K. D. Smith, T. B. Gardner
- MEDICAL ARCHIVE
- On the relationship between liver and pancreatic diseases**
M. M. Gubergrits



Шановні колеги!

Український Клуб панкреатологів продовжує активно працювати попри воєнні часи. Ми знаємо, що і зараз, й після Перемоги проблеми патології підшлункової залози будуть важливими та актуальними. Втім Вісник Клубу панкреатологів продовжує виходити та проводяться Зустрічі Клубу в форматі онлайн.

Перший номер журналу за 2024 рік починається з докладного огляду літератури про стан підшлункової залози в похилому та літньому віці, про її інволютивні зміни, особливості хронічного панкреатиту та його лікування у пацієнтів. Другий огляд присвячений сучасним рішенням для лікування біліарного панкреатиту – одного з основних етіологічних варіантів панкреатиту. Крім того, ми вважали за важливе опублікувати редакційний огляд, в якому проведено порівняльну оцінку ферментних препаратів та дієтичних добавок, що містять травні ферменти. Це нелегке питання, а результат порівняння вельми неоднозначний, хоча основні та принципові переваги – на боці ферментних препаратів.

У журналі опубліковано дві лекції для лікарів, які, на наш погляд, мають важливе значення для підвищення рівня знань клініцистів. Це лекція наших зарубіжних колег про етіологію гострого панкреатиту та лекція про профілактику хронічного панкреатиту при біліарній патології.

Продовжується проведення оригінальних досліджень у галузі панкреатології. У цьому номері

Вісника опубліковано результати дослідження професора Л. С. Бабінець та її учениці про вплив коморбідної патології на формування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при остеопорозі. Ще дві статті присвячені медикаментозному панкреатиту при туберкульозі легень та лікуванню хронічного панкреатиту у поєднанні з хронічним піелонефритом.

Вас зацікавить клінічне спостереження панкреатектомії з аутотрансплантацією острівців Лангерганса. Цей метод все ширше застосовується у світі, особливо у США, але зараз хірурги та трансплантологи тільки знайомляться з цим методом.

У розділі «Медичний архів» розміщено статтю академіка М. М. Губерґріца про так званий гепато-панкреатичний синдром. Захворювання печінки та підшлункової залози нерідко поєднуються, тому проблема зберігає свою актуальність.

Як завжди, сподіваємося, що Вісник Клубу панкреатологів буде корисним для дослідників та практикуючих лікарів, а 2024 рік буде переможним для України.

З найкращими побажаннями

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

Підшлункова залоза в літньому та старечому віці

Н. Б. Губергриц¹, О. А. Гомозова²

¹Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

²Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: підшлункова залоза, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, ішемічна панкреатопатія, літній та старечий вік, замісна ферментна терапія

*Старенье часто видно по приметам,
которые грустней седых волос:
Толкает нас к непрошеным советам
густеющий сосудистый склероз.
Есть нужно мало и совсем не пить,
соленого и сладкого нельзя,
А женщин стороною обходит —
Вот старости печальная стезя.*

Ігор Губерман,
ізраїльський поет-сатирик

Збільшення тривалості життя супроводжується зростанням частоти вік-асоційованих захворювань, які є найважливішою проблемою клінічної медицини. До них відноситься зокрема і ураження підшлункової залози (ПЗ), що виявляється в основному у вигляді прогресуючої зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗНПЗ). З такими пацієнтами зустрічаються не лише геріатри. Ці проблеми торкаються професійної сфери лікарів багатьох спеціальностей. Етіологічною та патогенетичною основою синдрому «старіючих органів травлення», зокрема «старіючої» ПЗ, є хронічний абдомінальний ішемічний синдром (АІС) (рис. 1).

АІС — діагноз, який вкрай рідко встановлюється в гастроентерологічній практиці, хоча у 75,5% випадків при аутопсії померлих від ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби, атеросклерозу церебральних артерій, артерій нижніх кінцівок та від їхніх ускладнень виявляється атеросклероз черевного відділу аорти та його гілок [5]. Тобто діагностика АІС практично не проводиться, незважаючи на можливість використання у клінічній практиці

не лише інвазивних (ангіографія), а й неінвазивних (доплерографія) методів. Одними з основних причин такої ситуації є неспецифічність клінічних проявів захворювання, недостатня обізнаність лікарів. У зв'язку з цим відповідні методи дослідження не призначаються, правильний діагноз не встановлюється, а тому лікування виявляється неефективним. Ще одним наслідком недостатньої діагностики АІС є те, що більш ніж у половині випадків діагност

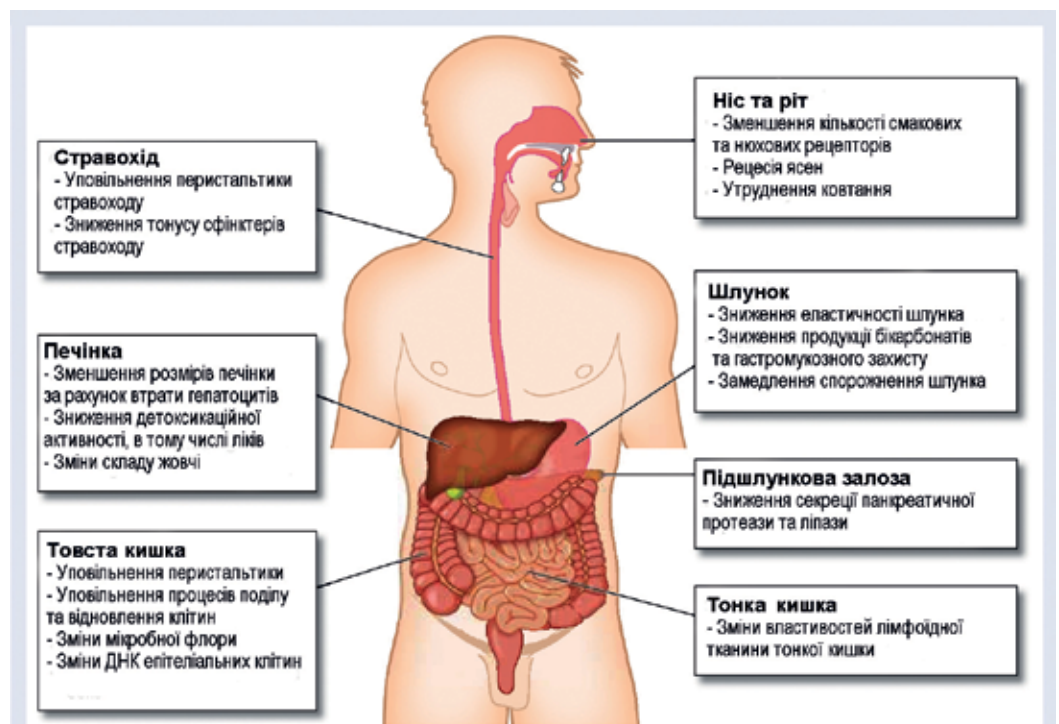


Рис. 1. Патологія різних органів травлення при хронічному АІС (за М. Ahmed, 2021 [5]).

встановлюється лише при розвитку гострого порушення мезентеріального кровообігу, тобто у разі його тяжкого порушення. На ранніх стадіях, коли АІС необхідно лікувати, щоб не допустити гострої хірургічної ситуації, діагностика не проводиться.

Історія вивчення АІС починається з повідомлення Despre (1834) [5] про інфаркт кишечника з попереочною ішемією. Відтоді АІС має різні назви: «інтермітуюча анемічна дисперистальтика», «перемежуюча ангіосклеротична диспратія», «інтестинальна ангіна», «черевна ангіна», «черевна жаба», «вісцеральна ангіна», «хронічна ішемія кишечника», «ішемічна хвороба органів травлення» [5]. У МКХ-10 АІС або його синоніми не мають шифру; власні шифри мають лише атеросклероз аорти (І 70.0), аневризма черевної аорти без згадки про розрив (І 71.4), емболія та тромбоз черевної аорти (І 74.0), синдром компресії черевного стовбура черевної аорти (І 77.4), судинні хвороби кишечника (К 55.0 – гострі судинні хвороби кишечника; К 55.1 – хронічні судинні хвороби кишечника; К 55.2 – ангіодисплазія ободової кишки; К 55.8 – інші судинні хвороби кишечника; К 55.9 – судинні хвороби кишечника неуточнені).

При АІС порушений кровотік у черевному відділі аорти та/або в її непарних вісцеральних гілках, першою з яких є черевний стовбур (від нього відходять селезінкова, загальна печінкова та ліва шлункова артерії), другою – верхня та третя – нижня брижові артерії.

АІС призводить до морфологічних та функціональних порушень всіх органів черевної порожнини (ОЧП), причому при інтравасальній етіології (при атеросклерозі – основній причині хронічного АІС) зміни зазвичай виражені більшою мірою, ніж при екстравасальній. Це пояснюють тим, що при атеросклерозі одночасно уражається кілька артеріальних басейнів.

Зміни, які виникають у ПЗ з віком, докладно розглянуті в огляді професора J. M. Löhr et al. (2018) [12]. На рис. 2 з цього огляду показано, що зміни ПЗ з віком полягають у зменшенні об'єму соку та секретії ферментів ПЗ через прогресування фіброзу та атрофії паренхіми залози внаслідок розвитку хронічної ішемії через потовщення стінок артерій із зменшенням кровотоку у ПЗ.

Спочатку у пацієнтів літнього віку у ПЗ розвивається осередковий фіброз, який у цьому віці вважається фізіологічним. Він переважно розташовується по периферії органу, тобто уражаються переважно периферичні часточки. Осередковий часточковий фіброз поєднується з протоковою папілярною гіперплазією з подальшим формуванням фіброзування ацинусів (початок внутрішньодолькового фіброзу), потім при прогресуванні процесу розвивається тяжкий внутрішньодольковий та міждольковий фіброз (рис. 3) [7].

На рис. 4 показана гістологічна картина нормальної ПЗ дорослої людини та ПЗ людини літнього віку.

Професор K. Suda et al. (2007) [18] у настанові щодо патології ПЗ підкреслювали такі основні зміни при «старіючій» ПЗ: гіперплазія/метаплазія слизової оболонки проток та їхнє кістозне розширення, втрата паренхіми, «оголені» острівці Лангерганса (див. нижче), наявність великої кількості адипоцитів (рис. 5).

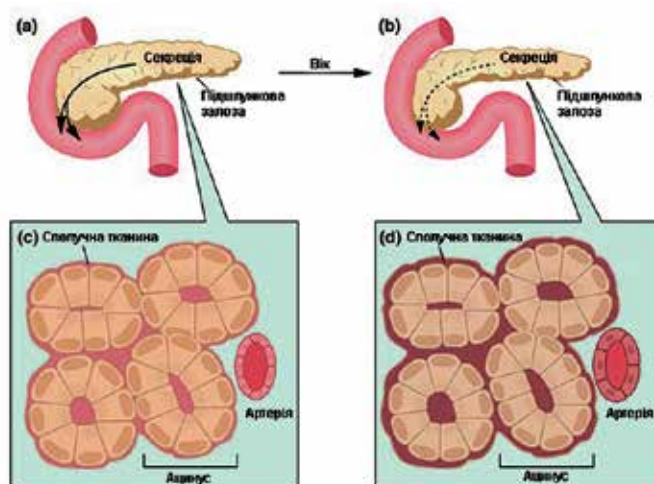


Рис. 2. Зміна ПЗ з віком (за J. M. Löhr et al., 2018 [12]). (a), (b) – макроскопічно; (c), (d) – мікроскопічно.

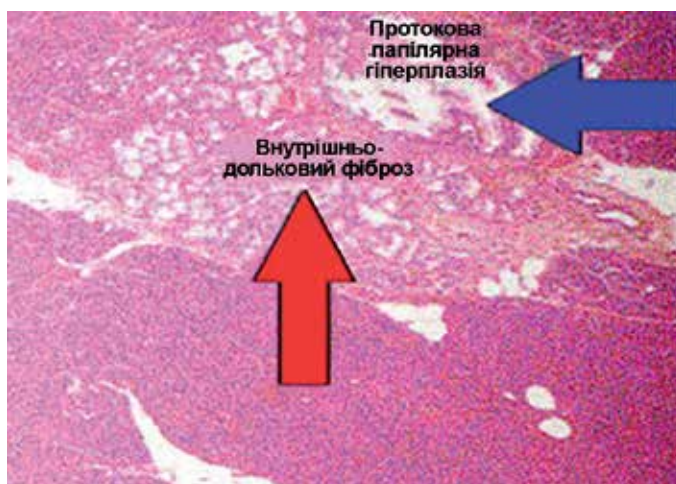
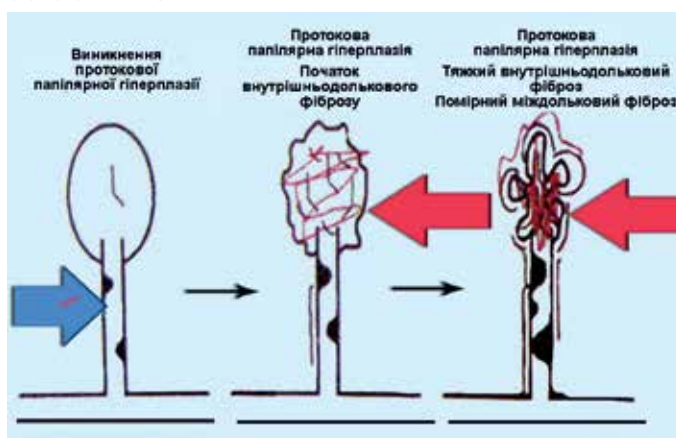


Рис. 3. Внутрішньодольковий, міждольковий фіброз, протокова папілярна гіперплазія ПЗ (a, b) [7].

Один з варіантів «старіючої» ПЗ – це ліпоїдоз, коли жирова тканина знаходиться переважно навколо часточок, а також стеатоз (краплі жиру всередині ацинарних клітин) (рис. 6). Клінічно дані стани не визначаються, їх можна ідентифікувати за даними ультразвукового дослідження (УЗД) та особливо комп'ютерної томографії (КТ) та магнітно-резонансної томографії ОЧП. Ліпоматозна псевдогіпертрофія ПЗ спостерігається у старечому віці на пізніх стадіях хронічного панкреатиту (ХП), коли жирова тканина накопичується навколо часточок та всередині

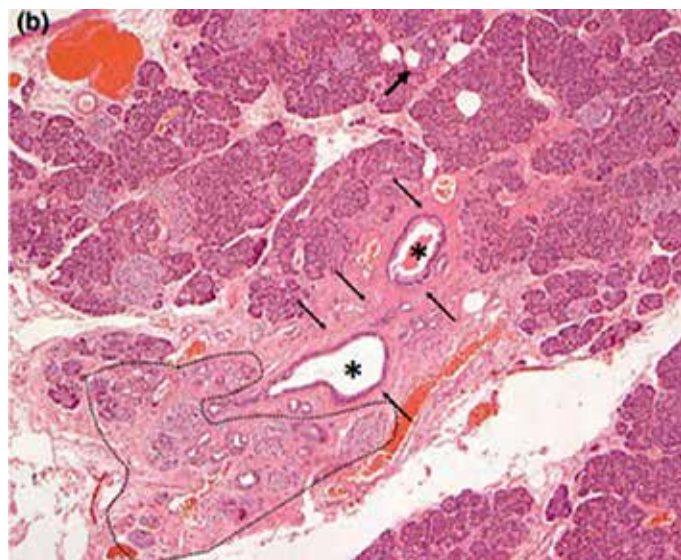
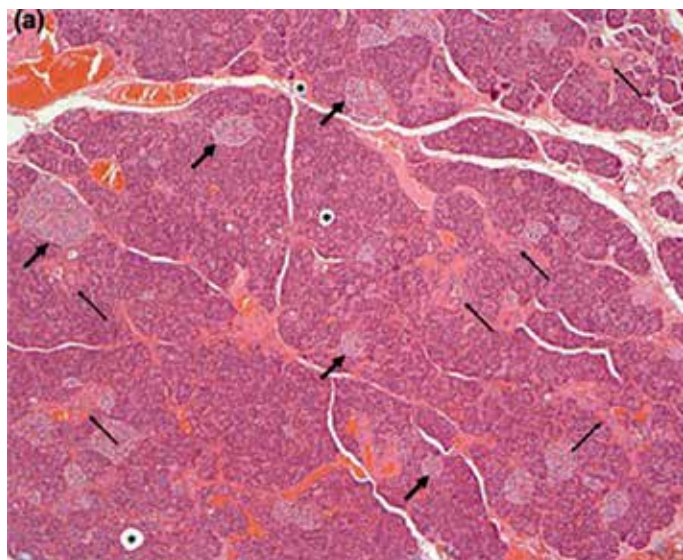


Рис. 4. Гістологічна картина нормальної ПЗ дорослої людини та «старіючої» ПЗ (за J. M. Löhner et al., 2018 [12]). Гематоксилін та еозин, зб. $\times 100$.

(a) Нормальна ПЗ дорослої людини зі «щільно упакованою» ацинарною паренхімою, рівномірно розташовані островці (товсті стрілки), кілька малопомітних проток, оточених тонкою колагеновою оболонкою (тонкі стрілки) і невелика кількість одиночних адипоцитів (*).

(b) «Старіюча» ПЗ з вираженим фіброзом навколо малих проток (тонкі стрілки), PanIN-1A (*) і осередкова субтотальна атрофія часточки (тонка лінія). Невелике скупчення адипоцитів (товста стрілка).

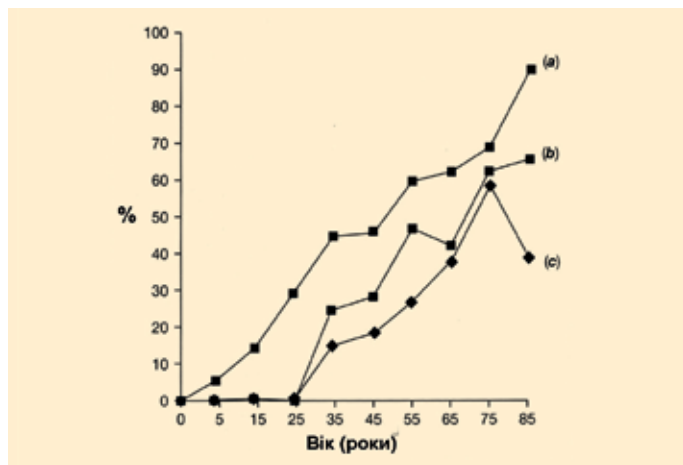


Рис. 5. Основні зміни тканини ПЗ у літньому та старечому віці (по K. Suda, 2007 [18]).

(a) — метаплазія/гіперплазія клітин слизових проток;

(b) — кістозне розширення бічних проток;

(c) — «оголені» островці Лангерганса.

них, заміщаючи паренхіму. Клінічна картина проявляється тяжкою екзо- та ендокринною недостатністю ПЗ (рис. 7).

З віком у ПЗ розвивається кістозне розширення проток, що може асоціюватися з втратою паренхіми та наявністю «оголених» островців Лангерганса у навколишній тканині (рис. 8, 9) [11, 18]. Відповідно до огляду професора J. M. Löhner et al. (2018), у нормі в ПЗ повинна бути «щільно упакована» ацинарна тканина, але коли відбувається атрофія ацинарної тканини, це дозволяє протокам кістозно розширюватися, оскільки їх практично нічого не стримує навколо (відсутня нормальна ацинарна тканина біля протоки). Погіршує цей процес відсутність належної еластичності стінки проток.

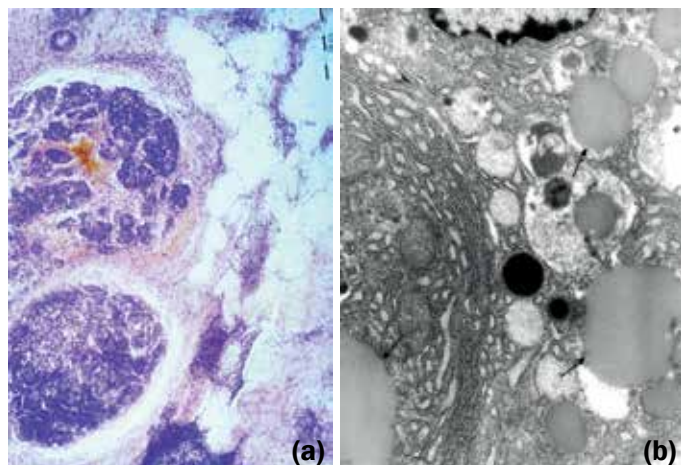


Рис. 6. Ліпоїдоз ПЗ (a) та стеатоз ПЗ (b) (за K. Morgenroth et al., 1991 [15]) — пояснення у тексті.

В нормі островці Лангерганса повинні бути щільно оточені ацинарною тканиною — це так званий гало-феномен (тобто біля островців ацинуса складаються з ацинарних клітин більших розмірів, порівняно з тими, що знаходяться подалі від них). Але коли відбувається атрофія ацинарної тканини, це дозволяє використовувати термін «оголені» островці Лангерганса. На рис. 9 [11] показано зміни під час панкреатографії при аутопсії: безліч кістозних розширень периферичних проток. Пам'ятати лікарям про ці особливості у пацієнтів літнього та старечого віку необхідно для того, щоб при виявленні кістозних розширень бічних проток ПЗ правильно інтерпретувати отримані дані. Особливо збільшення кількості кістозно розширених бічних проток визначається на периферії ПЗ, оскільки там з віком ще більше зменшується кількість ацинарної тканини та знижується еластичність стінок спочатку

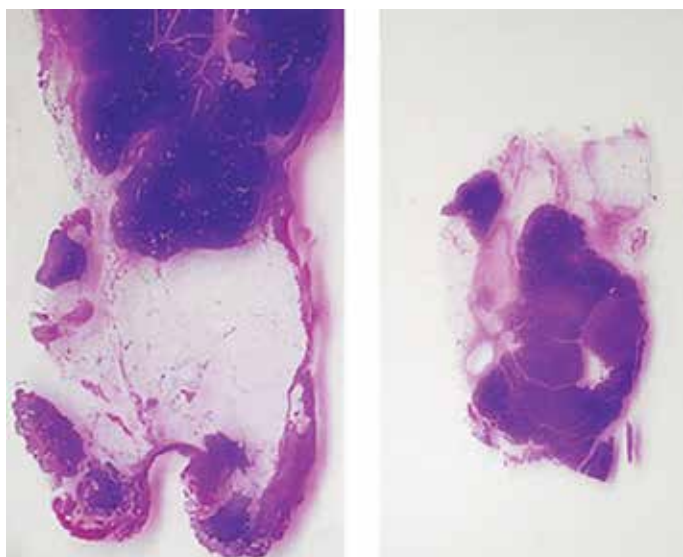


Рис. 7. Ліпоматозна псевдогіпертрофія ПЗ. Судан, зб. $\times 200$. (за K. Suda, 2007 [18]).



Рис. 8. Кістозно розширена протока (у центрі) асоціюється з втратою паренхіми та оголеними острівцями Лангерганса в навколишній тканині. Гематоксилін та еозин, мале збільшення (за K. Suda, 2007 [18]).



Рис. 9. Множинні кістозні розширення бічних проток при посмертному введенні в них барію (аутопсія літнього старечого віку) (за L. Kreef et al., 1973 [11]).

більш тонких бічних проток, ніж в основній частині паренхіми ПЗ.

Макроскопічні зміни ПЗ з віком також важко інтерпретувати. Існує думка, що у пацієнтів літнього віку внаслідок атрофічних процесів ПЗ обов'язково зменшується в розмірах, однак у дослідженні Y. Saisho et al. (2007) було показано, що на фоні зменшення загального об'єму ПЗ, об'єму паренхіми ПЗ у пацієнтів літнього віку зростає об'єм жиру, але особливо важливо те, що збільшується співвідношення жир/паренхіма, тобто стає більше жиру та менше паренхіми (рис. 10) [17]. Таким чином, об'єм ПЗ візуально може й не зменшуватись, але це відбувається за рахунок збільшення кількості жиру, тоді як об'єм функціонально активної паренхіми зменшується. За даними КТ/магнітно-резонансної томографії типовим для ПЗ пацієнтів літнього та старечого віку є виявлення її жирової дистрофії, але частіше визначається зменшення розмірів ПЗ через її атрофію (рис. 11).

У великому дослідженні B. S. Anand et al. (1989) було вивчено зміну діаметра панкреатичних проток з віком за даними ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії. Згідно з цими результатами, діаметр проток з віком збільшується не тільки на периферії ПЗ, про що зазначалося вище, але також це відбувається і в голівці, тілі, хвості та так званій додатковій протоці. Однак виражених кістозних змін у цих протоках не виявляється (рис. 12) [6]. Розширення головної панкреатичної протоки було підтверджено у дослідженні J. Glaser et al., 2000 (рис. 13) [8]. У цій ситуації ускладнюється проведення диференціального діагнозу між розширенням проток, обумовленим пухлиною ПЗ, та віковими змінами проток.

Професор J. M. Lohr et al. (2018) таким чином представили патогенез і наслідки хронічної ішемічної панкреатопатії (рис. 14) [12]. Загальні вікові зміни, такі як атеросклеротичне зниження перфузії, призводять до специфічних змін у ПЗ, які полягають у зменшенні об'єму функціонально активної паренхіми, зниженні продукції ферментів, об'єму секрету, що

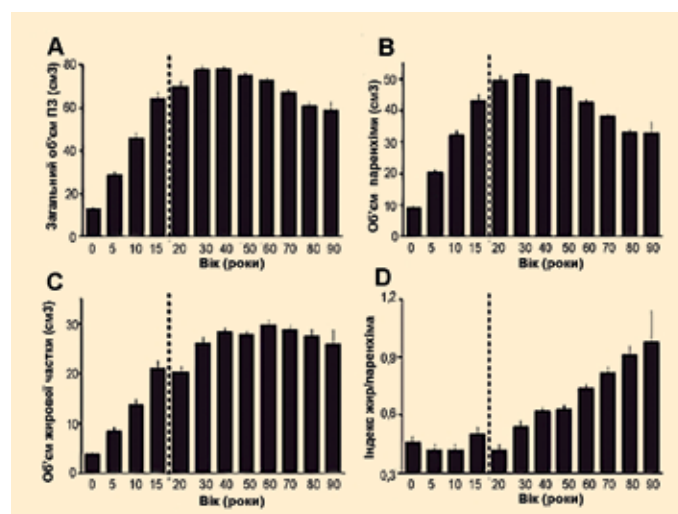


Рис. 10. Співвідношення ацинарної тканини та жиру в тканині ПЗ — зміна з віком (за Y. Saisho et al., 2007 [17]).

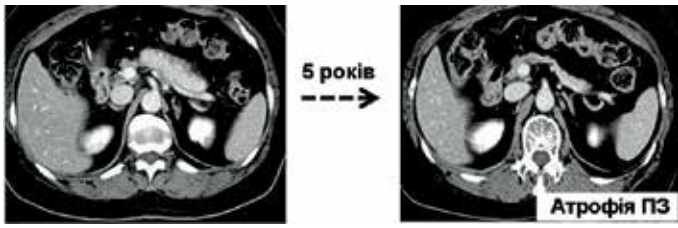


Рис. 11. Зменшення об'єму ПЗ (атрофія) у динаміці спостереження за хворим літнього віку за даними КТ (за Y. Yamada et al., 2020 [20]).

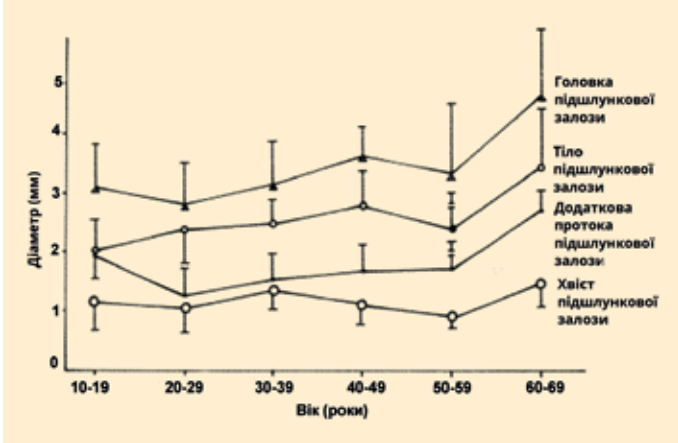


Рис. 12. Зміна діаметра панкреатичних проток з віком (ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія) (за B. S. Anand et al., 1989 [6]).

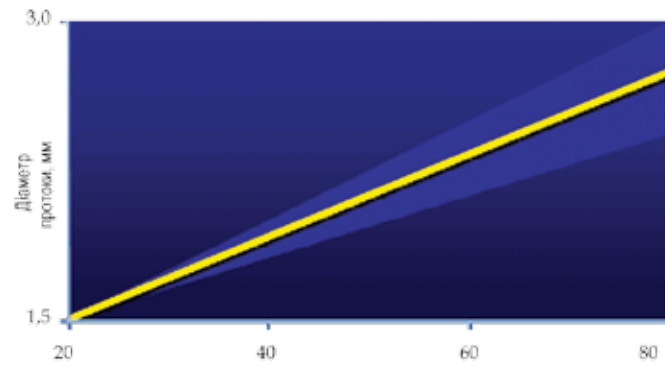


Рис. 13. Розширення головної панкреатичної протоки з віком (за J. Glaser et al., 2000 [8]).

проявляється ознаками екзокринної недостатності ПЗ. ЗНПЗ, а також специфічні вікові зміни у вигляді зменшення споживання їжі сприяють мальдігестії з дефіцитом жиророзчинних вітамінів і далі розвитку вторинних клінічних наслідків, зокрема порушенню щільності кісткової тканини — остеопорозу як вікового, так і пов'язаного з дефіцитом вітаміну D, зміною кальцієвого обміну.

Зменшення об'єму панкреатичної секреції з віком, про яке згадувалося вище, було чітко показано у дослідженні T. Torigoe et al. (2014), в якому аналізувалися дані, отримані при магнітно-резонансній холангіопанкреатографії з використанням секретину (рис. 15) [19]. Також було показано, що з віком зменшуються показники фекальної еластази 1 (рис. 16) [9]. Клінічно це проявляється ознаками прогресуючої ЗНПЗ.

В одному з популяційних досліджень, у якому вивчалися показники фекального еластазного тесту

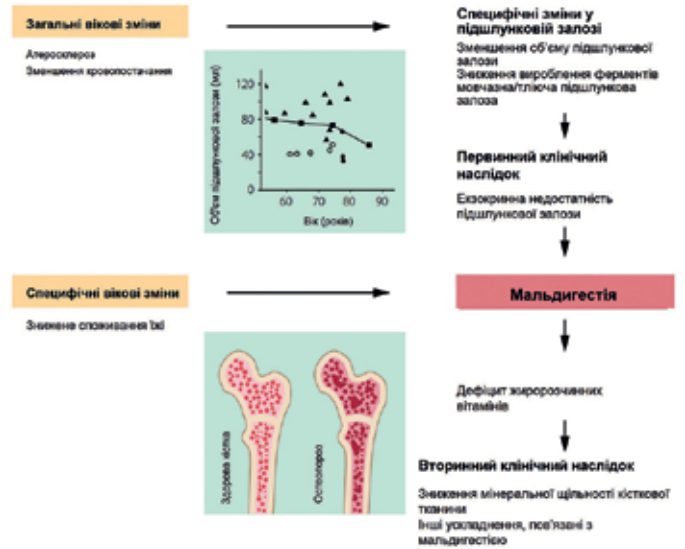


Рис. 14. Патогенез та наслідки вікових змін ПЗ (за J. M. Löhr et al., 2018 [12]).

у 914 обстежених хворих у віці 50–75 років, було виявлено таке: у 11,5 % обстежених спостерігались симптоми ЗНПЗ та показники фекальної еластази менше 200 мкг/г, причому у 5,1% пацієнтів спостерігалась тяжка ЗНПЗ (еластаза менше 100 мкг/г); спостерігалось підвищення частоти ЗНПЗ із віком; рідше спостерігався розвиток ЗНПЗ у тих, хто приймав інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; серед факторів ризику ЗНПЗ були чоловіча стать та куріння [16].

Окремо хотілося б зазначити зв'язок між патологічними переломами та функцією ПЗ. K. Cho et al., 2008 [7] обстежили невелику групу хворих (30 осіб) із патологічними переломами. Середній вік цих пацієнтів знаходився у межах 78 років. Було виявлено, що підвищений вміст С-пептиду негативно корелював з рівнями амілази, вітаміну D, паратгормону в крові, показниками нутритивного статусу, мінеральною щільністю кісток, також характерним було зниження результатів фекального еластазного тесту. Автори дійшли висновку, що порушення функціонального

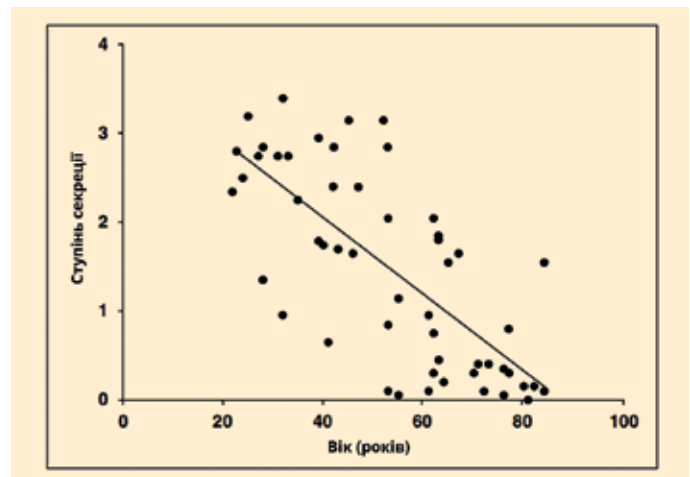


Рис. 15. Зменшення об'єму панкреатичної секреції з віком (магнітно-резонансна холангіопанкреатографія з використанням секретину) (за T. Torigoe et al., 2014 [19]).

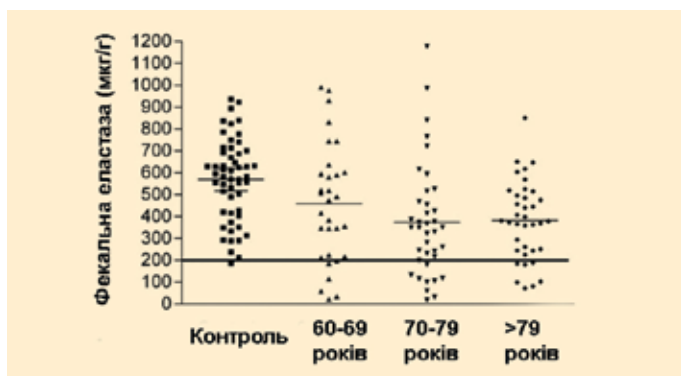


Рис. 16. Зниження показників фекального еластазного тесту з віком (за К. Н. Herzig et al., 2011 [9]).

стану ПЗ має значення у розвитку патологічних переломів у пацієнтів літнього віку, тобто не тільки характерні вікові зміни призводять до переломів, але й ЗНПЗ робить свій внесок у підвищення ризику патологічних переломів у пацієнтів літнього віку. У розвитку мальабсорбції та мальдигестії також бере участь хронічна ішемічна ентеропатія як одна із складових загальної хронічної абдомінальної ішемії, яка розвивається у літньому віці [4].

У літньому та старечому віці у пацієнтів розвивається не лише ЗНПЗ, а й ендокринна недостатність — цукровий діабет (ЦД), оскільки через хронічну абдомінальну ішемію уражається і ацинарна, і острівцева тканина ПЗ. У нормі інсулін від острівців, які щільно огорнуті капілярною мережею, прямує до ацинарної тканини (наявність інсулоацинарної осі), де виявляє трофічні ефекти, сприяє вивільненню ферментів у відповідь на стимулятори, тобто таким чином утворюється гало-феномен (див. вище). Тому при ЦД ще й з цієї причини порушується зовнішня панкреатична секреція, проте не завжди можна зрозуміти, яка недостатність ПЗ є первинною (екзо- або ендокринна). З віком ацинарна тканина атрофується, у цьому разі використовується термін «оголені» острівці Лангерганса, тобто ефект гало-феномена нівелюється (рис. 17). Острівцеві клітини також уражаються при хронічному АІС, тому ЦД частіше розвивається у літньому віці. На відміну від інсуліну глюкагон та соматостатин мають антитрофічний ефект, оскільки пригнічують зовнішню секрецію ПЗ, знижують трофіку ацинарних клітин (рис. 17). На рис. 18 показано, що за даними КТ ОЧП об'єм ПЗ при ЦД, особливо 1-го типу, зменшується, тобто відбувається атрофія ацинарної тканини [13].

В основі етіопатогенезу ішемічної панкреатопатії необхідно виділити три напрямки (рис. 19) [2].

АІС, в основі формування якого лежить атеросклероз, — це основна причина розвитку ішемічної панкреатопатії у літньому віці. Запідозрити АІС можна при УЗД аорти, виявляючи бляшки, аневризми (рис. 20), а підтвердити за допомогою доплерографії судин черевної порожнини.

Зі свого боку, деякі захворювання ПЗ можуть призводити до розвитку АІС (наприклад, наявність великої псевдокісти ПЗ, що стискає великі мезентеріальні судини, може сприяти формуванню абдомінальної ішемії). У такій ситуації необхідно з'ясувати, що є

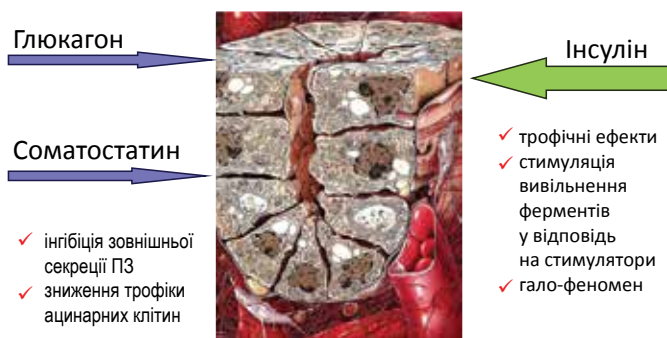


Рис. 17. Вплив гормонів ПЗ на її ацинарну тканину, формування гало-феномену [7].

первинним у розвитку АІС: ураження самих судин або їхнє здавлення ззовні. Це необхідно для вироблення відповідної тактики лікування.

Ще один механізм розвитку ішемічної панкреатопатії розвивається при панкреатиті, що супроводжується набряком ПЗ зі здавленням інтрапанкреатичних судин та підвищенням тиску в інтерстиції понад 20 мм рт. ст., однак це є менш характерним у літньому віці, частіше спостерігається при гострому панкреатиті.

Таким чином все ж таки основна причина розвитку панкреатопатії у літньому віці — це хронічний АІС.

Л. Б. Лазебнік та співавт. (2003) [3] виділяють такі клінічні варіанти ішемічних панкреатопатій:

- гострий ішемічний панкреатит;
- хронічний ішемічний панкреатит;
- ліпоматоз ПЗ;

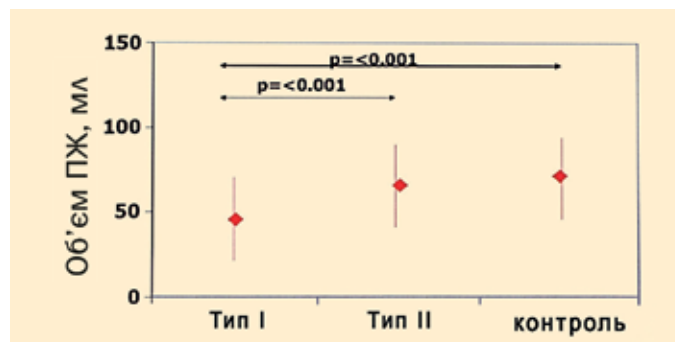


Рис. 18. Об'єм ПЗ при ЦД за даними КТ (за J. M. Löhner et al., 1987 [13]).

При панкреатиті — набряку ПЗ зі стисненням інтрапанкреатичних судин, підвищенні тиску в інтерстиції понад 20 мм рт. ст.



Рис. 19. Патогенез ішемічної панкреатопатії (за Н. Б. Губергіц та співавт., 2006 [1]).



Рис. 20. Результати УЗД черевного відділу аорти у пацієнтів літнього та старечого віку (за Н. Б. Губергріц та співавт., 2006 [1]). Зверху — атеросклеротичні бляшки у черевному відділі аорти; внизу — анеурізми черевного відділу аорти з тромботичними масами в них (власні спостереження).

а також ускладнення:

- секреторна та інкреторна недостатність ПЗ;
- кісти ПЗ;
- склероз ПЗ;
- панкреонекроз.

Серед причин гострої ішемічної панкреатопатії необхідно зазначити: виражений атеросклероз судин черевної порожнини; мітральний стеноз та бактеріальний ендокардит, які створюють схильність до розвитку тромбозів; тромбоваскуліт. До факторів ризику належать: рак ПЗ (через підвищене тромбоутворення); цироз печінки (через розвиток венозного стазу); анеуризма, тромбоз селезінкової вени; інфаркт міокарда; ниркова недостатність; проведення аортографії; висипний тиф. При гострій ішемічній панкреатопатії розвивається некроз ПЗ, якому відповідають і гістологічні зміни (зимогенні гранули «вивалюються» з ацинарних клітин, спостерігаються ознаки аутолізу). Звичайно, цей стан частіше діагностується як гострий панкреатит (панкреонекроз). Однак за наявності вищезгаданих факторів ризику необхідно розглядати можливість розвитку гострої ішемічної панкреатопатії, оскільки у лікуванні в цьому випадку необхідно буде розглядати застосування антиагрегантної терапії.

Клінічна картина хронічної ішемічної панкреатопатії проявляється такими ознаками: нестійке випорожнення, діарея або запори, метеоризм, мальабсорбція, зниження толерантності до харчового навантаження, а також внаслідок зниження функції ПЗ визначається схуднення хворих. Необхідно звернути увагу, що у таких пацієнтів больовий синдром або відсутній, або незначно виражений.

У багатоцентровому перехресному дослідженні, яке проводилося в Німеччині (2 центри) та Україні (1 центр), вивчалися особливості клінічної картини ХП, зокрема й у хворих похилого віку (741 пацієнт, з них 148 (20%) — хворі на ХП літнього віку). Виділялись такі особливості цього захворювання

у літньому віці: рідкісний зв'язок із прийомом алкоголю, курінням, генетичними мутаціями, множинними факторами ризику; частіше виявлялися ідіопатичний та обструктивний панкреатит, псевдокісти, ендокринна та екзоринна недостатність ПЗ, а також характерним був безболісний перебіг [10].

У дослідженні J. Glaser et al. (2000) [8] для діагностики ішемічної панкреатопатії застосовувалось УЗД ОЧП. Було показано, що ехогенність ПЗ з віком частіше стає виразно вищою, ніж ехогенність печінки (у молодому віці частіше ехогенність ПЗ нижча або подібна до ехогенності печінки) (рис. 21).

Професор Е. J. Balthazar (2018) (рис. 22) при КТ ОЧП у хворого на хронічну ішемічну панкреатопатію зазначив такі особливості: розширення головної протоки, кальцифікати в місцях відходження бічних проток, однак це спостерігається рідко. Також при КТ ОЧП можна виявити атрофічні зміни ПЗ, які уражають орган нерівномірно та можуть прогресувати з часом. Особливо такі процеси розвиваються у хворих при поєднанні із ЦД. Крім того, може спостерігатися вікова атрофічна жирова трансформація ПЗ із точковими кальцифікатами. Для діагностики ішемічної панкреатопатії необхідно використовувати дані, отримані при доплерографії черевного відділу аорти та її гілок [7].

Рекомендації щодо харчування для таких пацієнтів включають [2]:

- 5–6-разовий прийом їжі;
- обмеження або виключення висококалорійних рафінованих продуктів та страв (цукор, кондитерські вироби, маргарин, тваринні жири, борошняні вироби тощо);
- джерелом вуглеводів повинні бути овочі, зокрема трохи картоплі (запеченої, відвареної);
- ліпотропні продукти (нежирний сир, гречана, пшенична, вівсяна каші в помірній кількості);
- незамінні компоненти їжі (сезонні овочі, свіжі соки, зелень, відвар шипшини, аптечні дріжджі);
- продукти, що містять повноцінний білок (риба, нежирні сорти м'яса, птаха, кролик, яйця, сир, молочнокислі продукти);

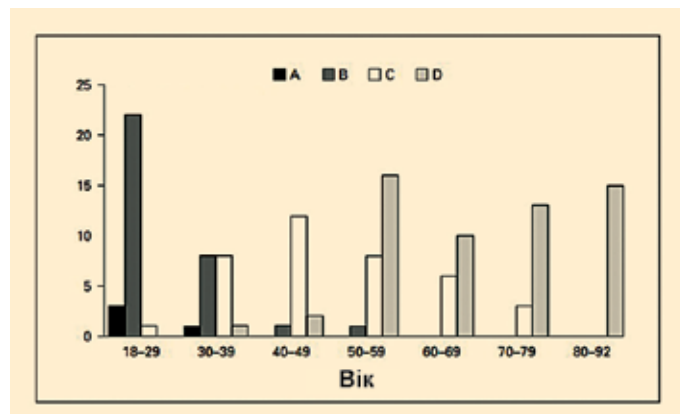


Рис. 21. Зміна ехогенності ПЗ з віком (за J. Glaser et al., 2000 [8]).

A — ехогенність ПЗ нижча, ніж печінки; B — подібна до печінки; C — вища; D — явно вища, ніж печінки. n=131 пацієнт у віці 18–92 роки (медіана 52 роки).

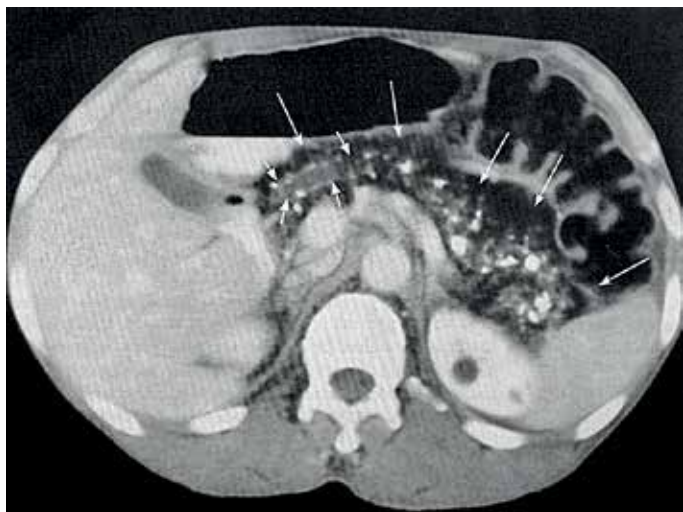


Рис. 22. КТ ОЧП у хворого на хронічну ішемічну панкреатопатію (за E. J. Balthazar, 2018 [7]). Пояснення у тексті.

- продукти функціонального харчування та дієтичні добавки (соевий лецитин, морепродукти, добавки з морських водоростей, спіруліна, вітамінно-мінеральні суміші);
- заміна тваринних жирів (крім риб'ячого) рослинними — соєвою, оливковою, соняшниковою, арахісовою, кукурудзяною оліями;
- збагачення їжі лецитином, холіном, інозитолом, магнієм, йодом, вітамінами А, В, С, Е;
- збагачення харчовими волокнами, особливо пектином (хліб з борошна грубого помелу, пшоно, капуста, сухофрукти, пшеничні висівки, овочі, фрукти тощо).

Зазвичай у людей літнього віку вже є кілька віксоасоційованих захворювань, що може призвести до поліпрагмазії, тому для лікування ЗНПЗ необхідно призначити мінімальну кількість препаратів, що відповідають рівню А доказової медицини. Цим вимогам задовольняє мінімікросферичний двооболонковий ферментний препарат Креон® 10 000, 25 000 FIP («золотий» стандарт замісної терапії). Капсули Креон® розчиняються в шлунку, що дозволяє Креон мінімікросфери® вивільнитися з капсул у шлунок і далі безперешкодно пройти крізь воротар і потрапити у дванадцятипалу кишку, в якій швидко розчиняється оболонка Креон мінімікросфери®, і ферменти починають діяти, беручи участь у гідролізі нутрієнтів.

У порівняльному дослідженні [14], у якому вивчалися властивості різних ферментних препаратів

(розмір частинок, активність ферментів, швидкість їхнього вивільнення у дванадцятипалій кишці), було показано, що Креон мінімікросфери® менше 2 мм, тоді як мікросфери, мікротаблетки інших досліджуваних препаратів у деяких випадках були більшими за цей розмір (іноді значно), що призводило до уповільнення їхньої евакуації зі шлунку, асинхронізму пасажу хімусу та ферментного препарату та, відповідно, до менш вираженого ефекту (рис. 23). Щодо активності ліпази, то вона відповідала заявленій у Креон®, а у одного з досліджуваних препаратів — ні. Крім того, було показано, що розчинення оболонки Креон мінімікросфери® в дуоденальному просвіті відбувається швидше, а відсоток вивільнення ліпази у Креон® вище, ніж у деяких інших препаратів, що відповідно приводить до настання більш швидкого та вираженого ефекту [14].

У чому полягає стратегія замісної ферментної терапії в пацієнтів літнього віку?

По-перше, тривалість терапії. Оскільки, на жаль, не варто очікувати поліпшення функції власної ПЗ, то пацієнти потребують постійної замісної терапії (усе життя!).

По-друге, доза Креон®. Зазвичай у хворих спостерігається тяжка або помірна недостатність ПЗ, тому на основний прийом їжі рекомендується 45–50 тис. FIP, а на проміжний прийом їжі — 20–25 тис. FIP.

Безумовно, покращити функцію ПЗ за допомогою замісної ферментної терапії ми вже не зможемо, але зменшити прояви ЗНПЗ, покращити якість життя та навіть збільшити її тривалість можливо. Наші пацієнти обов'язково скажуть: «Старість — це перешкода для радощів життя. Ніколи ще я не почував себе таким молодим!» (Жюль Ренар — французький письменник та драматург).

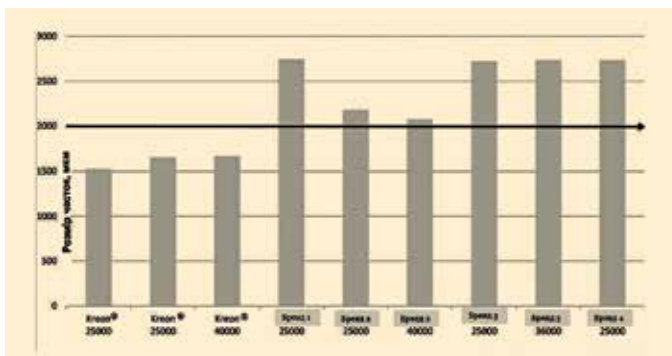


Рис. 23. Порівняння розміру частинок різних ферментних препаратів (за I. V. Maev et al., 2020 [14]).

Література:

1. Губергріц Н. Б., Зубов О. Д., Агапова Н. Г., Мороз Т. В., Лукашевич Г. М., Загоренко Ю. А. Ішемічна панкреатопатія. *Мистецтво лікування*. 2006. № 4. С. 21–27.
2. Губергріц О. Я., Ліневський Ю. В. Лікувальне харчування: Справ. посібник. 3-е вид. перероб. та доп. Київ: Вища шк. Головне вид-во, 1989. 398 с.
3. Лазебник Л. Б., Дроздов В. М. Захворювання органів травлення у людей похилого віку. М.: Анахарсіс, 2003. 208 с.

4. Ліневський Ю. В. Діагностика та лікування хронічного ентериту. 14.00.05. Внутр. хвороби. Київський державний медичний інститут ім. О. О. Богомольця. Київ, 1979.
5. Ahmed M. Ischemic bowel disease in 2021. *World J. Gastroenterol.* 2021. Vol. 27, No 29. P. 4746–4762.
6. Anand B. S., Vij J. C., Mac H. S., Chowdhury V., Kumar A. Effect of aging on the pancreatic ducts: a study based on endoscopic retrograde pancreatography. *Gastrointest. Endosc.* 1989. Vol. 35, No 3. P. 210–213.

7. Beger H. G., Warshaw A. L., Hruban R. H., et al. (eds.). The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery. Oxford: Willey Blackwell, 2018. 1173 p.
8. Glaser J., Stienecker K. Pancreas and aging: a study using ultrasonography. *Gerontology*. 2000. Vol. 46, No 2. P. 93–96.
9. Herzig K. H., Purhonen A. K., Rasanen K. M., Idziak J., Juvonen P., Phillips R., Walkowiak J. Fecal pancreatic elastase-1 levels in older individuals without known gastrointestinal diseases or diabetes mellitus. *BMC Geriatr*. 2011. Vol. 11. P. 4.
10. Hirth M., Hartel N., Weiss C., Hardt P., Gubergrits N., Ebert M. P., Schneider A. Clinical course of chronic pancreatitis in elderly patients. *Digestion*. 2019. Vol. 100, No 3. P. 152–159.
11. Kreel L., Sandin B. Changes in pancreatic morphology associated with aging. *Gut*. 1973. Vol. 14, No 12. P. 962–970.
12. Löhr J. M., Panic N., Vujasinovic M., Verbeke C. S. The ageing pancreas: a systematic review of the evidence and analysis of the consequences. *J. Intern. Med*. 2018. Vol. 283, No 5. P. 446–460.
13. Löhr M., Kloppel G. Residual insulin positivity and pancreatic atrophy in relation to duration of chronic type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and microangiopathy. *Diabetologia*. 1987. Vol. 30, No 10. P. 757–762.
14. Maev I. V., Kucheryavyy Y. A., Gubergrits N. B., Bonnacker I., Shelest E. A., Janssen-van Solingen G. P., Dominguez-Munoz J. E. Differences in vitro properties of pancreatic preparations for pancreatic exocrine insufficiency as marketed in Russia and CIS. *Drugs R. D*. 2020. Vol. 20, No 4. P. 369–376.
15. Morgenroth K., Kozuschek W. Pancreatitis. Berlin, New York: Walter de Gruyter, 1991. 120 p.
16. Rothenbacher D., Low M., Hardt P. D., Klor H. U., Ziegler H., Brenner H. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population-based study. *Scand. J. Gastroenterol*. 2005. Vol. 40, No 6. P. 697–704.
17. Saisho Y., Butler A. E., Meier J. J., Monchamp T., Allen-Auerbach M., Rizza R. A., Butler P. C. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin. Anat*. 2007. Vol. 20, No 8. P. 933–942.
18. Suda K. (ed.). Pancreas: pathological practice and research. Basel: Karger, 2007. 318 p.
19. Torigoe T., Ito K., Yamamoto A., Kanki A., Yasokawa K., Tamada T., Yoshida K. Age-related change of the secretory flow of pancreatic juice in the main pancreatic duct: evaluation with cine-dynamic MRCP using spatially selective inversion recovery pulse. *Am. J. Roentgenol*. 2014. Vol. 202, No 5. P. 1022–1026.
20. Yamada Y., Masuda A., Sofue K., Ueshima E., Shiomi H., Sakai A., Kobayashi T., Ikegawa T., Tanaka S., Nakano R., Tanaka T. Prediction of pancreatic atrophy after steroid therapy using equilibrium-phase contrast computed tomography imaging in autoimmune pancreatitis. *JGH Open*. 2020. Vol. 4, No 4. P. 677–683.

УДК 616.37-053.89/.9

doi: 10.33149/vkr.2024.01.01

UA Підшлункова залоза в літньому та старечому віці

Н. Б. Губергріц¹, О. А. Гомозова²

¹Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

²Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: підшлункова залоза, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, ішемічна панкреатопатія, літній та старечий вік, замісна ферментна терапія

Збільшення тривалості життя супроводжується зростанням частоти вік-асоційованих захворювань, які є найважливішою проблемою клінічної медицини. До них відноситься зокрема і ураження підшлункової залози (ПЗ), що виявляється здебільшого у вигляді прогресуючої зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗНПЗ). Етіологічною та патогенетичною основою синдрому «старіючих органів травлення», зокрема «старіючої» ПЗ, є хронічний абдомінальний ішемічний синдром.

Зміни ПЗ з віком полягають у зменшенні об'єму соку та секреції ферментів ПЗ через прогресування фіброзу та атрофії паренхіми залози внаслідок розвитку хронічної ішемії через потовщення стінок артерій із зменшенням кровотоку у ПЗ. Один з варіантів «старіючої» ПЗ — це ліпідоз, коли жирова тканина знаходиться

переважно навколо часточок, а також стеатоз (краплі жиру всередині ацинарної клітини).

З віком у ПЗ розвивається кістозне розширення проток. Діаметр проток з віком збільшується не тільки на периферії ПЗ, але й у голівці, тілі, хвості.

Загальні вікові зміни, такі як атеросклеротичне зниження перфузії, призводять до специфічних змін ПЗ, які полягають у зменшенні об'єму функціонально активної паренхіми, зниженні продукції ферментів, об'єму секрету, що проявляється ознаками ЗНПЗ. ЗНПЗ, а також специфічні вікові зміни у вигляді зменшення споживання їжі сприяють мальдигестії з дефіцитом жиророзчинних вітамінів і далі розвитку вторинних клінічних наслідків, зокрема порушенню щільності кісткової тканини — остеопорозу як вікового, так і пов'язаного з дефіцитом вітаміну D, зміною кальцієвого обміну.

У літньому та старечому віці у пацієнтів розвивається не лише ЗНПЗ, а й ендокринна недостатність — цукровий діабет, оскільки через хронічну абдомінальну ішемію уражається і ацинарна, і острівцева тканина ПЗ.

Клінічна картина хронічної ішемічної панкреатопатії проявляється такими ознаками: нестійке випорожнення, діарея або запори, метеоризм, мальабсорбція, зниження толерантності до харчового навантаження, а також внаслідок зниження функції ПЗ спостерігається схуднення хворих. Необхідно звернути увагу, що у таких пацієнтів больовий синдром або відсутній, або незначно виражений. Для лікування ЗНПЗ необхідно призначити мінімальну кількість препаратів, що відповідають рівню А доказової медицини. Цим вимогам задовольняє мінімікро-

Креон®

Панкреатин

КРЕОН МІНІМІКРОСФЕРИ®



Містить панкреатин у найефективнішій формі випуску²⁻⁴



Проявляє максимум ліпазної активності **ВЖЕ ЧЕРЕЗ 15 ХВИЛИН**⁴ після потрапляння у ДПК (рН 6)⁵



Креон мінімікросфери® допомагає перетравлювати **максимальний об'єм їжі**⁵



Підтримує власне травлення, **не пригнічуючи** роботу підшлункової залози^{1,5}

Зовнішній вигляд лікарського засобу може відрізнятися від наведеного художнього зображення

ДПК – дванадцятипала кишка

1. Бельмер С. В., Разумовский А. Ю., Хавкин А. И., Корниенко Е. А., Приворотский В. Ф. Болезни поджелудочной железы у детей. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2019. – 528 с.
2. Захаренко С. М., Мехтєв С. Н. Ферментные препараты в патогенетической терапии диарейных инфекций // Детские инфекции. – 2010. – № 3. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/fermentnye-preparaty-v-patogeneticheskoy-terapii-diareynyh-infektsiy/viewer>. – Дата обращения: 12.07.2022. 3. Lohr J.-M. et al. HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterol J. 2017 Mar; 5 (2): 153–199. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Креон®. 5. Lohr J.-M. et al. Properties of different pancreatic preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009; 21 (9): 1024–1031.

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ КРЕОН®

Реєстраційні посвідчення МОЗ України № UA/9842/01/01, № UA/9842/01/02, № UA/9842/01/03 від 22.02.2019 р. дійсні безстроково.

Склад: 1 капсула містить панкреатин у гастрорезистентних гранулах (Креон мінімікросфери®). Креон® 10000 — 150 мг панкреатину (ліпази 10000 од. ЄФ, амілази 8000 од. ЄФ, протеази 600 од. ЄФ); Креон® 25000 — 300 мг панкреатину (ліпази 25000 од. ЄФ, амілази 18000 од. ЄФ, протеази 1000 од. ЄФ); Креон® 40000 — 400 мг панкреатину (ліпази 40000 од. ЄФ, амілази 25000 од. ЄФ, протеази 1600 од. ЄФ).

Лікарська форма. Капсули тверді з гастрорезистентними гранулами.

Код АТХ A09A A02. Препарати, що поліпшують травлення, включаючи ферменти. Поліферментні препарати.

Показання. Лікування екзокринної недостатності підшлункової залози у дорослих і дітей, спричиненої різними захворюваннями і станами, в тому числі зазначеними нижче, але не обмеженими цим переліком: муковісцидоз; хронічний панкреатит; панкреатектомія; гастректомія; операції з накладенням шлунково-кишкового анастомозу (наприклад гастроентеростомія за Більротом II); синдром Швахмана-Даймонда; стан після атаки гострого панкреатиту та відновлення ентерального або перорального харчування.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.

Особливості застосування. У хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози препаратів панкреатину, спостерігалися звуження ілеоцекального відділу кишечника і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія). Як запобіжний захід рекомендовано у разі появи незвичних абдомінальних симптомів або зміни характеру абдомінальних симптомів звернутися за медичною консультацією, щоб виключити можливість фіброзуючої колонопатії, особливо якщо пацієнт приймає більше 10000 од. ЄФ ліпази/кг/добу.

Застосування у період вагітності або годування груддю. При необхідності вагітні або жінки, які годують груддю, можуть приймати Креон® у дозах, достатніх для забезпечення адекватного статусу харчування.

Діти. Креон® можна застосовувати дітям.

Спосіб застосування та дози. Дозування препарату базується на індивідуальних потребах хворого і залежить від ступеня тяжкості захворювання та складу їжі. Капсули і гранули слід ковтати цілими, не розламуючи та не розжовуючи, і запивати достатньою кількістю рідини під час або після прийому їжі, у т. ч. легкої закуски. Якщо пацієнт не може проковтнути капсулу цілою (наприклад, діти і пацієнти літнього віку), її можна розкрити і додати гранули до м'якої їжі з кислим середовищем (рН<5,5), що не вимагає розжовування, або до рідини з кислим середовищем (рН<5,5). Це може бути яблучне пюре або йогурт, або фруктовий сік з рН<5,5, наприклад, яблучний, апельсиновий або ананасовий сік. Таку суміш не слід зберігати. Під час лікування препаратами Креон® дуже важливим є вживання достатньої кількості рідини, особливо в період її підвищеної втрати. Дефіцит рідини може посилити запори.

Дозування при муковісцидозі: початкова доза для дітей віком до 4-х років становить 1000 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі і для дітей віком від 4-х років – 500 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі. Підтримуюча доза для більшості пацієнтів не повинна перевищувати 10000 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла на добу або 4000 од. ЄФ ліпази на грам спожитого жиру.

Дозування при інших видах екзокринної недостатності підшлункової залози: дозу слід підбирати індивідуально, залежно від ступеня порушення травлення і жирового складу їжі. При прийомі їжі необхідними є дози від 25000 до 80000 од. ЄФ ліпази та половина індивідуальної дози при легкій закусці.

Побічні реакції. Дуже часто відмічалась біль у животі*; часто — нудота, блювання, запор, здуття живота, діарея*. *Розлади шлунково-кишкового тракту головним чином були пов'язані з існуючими захворюваннями. Про діарею та біль у животі повідомлялося з частотою, подібною або меншою, ніж при застосуванні плацебо. Нечастими були висипання; з невідомою частотою — свербіж, кропив'янка, гіперчутливість (анафілактичні реакції). Повідомлялося про звуження ілеоцекального відділу кишечника і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія) у хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози препаратів панкреатину. Специфічних побічних реакцій у дітей встановлено не було. Частота, тип та тяжкість побічних реакцій у дітей, хворих на муковісцидоз, були подібними до таких у дорослих.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Дослідження взаємодій не проводилися.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. Абботт Лабораторіс ГмбХ, Німеччина.

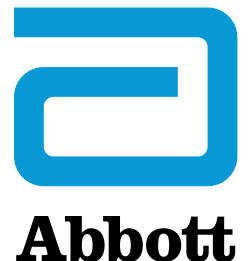
Повна інформація про препарати знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Креон® 10000, Креон® 25000, Креон® 40000 від 16.05.2022 р.

Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

За додатковою інформацією Ви можете звернутися ТОВ Абботт Україна: 01010, м. Київ, вул. Князів Острозьких 32/2, 7 поверх.

Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.

UKR2289895



сферичний двооболонковий ферментний препарат Креон® 10 000, 25 000 FIP («золотий» стандарт замісної терапії). Капсули Креон® розчиняються в шлунку, що дозволяє Креон мінімікросфери® вивільнитися з капсул у шлунок і далі безперешкодно пройти через воротар і потрапити у дванадцятипалу кишку, в якій швидко розчиняється оболонка мінімікросфер, і ферменти починають діяти, беручи участь у гідролізі нутрієнтів.

EN Pancreas in the elderly and senile age

N. B. Gubergrits¹, O. A. Gomozova²

¹“Into Sana” Multifield Clinic, Odesa, Ukraine

²Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Key words: pancreas, exocrine pancreatic insufficiency, ischemic pancreatopathy, elderly and senile age, enzyme replacement therapy

A rise in the incidence of age-related maladies, which coincides with an increase in life expectancy, is the most significant issue in clinical medicine. These include pancreatic injury, which manifests primarily as progressive exocrine pancreatic insufficiency (EPI). Chronic abdominal ischemic syndrome is the etiological and pathogenetic basis of the syndrome of “aging digestive organs,” including the “aging” pancreas.

Age-related changes in the pancreas include a decrease in the volume of juice and the secretion of pancreatic enzymes due to the progression of fibrosis and atrophy of the pancreas parenchyma caused by the development of chronic ischemia as a result of arterial wall thickening and a decrease in blood flow in the pancreas. Lipoidosis, in which adipose tissue is primarily located around the lobules, and steatosis (fat droplets within the acinar cell) are among the potential causes of the “aging” pancreas.

The pancreas develops cystic dilatation of the ducts as it ages. The diameter of the ducts increases with age not only at the pancreas periphery but also at the head, body, and tail.

General age-related changes, such as atherosclerotic decrease in perfusion, cause specific changes in the pancreas, including a decrease in the volume of functionally active parenchyma, a decrease in the production of enzymes, and a decrease in the volume of secretions, which are manifested by EPI symptoms. EPI and specific age-related changes in the form of a decrease in food intake contribute to maldigestion with a deficiency of fat-soluble vitamins and the development of secondary clinical consequences, such as osteoporosis, which is both age-related and associated with vitamin D deficiency and changes in calcium metabolism.

In the elderly and senile age, patients have both EPI and endocrine insufficiency — diabetes mellitus — since both acinar and islet tissue of the pancreas are affected due to chronic abdominal ischemia.

Clinical manifestations of chronic ischemic pancreatopathy include unstable defecation, diarrhea or constipation, flatulence, malabsorption, decreased tolerance to food load, and weight loss due to decreased pancreatic function. It is important to observe that the pain syndrome is either absent or mildly manifested in these patients.

To treat EPI, a minimum number of medications corresponding to level A of evidence-based medicine must be administered. Mini-microsphere double-coated enzyme preparation Creon® 10 000, 25 000 FIP (the “gold standard” of replacement therapy) meets these requirements. Creon® capsules dissolve in the stomach, which enables the Creon minimicrospheres® to be released from the capsules in the stomach and then freely pass through the pylorus and enter the duodenum, where the coat of the Creon minimicrospheres® dissolves rapidly and enzymes begin to act, contributing to the hydrolysis of nutrients.

Біліарний панкреатит: сучасні підходи до лікування (огляд літератури)

К. В. Ферфецька¹, Д. О. Гонцарюк¹, Л. О. Піц², В. А. Піц³

¹Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

²Чернівецький медичний фаховий коледж, Чернівці, Україна

³Обласна клінічна лікарня, Чернівці, Україна

Ключові слова: панкреатит, біліарна недостатність, холелітаз, лікування, жовчогінні препарати, урсодезоксихолева кислота

Хронічний панкреатит (ХП) – це патологічний процес, який характеризується фіброзом і запаленням підшлункової залози (ПЗ) в суб'єктів із генетичними, зовнішніми та іншими факторами ризику, наприклад гіпертригліцеридемією. Морфологічні, патофізіологічні, клінічні прояви ХП характеризуються атрофією, фіброзом, стриктурами і деформацією протоків, кальцифікацією, дисплазією залози, порушенням її ендотар екзокринної функції, хронічним абдомінальним боєм, порушенням нутритивного статусу [13].

Головними механізмами формування біліарного панкреатиту (БП) є закидання та затримка жовчі в протоках ПЗ, вона взаємодіє з панкреатичними ферментами та бактеріями. У зв'язку з цим відбувається вивільнення зв'язаних жовчних кислот і активація панкреатичних ферментів у протоковій системі ПЗ. В результаті цього ушкоджується її захисний бар'єр, уражається паренхіма ПЗ аналогічно до патологічних процесів, що розвиваються при панкреатобіліарном рефлюксі та супроводжуються формуванням ферментативного холециститу [6].

Особливістю БП, що відрізняє його від інших форм панкреатиту, є поєднання екзокринної недостатності ПЗ із хронічною біліарною недостатністю, що впливає на якість травного процесу [12].

Основний механізм розвитку БП – біліодуоденальна гіпертензія, що призводить до закидання жовчі у панкреатичну протоку та активації панкреатичних ферментів у протоковій системі ПЗ.

Біліарна гіпертензія може бути обумовлена функціональними чи органічними причинами.

Під терміном «функціональні біліарні розлади» розуміють комплекс клінічних симптомів, які розвиваються внаслідок моторно-тонічної дисфункції жовчного міхура (ЖМ) та/або сфінктерного апарату жовчовивідних шляхів.

Функціональні біліарні розлади частіше за все спостерігаються у жінок. Вони мають тенденцію до хронічного перебігу з частими рецидивами, прогресуванням, формуванням холелітазу. У розвитку такого стану значення має біліарна недостатність, яка полягає у зменшенні кількості жовчі та жовчних

кислот, які поступають в кишечник. Саме дисбаланс у складі жовчних кислот призводить до біліарного складу та формування жовчних каменів, розвитку жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) і післяхолецистектомічного синдрому (ПХЕС) внаслідок оперативного лікування. Важливо, що ПХЕС частіше зумовлений дисфункцією сфінктера Одді.

Біліарна недостатність призводить до порушень у процесі травлення, метаболізму жирів, що відбувається завдяки жовчним кислотам, які емульгують жири, покращуючи доступність до них панкреатичної ліпази. У подальшому завдяки зниженню толерантності до жирної їжі з'являється стеаторея, недостатність всмоктування жиророзчинних вітамінів, що призводить до різних клінічних проявів з боку інших органів та систем. Наприклад, за гіповітамінозу вітаміну D виникає остеопороз, вітаміну А – зміни у функціонуванні органа зору.

Біліарна недостатність сприяє зменшенню бактеридності дуоденального вмісту і розвитку синдрому надлишкового бактеріального росту. При цьому кишкова мікрофлора передчасно декон'ює жовчні кислоти, що супроводжується пошкодженням слизової оболонки тонкої та товстої кишки з розвитком реактивного запалення, яке погіршує процеси травлення і формує патологічні рефлюкси [11].

На тлі біліарної недостатності харчові жири з'єднуються у кишечнику з кальцієм, який при цьому не може приєднати шавлеву кислоту (вона у вільному стані в кровоносному руслі з'єднується з кальцієм сироватки крові). Оксалати кальцію, які утворюються в крові, виводяться через нирки. При малій кількості добової сечі ці солі відкладаються у вигляді каменів. Тим самим можна пояснити часте поєднання ЖКХ з сечокам'яною хворобою.

До основної симптоматики належать відчуття тяжкості, біль в правому підребер'ї, нудота, гіркота в роті, зниження апетиту, несприйняття жирної їжі, запори або проноси, здуття живота. Щодо больового синдрому, то він епізодичний, інтенсивний, рецидивуючий з локалізацією в епігастральній ділянці та правому підребер'ї, тривалістю до 30 хвилин. Біль

може бути постійним, не зменшуватися у зв'язку з дефекацією, при зміні положення тіла, після прийому антацидів. Він потребує швидкої консультації лікаря. Крім того, структурні зміни відсутні, але фіксується сповільнене відходження жовчі з ЖМ [12].

На гіпомоторну дискінезію вказують болі, помірні або сильні впродовж 30 хвилин і довше (виникають після прийому їжі, у нічний час) впродовж 3 місяців, які повторюються, і супроводжуються нудотою, блюванням, ірадіацією в спину або праву лопатку. При ультразвуковому дослідженні: ЖМ скорочується на 40% після жовчогінного сніданку. При дуоденальному зондуванні кількість міхурової жовчі підвищена до 100–150 мл (при нормі 30–70 мл). Жовч виділяється маленькими порціями, тривало. Структурних змін не виявляється.

Про гіпермоторну дискінезію ЖМ свідчить больовий синдром, який виникає після їди через 40–60 хвилин, іноді за типом жовчної кольки, виявляється чутливість або болісність при пальпації в міхуровій точці. При ультразвуковому дослідженні: тонус ЖМ підвищений, випорожнення прискорене (швидше ніж за 30 хвилин).

Для дисфункції сфінктера Одді характерні два незалежних патологічних стани: дискінезія та стеноз сфінктера. Дискінезія характеризує функціональні порушення відтоку жовчі внаслідок спазму. Стеноз сфінктера засвідчує анатомічні зміни, які пов'язані з фіброзом самого сфінктера. Вони можуть зумовлюватися запальними процесами, які призводять до склерозування (інфекція, проходження каменя і травматизація ним дуоденального сосочка, панкреатит, оперативні втручання).

Тому при лікуванні таких станів доцільно призначати спазмолітики. Препаратом вибору є мебеверин (він нормалізує моторно-евакуаторну функцію жовчовивідних шляхів і усуває спазм сфінктера Одді). *Мебеверин* призначається завдяки його селективній дії на сфінктер Одді, біліарний тракт в цілому та на кишечник (завдяки високій ефективності при абдомінальному болю, особливо при поєднанні з синдромом подразненого кишечника). Препарат усуває спазм через пряме блокування натрієвих каналів (не обмежуючи поступлення кальцію в клітину), він не спричиняє гіпотонії, впливає на гладком'язову клітину (що дозволяє отримати передбачуваний клінічний ефект) та повільно виділяється з капсул, пролонгуючи спазмолітичну дію. Препарат не чинить системної дії, не знижує артеріального тиску, вся доза метаболізується до неактивних метаболітів і, що дуже важливо, немає атропіноподібної дії. Він безпечний. Призначається по 1 капсулі 2 рази на добу 2–4 тижні.

Можливо застосовувати Нітросорбіт для курсового лікування коротким курсом (оскільки розвивається толерантність та з'являються кардіоваскулярні ефекти).

Наступним препаратом, який рекомендується застосовувати, є *дротаверин*, його призначають в ін'єкційному вигляді й таблетках по 80 мг/добу.

З огляду на фізіологічні механізми корекції дисфункціональних розладів рекомендується застосовувати лікарські засоби рослинного походження, які б

володіли жовчогінною та гепатопротекторною дією. До таких засобів відносять новий оригінальний продукт групи компаній «Фармпланета» — Гепаназе (виробник — компанія Naturex, Франція). У його склад входять екстракт плодів розторопші плямистої, кукурудзяних рилець, квітів календули лікарської. Екстракт плодів розторопші плямистої вміщає декілька флаволігнанів, яких називають «силімарин». Вони мають антиоксидантні, антитоксичні, гепатопротекторні властивості, стабілізують мембрани клітин печінки, стимулюють мікроциркуляцію та регенеративні процеси. Крім того, покращують білоксинтезуючу функцію, впливають ліпотропно, що нормалізує обмін білірубину, холестерину. Екстракт кукурудзяних рилець складається з бета-ситостерину, гіркоти, ефірних олій, хлорофілу, смоли, глікозидів, сапонінів, алкалоїдів, вітамінів К, В₁, В₂, В₆, D, E, C. Жовчогінний ефект екстракту зумовлений здатністю кукурудзяної олії посилювати секрецію жовчі, знижувати її в'язкість, відносну щільність та вміст білірубину. Екстракт сприяє гармонізації скорочень ЖМ та ритмічній діяльності сфінктера Одді. Сапоніни регулюють вуглеводний, мінеральний та водно-сольовий обмін, забезпечуючи підвищення діурезу. Екстракт квітів календули володіє протизапальними, імуномодуючими, спазмолітичними та жовчогінними властивостями (тобто усуває спазм, стимулює секрецію та виведення жовчі). Ефект лікування забезпечується нормалізацією скоротливої здатності ЖМ й тону сфінктера Одді, стимуляцією холерезу і відновленням перетравлювання жирів [9].

До препаратів рослинного походження, які стимулюють жовчоутворення, жовчовиділення, діють спазмолітично, знижують інтенсивність процесів бродіння й газоутворення (завдяки антибактеріальній та антитоксичній дії), стимулюють виділення панкреатичного соку, відносять Рафахолін Ц (Herbapol, Польща). Препарат має такі складові, як екстракт трави артишоку, екстракт чорної редьки, дегідрохолева кислота, олія м'яти перцевої та активоване вугілля. Препарат може застосовуватися як при біліарній недостатності, так і при цукровому діабеті за біліарної дисфункції. Також рекомендується для покращення травлення, при запорах, запальних ураженнях жовчовивідних шляхів. Рафахолін Ц є безпечним і ефективним препаратом у комплексному лікуванні дискінезій жовчовивідних шляхів у хворих на цукровий діабет (більш ефективний, ніж екстракт артишоку) [6].

Заслугове на увагу й Гепабене — комбінований препарат рослинного походження, який складається з екстракту дим'янки аптечної та сухого екстракту плодів розторопші плямистої. Препарат призначають після їди по 1 капсулі 3 рази на добу. Дозу можна підвищувати в 2 рази, при нічному абдомінальному болю доцільно прийняти ще 1 капсулу перед сном.

При дисфункції ЖМ, яка зумовлюється гіпомоторними розладами, з метою підвищення скоротливої здатності застосовують прокінетики (Мотиліум по 5–10 мг 3 рази на добу за 30 хвилин до їди) впродовж 10–14 днів. Із міотропних спазмолітиків рекомендують Бускопан, Но-Шпу, Дуспаталін, Дицетел.

У клінічній практиці застосовується гімекромон (Одестон), механізм дії якого полягає в його взаємодії з холецистокініном на різних рівнях біліарного тракту. Препарат викликає дилатацію ЖМ, знижує внутрішньопротоковий тиск і виступає як антагоніст холецистокініну. На рівні же сфінктера Одді він діє синергічно з холецистокініном, знижує базальний тиск і пролонгує час відкриття сфінктера, збільшуючи пасаж жовчі по жовчовивідних шляхах. Жовчогінні властивості проявляються завдяки спазмолітичному впливу. Це сприяє поліпшенню процесів травлення, активізації кишкової перистальтики і нормалізації випорожнень. Одестон призначається по 400 мг (2 таблетки) 3 рази на добу за 30 хвилин до їди, що забезпечує відносну стабільність концентрації препарату в крові (яка перевищує 1 мкг/мл).

Для купірування гострих приступів абдомінального болю рекомендується *дротаверин* або *папаверину* гідрохлорид по 2,0 мл 2% розчину внутрішньом'язово до зменшення болю; холінолітики (атропін, платифілін); гіосцину *бутилбромід* (Бускопан) 20 мг внутрішньом'язово або внутрішньовенно. В таблетованій формі він призначається по 10 мг 2–3 рази на добу; мебеверин по 1 капсулі 2 рази на добу; швидкодійні нітрати (нітрогліцерин 5–10 мг під язик). Призначають антагоністи кальцію (ніфедипін по 10–20 мг внутрішньо або під язик), при неінтенсивному болю можна призначати верапаміл, дилтіазем при поєднанні з захворюваннями серцево-судинної системи.

Існують й інвазивні методи лікування (за наявності стенозу сфінктера). Це може бути ендоскопічна балонна дилатація, встановлення тимчасового стенту в жовчну або панкреатичну протоку, ендоскопічна сфінктеротомія.

Щодо основних рекомендацій стосовно дієти, то при дисфункціях сфінктера Одді рекомендують низький вміст жиру, додавання харчових волокон (пектини). Овочі, фрукти краще вживати після термічної обробки (відварені, запечені). Приймати їжу необхідно 5–6 разів на добу.

При дисфункції ЖМ (без калькульозу) рекомендується дієта з достатньою кількістю жовчогінних продуктів. Рекомендується рослинна олія (1–2 столових ложки 3–4 рази на добу), яйця (1–2 на добу), фрукти, овочі та інші продукти, які сприяють випорожненню кишечника, стимулюють евакуацію жовчі з ЖМ. Приймати їжу необхідно 4–5 разів на добу. Так краще відтікає жовч.

Органічні причини біліарної гіпертензії представлені найчастіше біліарним сладжем, холедохолітіазом, стенозуючим папілітом, стриктурами та кістами дистального відділу холедоха, здавленням холедоха пухлиною, збільшеною головкою ПЗ, спайками, збільшеними лімфатичними вузлами або парафегальним дивертикулом (особливо з дивертикулітом), неспроможністю великого дуоденального сосочка внаслідок папілосфінктеротомії, артеріо-мезентеріальної непрохідності; лімфаденітом у ділянці зв'язки Трейця, синдромом привідної петлі після резекції шлунка, глистною інвазією, аутоімунним або первинним склерозуючим холангітом, пухлинами жовчних проток або великого дуоденального сосочка [8, 10].

Однією з основних причин БП є ЖКХ.

ЖКХ — це захворювання, яке характеризується утворенням конкрементів у ЖМ (холецистолітіаз), загальній жовчній протоці (холедохолітіаз) та може перебігати з симптомами біліарної або печінкової кольки у відповідь на транзиторну обструкцію каменем міхурової або загальної жовчної протоки, що спочатку супроводжується спазмом гладких м'язів та внутрішньопротоковою гіпертензією.

Захворювання відноситься до найбільш розповсюджених після захворювань серцево-судинної системи та цукрового діабету. Частота утворення каменів підвищується з віком (у віці 60–70 років частота камененосійства досягає 30–40%).

Розвиток ЖКХ має відповідні стадії (фізико-хімічну, початкову або передкаменеву; латентне безсимптомне камененосійство; клінічну стадію, куди відносять гострий та хронічний калькульозний холецистит, ускладнення). За клінічним перебігом виділяють безсимптомні конкременти ЖМ; симптоматичний неускладнений перебіг та ускладнений перебіг. За локалізацією розрізняють конкременти дна і тіла (частіше безсимптомні) та конкременти у ділянці шийки ЖМ. За кількістю визначають одиничні, множинні конкременти. По типу жовчні камені бувають холестеринові та чорні пігментні, коричневі пігментні (вони складаються із білірубінату кальцію) та змішані. За розмірами розрізняють мікроліти (1–2 мм), дрібні (до 1 см), середні (1–3 см), великі (більше 3 см).

Причиною холестеринових каменів є ожиріння, гіподинамія; висококалорійна дієта, бідна харчовими волокнами; похилий вік, жіноча стать, спадковість; цукровий діабет; вагітність; пероральні контрацептиви на основі прогестеронів, естрогенів та їх аналогів; лікування клофібратом; спінальні травми, хвороби тонкої кишки, аномалії розвитку ЖМ. Утворенню пігментних каменів сприяють хронічний гемоліз, алкогольний цироз печінки, хронічні інфекції жовчних шляхів, гельмінтози, похилий вік, демографічні фактори. Отже необхідно проводити профілактику утворення жовчних каменів.

Профілактика утворення жовчних каменів полягає в усуненні причин, що сприяють застою жовчі і порушенню обміну речовин. Для профілактики утворення біліарного сладжу або каменів рекомендується обмежити прийом продуктів, які вміщують холестерин (жири тваринного походження) та жирні кислоти (жири, які пройшли термічну обробку при температурі вище 100 °C). Щодо режиму і ритму прийому їжі, то рекомендується 4–6-разовий прийом. Додавання харчових волокон — у вигляді овочів та фруктів, висівки можна використовувати у вигляді каш, хліба. За надлишкової маси тіла рекомендується її повільне зниження, призначають низькокалорійні дієти. При голодуванні або проведенні шунтуючих операцій додатково призначається урсодезоксихолева кислота в дозі 10 мг/кг на добу. Зважаючи на властивість урсодезоксихолевої кислоти знижувати рівень холестерину та зменшувати літогенність жовчі, нормалізувати ефекти оксидативного стресу, її рекомендують за наявності біліарного сладжу навіть за

дискінезій ЖМ без ознак патологічних змін у самому міхурі. Для попередження застою жовчі в ЖМ та профілактики каменеутворення рекомендують вживати жовчогінні засоби: препарати рослинного походження (безсмертник, кукурудзяні рильця, піжму, Холо-сас, жовчогінні чаї), мінеральні води та холекінетики (сорбіт, маніт, сульфат магнію).

За наявності таких факторів ризику жовчних каменів, як цироз печінки, запальні захворювання кишечнику, що сприяють втраті жовчних кислот з калом, або гемолітична анемія, проводиться відповідне адекватне лікування цих хвороб.

У доклінічній стадії ЖКХ лікування скероване на боротьбу з факторами ризику й зниження літогенності жовчі. З цією метою рекомендується активний спосіб життя, заняття фізкультурою й спортом, які зменшують застій жовчі й гіперхолестеринемію. При підвищеній масі тіла вона повинна бути нормалізована. Дієта з виключенням жирної, висококалорійної й гіперхолестеринемічної їжі. Не менш важливим фактором є регулярність приймання їжі (по годинах), особливо якщо є будь-яка аномалія ЖМ. Зменшенню застою жовчі сприяє рослинна дієта: вживання до їжі 100–150 г сирих овочів і фруктів (морква, капуста, яблука тощо). Проводиться корекція ендокринних порушень (цукровий діабет, гіпотиреоз, гіперестрогенемія), які не рідко бувають провісниками ЖКХ.

У другій стадії ЖКХ лікувальне харчування й інші загальні заходи такі ж, як і в першій стадії. Але в цій стадії все-таки можна використовувати нехірургічні підходи для позбавлення хворого від каменів. На наше глибоке переконання, оптимальним практичним варіантом тактики в другій стадії ЖКХ повинна бути взаємодія терапевтів, гастроентерологів і хірургів. Така взаємодія припускає наявність загальнопогоджених уявлень щодо формування груп пацієнтів з показаннями для хірургічного або терапевтичного лікування. Надмірний радикалізм або консерватизм становить небезпеку для індивідуального прогнозу в кожного конкретного хворого, а використання статистичних або загальнопопуляційних прогнозів призводить не тільки до необґрунтованих економічних витрат, але й до особистих трагедій.

Існує два підходи до ведення хворих із ЖКХ – консервативний і хірургічний (інвазивна й малоінвазивна стратегія). Вид лікування залежить від клінічного перебігу захворювання. При неускладненому перебігу ЖКХ хворий може брати участь у виборі методу лікування. Лікування обов'язково показане в таких випадках: 1) поява жовчних кольок; 2) загроза розвитку ускладнень; 3) уже сформовані ускладнення; 4) підвищений ризик розвитку раку ЖМ.

Показання до проведення лапароскопічної холецистектомії (ХЕ):

- ЖКХ з симптомами;
- хронічний холецистит із симптомами.

Відносні протипоказання до проведення лапароскопічної ХЕ:

- гострий холецистит;
- холедохолітіаз;
- виражене ожиріння;
- попередні операції на черевній порожнині;

- зморщений ЖМ;
- «фарфоровий» ЖМ;
- емпієма ЖМ;
- діафрагмальні грижі.

Абсолютні протипоказання до проведення лапароскопічної ХЕ:

- тяжкі захворювання серцево-судинної й дихальної систем;
- портальна гіпертензія;
- порушення згортання крові;
- кишкова непрохідність;
- перитоніт;
- інфекції черевної стінки;
- гострий холангіт;
- гострий панкреатит;
- синдром Міріцці;
- холангіограма.

Після ХЕ зберігається чи розвивається порушення жовчоутворення і жовчовиділення, секреторної функції ПЗ, що може призвести до порушення травлення та всмоктування. У зв'язку з цим на сьогодні існує думка, що пацієнти, які перенесли ХЕ, не потребують подальшої медикаментозної терапії, а видалення ЖМ автоматично усуває фактори, що сприяють розвитку і прогресуванню захворювання. Проте, на жаль, це далеко не так. За даними різних авторів, після ХЕ скарги гастроентерологічного характеру спостерігаються у 5–40%, 3–48% і навіть у 74,3% хворих. Після ХЕ лише менша половина пацієнтів (46%) вказує на поліпшення самопочуття, на відсутність змін вказують 25% пацієнтів, на погіршення – 29% хворих, на відновлення нападу болю у животі скаржаться близько третини пацієнтів. Після ХЕ знижується якість життя хворих, хоча в деяких дослідженнях показано її поліпшення. Питання значення ХЕ у прогнозі хворих на ЖКХ і ХП залишається дискусійним і потребує подальшого вивчення [1]. Надзвичайно актуальними є також питання визначення особливостей ведення таких хворих.

Лікування хворих на ХП взагалі та зокрема після перенесеної ХЕ значною мірою залежить від ступеня загострення захворювання, наявності болю, диспепсії та синдромів екзокринної й ендокринної недостатності. Основними завданнями лікування хворих на ХП є такі: 1) усунення болю і диспепсичних розладів, зокрема клінічних проявів зовнішньої і внутрішньосекреторної недостатності ПЗ; 2) ліквідація запальних змін ПЗ і супутніх пошкоджень інших органів; 3) терапія ускладнень, які потребують хірургічного втручання; 4) попередження ускладнень і реабілітація хворих; 5) підвищення якості життя. Консервативна терапія має бути спрямована на корекцію функціональних і структурних порушень, які існували ще до операції, чи тих, які розвинулися внаслідок оперативного втручання. Мета лікування – компенсувати відсутність ЖМ, допомогти органам травлення адаптуватися в нових умовах, а також відновити нормальне надходження жовчі та панкреатичного секрету з біліарних і панкреатичних протоків у дванадцятипалу кишку (ДПК). У хворих на ХП після ХЕ клінічні прояви можуть бути пов'язані зі зміною хімічного складу жовчі, порушенням її пасажу в ДПК, дискінезією

сфінктера Одді, розвитком надлишкового бактеріального росту в кишечнику. Саме корекція цих порушень і є основним напрямом у лікуванні [2].

У 70–80% хворих після ХЕ діагностують ознаки високої літогенності жовчі з низьким холатеростеринним коефіцієнтом. Випадання фізіологічної функції ЖМ (концентрація жовчі в міжтравний період і викид її в ДПК в процесі травлення) супроводжується порушенням пасажу жовчі в кишечник, розладами травлення, появою диспепсичних розладів (діарея, запор, метеоризм, симптоми дуоденогастрального рефлюксу, гастро-езофагальна рефлюксна хвороба). Дані прояви виникають після ХЕ внаслідок змін хімічного складу жовчі та її хаотичного поступлення в ДПК. Знижується перетравлення і всмоктування жирів і інших речовин ліпідної природи, знижується бактерицидність дуоденального вмісту, що призводить до мікробного обсіювання ДПК, зниження росту нормальної мікрофлори. Під дією мікрофлори жовчні кислоти зазнають передчасної декон'югації, що супроводжується пошкодженням слизової оболонки ДПК, тонкої та товстої кишок з розвитком дуоденіту, коліту, рефлюкс-гастриту.

Видалення ЖМ перебудовує процеси жовчоутворення і жовчовиділення. Після ХЕ збільшується холерез за рахунок як кислотозалежної, так і кислотно-незалежної фракцій. Збільшення жовчовиділення настає вже через 2 тижні після ХЕ. Підвищення холерезу – головна причина хологенної діареї після ХЕ. Серед органів гепатопанкреатодуоденальної ділянки видалення ЖМ найбільш виражено впливає на функцію ПЗ. Розвитку ХП при біліарній патології сприяють функціональні розлади (дисфункції сфінктерного апарату жовчних шляхів), що досить часто трапляються у пацієнтів, які перенесли ХЕ. Різноманітність форм ХП і тяжкість об'єктивної оцінки стану ПЗ призводять до того, що у частини хворих дане захворювання не діагностується, а в ряді випадків є гіпердіагностика. В зв'язку з цим частота виявлення ХП після ХЕ перебуває в досить широких межах і становить 5–90%. Чим довше камененосійство, тим частіше розвивається ХП і тим тяжчий його перебіг. Довго існуючі патологічні зміни, які виникають у ПЗ при захворюваннях жовчних шляхів, призводять до набряку проміжної тканини внаслідок запального процесу з наступними дистрофічними розладами, які можуть призвести до перебудови тканин залози з розвитком фіброзу. Ці зміни відображаються на функціональному стані ПЗ: знижується об'єм секреції, дебіт ферментів і бікарбонатів, причому вони проявляються вже на ранніх стадіях захворювання. У зв'язку з цим однією із причин невдалих результатів операцій є стійке порушення ферментотворювальної функції ПЗ. Своєчасна і технічно грамотна виконана ХЕ, особливо на початкових стадіях ЖКХ, не відображається на функціональному стані ПЗ. Варто зазначити, що повне відновлення прохідності жовчних і панкреатичних проток сприяє усуненню чи зниженню ступеня вираженості патологічних змін в ПЗ. При цьому настає регенерація панкреаточитів і підвищується їх активність. Репаративні процеси починаються із строми

і характеризуються зворотним розвитком сполучної тканини, потім переходять на паренхіму, що сприяє відновленню функціональної активності залози. ХЕ сприяє покращенню чи нормалізації показників зовнішньосекреторної функції залози у 62,5% хворих на ЖКХ. Насамперед відновлюється секреція трипси-ну (до 6-го місяця), тоді як нормалізація показників активності амілази – значно пізніше, тільки через 2 роки. Проте при довготривалому перебігу патологічного процесу повного відновлення зруйнованих тканин не відбувається. Клінічні прояви ХП можуть виникнути у будь-який час після операції. Найчастіше вони виникають в перші 6 місяців і не відрізняються від клінічної картини при самостійному перебігу захворювання. У пацієнтів з ЖКХ після виконання ХЕ процес літогенезу в жовчовивідних шляхах триває: зберігається біліарний сладж, а частота виявлення мікролітів підвищується майже вдвічі. Це призводить до порушення відтоку жовчі, виникнення дискінезії сфінктера Одді і рубцевих змін в цій ділянці, підвищення тиску в даній ділянці і дилатації холедоха і вірсунгіанової протоки. В кінцевому результаті внаслідок цих змін відбувається розвиток більш виражених структурних змін ПЗ, її фіброзу. В загальному, ці всі порушення сприяють прогресуванню хронічного БП [2].

Активна панкреатична секреція є головною причиною підвищення гідростатичного тиску в протоковій системі ПЗ при затрудненні відтоку (основна причина болю). Це досягається такими шляхами.

– Прийом високих доз сучасних поліферментних препаратів (Креон, Мезим форте). Висока концентрація ферментів у ДПК викликає пригнічення екзокреції ПЗ шляхом інгібування вивільнення в ДПК холецистокініну і секретину, які за нормальних умов стимулюють секрецію ПЗ. Також сприяють зникненню порушень травлення, які призводять до появи диспепсичних розладів (метеоризм, діарея).

– Максимальне пригнічення кислої шлункової секреції шляхом прийому інгібіторів протонної помпи, блокаторів H_2 -рецепторів гістаміну. Саме соляна кислота шлункового соку, переміщуючись в ДПК, стимулює утворення секретину і панкреозиміну, які різко підвищують екзокрецію ПЗ.

– Введення Сандостатину (октреотиду) – синтетичних аналогів гормону соматостатину, який інгібує утворення секретину і панкреозиміну в ДПК і підвищує виділення ендогенних морфінів (енкефалінів і ендорфінів), що мають знеболювальний ефект і впливають на загальний адаптаційний синдром.

Перелічені заходи зменшують і усувають біль за рахунок зниження гіпертензії в протоковій системі ПЗ. За даними G. Costano, знеболювальним ефектом при ХП володіють антиоксиданти (L-метіонін, каротин, вітаміни С і Е, селен) – інтенсивність болю знижувалась у 90,0% хворих, зокрема у 30,0% біль зникав зовсім. При появі у хворих феномену «ухилення панкреатичних ферментів у кров» частина авторів і надалі рекомендує призначення інгібіторів протеаз і коректорів кінінового дисбалансу – апротиніну та його аналогів (Контрикал, Гордокс), які інактивують трипсин у кров'яному руслі і здатні

обмежити вогнище аутолізу і зменшити запальний набряк тканини ПЗ. У випадку, коли вказаних мір для купірування болю недостатньо, призначають ненаркотичні анальгетики: метамізол натрію (Анальгін), комбінований анальгетик Баралгін, диклофенак (Вольтарен), кетопрофен, парацетамол. Згідно із даними літератури і клінічних спостережень Т. Д. Звягінцевої, препарати Дексалгін та Спазмомен проявили високу терапевтичну ефективність, зокрема біль була купована у всіх хворих з ПХЕС. Дексалгін у пацієнтів з ПХЕС має виражену протибольову і протизапальну дію при внутрішньом'язовому введенні в перші 30–45 хвилин і є препаратом швидкого вибору у випадках, коли таблетовані спазмолітики не повністю купірують больовий синдром; також при проведенні діагностичних маніпуляцій (фіброгастродуоденоскопія, дуоденальне зондування), під час виконання яких виникає необхідність швидкого усунення больового спазму. У дослідженні Спазмомен проявив виражений терапевтичний ефект, обумовлений спазмолітичною та антиноцицептивною дією, також у 50% пацієнтів після лікування даним препаратом було виявлено зменшення болю, явищ дисхолії та літогенності жовчі [7].

Залежно від самопочуття і стану хворого на ХП, для лікування застосовують різні лікарські засоби, що знижують секрецію ПЗ, частіше за все антацидні препарати (Маалокс, Альмагель та ін.); антагоністи H_2 -гістамінових рецепторів (Квамател, Гастросидин та ін.); інгібітори протонної помпи (омепразол, рабепразол, езомепразол та ін.); холінолітики (Гастроцепін, атропін, платифілін тощо); ферментні препарати; засоби, які пригнічують активність панкреатичних ферментів (Контрикал, Гордокс); спазмолітики (Но-Шпа, Дуспалатін); прокінетики (Мотиліум, Церукал та ін.); обезбольювальні засоби (Баралгін, нестероїдні протизапальні препарати та ін.); антибіотики; плазмозамінні розчини (розчин глюкози 5–10%, Реополіглюкін тощо) [3]. Препаратом, який корегує біохімічний склад жовчі, її фізико-хімічні властивості, знижує її літогенність, залишається урсодезоксихолева кислота (Урсофальк). Прийом цього препарату в дозі 5–10 мг/кг на добу показаний не лише при ЖКХ, але й після ХЕ для профілактики рецидиву холелітазу [3, 5]. Довготривала терапія Урсофальком попереджує у 75% розвиток атак ідіопатичного рецидивного панкреатиту, який у більшості випадків зумовлений біліарним сладжем. Після ХЕ Урсофальк необхідно приймати протягом 6 місяців. Можна застосовувати або Хенофальк, або Урсофальк, або ж їх комбінацію (рівень доказовості А). Хенофальк приймають у дозі 15 мг/кг на добу перед сном, запиваючи рідиною. Можна застосовувати комбінацію Хенофальку по 7–8 мг/кг на добу з Урсофальком у дозі 7–8 мг/кг на добу одноразово ввечері, запиваючи рідиною. Таке лікування дозволяє добитися розчинення холестеринових камінців у 70–90% пацієнтів. Основною причиною болю при біліарному ХП є гіпертензія в протоковій системі ПЗ. Саме тому біль може бути усунений заходами, направленими на зниження тиску в протоках, зменшення набряку і запальної інфільтрації ПЗ, без прийому анальгетиків. Для

зниження секреції ПЗ призначають ранітидин, фамотидин, омепразол, октреотид. Доцільно починати з октреотиду по 100 мкг 3 рази на добу підшкірно. Середній курс лікування становить 5 днів. При недостатньому клінічному ефекті добову дозу можна підвищити до 600 мкг. Одночасно хворим показано призначення блокаторів шлункової секреції парентерально протягом 3–5 днів, потім перорально до відновлення структурно-функціональної активності ПЗ. Показані антациди з високою кислотонейтралізуювальною активністю кожні 2–3 години. Гепаринізація низькомолекулярними гепаринами за рахунок покращення мікроциркуляції підвищує ефективність терапії. Медикаментозне лікування дискінезії сфінктера Одді спрямоване на усунення спазму гладкої мускулатури останнього. З цією метою застосовують такі препарати: дроваверин (Но-Шпа), Галідор. Проте дані препарати є неселективними щодо сфінктера Одді, мають багато небажаних ефектів, зумовлених дією на гладку мускулатуру судин, сечовивідної системи і всіх відділів травного тракту. Із селективних спазмолітиків застосовують також Гастроцепін, із неселективних – препарати красавки: платифілін, метацин, проте при прийомі препаратів даної групи спостерігають достатньо широкий спектр побічних ефектів: сухість у роті, затримку сечовиділення, запори, підвищення внутрішньоочного тиску, сонливість. Також серед спазмолітиків приймають антагоністи кальцію (ніфедипін, амлодипін, верапаміл), проте вони мають множинні кардіоваскулярні ефекти, перш за все вазодилатуючі, у зв'язку з чим не знайшли широкого застосування при лікуванні дискінезії сфінктера Одді. Найбільш ефективний міотропний спазмолітик з прямою селективною дією Дуспалатін (мебеверин) – його релаксуюча селективність щодо сфінктера Одді в 20–40 разів перевищує ефект папаверину. Тривалість курсу становить 2–3 тижні. Доведено, що розвитку панкреатичного болю сприяє як гіпертонус сфінктера Одді, що сприяє внутрішньопотоковій гіпертензії, так і його недостатність, яка призводить до дуоденопанкреатичного рефлюксу та активації панкреатичних ферментів у вірсунгіановій протоці. Усуваючи спазм сфінктера Одді і не допускаючи його недостатності, Дуспалатін блокує обидва механізми розвитку ХП і купірує панкреатичний біль [4, 5]. Також Дуспалатін ефективно коригує діяльність сфінктера Одді на фізико-хімічній стадії ЖКХ, тобто у випадку формування біліарного сладжу після ХЕ. Ще одним рекомендованим у таких ситуаціях препаратом із спазмолітичною дією є Одестон (гімекромон). Цей жовчогінний препарат підвищує утворення та виведення жовчі, володіє селективною спазмолітичною дією на жовчні протоки та сфінктер Одді, не знижує перистальтику шлунково-кишкового тракту, зменшує застій жовчі, попереджує кристалізацію холестерину і цим самим розвиток холестазу. Препарат призначають за 30 хвилин до їди по 200–400 мг 3 рази на добу протягом 2 тижнів.

У відновленні нормального відтоку жовчі при відсутності ЖМ, поряд із прохідністю сфінктера Одді велике значення має рівень тиску в ДПК. Якщо він перевищує секреторний тиск жовчі та

панкреатичного соку, вони будуть депонуватися у біліарних і панкреатичних протоках із відповідними наслідками. У зв'язку з цим зменшення дуоденальної гіпертензії вважають умовою лікування хворих з дискінезією сфінктера Одді. При виборі тактики лікування необхідно враховувати, що основним патогенетичним механізмом розвитку дуоденальної гіпертензії є надмірний вміст рідини і газу в просвіті ДПК у результаті бродильно-гнилісних процесів, зумовлених мікробною контамінацією. Для деконтамінації ДПК проводять 1–2 семиденних курси антибактеріальної терапії зі зміною препарату при черговому курсові лікування. Антибіотики варто призначати навіть із профілактичною метою, не чекаючи розвитку гнійних ускладнень. Для емпіричного призначення антибіотика варто враховувати ступінь проникнення препарату в тканину ПЗ, чутливість щодо мікробної флори (кишкова паличка, стафілокок) та наявність панкреатоксичності. Карбапенеми, фторхінолони добре проникають у тканину ПЗ, створюючи там концентрацію, що значно перевищує мінімальну пригнічувальну [8]. Одночасно з призначенням кишкових антисептиків у ряді випадків застосовують пребіотики. При проносах – Хілак

форте – 60 крапель тричі на добу протягом 1 тижня, потім по 30 крапель тричі на добу протягом 2 тижнів. У випадку запорів – лактулоза по 1–2 столові ложки 1 раз на добу до нормалізації випорожнень. Після закінчення антибіотикотерапії показані пробіотики. Одним із відомих представників групи пробіотиків є Біфіформ, який призначають по 1 капсулі двічі на добу протягом 2 тижнів.

Одним із методів реабілітації при захворюваннях органів травлення є лікування захворювань гепатобіліарно-панкреатичної зони мінеральними водами [5, 6].

Мінеральні води у комплексному лікуванні захворювань гепатобіліарно-панкреатичної зони впливають на обмін речовин, стан слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, діють холеретично, холекінетично, що визначає їх ефективність як при хронічному некаменевому холециститі, так і в реабілітаційних заходах при ПХЕС.

Таким чином, лікування БП складається з лікувального харчування, медикаментозної, ендоскопічної терапії, за необхідності проводять також оперативне втручання. Після купірування загострення необхідна реабілітація. Важливо впливати на основні механізми формування даного захворювання.

Література:

1. Анохіна Г. А. Особливості терапії хворих із постхолецистектомічними синдромами. *Ліки України*. 2000. № 9. С. 40–44.
2. Бабінець Л. С., Назарчук Н. В. Особливості лікування хворих на хронічний панкреатит після перенесеної холецистектомії. *Здоров'я України*. 2014. № 3 (33). С. 38–39.
3. Губергриц Н. Б., Юрьєва А. В., Фоменко П. Г. Постхолецистектомічний синдром. Частина II. Лікування. *Сучасна гастроентерологія*. 2006. № 3. С. 76–80.
4. Губергриц Н. Б., Фоменко П. Г., Голубова О. А., Лукашевич Г. М., Беляєва Н. В., Агибалов А. Н. Патогенетичні підходи до лікування поєднання хронічного гепатиту і хронічного панкреатиту токсичної етіології. *Вісник клубу панкреатологів*. 2015. № 3 (28). С. 45–59.
5. Губергриц Н. Б., Лукашевич Г. М., Голубова О. А., Фоменко П. Г. Холецистектомія і сфінктер Одді: яка досягнути консенсуса? *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 1 (69). С. 55–64.
6. Звягинцева Т. Д., Шаргород И. И. Біліарний панкреатит. *Ліки України* 2012. № 2 (158). С. 52–59.
7. Звягинцева Т. Д., Шаргород И. И. Дисфункція сфінктера Одді і хронічний панкреатит. *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 3 (71). С. 75–82.
8. Звягинцева Т. Д., Шаргород И. И. Хронічний панкреатит: сучасні концепції патогенезу, діагностики і лікування. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2015. № 2. С. 10–16.
9. Сірчак Є. С. Можливості використання комплексних рослинних препаратів у лікуванні функціональних порушень біліарного тракту у хворих на цукровий діабет. *Гастроентерологія*. 2016. № 1 (59). С. 59–65.
10. Bang J. Y., Wilcox C. M., Arnoletti J. P. et al. Superiority of endoscopic interventions over minimally invasive surgery for infected necrotizing pancreatitis: meta-analysis of randomized trials. *Dig. Endosc.* 2020. Vol. 32. P. 298–308.
11. Baral R. K., Shrestha R., Thapa B., Khanal K. K. The predictivity of serum biochemical markers in acute biliary pancreatitis. *Nepal Med. Coll. J.* 2023. Vol. 25 (1). P. 27–31.
12. Kloppel G. Pathology of acute and cronic pancreatitis. *Pancreas*. 2016. Vol. 8 P. 659–670.
13. Whitcomb D. C., Frulloni L., Garg P., Greer J. B., Schneider A., Yadav D., Shimosegawa T. Chronic pancreatitis: an international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology*. 2016. Vol. 16, No 2. P. 218–224.

UA Біліарний панкреатит: сучасні підходи до лікування (огляд літератури)**К. В. Ферфецька¹, Д. О. Гонцарюк¹, Л. О. Піц², В. А. Піц³**¹Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна²Чернівецький медичний фаховий коледж, Чернівці, Україна³Обласна клінічна лікарня, Чернівці, Україна**Ключові слова:** панкреатит, біліарна недостатність, холелітіаз, лікування, жовчогінні препарати, урсодезоксихолева кислота

Метою огляду літератури було проаналізувати сучасний підхід до лікування біліарного панкреатиту, особливості якого є поєднання екзокринної недостатності підшлункової залози із хронічною біліарною недостатністю, що впливає на якість травного процесу.

Основний механізм розвитку біліарного панкреатиту — біліодуоденальна гіпертензія, що призводить до закидання жовчі в панкреатичну протоку та активації панкреатичних ферментів у протоковій системі підшлункової залози. Біліарна гіпертензія може бути обумовлена функціональними чи органічними причинами.

Під терміном функціональні біліарні розлади розуміють комплекс клінічних симптомів, які розвиваються завдяки моторно-тонічній дисфункції жовчного міхура та/або сфінктерного апарату жовчовивідних шляхів.

Органічні причини біліарної гіпертензії представлені найчастіше біліарним сладжем, холедохолітіазом, стенозуючим папілітом, стриктурами та кістами дистального відділу холедоха, здавленням холедоха пухлиною, збільшеною головкою підшлункової залози, спайками, збільшеними лімфовузлами або парафагеальним дивертикулом (особливо з дивертикулітом), неспроможністю великого дуоденального сосочка внаслідок папілосфінктеротомії, артеріо-мезентеріальною непрохідністю, лімфаденітом у ділянці зв'язки Трейця, синдромом привідної петлі після резекції шлунка, глистною інвазією, аутоімунним або первинним склерозуючим холангітом, пухлинами жовчних проток або великого дуоденального сосочка.

Особлива увага приділена особливостям медикаментозної терапії, фармакотерапевтичним механізмам впливу різноманітних спазмолітиків, жовчогінних засо-

бів, а також урсодезоксихолевої кислоти на механізми розвитку біліарних розладів у поєднанні з хронічним панкреатитом.

EN Biliary pancreatitis: modern approaches to treatment (literature review)**K. V. Ferfetska¹, D. O. Hontsaryuk¹, L. O. Pits², V. A. Pits³**¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine²Chernivtsi Medical Applied College, Chernivtsi, Ukraine³Regional Clinical Hospital, Chernivtsi, Ukraine**Key words:** pancreatitis, biliary insufficiency, cholelithiasis, treatment, choleric drugs, ursodeoxycholic acid

The purpose of the literature review was to examine the modern approach to treating biliary pancreatitis, which is characterized by a combination of exocrine pancreatic insufficiency and chronic biliary insufficiency and impairs the digestive process.

The primary cause of biliary pancreatitis is bilioduodenal hypertension, which results in the reflux of bile into the pancreatic duct and the activation of pancreatic enzymes in the pancreatic ductal system. The causes of biliary hypertension may be functional or organic.

Functional biliary disorders refer to a cluster of clinical symptoms caused by motor-tonic dysfunction of the gallbladder and/or biliary tract sphincter apparatus.

Organic causes of biliary hypertension are mostly represented by biliary sludge, choledocholithiasis, stenotic papillitis, strictures and cysts of the distal common bile duct, compression of the common bile duct by a tumor, enlarged head of the pancreas, adhesions, enlarged lymph nodes or paraphageal diverticulum (especially with diverticulitis), failure of the major duodenal papilla due to papillosphincterotomy, arterio-mesenteric obstruction, lymphadenitis in the area of the Treitz ligament, afferent loop syndrome after gastrectomy, helminthic infestation, autoimmune or primary sclerosing cholangitis, tumors of the bile ducts or major duodenal papilla.

Special emphasis is placed on the characteristics of drug therapy, the pharmacotherapeutic mechanisms of action of various antispasmodics and choleric agents, and the effects of ursodeoxycholic acid on the mechanisms of the development of biliary disorders associated with chronic pancreatitis.

Сучасні вимоги до ферментних препаратів, та як у їхньому світі виглядають вітчизняні дієтичні добавки?

Редакційний огляд

Ключові слова: ферментні препарати, вимоги до ферментних препаратів, дієтичні добавки, контроль якості, проблеми з якістю і ефективністю, розмір часток, об'ємна, оптична концентрація, активність

Продукти тваринного походження, що містять ферменти підшлункової залози, вже принаймні півтора сторіччя використовуються у західній медицині. Останнім часом встановлено певні параметри якості (щодо ліполітичної активності, розміру частинок, поверхні їх контакту з субстратом, вивільнення та стійкості при певних значеннях кислотності середовища), за відсутності дотримання яких медичне використання даних продуктів вважається проблематичним. Останнім часом регуляторні органи низки країн запровадили певні вимоги щодо державної реєстрації ферментних препаратів (ФП). Тим часом продовжують з'являтися докази щодо неоднорідної якості ФП та пов'язаних з цим наслідків для ефективності та безпечності. Зокрема описано проблеми, пов'язані із застосуванням високих доз екстрактів підшлункової залози (гіперурикозурія, гіперурикемія, запор, кишкова непрохідність тощо). Погано регульованою сферою, що викликає значну стурбованість, залишається застосування дієтичних добавок, що містять панкреатичні ферменти. Оскільки фармакологічна дія ФП не реалізується без дотримання жорстких параметрів якості, що є концептуальною основою фармацевтичної та клінічної розробки, споживчі якості відповідних продуктів є невизначеними та такими, що можуть чинити шкоду для здоров'я.

Найбільш послідовними та рішучими у втіленні в життя відповідних організаційних висновків щодо лікарських засобів стали США, де з 2010 р. на аптечному ринку представлені лише нещодавно схвалені ліки. Завдяки зусиллям із стандартизації, що вжито Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration – FDA), сучасні ФП від колишніх безрецептурних та дієтичних добавок тепер відділяє значний «тягар доказів». Подібні заходи застосовують і в інших країнах (Великобританії, Австралії, Канаді).

Після вимоги обов'язкової перереєстрації із набуттям рецептурного статусу кількість ФП у США значно зменшилася, і «путівки до життя» наразі мають лише 6 лікарських засобів цієї групи

(www.accessdata.fda.gov). Усі вони рецептурні, адже посилатися на відповідну монографію для безрецептурних лікарських засобів тепер заборонено, проте опубліковано рекомендації щодо фармацевтичної та клінічної розробки [2]. У Європі також є тенденція до зменшення кількості зареєстрованих ФП. Наприклад, у Німеччині замість 72 лікарських засобів цієї групи, присутніх на ринку у 1980-х рр. [11], наразі присутні лише 21 у різних лікарських формах та дозуваннях (з урахуванням власника реєстраційного посвідчення) (www.bfarm.de). Здається, що компанії відмовляються від підтримки частини «старих» ферментних препаратів. Але чому, невже вони дійсно суттєво поступаються нещодавно розробленим?

Умови реалізації дії ФП в організмі

За останні 10–20 років виконано низку досліджень, у яких виявлено відмінності між препаратами панкреатичних ферментів щодо фізичних властивостей, розчинення, швидкості вивільнення та деяких інших параметрів, які можуть впливати на їхню клінічну ефективність. Відповідні роботи опубліковано авторами з Європи (Німеччини) [8], США [5], Індії [13], СНД [9] та інших країн. При цьому загальне розуміння критеріїв якості ФП висвітлене J. M. Löhr et al., які дослідили трансформацію поглядів з цього приводу, починаючи з далекого 1879 р. [8]:

- (1) приємний смак і маскуванню запаху;
 - (2) здатність до оптимального змішування з хіму-сом;
 - (3) стійкість до шлункового соку.
- Додатковими критеріями у сучасному розумінні названо [8]:
- (1) відповідність складу даним на етикетці;
 - (2) розмір частинок менше 1,7 мм для проходження пілорусу;
 - (3) велика поверхня контакту із кишковим вмістом (хіму-сом);
 - (4) швидке вивільнення ферменту в тонкій кишці при рН близько 6 із збереженням активності протягом 2 годин;
 - (5) сталість характеристик від партії до партії.

Наскільки цим вимогам відповідають ФП на ринку?

Отже наскільки схожими чи відмінними між собою були або залишаються ФП на ринках різних країн, якщо брати до уваги найбільш значущі показники?

(1) Відповідність складу даним на етикетці

У минулому (тобто до 2010 р., коли на ринку США залишилися тільки нові ФП) було відмічено значну варіативність кількості ферментів у кожній лікарській формі через практику виробників збільшувати кількість діючої речовини для компенсації її деградації протягом терміну придатності продукту. Між тим різниця у вмісті ферментів у ФП може призвести до непослідовних терапевтичних ефектів через засвоєння занадто великої або занадто малої кількості ферментів та підвищеного ризику побічних дій [7].

У відповідності до вищезазначеного, ліполітична активність всіх ФП у американському дослідженні переважно знаходилася на рівні 140–150% від зазначеної в інструкціях, у деяких випадках досягаючи 187% [5]. У європейському дослідженні спостерігалася приблизна відповідність [8], ФП індійських виробників мали знижену ліполітичну активність (55–93%), за виключенням одного дозування (108%) [13]. На теренах СНД активність ліпази у досліджених ФП відповідала або була вище зазначеної на етикетці, за винятком безрецептурного препарату (79% у дозуванні 40 000 Ph. Eur. та 96% у дозуванні 25 000 Ph. Eur.) [9].

(2) Розмір частинок

У статті [9] прослідковується закономірність щодо дисперсності складу певних лікарських форм. Так, усі досліджені лікарські засоби у формі таблеток складаються з часток, значно більших ніж 2 мм. Наповнення капсул безрецептурного лікарського засобу характеризувалося розмірами трохи більше 2 мм; тоді як мінімікросфери були меншими за 1,7 мм. Аналогічні результати містяться у інших подібних дослідженнях (рис. 1) [8].

(3) Поверхня контакту з субстратом

Даний параметр досліджено лише у роботі авторів з Німеччини [8]. Встановлені значення об'ємної концентрації знаходилися у межах, що відрізнялися майже у 2-кратному розмірі (від 8,7 до 19,8 см²/г) (рис. 2) [8].

(4) Вивільнення та збереження активності

Фармакологічна дія ФП можлива, якщо ферментну активність буде збережено при транзиті діючої речовини разом із кислим шлунковим вмістом та реалізовано у тонкій кишці [4]. В європейському дослідженні усі препарати зберегли ферментну активність при інкубації протягом 2 годин у кислому (рН=1) середовищі [8]. У інших дослідженнях за тих самих умов по 1–2 ФП демонстрували значне зниження ферментативної активності аж до 1% від початкової, не дивлячись на наявність кишковорозчинної оболонки [5, 13].

У роботах авторів з Німеччини, США та Індії досліджено також зміну ліполітичної активності з часом при рН=5,0 та 6,0. Частина препаратів зберігала активність ліпази при рН=5, що вказує на передчасне вивільнення ферменту та втрату активності до потрапляння у дванадцятипалу кишку (рис. 3).

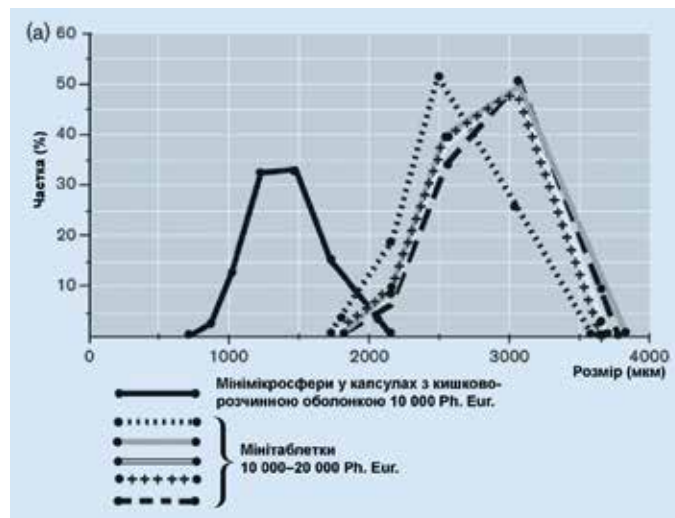


Рис. 1. Медіана розміру частинок різних ФП з вказанням форми випуску із силою дії 10 000 та 20 000 ліполітичних одиниць Європейської фармакопеї (Ph. Eur.) [8].

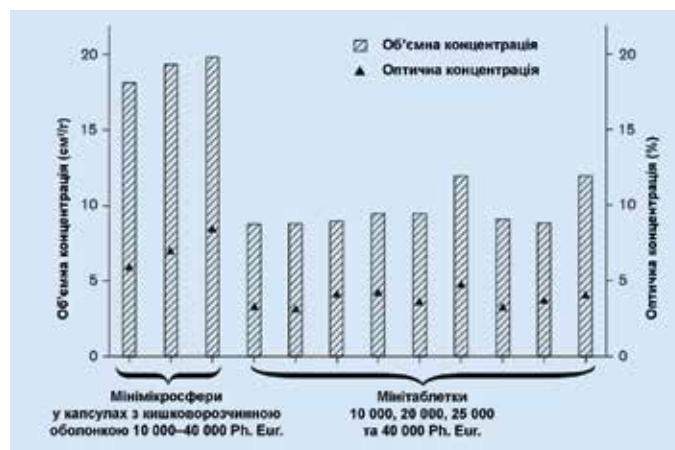


Рис. 2. Площа контакту різних ФП із середовищем [8].

Підсумування проблем

Значна варіабельність параметрів якості ФП, присутніх на ринку різних країн, викликає занепокоєння щодо її наслідків. Описано мінливість терапевтичної ефективності, а також проблеми безпеки, пов'язані із застосуванням високих доз екстрактів підшлункової залози (гіперурикозурія, гіперурикемія, запор, кишкова непрохідність тощо) [4]. Нижче наведено основні проблеми якості:

- 1) ферментативна активність, що не відповідає зазначеній в інструкції, спричинює низьку ефективність або підвищений ризик побічних дій;
- 2) інактивація діючої речовини у кислому середовищі (рН=1) перешкоджає реалізації її ферментативної активності;
- 3) вивільнення ферментів при рН=5 свідчить про передчасну, до досягнення дванадцятипалої кишки, втрату їх активності;
- 4) оскільки ФП з малим розміром частинок (0,8–1,2 мм) мають більш високу ліполітичну активність, ніж з більшим розміром (1,8–2 мм), а гранули розміром понад 2 мм взагалі затримуються у шлунку на 120 хвилин довше, цей параметр має визначальний вплив на синхронізацію проходження ФП та шлункового вмісту через пілоричний канал [6, 10].

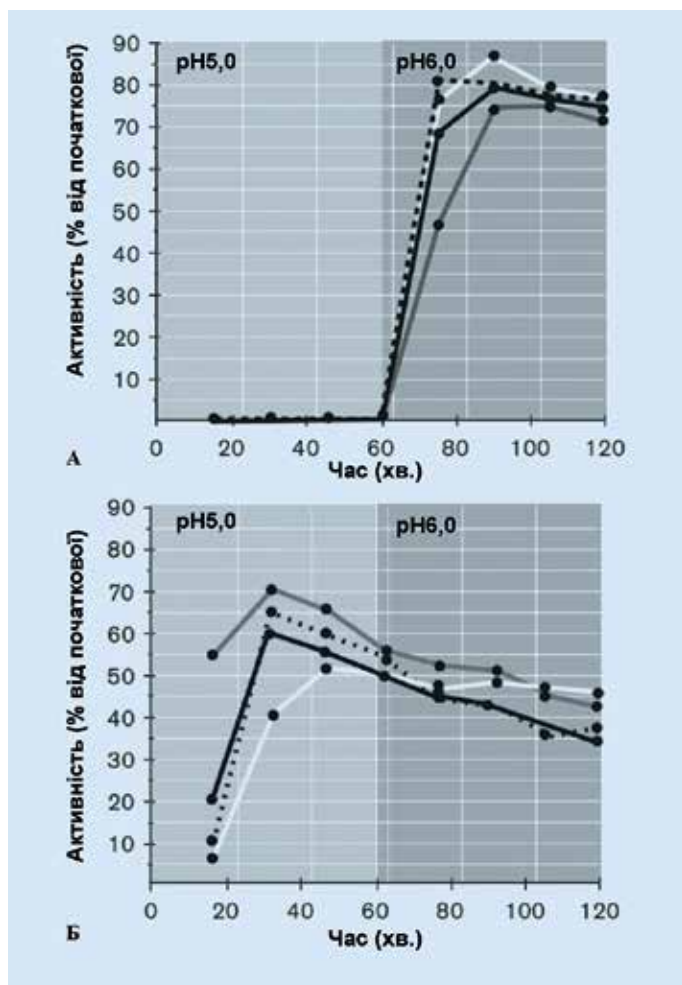


Рис. 3. Кінетика вивільнення ліпази ФП у мінімікросферах (А) та мікротаблетках (Б) різних серій. На графіках показано активність ліпази у відсотках від початково виміряної активності [8].

Таким чином, результати досліджень *in vitro*, про які йшлося вище, мають безпосереднє відношення до ключових параметрів ефективності та безпеки ФП та, у кінцевому результаті, – клінічних результатів. З огляду на необхідність отримання відповідних доказів від виробників, що є частиною звичайного процесу державної реєстрації, у США, а також Великобританії, Канаді та Австралії останніми роками прийняті рішення про набуття ФП статусу рецептурних [3]. Виключення (у трьох названих країнах окрім США) передбачене лише для ФП з силою дії менш ніж 20–25 тис. фармакопейних одиниць у розрахунку на 1 лікарську форму чи 1 г діючої речовини (залежно від країни).

Дієтичні добавки

Отже «низькодозовані» ФП залишаються на ринку різних країн у статусі безрецептурних ліків чи

дієтичних добавок. Але наскільки коректним є перебування ФП на ринку у такому статусі? Згідно із визначенням «дієтична добавка – харчовий продукт, що споживається у невеликих визначених кількостях додатково до звичайного харчового раціону, який є концентрованим джерелом ПОЖИВНИХ РЕЧОВИН» (закон України «Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів», редакція 31.03.2023).

Дійсно, підшлункова залоза свиней вважається їстівним субпродуктом у ЄС, як визначено в Регламенті (ЄС) № 853/2004 [15]. Але вживають її аж ніяк не заради ферментів, які руйнуються при термічній обробці. При цьому можливість включення у склад дієтичних добавок компонентів, які утворюються в організмі, а не споживаються з їжею, є спірним питанням. Адже вживання речовин, що мають фармакологічні властивості, може мати несприятливі наслідки в результаті як побічних дій, так і проблем з якістю. Останні пов'язані з тим, що контроль змін, аудити всіх постачальників, огляди якості та всіх відхилень, постійний фармакологічний нагляд не є обов'язковими для виробників дієтичних добавок, їх виробництво не ліцензується та не перевіряється відповідними державними органами. Так, на дієтичні добавки припадає суттєва частка випадків гепатотоксичності, про що йдеться, наприклад, у звіті Європейської асоціації з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver – EASL) [1]. Наприклад, за даними з іспанського тематичного реєстру, 3,4% зареєстрованих у 1994–2018 рр. випадків ушкодження печінки (drug-induced liver injury – DILI) припадали на дієтичні добавки та рослинні препарати [14].

До того ж, оскільки у ФП виявлено специфічні проблеми з якістю, вирішення яких можливе лише із застосуванням фармацевтичної та клінічної розробки, перебування їх на ринку у вигляді дієтичних добавок може вважатися недоречним.

Таким чином, споживання ФП тваринного походження із їжею неможливо, адже вони, по-перше, руйнуються при термічній обробці, по-друге, мають реалізувати свою дію у проксимальному відділі тонкої кишки. Виходячи з цієї обставини, забезпечення фармакологічної дії цих речовин потребує сучасної фармацевтичної та клінічної розробки. Відповідні рішення у країнах з суворими регуляторними системами прийнято на основі досліджень, що продемонстрували дуже неоднорідні результати різних ФП щодо ключових параметрів якості. Без їх гарантованого дотримання застосування ФП не має сенсу, адже їхня фармакологічна дія повністю чи частково не реалізується.

Література:

1. European Association for the Study of the Liver – EASL) (EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J. Hepatol.* 2019. Vol. 70, No 6. P. 1222–1261.
2. Food and Drug Administration. Guidance for Industry on Exocrine Pancreatic Insufficiency Drug Products- Submitting New Drug Applications. A Notice by the on

04/14/2006, <https://www.federalregister.gov/documents/2006/04/14/E6-5528/guidance-for-industry-on-exocrine-pancreatic-insufficiency-drug-products-submitting-new-drug>

3. FOOD AND DRUGS ACT. Regulations Amending the Food and Drug Regulations (1663 – Schedule F) P.C. 2013-525 May 2, 2013, canadagazette.gc.ca

4. Ketwaroo G. A., Graham D. Y. Rational use of pancreatic enzymes for pancreatic insufficiency and pancreatic pain. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019. Vol. 1148. P. 323–343.
5. Kuhn R. J., Eytting S., Henniges F., Potthoff A. In vitro comparison of physical parameters, enzyme activity, acid resistance, and pH dissolution characteristics of enteric-coated pancreatic enzyme preparations: implications for clinical variability and pharmacy substitution. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 2007. Vol. 12, No 2. P. 115–128.
6. Kühnelt P., et al. Einfluss der Pelletgröße eines Pankreasenzympräparates auf die duodenale lipolytische Aktivität (in German). *Z. Gastroenterol.* 1991. Vol. 29. P. 417–421.
7. Lieb J. G. 2nd, Patel D., Karnik N., Toskes P. P. Study of the gastrointestinal bioavailability of a pancreatic extract product (Zenpep) in chronic pancreatitis patients with exocrine pancreatic insufficiency. *Pancreatology.* 2020. Vol. 20, No 6. P. 1092–1102.
8. Löhr J. M., Hummel F. M., Pirilis K. T., Steinkamp G., Körner A., Henniges F. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. Vol. 21, No 9. P. 1024–1031.
9. Maev I. V., Kucheryavyy Y. A., Gubergrits N. B., Bonacker I., Shelest E. A., Janssen-van Solingen G. P., Domínguez-Muñoz J. E. Differences in in vitro properties of pancreatin preparations for pancreatic exocrine insufficiency as marketed in Russia and CIS. *Drugs R D.* 2020. Vol. 20, No 4. P. 369–376.
10. Mundlos S., Kühnelt P., Adler G. Monitoring enzyme replacement therapy in exocrine pancreatic insufficiency using the cholesteryl octanoate breath test. *Gut.* 1990. Vol. 31. P. 1324–1328.
11. Niessen K. H., König J., Molitor M., Neef B. Studies on the quality of pancreatic preparations: enzyme content, prospective bioavailability, bile acid pattern, and contamination with purines. *Eur. J. Pediatr.* 1983. Vol. 141, No 1. P. 23–29.
12. Regulation (EC) No 853/2004 of the European Parliament and of the Council of 29 April 2004 laying down specific hygiene rules for food of animal origin. OJ L 139, 30.4.2004, P. 55–205.
13. Shrikhande S. V., Prasad V. G. M., Domínguez-Muñoz J. E., Weigl K. E., Sarda K. D. In vitro comparison of pancreatic enzyme preparations available in the Indian Market. *Drug Des. Devel. Ther.* 2021. Vol. 15. P. 3835–3843.
14. Stephens C., Robles-Diaz M., Medina-Caliz I., et al.; Participating clinical centres. Comprehensive analysis and insights gained from long-term experience of the Spanish DILI Registry. *J. Hepatol.* 2021. Vol. 75, No 1. P. 86–97.
15. Trang T., Chan J., Graham D. Y. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency in the 21(st) century. *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, No 33. P. 11467–1185.

УДК: 615.355"312" : 615.32(=161)

doi: 10.33149/vkrp.2024.01.03

UA Сучасні вимоги до ферментних препаратів, та як у їхньому світі виглядають вітчизняні дієтичні добавки?

Редакційний огляд

Ключові слова: ферментні препарати, вимоги до ферментних препаратів, дієтичні добавки, контроль якості, проблеми з якістю і ефективністю, розмір часток, об'ємна, оптична концентрація, активність

Продукти тваринного походження, що містять ферменти підшлункової залози, вже принаймні півтора сторіччя використовуються у західній медицині. Останнім часом встановлено певні параметри якості (щодо ліполітичної активності, розміру частинок, поверхні їх контакту з субстратом, вивільнення та стійкості при певних значеннях кислотності середовища), за відсутності дотримання яких медичне використання даних продуктів вважається проблематичним. Останнім часом регуляторні органи низки країн запровадили певні вимоги щодо державної реєстрації ферментних препаратів (ФП). Тим часом продовжують з'являтися докази щодо неоднорідної якості ФП та пов'язаних з цим наслідків для ефективності та безпечності. Зокрема описано проблеми, пов'язані із застосуванням високих доз екстрактів підшлункової залози (гіперурикозурия, гіперурикемія, запор, кишкова непрохідність

тощо). Погано регульованою сферою, що викликає значну стурбованість, залишається вживання дієтичних добавок, що містять панкреатичні ферменти. Оскільки фармакологічна дія ФП не реалізується без дотримання жорстких параметрів якості, що є концептуальною основою фармацевтичної та клінічної розробки, споживчі якості відповідних продуктів є невизначеними та такими, що можуть чинити шкоду для здоров'я.

Найбільш послідовними та рішучими у втіленні в життя відповідних організаційних висновків щодо лікарських засобів стали США, де з 2010 р. на аптечному ринку представлені лише нещодавно схвалені ліки. Завдяки зусиллям із стандартизації, що вжито Управлінням з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration – FDA), сучасні ФП від колишніх безрецептурних та дієтичних добавок тепер відділяє значний «тягар доказів». Подібні заходи застосовують і в інших країнах (Великобританія, Австралія, Канада).

EN How do domestic dietary supplements fare in comparison with modern enzyme preparation requirements?

Editorial review

Key words: enzyme preparations, enzyme preparation requirements, dietary supplements, quality control, quality and effectiveness problems, particle size, volumetric, optical concentration, activity

Since at least a century and a half, animal products containing pancreatic enzymes have been used in Western medicine. In the absence of recently established quality parameters (lipolytic activity, particle size, substrate contact surface, release, and pH stability), the medical use of these products is deemed problematic. Regulatory authorities in a number of states have recently enacted new state registration requirements for enzyme preparations (EPs). In the meantime, evidence regarding the heterogeneous character of EPs and their associated implications for efficacy and safety continues to emerge. Specifically, hyperuricosuria, hyperuricemia, constipation, and intestinal obstruction are described as side effects of the use of excessive concentrations of pancreatic extracts. The use of dietary supplements containing pancreatic enzymes remains an area of significant concern

that is inadequately regulated. Given that the pharmacological action of EPs must be realized in accordance with stringent quality parameters, which is the conceptual foundation of pharmaceutical and clinical development, the consumer qualities of the corresponding products are uncertain and may be hazardous to health.

Since 2010, only recently approved medicines have been introduced to the pharmaceutical market in the United States, which has shown the most consistency and determination in implementing relevant organizational conclusions on medicines. Due to Food and Drug Administration (FDA) standardization efforts, a substantial "weight of evidence" now distinguishes modern EPs from older over-the-counter and dietary supplements. Other nations (Great Britain, Australia, and Canada) also implement similar policies.

Гострий панкреатит: етіологія

J. G. D'Haese, H. Friess

Стаття опублікована в монографії Testoni P. A., Mariani A., Arcidiacono P. G. (eds.). *Acute and Chronic Pancreatitis. New Concepts and Approaches*. Turin: EDIZIONI MINERVA MEDICA S.p.A., 2013. P. 11–15.

Ключові слова: гострий панкреатит, етіологія, генетичні мутації, жовчнокам'яна хвороба, алкоголь, лікарські препарати

Існує безліч етіологічних факторів гострого панкреатиту. Проте найчастішими причинами гострого панкреатиту є біліарна обструкція і вживання алкоголю, на частку яких припадає близько 75% випадків (табл. 1).

У 10–20% хворих етіологія залишається нез'ясованою. Однак кількість цих випадків, діагностованих як «ідіопатичні», зменшується в міру поглиблення наших знань про гострий панкреатит. Інші причини гострого панкреатиту зазвичай бувають рідко, і його частота значно відрізняється між дослідженнями.

Багато в чому це може бути пов'язано з географічними відмінностями в популяції пацієнтів і досвідом лікарів.

Генетичні причини

Генетичні мутації тривалий час вважалися пов'язаними зі спадковим панкреатитом. Ці форми спадкового панкреатиту можуть виявлятися рецидивуючими епізодами гострого панкреатиту, але зрештою прогресують до хронічного панкреатиту.

PRSS1

У деяких сім'ях із спадковим панкреатитом спостерігався чіткий автосомно-домінантний тип успадкування, що передбачає одиничний молекулярний дефект. Подальшими дослідженнями з використанням аналізу генетичного зчеплення вдалося визначити локус хромосоми 7, а 1996 р. D. C. Whitcomb et al. нарешті ідентифікували відповідальний ген [18]. Мутація була визначена в третьому екзоні гена серинової протеази 1 (PRSS1) на хромосомі 7q35, який кодує катіонний трипсиноген. Перша ідентифікована мутація призводить до заміни аргініну на гістидин (р.R122H, «класична» мутація), що призводить до втрати можливості автолізу трипсину. На сьогодні виявлено понад 20 мутацій,

пов'язаних із спадковим панкреатитом, і продовжують описуватись нові мутації. Натепер найбільш поширеними мутаціями в PRSS1, пов'язаними з панкреатитом, є мутації р.R122H і мутації р.N291, які, як було показано, наявні у 78% і 12% випадків відповідно у великій французькій серії з 200 пацієнтів із 78 сімей зі спадковим панкреатитом [9]. Автори оцінили поширеність спадкового панкреатиту в цьому дослідженні менше ніж 0,3 на 100 000. Крім того, повідомлялося про високу пенетрантність цих мутацій р.R122H та р.N291 від 80% до 90%. Чому в деяких членів сім'ї із цими мутаціями не розвивається панкреатит, залишається незрозумілим. Було висловлено припущення, що можливим поясненням може бути наявність додаткових мутацій, що захищають від розвитку панкреатиту, і нещодавно була описана така мутація в гені PRSS2, що призводить до втрати активності трипсину.

CFTR

Інші мутації, які можуть викликати гострий панкреатит, були ідентифіковані в гені трансмембранного регулятора провідності при муковісцидозі (CFTR) та успадковуються за автосомно-рецесивним типом. Деякі, але не всі ці мутації, що викликають гострий панкреатит, пов'язані з проявами муковісцидозу, оскільки тяжкість проявів захворювання залежить від тяжкості мутації і зиготності [12]. У пацієнтів з нефункціонуючим білком CFTR спостерігаються типові клінічні ознаки муковісцидозу, включно з екзокриновою недостатністю підшлункової заози (ПЗ) та гострим рецидивуючим і, далі, хронічним панкреатитом. У пацієнтів з менш тяжкими мутаціями (наприклад, мутації CFTR R75Q, що викликають вибірковий дефект секреції бікарбонатів, але не секреції хлоридів, як при класичному муковісцидозі) у гені CFTR може

Таблиця 1. Найбільші опубліковані дослідження етіології гострого панкреатиту

Автори	Дата	Пацієнти (n)	Ч (%)	Ж (%)	Біліарна етіологія	Алкогольний	Ідіопатичний	Інші причини
I. Vinklerova et al. [17]	2010	170	91 (53)	79 (47)	53%	31%	4%	12%
S. E. Roberts et al. [11]	2008	55 215	28 712 (52)	26 503 (48)	27,2%	6,5%	—	—
S. Appelros et al. [1]	1999	547	317 (58)	230 (42)	38,4%	31,8%	23,2%	6,6%

бути виявлено зниження функції білка CFTR з обмеженими ознаками муковісцидозу. Ці пацієнти, як і раніше, мають значний ризик розвитку панкреатиту, який у 40–80 разів вищий, ніж у загальній популяції [6]. Пацієнти, які є гетерозиготами за мутаціями CFTR, зазвичай здорові, але все ж таки мають у 3–4 рази підвищений ризик розвитку панкреатиту порівняно із загальною популяцією. Тим не менш, кілька досліджень показали, що у цих носіїв мутації CFTR, ймовірно, необхідні додаткові генетичні або екологічні модифікатори захворювання для фактичного розвитку панкреатиту.

SPINK1

Інша група мутацій, що сприяють виникненню панкреатиту, — це мутації гена інгібітору серинових протеаз Kazal типу 1 (SPINK1). SPINK1 справляє захисну дію на ПЗ, оскільки служить критичним інгібітором трипсину. У стані збереження функції білка SPINK1 внаслідок мутації гена SPINK1 (переважно гетерозиготної) ПЗ більш сприйнятлива до розвитку панкреатиту внаслідок інших генетичних факторів або факторів навколишнього середовища.

Неодноразово було показано, що у 16–23% пацієнтів з ідіопатичним панкреатитом виявляються мутації SPINK1, тоді як аналогічні мутації відбуваються лише у близько 2% здорових людей у контрольній групі [20]. Нарешті, мутації SPINK1 підвищують ризик панкреатиту приблизно в 12 разів проти загальної популяції.

Обструктивні (біліарні/панкреатичні) причини

Каміні жовчного міхура

Каміні у жовчному міхурі є частою причиною гострого панкреатиту, на частку біліарного панкреатиту припадає 35–40% усіх випадків [5]. Пік захворюваності на біліарний панкреатит припадає на вік 50–60 років, і у цих пацієнтів часто спостерігається ожиріння. Ризик розвитку гострого панкреатиту серед пацієнтів із жовчнокам'яною хворобою вищий у чоловіків, тоді як загальна захворюваність на біліарний панкреатит вища у жінок, оскільки вони частіше страждають на жовчнокам'яну хворобу як таку [10]. Точний патогенетичний механізм, через який проходження жовчних каменів викликає панкреатит, досі невідомий. Вважається, що каміні в жовчному міхурі можуть викликати обструкцію ампули, що призводить до рефлюксу жовчі в панкреатичну протоку і подальшого гострого панкреатиту [7]. Однак у більшості пацієнтів з біліарним панкреатитом каміні виявляються в жовчному міхурі, а не в загальній жовчній протоці, а про наявність конкрементів в ампулі повідомляється тільки у 3–5% пацієнтів з гострим панкреатитом [19]. Проте причинно-наслідковий зв'язок між жовчнокам'яною хворобою та гострим панкреатитом стає очевидним, якщо взяти до уваги той факт, що холецистектомія та/або вилучення каменів із загальної жовчної протоки запобігають рецидиву панкреатиту. Захворюваність на панкреатит і його частота тісно пов'язані з розміром каменів, при цьому невеликі каміні (діаметром <5 мм) мають значно вищий ризик проходження через протоку міхура і розвитку гострого панкреатиту [16].

Тому пацієнти з біліарним сладжем (в'язка суспензія жовчі, яка може містити дрібні камені <5 мм) та/або мікролітіазом жовчного міхура особливо схильні до розвитку гострого біліарного панкреатиту.

Пухлини

І рак ПЗ, і періампулярний рак можуть викликати гострий панкреатит. Повідомляється, що частота панкреатиту в цих пацієнтів становить близько 14%. Що стосується біліарного панкреатиту, то як потенційні патогенетичні механізми були запропоновані часткова або повна обструкція панкреатичного відтоку та/або рефлюкс жовчі. Повідомлялося, що перебіг панкреатиту у цих хворих був досить легким. Внутрішньопротокові папілярні муцинозні пухлини (IPMN) є кістозними пухлинами ПЗ, що виходять з проток ПЗ, і іноді можуть проявлятися гострим панкреатитом, особливо у літніх чоловіків, які не вживали алкоголь в анамнезі. Частота розвитку гострого панкреатиту у цих пацієнтів широко варіює від 12% до 67%, і, як і у пацієнтів з раком ПЗ або періампулярним раком, перебіг захворювання досить легкий [15].

Pancreas divisum

Pancreas divisum виникає внаслідок неповного злиття дорсальної та вентральної ПЗ в ембріональному періоді, унаслідок чого утворюються дві окремі системи проток ПЗ. Це досить поширений анатомічний варіант, що спостерігається приблизно у 7% серій автоспій. Передбачається, що додаткові сосочки і протока занадто малі, щоб забезпечити панкреатичний відтік, що призводить до обструктивних болів та панкреатиту. Однак питання про те, чи пов'язана *pancreas divisum* з гострим панкреатитом або є випадковою знахідкою, залишається спірним.

Інші обструктивні причини

Інші рідкі стани, пов'язані з гострим обструктивним панкреатитом, включають ампулярний стеноз, періампулярні дивертикули дванадцятипалої кишки, стриктуру або обструкцію дванадцятипалої кишки, а також глистяну обструкцію панкреатичної протоки, спричинену аскаридозом.

Метаболічні причини та лікарські препарати **Алкоголь**

Надмірне вживання алкоголю є переважною етіологією у чоловіків, на неї припадає близько 30% усіх випадків гострого панкреатиту в США [21]. Пацієнти з гострим панкреатитом, спричиненим алкоголем, зазвичай повідомляють про споживання великої кількості алкоголю протягом щонайменше 5–10 років до першого нападу. Якщо гострі напади повторюються, вважається, що в більшості пацієнтів надалі розвивається хронічний панкреатит. Останнім часом причинно-наслідковий зв'язок розвитку раку, який давно припускали, все частіше піддається сумніву, і була висловлена гіпотеза, що гострий алкогольний панкреатит може розвиватися тільки на тлі хронічного панкреатиту, що існував раніше, а не навпаки [8]. Проте основні механізми остаточно не вивчені. Споживання алкоголю викликає тимчасову стимуляцію екзокринної секреції ПЗ шляхом підвищення синтезу та секреції травних та лізосомальних ферментів в ацинарних клітинах [2]. Крім того, було показано, що алкоголь підвищує

Таблиця 2. Препарати, які, ймовірно, можуть викликати гострий панкреатит, залежно від класу препарату [13]

Ia	Ib	II	III	IV
Альфа-метилдопа	Трансретиноєва кислота	Ацетамінофен	Алендронат	Адренкортикотропний гормон
Азодисаліцилат	Аміодарон	Хлоротіазид	Аторвастатин	Ампіцилін
Безафібрат	Азатиоприн	Клозапін	Карбамазепін	Бендрофлуметіазид
Канабіс	Кломіфен	Диданозин	Каптоприл	Бензаприл
Карбімазол	Дексаметазон	Еритроміцин	Цефтріаксон	Бетаметазон
Кодеїн	Іфосфамід	Естроген	Хлорталідон	Капецитабін
Цитозин	Ламівудин	Л-аспарагіназа	Циметидин	Цисплатин
Арабінозид	Лозартан	Пегаспаргаза	Кларитроміцин	Колхіцин
Дапсон	Лінестерин/ метоксіетинілестрадіол	Пропофол	Циклоспорин	Циклофосфамід
Еналаприл	6-меркаптопурин	Тамоксифен	Золото	Ципрогептадин
Фуросемід	Меглюмін		Гідрохлоротіазид	Даназол
Ізоніазид	Метимазол		Індометацин	Діазоксид
Месаламін	Нелфінавір		Інтерферон/ рибавірин	Диклофенак
Метронідазол	Норетиндронат/ местранол		Ірбесартан	Дифеноксилат
Пентамідин	Омепразол		Ізотретиноїн	Доксорубіцин
Правастатин	Премарин		Кеторолак	Етакринова кислота
Прокаїнамід	Сульфаметазол		Лізіноприл	Фамцикловір
Піритинол	Триметоприм-сульфаме- тазол		Метолазон	Фінастерид
Симвастатин			Метформін	5-фторурацил
Стибоглюконат			Міноциклін	Флувастатин
Сульфамето- ксазол			Міртазапін	Гемфіброзил
Суліндак			Напроксен	Інтерлейкін 2
Тетрациклін			Паклітаксел	Кетопрофен
Вальпроєва кислота			Преднізон	Ловастатин
			Преднізолон	Мефенамінова кислота
				Нітрофурантоїн
				Октреотид
				Оксифенбутазон
				Пеніцилін
				Фенолфталеїн
				Пропоксифен
				Раміприл
				Ранітидин
				Рифампін
				Рисперидон
				Ритонавір
				Рокситроміцин
				Розувастатин
				Сертралін
				Стрихнін
				Такролімус
				Вігабатрин/ламотриджин
				Вінкристин

чутливість ацинарних клітин ПЗ до холецистокініну і може чинити прямий токсичний вплив на ацинарні клітини. Однак лише цих механізмів, мабуть, недостатньо, щоб викликати гострий панкреатит. Таким чином, вважається, що на розвиток захворювання впливають додаткові генетичні фактори та фактори навколишнього середовища.

Куріння

Довгий час вважалося, що куріння відіграє роль в індукції гострого панкреатиту, але нещодавно великі проспективні дослідження змогли довести, що куріння є незалежним фактором ризику розвитку гострого панкреатиту. В останньому дослідженні O. Sadr-Azodi et al. змогли показати, що ризик гострого панкреатиту, не пов'язаного з жовчнокам'яною хворобою, був більш ніж у 2 рази вищим серед курців з індексом куріння ≥ 20 пачко-років порівняно з тими, хто ніколи не курил [13]. Крім того, стало очевидним, що тривалість куріння, а не його інтенсивність підвищувала ризик розвитку гострого панкреатиту, не пов'язаного з жовчнокам'яною хворобою. Тільки після двох десятиліть відмови від куріння ризик гострого панкреатиту, не пов'язаного з жовчнокам'яною хворобою, знизився до рівня, який можна порівняти з таким у некурців.

Лікарські засоби

У перших повідомленнях у 1950-х роках передбачалося, що деякі лікарські препарати, як-от кортизон і хлоротіазид, можуть викликати гострий панкреатит. З того часу кількість підозрюваних лікарських препаратів постійно зростала. Зараз ідентифіковано понад 100 препаратів, які можуть спричинити гострий панкреатит (табл. 2). Однак між дослідженнями були виявлені розбіжності, зокрема невідповідність часового інтервалу між застосуванням препарату та початком захворювання (латентний період). Тому N. Badalov et al. створили систему класифікації лікарських препаратів, які можуть викликати гострий панкреатит, на основі кількості зареєстрованих випадків, наявності повторних прийомів препаратів, сталості латентного періоду між зареєстрованими випадками та виключення інших причин [3]. Вони класифікували лікарські препарати принаймні з одним випадком з позитивним повторним введенням (тобто з розвитком гострого панкреатиту) та виключенням інших можливих причин, як клас Ia; препарати принаймні з одним повідомленням про випадок із позитивним повторним введенням без виключення інших

можливих причин — як клас Ib; препарати, про які повідомлялося більш ніж у 4 випадках з постійним латентним періодом, — як клас II; препарати з повідомленнями про щонайменше 2 випадки без постійного латентного періоду — як клас III; а повідомлення про окремі випадки — як клас IV (табл. 2). Відповідно до їх класифікації, препарати I та II класів мають найвищий ризик розвитку гострого панкреатиту. Було запропоновано багато механізмів, за допомогою яких лікарські препарати можуть викликати панкреатит. Вони тісно пов'язані зі специфічною дією відповідного препарату та включають прямі токсичні ефекти, імунологічні реакції, ішемію та підвищення в'язкості панкреатичного соку.

Гіперкальціємія

Було висловлено припущення, що гіперкальціємія може індукувати гострий панкреатит шляхом прямої активації трипсिनогену в паренхімі ПЗ та відкладення кальцію у її протоках. Найбільш поширеною причиною гіперкальціємії є гіперпаратиреоз. Численні клінічні повідомлення пов'язують первинний гіперпаратиреоз із гострим панкреатитом. Однак найбільша опублікована серія з 1153 пацієнтів з первинним гіперпаратиреозом показала, що тільки у 1,5% пацієнтів розвинувся гострий панкреатит, що було аналогічно частоті серед загальної популяції госпіталізованих з різних причин [4]. Тому причинний зв'язок між гіперпаратиреозом та гострим панкреатитом все частіше піддається сумніву. Нещодавно на експериментальній моделі було показано, що тільки гостра, а не хронічна гіперкальціємія призводить до ектопічної активації трипсिनогену та подальшого гострого панкреатиту у щурів.

Гіперліпідемія

Пацієнти зі спадковими формами гіперліпопротеїнемії I і V типів страждають на тяжку гіпертригліцеридемію, і у них розвиваються напади гострого панкреатиту. Нещодавно було показано, що концентрації тригліцеридів у сироватці крові вище від 1000 мг/дл (як для спадкової, так і для набутої форми гіпертригліцеридемії) пов'язані з гострим панкреатитом, тоді як справжня частота невідома, а основні механізми незрозумілі [14]. З іншого боку, було доведено, що підвищений рівень холестерину пов'язаний з панкреатитом.

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

Література:

1. Appelros S., Borgström A. Incidence, aetiology and mortality rate of acute pancreatitis over 10 years in a defined urban population in Sweden. *Br. J. Surg.* 1999. Vol. 86, No 4. P. 465–470.
2. Apte M. V., Wilson J. S., McCaughan G. W., Korsten M. A., Haber P. S., Norton I. D., Pirola R. C. Ethanol-induced alterations in messenger RNA levels correlate with glandular content of pancreatic enzymes. *J. Lab. Clin. Med.* 1995. Vol. 125, No 5. P. 634–640.
3. Badalov N., Baradarian R., Iswara K., Li J., Steinberg W., Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 5, No 6. P. 648–661; quiz 4.
4. Bess M. A., Edis A. J., van Heerden J. A. Hyperparathyroidism and pancreatitis. Chance or a causal association? *JAMA.* 1980. Vol. 243, No 3. P. 246–247.
5. Forsmark C. E., Baillie J., AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2007. Vol. 132, No 5. P. 2022–2044.

6. LaRusch J., Whitcomb D. C. Genetics of pancreatitis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2011. Vol. 27, No 5. P. 467–474.
7. Lerch M. M., Saluja A. K., Runzi M., Dawra R., Saluja M., Steer M. L. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. *Gastroenterology.* 1993. Vol. 104, No 3. P. 853–861.
8. Migliori M., Manca M., Santini D., Pezzilli R., Gullo L. Does acute alcoholic pancreatitis precede the chronic form or is the opposite true? A histological study. *J. Clin. Gastroenterol.* 2004. Vol. 38, No 3. P. 272–275.
9. Rebours V., Boutron-Ruault M. C., Schnee M., Férec C., Le Maréchal C., Hentic O., Maire F., Hammel P., Ruszniewski P., Lévy P. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut.* 2009. Vol. 58, No 1. P. 97–103.
10. Riela A., Zinsmeister A. R., Melton L. J., DiMagna E. P. Etiology, incidence, and survival of acute pancreatitis in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology.* 1991. Vol. 100. P. A296.
11. Roberts S. E., Williams J. G., Meddings D., Goldacre M. J. Incidence and case fatality for acute pancreatitis in England: geographical variation, social deprivation, alcohol consumption and aetiology — a record linkage study. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 28, No 7. P. 931–941.
12. Rowntree R. K., Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Ann. Hum. Genet.* 2003. Vol. 67, Pt. 5. P. 471–485.
13. Sadr-Azodi O., Andren-Sandberg A., Orsini N., Wolk A. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study. *Gut.* 2012. Vol. 61, No 2. P. 262–267.
14. Toskes P. P. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 1990. Vol. 19, No 4. P. 783–791.
15. Venkatesh P. G., Navaneethan U., Vege S. S. Intra-ductal papillary mucinous neoplasm and acute pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2011. Vol. 45, No 9. P. 755–758.
16. Venneman N. G., Renooij W., Rehfeld J. F., van Berge-Henegouwen G. P., Go P. M., Broeders I. A., van Erpecum K. J. Small gallstones, preserved gallbladder motility, and fast crystallization are associated with pancreatitis. *Hepatology.* 2005. Vol. 41, No 4. P. 738–746.
17. Vinklerová I., Procházka M., Procházka V., Urbánek K. Incidence, severity, and etiology of drug-induced acute pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2010. Vol. 55, No 10. P. 2977–2981.
18. Whitcomb D. C., Gorry M. C., Preston R. A., Furey W., Sossenheimer M. J., Ulrich C. D., Martin S. P., Gates Jr L. K., Amann S. T., Toskes P. P., Liddle R. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat. Genet.* 1996. Vol. 14, No 2. P. 141–145.
19. Wilson C., Imrie C. W., Carter D. C. Fatal acute pancreatitis. *Gut.* 1988. Vol. 29, No 6. P. 782–788.
20. Witt H., Luck W., Hennies H. C., Classen M., Kage A., Lass U., Landt O., Becker M. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat. Genet.* 2000. Vol. 25, No 2. P. 213–216.
21. Yang A. L., Vadhavkar S., Singh G., Omary M. B. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168, No 6. P. 649–656.

УДК 616.37-036.11-02

doi: 10.33149/vkp.2024.01.04

UA Гострий панкреатит: етіологія

J. G. D'Haese, H. Friess

Стаття опублікована у монографії Testoni P. A., Mariani A., Arcidiacono P. G. (eds.). *Acute and Chronic Pancreatitis. New Concepts and Approaches.* Turin: EDIZIONI MINERVA MEDICA S.p.A., 2013. P. 11–15.

Ключові слова: гострий панкреатит, етіологія, генетичні мутації, жовчнокам'яна хвороба, алкоголь, лікарські препарати

Існує безліч етіологічних факторів гострого панкреатиту. Однак найчастішими причинами гострого панкреатиту є біліарна обструкція та вживання алкоголю, на частку яких припадає близько 75% випадків.

Генетичні мутації тривалий час вважалися пов'язаними зі спадковим панкреатитом. Ці форми спадкового панкреатиту можуть виявлятися рецидивуючими епізодами гострого панкреатиту, але зрештою прогресують до хронічного панкреатиту. Першу мутацію було визначено в третьому екзоні гена серинової протеази 1 (PRSS1) на хромосомі 7q35, який кодує катіонний трипсиноген. Ця мутація призводить до заміни аргініну на гістидин (p.R122H «класична» мутація), що

призводить до втрати можливості аутолізу трипсину. Інші мутації, які можуть викликати гострий панкреатит, були ідентифіковані в гені трансмембранного регулятора провідності при муковісцидозі (CFTR) і успадковуються за аутосомно-рецесивним типом. Ще одна група мутацій, що сприяють виникненню панкреатиту, — це мутації гена інгібітора серинових протеаз Kazal типу 1 (SPINK1).

Каміння у жовчному міхурі є частою причиною гострого панкреатиту — на біліарний панкреатит припадає 35–40% всіх випадків. Пік захворюваності на біліарний панкреатит припадає на вік 50–60 років, і у цих пацієнтів часто спостерігається ожиріння. Ризик розвитку гострого панкреатиту у пацієнтів з жовчнокам'яною хворобою вищий у чоловіків, тоді як загальна захворюваність на біліарний панкреатит вища у жінок, оскільки вони частіше страждають на жовчнокам'яну хворобу.

Надмірне вживання алкоголю є переважною етіологією у чоловіків, на неї припадає близько 30% усіх випадків гострого панкреатиту у США.

Крім того, в етіології гострого панкреатиту мають значення куріння, гіперкальціємія, гіперліпідемія, прийом деяких лікарських засобів.

EN Acute pancreatitis: etiology**J. G. D'Haese, H. Friess**

The article was published in a book by Testoni P. A., Mariani A., Arcidiacono P. G. (eds.). *Acute and Chronic Pancreatitis. New Concepts and Approaches*. Turin: EDIZIONI MINERVA MEDICA S.p.A., 2013. P. 11–15.

Key words: acute pancreatitis, etiology, genetic mutations, cholelithiasis, alcohol, drugs

There are numerous etiological factors of acute pancreatitis. However, the most frequent causes of acute pancreatitis are biliary obstruction and alcohol consumption which are accounting for about 75% of cases.

Genetic mutations have long been suspected to be associated with hereditary pancreatitis. These forms of inherited pancreatitis may present as recurrent episodes of acute pancreatitis but will eventually progress to chronic pancreatitis.

The first mutation was identified in the third exon of the serine protease 1 gene (PRSS1) on chromosome 7q35, which encodes cationic trypsinogen. This mutation results in an arginine to histidine substitution (p.R122H

“classic” mutation) leading to loss of function at the autolysis site of trypsin. Other mutations that can cause acute pancreatitis have been identified in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene (CFTR) and present in an autosomal recessive pattern. Another group of mutations that predispose to pancreatitis are mutations in the serine protease inhibitor Kazal type 1 gene (SPINK1).

Gallstones are the most common cause of acute pancreatitis, which accounts for 35–40% of all cases. The peak incidence for biliary pancreatitis is between 50–60 years of age and obesity is a frequent feature in these patients. The risk to develop acute pancreatitis in patients with gallstones is greater in male patients while the overall incidence of gallstone pancreatitis is greater in female patients since they are more frequently affected by gallstone disease as such.

Excess alcohol consumption is the predominant etiology in men, responsible for about 30% of all cases of acute pancreatitis in the United States.

In addition, smoking, hypercalcemia, hyperlipidemia, and certain drugs may affect the etiology of acute pancreatitis.

Значення профілактичних заходів стосовно хронічного панкреатиту при захворюваннях жовчовивідних шляхів, жовчного міхура

Д. О. Гонцарюк¹, Т. М. Христинч², Е. О. Жигульова²

¹Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

²Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка, Кам'янець-Подільський, Україна

Ключові слова: жовчний міхур, дискінезія жовчного міхура, біліарний сладж, консервативне та хірургічне лікування, постхолецистектомічний синдром, хронічний панкреатит, профілактика

До захворювань жовчовидільних шляхів відносять функціональні розлади біліарного тракту, хронічний некаменевий холецистит, жовчнокам'яну хворобу, постхолецистектомічний синдром (ПХЕС) [20]. Якщо розглядати функціональні розлади біліарного тракту, то в основі патогенезу лежать порушення нервової та гуморальної систем, які регулюють тонус і скоротливість жовчного міхура, проток і сфінктерів. Слід вказати, що гіпермоторні біліарні дискінезії часто пов'язані з ваготонією (скорочування міхура, спазм сфінктерів міхурової і загальної жовчної протоки). Гіпомоторні варіанти часто пов'язані з симпатикотонією, що необхідно враховувати при проведенні диференційної діагностики і лікуванні дітей. З погляду на диференційну діагностику, важливими є анамнестичні дані, які дозволяють віддиференціювати біліарну дисфункцію сфінктера Одді від панкреатичного типу дисфункції. На цьому етапі розлади можна контролювати, використовуючи дієтичні заходи, лікувальну фізкультуру, фізіотерапію і деякі рослинні препарати, щоб профілакувати розвиток хронічного холециститу.

Хронічний холецистит — це запальне захворювання, яке є хронічним. Його розвитку сприяють функціональні розлади моторики біліарного тракту і зміни у фізико-хімічному складі жовчі (дисхолія). У розвитку захворювання значення мають не тільки перераховані фактори, а й інфекції, гельмінтози, порушення кровопостачання у стінці жовчного міхура. Диференційна діагностика складна, оскільки існують «маски». Так, розрізняють гастроєзофалгічну, кишкову та кардіальну форму (яку описав С. П. Боткін як міхурово-кардіальний синдром). Такі хворі необхідно лікувати медикаментозними засобами відповідно до симптоматики, зважаючи на можливість алергічних проявів. За наявності біліарного сладжу з метою профілактики ризику формування жовчнокам'яної хвороби необхідним є динамічне спостереження.

Існує твердження, що хронічний некаменевий холецистит є першою фазою формування жовчнокам'яної хвороби, але це не є стовідсотковим явищем. Жовчнокам'яна хвороба — захворювання гепатобіліарної системи, зумовлене порушенням холестеринового/білірубінового обміну і характеризується утворенням конкрементів у жовчному міхурі (холецистолітіаз) або у жовчних протоках (холедохолітіаз). Етіологічним і патогенетичним моментом можуть бути і метаболічний синдром, і захворювання органів травлення, які супроводжуються порушенням всмоктування, зменшенням пула жовчних кислот (що сприяє утворенню холестеринових каменів тощо). Частіше за все у третини пацієнтів проводиться оперативне лікування захворювання, ускладненням якого є ПХЕС (у більш широкому трактуванні, ніж дисфункція сфінктера Одді).

Отже, зважаючи на викладене, у завдання медичних працівників первинної і вторинної ланки медичної допомоги входить профілактика перелічених станів та захворювань. З метою попередження хірургічного лікування жовчнокам'яної хвороби та формування тактики реабілітаційних заходів після хірургічного втручання значення має не тільки попередження прогресування хронічного запалення жовчного міхура, але і профілактика утворення жовчних каменів.

Профілактика утворення жовчних каменів полягає в усуненні причин, що сприяють застою жовчі і порушенню обміну речовин. Для профілактики утворення біліарного сладжу або конкрементів рекомендується обмежити прийом продуктів, які вміщують холестерин (жири тваринного походження) та жирні кислоти (жири, які пройшли термічну обробку при температурі вище 100 °С). Щодо режиму і ритму прийому їжі, то рекомендується 4–6-кратний прийом, додавання харчових волокон у вигляді овочів та фруктів, висівки можна використовувати у вигляді каш, хліба, патентованих препаратів. За надлишкової

маси тіла рекомендується повільне її зниження, призначають низькокалорійні дієти. При голодуванні або при проведенні шунтуючих операцій додатково призначається урсодезоксихолева кислота (УДХК) в дозі 10 мг/кг/добу. Зважаючи на властивість УДХК знижувати рівень холестерину та зменшувати літогенність жовчі, нормалізувати ефекти оксидативного стресу, її рекомендують застосовувати за наявності біліарного сладжу, за дискінезії жовчного міхура без ознак патологічних змін у самому міхурі. Для попередження застою жовчі в жовчному міхурі та з метою профілактики каменеутворення рекомендують вживати жовчогінні засоби: препарати рослинного походження (безсмертник, кукурудзяні рильця, піжму, Холосас, жовчогінні чаї), мінеральні води та холекінетики (сорбіт, маніт, сульфат магнію).

За необхідності впливати на характер дискінезій жовчного міхура застосовують і медикаментозні засоби. Так, при *гіпертонічно-гіперкінетичній* дискінезії рекомендується призначення мебеверину, прифінію броміду (Ріабалу) по 30 мг 3 рази на добу, дротаверину по 1–2 таблетки 2–3 рази на добу, Метеоспазмилу (1 капсула 3 рази на добу упродовж 3 тижнів). Можна призначити рослинні комбіновані препарати — Гепабене, Галстену (при гастралгічній симптоматиці). При *гіпотонічно-гіпокінетичній* дискінезії рекомендують холеретичні препарати, такі як Хофітол (по 2 таблетки 3 рази на добу перед їдою), Алохол (по 1–2 таблетки 3 рази на добу під час їди). Призначають стимулятори перистальтики (Мотиліум по 10 мг 3–4 рази до прийому їжі). За наявності розладу психофізіологічного статусу добре зарекомендував себе Еглоніл (по 50 мг на ніч впродовж 10 днів). При *гіпотонічно-гіперкінетичній* дискінезії рекомендують рослинні холеретики і холекінетики, холеспазмолітик і холеретик Одестон (по 1–2 таблетки за 30 хвилин до їди упродовж 3 тижнів), Спазмобрю (скополаміну бромід) по 10 мг 3 рази на добу упродовж 3 тижнів [19]. Із фізіотерапевтичних методів широко застосовують синусоїдальні модульовані токи, які мають анальгетичний, протизапальний та трофічний ефект. Щодо бальнеолікування, при гіперкінетичних розладах рекомендуються води малої інтенсивності з переважанням іонів гідрокарбонату, сульфату, хлору, натрію, магнію («Свалівська», «Миргородська», «Нафтуся»). З метою антиспастичного ефекту рекомендують вживати мінеральну воду 40 °С за 30–90 хвилин до їди залежно від стану кислотоутворювальної функції (по 200 мл 3 рази на добу). При гіпокінетичних розладах показані води середньої мінералізації. За умов вираженої гіпотонії жовчного міхура мінеральні води можна призначити у холодному вигляді [7].

У *доклінічній стадії* жовчнокам'яної хвороби лікування спрямоване на боротьбу з факторами ризику й зниження літогенності жовчі. З цієї метою рекомендується активний спосіб життя, заняття фізкультурою й спортом, які зменшують застій жовчі й гіперхолестеринемію. При підвищеній масі тіла вона повинна бути нормалізована. Рекомендується дієта з виключенням аліментарних надмірностей, жирної, висококалорійної й гіперхолестеринемічної їжі.

Не менш важливим фактором є регулярність приймання їжі (по годинах), особливо якщо є будь-яка аномалія жовчного міхура. Зменшенню застою жовчі сприяє рослинна дієта — вживання 100–150 г сирих овочів і фруктів (морква, капуста, яблука тощо), якщо вони не викликають відчуття болю. Пацієнтам із хронічним холециститом дозволено їсти фрукти і ягоди тільки солодких сортів. Забороняється вживати щавель, шпинат, бобові культури, а також гриби. Дуже важливо, щоб у харчовому раціоні було присутнє оптимальне співвідношення білків рослинного та тваринного походження, бо дотримання цієї умови допоможе нормалізувати роботу жовчного міхура. Щодо рослинного білка, то він міститься в овочах, фруктах, ягодах і борошнених виробах. Краще всього вживати страви у недосоленому вигляді, а добова норма солі не повинна перевищувати 10 г [17]. Проводиться корекція ендокринних порушень при цукровому діабеті, гіпотиреозі, гіперестрогенемії, які часто бувають провісниками жовчнокам'яної хвороби.

У другій стадії жовчнокам'яної хвороби лікувальне харчування та інші загальні заходи такі ж, як і в першій стадії. Але в цій стадії все ж таки можна використовувати нехірургічні підходи для позбавлення хворого від каменів. Оптимальним практичним варіантом тактики в другій стадії жовчнокам'яної хвороби повинна бути взаємодія терапевтів, гастроентерологів і хірургів. Така взаємодія припускає наявність загально погоджених уявлень щодо формування груп пацієнтів з показаннями для хірургічного або терапевтичного лікування [18].

Існує два підходи до ведення хворих із жовчнокам'яною хворобою — консервативний і хірургічний (інвазивна та малоінвазивна стратегія). Спосіб лікування залежить від клінічного перебігу захворювання. При неускладненому перебігу жовчнокам'яної хвороби хворий може брати участь у виборі методу лікування. Лікування обов'язково показано у таких випадках: 1) поява жовчних кольок; 2) загроза розвитку ускладнень; 3) вже сформовані ускладнення; 4) підвищений ризик розвитку раку жовчного міхура. Основні стратегії лікування жовчнокам'яної хвороби включають інвазивні (майже 100%), малоінвазивні (30–70%) та неінвазивні методи (20–60%). До інвазивних методів відносять холецистектомію, холецистолітотомію, холецистостомію. Малоінвазивні методи включають екстракорпоральну ударно-хвильову літотрипсію, контактний літоліз. Неінвазивний метод — це пероральний літоліз препаратами жовчних кислот.

Консервативні методи лікування. Основний терапевтичний підхід — це медикаментозний літоліз (розчинення) жовчних каменів за допомогою препаратів УДХК [3]. Слід пам'ятати, що медикаментозному розчиненню піддаються тільки холестеринові камені, які складають основну питому вагу каменів жовчного міхура (не менше 70%). Принцип методу базується на тому, що УДХК нормалізує співвідношення інгредієнтів жовчі, зменшує біосинтез холестерину в печінці й насичення його у жовчі, підвищує колоїдну стабільність жовчі і таким чином створює умови

для розчинення каменів. УДХК розчиняє камені і в міцелах, і в кристалічній формі. Пероральний медикаментозний літоліз препаратами жовчних кислот доступний звичайно не більше ніж у 20% хворих. Препаратом вибору є УДХК в капсулах (Урсосан) по 250 мг — 15 мг/кг/добу одноразово ввечері перед сном (або 2 рази на добу — в обід і на ніч) протягом 6–18–24 місяців (загальна ймовірність рецидиву після розчинення каменів — 50%). При правильному підборі пацієнтів у 60–70% з них повне розчинення конкрементів спостерігається упродовж 18–24 місяців. Після успішного медикаментозного літолізу рецидиви каменеутворення бувають щорічно у 10% пацієнтів. Тому ультразвуковий моніторинг рецидиву жовчних каменів проводиться 1 раз на 6 місяців. Із появою рецидиву рекомендується повторне лікування. У пацієнтів на тлі метаболічного синдрому була встановлена ефективність пероральної літотрипсії Урсосаном (виробник «ПРО.МЕД ЦС Прага а.с.») при добовій дозі 10 мг/кг маси тіла за поєднання жовчнокам'яної хвороби. Встановлено, що ефективність значно вища в осіб, які не мають метаболічного синдрому.

Для визначення стратегії та тактики лікування жовчнокам'яної хвороби необхідно зважати на показання та протипоказання для медикаментозного літолізу при даному захворюванні.

Показаннями вважають: наявність холестеринових каменів, які відносять до рентгеногегативних, кількостю від одного до п'яти, що легко зміщаються й спливають при зміні положення тіла, загальним розміром не більше 1,5–2,0 см; функціонуючий жовчний міхур (порожнина міхура зайнята каменями не більше ніж на 1/2 об'єму); відсутність каменів у жовчних протоках; давність первинної діагностики жовчних каменів не більше 2–3 років; заборона прийому клофібрату, холестираміну, антацидів, естрогенів; висока прихильність до лікування (згода хворого упродовж багатьох місяців дотримуватися програми лікування)

Протипоказаннями та обмеженнями вважають: ускладнення жовчнокам'яної хвороби, зокрема гострий і хронічний холецистит; відключений жовчний міхур; часті жовчні кольки; вагітність; виражене ожиріння; супутні захворювання (виразкова хвороба, хронічний гепатит, хронічний панкреатит (ХП), цукровий діабет, запальні захворювання кишечника); хронічна діарея; рак жовчного міхура; пігментні або кальциновані конкременти; будь-які конкременти розміром більше 15 мм; множинні конкременти, які займають більше 50% просвіту жовчного міхура; нездатність тривало (6–24 місяці) приймати медикаменти.

Лікування жовчнокам'яної хвороби з застосуванням екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії, тобто з дробленням великих конкрементів на дрібні фрагменти для їх подальшого медикаментозного розчинення, є ще одним із нехірургічних методів. Зараз для лікування пацієнтів з конкрементами жовчного міхура цей метод практично не застосовується, а використовується здебільшого для дроблення й наступного розчинення каменів у жовчних протоках. Метод нехірургічного видалення каменів із

жовчного міхура — контактний літоліз — полягає у введенні в жовчний міхур (під контролем лапароскопу або ультразвукового дослідження) тонкого катетера і введення через нього 5–10 мл спеціальної речовини, що розчиняє камені контактним шляхом. Метод дозволяє розчинити понад 90–95% холестеринових каменів, але він застосовується тільки в окремих спеціалізованих центрах за кордоном.

Хірургічні методи лікування. Основним методом лікування жовчнокам'яної хвороби наразі є хірургічний — проведення лапароскопічної («золотий» стандарт) або відкритої холецистектомії. Тому консультація хірурга при жовчнокам'яній хворобі обов'язкова у всіх випадках. Лікарям терапевтичного спрямування важливо знати хірургічні методи лікування, показання та протипоказання, ускладнення, оскільки вони мають проводити реабілітаційні заходи, а ще тому, що є необхідність у роз'ясненні необхідності того або іншого хірургічного втручання пацієнтам та їх родичам. При жовчнокам'яній хворобі рекомендуване оперативне втручання при відповідній підготовці (тоді ймовірність післяопераційних ускладнень зменшується) або за життєвими показаннями (при розвитку хірургічних ускладнень — емпієми, перфоратії, перитоніту тощо). Холецистектомію, холецистостомію, холецистостомію обов'язково проводять з урахуванням показань і протипоказань.

До показань відносять жовчнокам'яну хворобу із симптоматикою; часті рецидивуючі жовчні кольки; гострий і хронічний холецистит; усі хірургічні ускладнення; нефункціонуючий жовчний міхур; підозру на рак жовчного міхура. *До протипоказань відносять* загальні протипоказання до операції; хвороби споживання; порушення згортання крові, що не піддаються корекції.

Після впровадження у клінічну практику в 1985 р. лапароскопічної холецистектомії вона стала дуже популярним методом хірургічного лікування жовчнокам'яної хвороби і вийшла на рівень «золотого» стандарту. Зараз більшість операцій виконується з використанням лапароскопічного доступу.

Показаннями до проведення лапароскопічної холецистектомії є жовчнокам'яна хвороба з симптоматикою; хронічний холецистит із симптомами. *Відносними протипоказаннями до проведення лапароскопічної холецистектомії вважають* гострий холецистит; холедохолітіаз; виражене ожиріння; попередні операції на черевній порожнині; зморщений жовчний міхур; «фарфоровий» жовчний міхур; емпієма жовчного міхура; діафрагмальні грижі. Існують *абсолютні протипоказання до проведення лапароскопічної холецистектомії.* Це тяжкі захворювання серцево-судинної та дихальної систем; портальна гіпертензія; порушення згортання крові; кишкова непрохідність; перитоніт; інфекції черевної стінки; гострий холангіт; гострий панкреатит.

Загальний ризик летальності внаслідок холецистектомії варіює в межах 0,14–0,15% у різних дослідженнях і залежить від віку і фізичного стану пацієнтів. Після холецистектомії спостерігається збільшення випадків шлунково-стравохідного рефлюксу жовчі й діареї (у пацієнтів із синдромом подразненої

кишки). До підвищення загального ризику летальності внаслідок холецистектомії все більшого значення набуває така проблема, як ушкодження жовчної протоки і пов'язаний з цим абдомінальний біль [12]. Наведені дані є ще одним беззаперечним аргументом проти проведення лапароскопічної холецистектомії при безсимптомних жовчних каменях. Коли група з 9 хірургів оцінила дані 252 пацієнтів, які повинні були піддатися холецистектомії, вони зійшлися в поглядах на тому, що операція була показана тільки у 52% випадків, і не могли погодитися з необхідністю проведення операції у 44% пацієнтів. Якщо взагалі немає ніяких симптомів, то стає зрозумілим, що холецистектомія не дає жодних переваг пацієнтам із безсимптомними жовчними каменями та одним неускладненим нападом болю. Внаслідок порушення концентрації і функціональної активності апікального натрійзалежного транспортера жовчних кислот, у 1–2% пацієнтів, що перенесли холецистектомію, спостерігається хронічна діарея, їм для лікування потрібні препарати, що секвеструють жовчні кислоти.

Співвідношення ризику/користі від холецистектомії проявляється у наступному: приблизно з 10 000 пацієнтів із безсимптомними каменями у 200 протягом 10 років розвиваються гострі ускладнення з рівнем смертності 2,5% (5 пацієнтів), у 100 пацієнтів з'являється гострий панкреатит із рівнем смертельних наслідків у 10 пацієнтів (тобто 10%). Зауважимо, що вартість профілактичної хірургії є дуже високою (за розрахунками, що базуються на середній вартості в британських госпіталах). Але така *тактика може застосовуватися* в пацієнтів, що мешкають в регіонах, які знаходяться далеко від місць проведення медичного лікування; пацієнтів з імунною супресією, зокрема після трансплантації (у них може бути дуже високий ризик розвитку такого ускладнення, як холангіт, при застосуванні, наприклад, циклоспорину А); у пацієнтів літнього віку з інсулінозалежним цукровим діабетом (хоча в них не спостерігається підвищене поширення каменів, але є високий ризик того, що в них можуть розвинутися ускладнення запального характеру); при швидкій втраті маси тіла; у пацієнтів із кальцифікованим «порцеляновим (фарфоровим)» жовчним міхуром (вони мають високий ризик утворення раку жовчного міхура).

Операція холецистолітотомії показана лише в поодиноких випадках, коли виконання холецистектомії неможливе з об'єктивних причин (високий операційний ризик, тяжкий гострий холецистит) або у зв'язку з відмовою хворого. Операція холецистостомії застосовується для тимчасового зовнішнього дренивання жовчного міхура. Її метою є швидка декомпресія жовчного міхура при гострому холециститі в тих випадках, коли виконання холецистектомії під загальною анестезією виявляється неможливим [16].

Після оперативного втручання рекомендується індивідуальний дієтичний режим (часте дробне харчування з виключенням або обмеженням індивідуально непереносимих продуктів, жирної, смаженої їжі — дієта, режим праці й відпочинку, заняття фізкультурою. Забороняється або значно обмежується алкоголь. Санаторно-курортне лікування після

операції показане при стійкій ремісії (Моршин, Трускавець, Свалява, Березовські Мінеральні Води, Миргород, Куяльник).

Слід зазначити, що видалення жовчного міхура вирішує лише проблему нападу жовчної кольки, калькульозного холециститу. Але загальні та печінкові механізми розвитку захворювання зберігаються. У частини пацієнтів розвивається ПХЕС, який засвідчує функціональні та органічні порушення сфінктера Одді, зміни позапечінкових та серединнопечінкових проток, прогресування ХП, що трактується як ПХЕС.

ПХЕС — збірне поняття, це захворювання, які прямо або опосередковано пов'язані з оперативним втручанням, а також із захворюваннями, що прогресують внаслідок проведеної операції. До таких захворювань відносяться холедохолітиаз, рецидивний або резидуальний холедохолітиаз, стенозуючий дуоденальний папіліт (папілярний стеноз), активний спасечний процес у підпечінковому просторі, хронічний біліарний панкреатит, рубцове звуження крупних жовчних проток, синдром довгої кульги міхурової протоки, а також функціональні розлади сфінктера Одді [2].

У розвитку ПХЕС значення має стан великого дуоденального сосочка на момент виконання операції на жовчному міхурі. Його ушкодження часто зумовлено міграцією каменя по загальній жовчній протоці. Стенозуючий папіліт відіграє важливу роль у розвитку порушень циркуляції жовчі та виникненні жовчної гіпертензії. Саме папілярному стенозу відводиться важлива роль в патогенезі більшості захворювань, які складають поняття ПХЕС (рецидив каменеутворення в загальній жовчній протоці, біліарний панкреатит, синдром довгої кульги жовчного міхура). Тому на сучасному етапі превалює думка про те, що холецистектомію доцільно проводити разом із папілосфінктеротомією (оскільки це попереджає ранній розвиток ПХЕС у 50–60% випадків). Формуванню цього стану сприяє дуоденальна гіпертензія та відсутність жовчного міхура. Відсутність нормальної циркуляції жовчі супроводжується холестазом, створюючи позитивні умови для розвитку біліарної інфекції.

З метою попередження ускладненого перебігу після операції, необхідно проводити передопераційну підготовку. Вона складається з купірування гострого процесу, який може розвинутися завдяки втручанням (для цього призначають антибактеріальну терапію, проводять дезінтоксикацію, використовують спазмолітики (Дуспаталін), підготовку кишечника, призначаючи лактулозу (Дуфалак) як засіб послабляючої дії (до 45 мл), очисну клізму).

Завданнями раннього післяопераційного періоду є нормалізація післяопераційних порушень моторики (призначають мебеверин (Дуспаталін) по 200 мг 2 рази на добу, Дуфалак по 15–45 мл); проводять профілактику післяопераційного панкреатита, дисфункції сфінктера Одді та дискінезії кишечника (застосовують мебеверин по 200 мг 2 рази на добу). Він купірує біль, який зумовлюється дисфункцією сфінктера Одді, диспепсією, метеоризмом, порушенням кишкової перистальтики. Важливо, що це спазмолітик із селективною дією і може призначатися при глаукомі, гіпертрофії передміхурової залози. Він

усуває спазм сфінктера Одді, не допускає його недостатності, нормалізує ширину загальної жовчної протоки, блокує обидва механізми розвитку ХП та купірує панкреатичний больовий синдром. Важливо, що препарат не впливає на збережену скоротливу функцію сфінктера Одді і жовчного міхура, тобто діє тільки при дисфункціях. Він ефективний при дуоденостазі, який може ускладнювати перебіг у пізньому післяопераційному періоді [5]. За наявності легких нападів болю можна застосовувати такий спазмолітик, як дротаверин (Но-Шпа, Но-Шпа форте) 40–80 мг 2–3 рази на добу усередину, внутрішньом'язово та внутрішньовенно), препарати нітроглицерину (якщо больовий синдром нагадує стенокардію). Препарат дозволяє досить швидко й ефективно купірувати больовий синдром у хворих з біліарними дисфункціями, забезпечує адекватне спорожнювання внутрішньо- і позапечінкових жовчних проток, своєчасне й безперешкодне надходження жовчі у дванадцятипалу кишку (ДПК). Він не чинить негативної дії на секреторну функцію травних залоз і процеси кишкової абсорбції.

За наявності у більшості хворих відносної ферментної недостатності підшлункової залози (ПЗ) (зокрема через порушення процесу змішування ферментів із харчовим хімусом) доцільно використовувати ферментну замісну терапію. У пізньому післяопераційному періоді існує завдання скоротити терміни соціальної реабілітації шляхом покращення моторики кишечника, нормалізації мікрофлори та процесу травлення, призначаючи Креон згідно зі ступенем зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. З метою корекції розладів травлення при ПХЕС доцільно (зокрема в процесі реабілітації) призначати препарат Пангрол 25000. Зазвичай рекомендують Пангрол 25000 3 рази на добу під час їди упродовж 3–4 тижнів, а потім по 1 капсулі під час їди при харчовому перевантаженні, поповнюючи відносний дефіцит панкреатичних ферментів [10].

Антибактеріальна терапія рекомендується з метою попередження розвитку інфекцій, запалення. Рекомендується ципрофлоксацин у дозі 200 мг 2 рази на добу, Бісептол у дозі 960 мг 2 рази на добу, фуразолідон по 0,1 г 3 рази на добу, метронідазол по 0,25 г 4 рази на добу (з огляду на їх протипоказання).

Після холецистектомії часто розвиваються патологічні зміни стравоходу, шлунка, ДПК, вони мають тенденцію до прогресування. Роль при цьому відіграє пошкодження моторики шлунково-кишкового тракту, дуоденогастральний рефлюкс через присутність в ньому панкреатичних ферментів та жовчних кислот, що ушкоджують слизову оболонку шлунка та стравоходу. Виникає недостатність пілоричного та кардіального сфінктерів, дискоординація між антральним і пілоричним відділом шлунка, ДПК (антродуоденальна дисмоторика). Саме у випадках антродуоденальної дисмоторики, при дуоденостазі, дуоденогастральному рефлюксі показані прокінетики. Рекомендується застосовувати прокінетик II покоління — домперидон. Оригінальний препарат Мотиліум практично не проникає через гематоенцефалічний бар'єр (не викликає тризм, спазм лицевої

мускулатури, спазм екстраокулярних м'язів, спастичну кривошию, м'язовий гіпертонус), не є причиною паркінсонізму, не підвищує тривожність, розгубленість, не сприяє виникненню або посиленню шуму у вухах [9]. Рекомендується також застосовувати мосаприду цитрат — селективний прокінетик, агоніст 5-НТ₄-рецепторів серотоніну, який підсилює перистальтику верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Призначають по 5 мг (1 таблетка) 3 рази на добу до або після їди.

Модулює моторику ДПК і худі кишки Дебридат (тримебутину малеат, Тримспа). Препарат є синтетичним агоністом опіоїдних рецепторів, діє на енкефалічну систему шлунково-кишкового тракту. Він модулює вісцеральну чутливість, зменшуючи вираженість вісцерального болю, чинить прокінетичну, пропульсивну, спазмолітичну дію, регулює перистальтику усього травного тракту. Призначається по 100–200 мг 3 рази на добу (добова доза 600 мг). При значно вираженому больовому синдромі можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово по 50–100 мг [15].

Добре себе зарекомендували такі міотропні спазмолітики, як Ентероспазміл та гімекромон (Одестон), які попереджають спазм сфінктера Одді. Одестон є селективним спазмолітиком, що збільшує утворення та виділення жовчі, впливає на стан жовчних проток і сфінктера Одді. При застосуванні препарату знижується перистальтична діяльність травного тракту, зменшується застій жовчі, попереджається кристалізація холестерину, затримується розвиток холестазу. Призначається гімекромон по 200–400 мг 3 рази на добу за 30 хвилин до їди упродовж 2 тижнів.

Для захисту слизової оболонки стравоходу та шлунка від жовчних рефлюксів доцільно призначати Гавіскон та Маалокс — антацид, який зв'язує жовчні кислоти. При хологенній діареї показані алюміній-вмісні антациди (Алюгастрин, Алюмаг, Фосфалюгель, Смекта). Тривалість курсу — до 7 днів. Не можна їх прийом поєднувати з Хілаком форте. З метою впливу на інтоксикаційний синдром показаний прийом сорбентів (Ентеросгель по 1 столовій ложці або у капсулах, 2–3 рази на добу до 5 днів і Сорбекс по 1 капсулі 2 рази на добу). При мікробній контамінації ДПК, яка виникає внаслідок бродильно-гнилісних процесів, доцільно призначати рифаксимін (по 400 мг 2–3 рази на добу), Інтетрикс (по 1 капсулі 4 рази на добу) із наступним курсом комбінованих пробіотиків або синбіотиків.

ПХЕС сприяє змінам структури і функції печінки та ПЗ. За думкою Н. Б. Губергріц та співавт. (2015) з метою корекції таких станів доцільно призначати метадоксин (препарат Ліверія ІС). Препарат представляє собою піридоксин-L-2-піролідон-5-карбоксилат. Він бере участь у печінковому метаболізмі вуглеводів, жовчних кислот, амінокислот. Піролідон є попередником глутатіону, глутаміну, полегшує синтез АТФ, діє синергічно з піридоксином. Препарат має дезінтоксикаційний ефект, антифібротичну, антиоксидазну, протистеатозну та протиатеросклеротичну дію, поліпшує зовнішньосекреторну функцію ПЗ, знижує інтенсивність

інтоксикаційного синдрому. Завдяки дофамінергічному ефекту та впливу на ГАМК, серотонін, епінефрин, норепінефрин проявляється його антидепресивна та анксиолітична дія [6].

Після холецистектомії при повному відновленні прохідності жовчних та панкреатичних проток усувається або *знижується ступінь патологічних змін у ПЗ, панкреатити регенерують*, підвищується їх активність. Секреція трипсину відновлюється до 6 місяців, амілази — упродовж 2 років. Тим не менш при тривалому перебігу патологічного процесу повного відновлення тканини залози не відбувається. Клінічні прояви ХП можуть виникати в будь-який час після операції. Частота виявлення ХП після холецистектомії становить від 15 до 90% випадків, частіше в перші 6 місяців. Оскільки в основі розвитку ХП або його загострення є порушення току панкреатичного соку, з метою корекції можна застосовувати спазмолітичний препарат Спазмомен — отилонію бромід (селективний спазмолітик, блокатор кальцієвих каналів [2, 3]. Автори рекомендують у комплексному лікуванні застосовувати Дуфалак, Ентерожерміну, Лаціум, Ентерол, Лактіале.

Холецистектомія не позбавляє від обмінних порушень, зокрема від печінково-клітинної дисхолії. При цьому літогенність жовчі та порушення холестеринного обміну в печінці у багатьох випадках залишаються. Розвивається, а в деяких випадках прогресує низькоінтенсивне хронічне запалення, формуючи захисні компенсаторні та адаптаційні процеси у печінці, що викликано видаленням жовчного міхура. Із порушень стану печінки після холецистектомії найчастіше реєструється стеатоз, що поглиблює порушення обмінних процесів, особливо жовчних кислот та ліпідів із можливим розвитком холестазу. Тому застосування УДХК є патогенетично виправданим. Призначення персоналізованого дієтичного лікування та препарату УДХК (наприклад Холудексану у дозі 900 мг на добу упродовж 1–3 місяців) зменшує сонографічні ознаки стеатозу печінки, діаметр холедоу, вміст атерогенних ліпідів [1]. Важливо враховувати, що УДХК достовірно зменшує прояви біліарної диспепсії, які часто супроводжують ПХЕС.

Для лікування ПХЕС згідно з патогенетичними механізмами розвитку можна призначати комбінований препарат Холоплант. Препарат складається з УДХК, екстракту листя артишока, екстракту кореня дягеля лікарського. Екстракт листя артишока має протидиспептичні властивості, він інгібує желатиназну активність і секрецію металопротеїнази (ММП-9), захищаючи сполучну тканину від деградації (через мітохондріально-каспазний механізм). У склад препарату входить інулін, який не тільки впливає на біфідо- і лактобактерії, але й знижує ризик остеопорузу (завдяки всмоктуванню кальцію), впливає на метаболізм ліпідів, попереджає розвиток цукрового діабету. Екстракти артишоку багаті на мінерали та мікроелементи (багаті кальцієм, калієм, магнієм, залізом), сприяють зменшенню жирової інфільтрації, синтезу холестерину, збільшенню утворення жовчних кислот. Фармакологічний ефект екстракту кореня дягелю лікарського полягає у протизапальній, спазмолітичній, сечогінній,

тонізуючій дії. Він підвищує апетит, поліпшує діяльність серця, впливає седативно. Ефірні масла кореня стимулюють шлункову секрецію, секрецію бронхіальних залоз, усувають бронхоспазм. Рекомендується приймати по 2 капсули 3 рази на добу за 15–20 хвилин до їди. Курсовий прийом — від 1 до 3 місяців під наглядом лікаря [3].

У хворих із ПХЕС і клінічною картиною ХП страждає ендотеліальна функція, що сприяє розвитку ішемії органа через недостатність оксиду азоту у місцях ураження судинної стінки та суттєве зниження його біодоступності. З огляду на те, що роль оксиду азоту значуща для гладкої мускулатури і мікроциркуляції у внутрішніх органах (зокрема ПЗ, печінці), доцільним є застосування Глутаргіну у комплексній терапії. Він містить L-аргінін — амінокислоту, яка є донатором оксиду азоту, належить до умовно незамінних амінокислот, вважається активним клітинним регулятором багатьох життєвоважливих функцій організму. Друга амінокислота, L-глутамат, є амінокислотою, яка має значення у процесах антиоксидантного захисту клітин. Тому після холецистектомії можна призначати препарат у ін'єкціях по 5 мл 20% розчину внутрішньом'язово 1 раз на добу упродовж 5–7 днів із подальшим пероральним застосуванням по 750 мг 3 рази на добу упродовж 14 днів. Пероральні курси таблетованими препаратами (терміном до 1 місяця) можна призначати тричі на рік, попереджаючи ішемію ПЗ та розвиток гіпоксичного за етіологією фіброзу. Одночасно препарат поліпшує функцію печінки [13].

Інтерес представляє препарат Бетаргін (компанія «Фармюніон»), який включає амінокислоту аргінін (1 г) та бетаїн (1 г) в ампулах. Він призначається таким пацієнтам у випадках поєднання ПХЕС із метаболічним синдромом. Позитивним вважається вплив аргініну на збільшення артеріального кровоплину в печінці, зменшення венозного тиску в системі портальної вени, зменшення гіпоксії печінкової тканини в післяопераційний період. Бетаїн може функціонувати як альтернативний донатор метильної групи у реакції утворення метіоніну з гомоцистеїну. При цьому заміщуються дефекти в реакціях метилювання, які виникають через нестачу вітаміну В₆ та порушення фолатного циклу (тобто препарат попереджає накопичення тригліцеридів у печінці). Крім того він трансформує холестерол у жовчні кислоти. Його можна застосовувати при атерогенній дисліпідемії разом із статинами, попереджаючи їх негативні ефекти. Зважаючи на перелічені властивості, Бетаргін можна вважати універсальним цитопротектором, який сприятиме поліпшенню якості життя у такої групи пацієнтів.

З метою зменшення в'язкості секрету ПЗ та жовчі можна призначати Галстену, яка містить чистотел звичайний, одуванчик лікарський, чортополох (татарник колючий), сульфат натрію та фосфор. Трава чистотелу впливає спазмолітично, жовчогінно, бактерицидно (як на грампозитивну, так і на грамнегативну мікрофлору, трихомонади, гриби). Важливо, що хелідонін (алкалоїд чистотелу) має такий анальгетичний і спазмолітичний ефект, як папаверин. Органічні кислоти, які є в чистотелі, беруть участь

в обміні речовин, впливають на діяльність залоз внутрішньої секреції, підтримують кислотно-основну рівновагу, гальмують розвиток атеросклерозу. Щодо дії одуванчика лікарського, то він підсилює шлункову секрецію та секрецію інших травних залоз, підвищує жовчовиділення, попереджає запалення слизових оболонок (завдяки утворенню захисної плівки). Слиз, який утворює одуванчик, може сприяти послабленню стулу, а смоли впливають бактерицидно. Препарати татарника колючого використовують як протизапальний, антимікробний, діуретичний засіб. Він посилює тонус кишечника, скорочення серця, покращує загальний стан. Фосфор позитивно впливає на перебіг панкреатитів, хронічних гепатитів. Під впливом Галстени (по 15 крапель 3 рази на добу упродовж 20 днів) нормалізується ліпідний обмін, збільшується екскреція жовчних кислот, лецитину, нормалізується холатохолестериновий коефіцієнт, зовнішньосекреторна функція ПЗ (стає вищим дебіт-година трипсину та ліпази), достовірно поліпшується ендокринна функція ПЗ (впливає на рівень інсуліну крові) [4].

Наукові здобутки української бальнеологічної школи засвідчують, що лікування захворювань гепатобіліарно-панкреатичної зони мінеральними водами є одним із методів реабілітації при захворюваннях органів травлення, тим паче вони не переважують організм хімічними речовинами [8, 14].

Мінеральні води у комплексному лікуванні захворювань гепатобіліарно-панкреатичної зони впливають на обмін речовин, стан слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, діють холеретично, холекінетично, що визначає їх ефективність як при хронічному некаменевому холециститі, так і в реабілітаційних заходах при ПХЕС [7, 11].

Відомо, що мінеральні води, які містять іони магнію та сульфати, є достатньо ефективними при біліарній патології, оскільки мають виражений антиспастичний, холекінетичний та протизапальний ефект. Так, одноразове внутрішньодуоденальне введення підігрітих до 40 °С мінеральних вод «Лужанська № 7» і «Поляна Купіль» в об'ємі 100–200 мл більше ніж у 70% викликає міхуровий рефлекс зі значним зменшенням об'єму жовчного міхура. При цьому збільшується вміст жовчних кислот, холатохолестериновий коефіцієнт не тільки в міхуровій, але й печінковій порції. При курсовому лікуванні середньомінералізованою гідрокарбонатною натрієвою водою «Поляна Квасова» зменшується об'єм жовчі з одночасним підвищенням концентрації

холестерину в ній. Вважається, що поліпшення моторно-евакуаторної функції жовчного міхура та жовчовивідних шляхів відбувається завдяки нормалізації моторно-евакуаторної функції ДПК, індукції інтестинальних гормонів, що є основою холекінетичної, холесекреторної та спазмолітичної дії й поліпшення ферментовидільної діяльності ПЗ.

Крім перерахованих, в Україні багато лужних мінеральних вод — «Сваліява», «Березівська», «Шаянська», «Поляна Купель» тощо. Механізм їх дії полягає в гармонізації основного обміну, підвищенні лужних резервів (це важливо при закисленні середовищ організму, кетоацидозі), поліпшенні біліарної функції, попередженні утворення біліарного сладжу. Крім того, це група природних антацидів, яка має суттєвий кислотонейтралізувальний ефект, нормалізує рухову та секреторну функції травного тракту, розріджує патологічний слиз у шлунково-кишковому тракті. Тому ці води показані хворим із ПХЕС, дисфункцією ДПК, сфінктера Одді, стеатозом печінки (нормалізують ліпідний та вуглеводний обмін), при цукровому діабеті (знижують інтенсивність глюко- та ліпотоксичності) та ХП, які можуть ускладнювати перебіг ПХЕС. Вони профілактують прогресування перерахованих захворювань та покращують якість життя пацієнтів, що є позитивним критерієм проведення медичних реабілітаційних заходів.

Таким чином, з метою профілактики розвитку каменів у жовчовивідних шляхах необхідно дотримуватися принципів раціонального харчування зі зниженням вмісту продуктів, багатих на холестерин, контролювати масу тіла, необхідно вживати овочі, фрукти, які вміщують пектини (яблука, морква, тиква), рослинну клітковину (томати, кабачки, капуста, хліб із висівками, персики). Ці продукти впливають на обмін холестерину. Вживати їжу необхідно часто, невеликим порціями, споживати достатню кількість рідини (слаболужні негазовані води, компоти з сухофруктів, відвар шипшини). Медикаментозне лікування повинно бути спрямованим на усунення спазму, дисфункції сфінктера Одді, на деконтамінацію тонкої кишки, усунення дисбактеріозу товстої кишки. За необхідності застосовувати антибактеріальну терапію та замісну ферментну терапію, не забувають про призначення персоніфікованої лікувальної фізкультури та бальнеолікування. Усі профілактичні заходи повинні бути спрямовані на профілактику жовчнокам'яної хвороби, оскільки її наявність сприяє багатьом ускладненням, навіть не гастроентерологічного характеру.

Література:

1. Анохіна Г. А., Харченко В. В. Вплив препаратів жовчних кислот на ліпідний обмін у хворих з післяхолецистектомічним синдромом. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 2 (88). С. 29–34.
2. Гриднева С. В. Дисфункція сфінктера Одді після холецистектомії: механізми розвитку і тактика лікування. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 3 (83). С. 122–127.
3. Губергріц Н. Б. Перспективи призначення урсодезоксихолієвої кислоти в панкреатології. *Дільничий лікар*. 2016. № 4 (45). С. 44.
4. Губергріц Н. Б., Голубова О. А., Фоменко П. Г. Клініко-патогенетичне обґрунтування терапевтичної ефективності Галстени при хронічному панкреатиті. *Вісник клубу панкреатологів*. 2012. № 3 (16). С. 38–42.
5. Губергріц Н. Б., Лукашевич Г. М., Голубова О. О., Фоменко П. Г. Холецистектомія та сфінктер Одді: як

- досягти консенсусу? *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 1 (69). С. 55–65.
6. Губергріц Н. Б., Фоменко П. Г., Голубова О. О., Лукашевич Г. М., Беляєва Н. В., Агібалов О. М. Патогенетичні підходи до лікування поєднання хронічного гепатиту та хронічного панкреатиту токсичної етіології. *Вісник клубу панкреатологів*. 2015. № 3 (28). С. 45–59.
 7. Данилаш М. М., Ганинець П. П., Сарканич О. В., Макара Ю. В. Результати комплексного відновного застосування мінеральної води «Лужанська №7» хворих на хронічний некалькульозний холецистит. *Сучасна гастроентерологія*. 2014. № 5 (79). С. 44–48.
 8. Драгомирецька Н. В., Їжа Г. М., Заболотна І. Б., Калініченко М. В. Досвід застосування мінеральної води в лікуванні хворих на хронічний вірусний гепатит С із супутньою неалкогольною хворобою печінки. *Гастроентерологія*. 2016. № 1 (59). С. 48–52.
 9. Звягінцева Т. Д., Шаргород І. І. Дисфункція сфінктера Одді та хронічний панкреатит. *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 3 (71). С. 75–82.
 10. Манжалій Е. Г. Проблемні питання діагностики та лікування хронічного панкреатиту. *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 1 (69). С. 122–128.
 11. Михайловська Н. С., Лісова О. О., Стецюк І. О. Реабілітація пацієнтів із захворюваннями органів травлення в практиці сімейного лікаря. Навчальний посібник. Запоріжжя, 2021. 159 с.
 12. Пролом Н. В. Тактика хірургічного лікування жовчнокам'яної хвороби та її ускладнень з використанням мініінвазивних технологій. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2015. № 2, Т. 19. С. 419–422.
 13. Русін В. І., Сірчак Є. С., Курчак Н. Ю., Москаль О. М. Динаміка показників дисфункції ендотелію у хворих із хронічним панкреатитом після холецистектомії під впливом препарату «Глутаргін». *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 4 (84). С. 61–65.
 14. Фролов В. К., Михайлюк О. В. Природні та фізичні фактори в корекції обміну речовин у пацієнтів з метаболічним синдромом. *Фізіотерапія, бальнеологія і реабілітація*. 2014. № 4. С. 11–14.
 15. Харченко Н. В., Анохіна Г. А., Марухно І. С., Герасименко О. М. Корекція антродуоденальної дисмоторики у хворих з постхолецистектомічним синдромом. *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 4 (72). С. 12–17.
 16. Христин Т. М. Хронічний панкреатит: значення ураження жовчного міхура та жовчовивідних шляхів у його розвитку. *Вісник клубу панкреатологів*. 2022. № 2–3. С. 48–53.
 17. Христин Т. М., Гонцарюк Д. О. Про особливості харчування пацієнтів із хронічним панкреатитом у ремісії. *Вісник клубу панкреатологів*. 2019. № 1 (42). С. 36–40.
 18. Христин Т. М., Телекі Я. М., Гонцарюк Д. О., Оліник О. Ю., Жигульова Е. О. Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості розвитку поєднання деяких захворювань та методи медикаментозної корекції (друге видання, перероблене, доповнене). Чернівці, 2022. 584 с.
 19. Чернявський В. В. Біліарний сладж та жовчнокам'яна хвороба: актуальні науково-практичні аспекти. *Здоров'я України. Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія*. 2018. № 3 (49). С. 46–47.
 20. Bhullar F. A., Faghiih M., Akshintala V. S., Ahmed A. I., Lobner K., Afghani E., Phillips A. E., Hart P. A., Ramsey M. L., Bick B. L., Kuhlmann L., Drewes A. M., Yadav D., Olesen S. S., Singh V. K. on behalf of the P-QST Consortium. Prevalence of primary painless chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2022. Vol. 22, No 1. P. 20–29.

УДК 616.37-002.36.12+616.361/.366]-084

doi: 10.33149/vkr.2024.01.05

UA Значення профілактичних заходів стосовно хронічного панкреатиту при захворюваннях жовчовивідних шляхів, жовчного міхура

Д. О. Гонцарюк¹, Т. М. Христин², Е. О. Жигульова²

¹Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

²Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка, Кам'янець-Подільський, Україна

Ключові слова: жовчний міхур, дискінезія жовчного міхура, біліарний сладж, консервативне та хірургічне лікування, постхолецистектомічний синдром, хронічний панкреатит, профілактика

У статті автори розглядають лікувальну та профілактичну спрямованість медичних заходів за наявності захворювань жовчного міхура, особливо хронічного холециститу, жовчнокам'яної хвороби, післяхолецистектомічного синдрому. Значення має не тільки попередження прогресування хронічного запалення жовчного міхура, але й профілактика утворення жовчних

каменів. Увага звертається на профілактику утворення біліарного сладжу, конкрементів. Підкреслюється роль режиму і ритму прийому їжі (рекомендується 4–6-кратний прийом), обмеження вживання продуктів, які містять холестерин та жирні кислоти, додавання харчових волокон у вигляді овочів та фруктів, висівок у вигляді каш, хліба, патентованих препаратів. За надлишкової маси тіла рекомендується повільне її зниження, низькокалорійні дієти. Дуже важливо, щоб у харчовому раціоні було оптимальне співвідношення білків рослинного та тваринного походження. Дотримання цієї умови допоможе нормалізувати роботу жовчного міхура. Для попередження застою жовчі у жовчному міхурі рекомендується активний спосіб життя, заняття фізкультурою та спортом, які зменшують застій жовчі та гіперхолестеринемію.

Детально розглядаються підходи до консервативного та хірургічного лікування біліарного сладжу і жовчнокам'яної хвороби. Таке лікування показане при появі жовчних кольок, загрози розвитку ускладнень, за наявності сформованих ускладнень, при підвищеному ризику розвитку раку жовчного міхура. Вказується, що основним терапевтичним підходом є медикаментозний літоліз за допомогою препаратів урсодезоксихолевої

кислоти. Увага звертається на показання та протипоказання для медикаментозного літолізу при даному захворюванні. Із появою рецидиву рекомендується повторне лікування.

Автори обговорюють принципи малоінвазивних (екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія, контактний літоліз) та інвазивних методів хірургічного лікування (холецистектомія, холецистолітомія, холецистостомія), показання та протипоказання для їх застосування. З метою попередження ускладненого перебігу після операції розглядаються відповідні заходи. Увага акцентується на лікуванні і профілактиці постхолецистектомічного синдрому. Підкреслюється значення бальнеотерапії у вторинній профілактиці жовчнокам'яної хвороби.

EN The importance of preventive measures against chronic pancreatitis in diseases of the biliary tract and gallbladder

D. O. Hontsariuk¹, T. M. Hristich², E. O. Zhigulova²

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²Kamyanets-Podilsky Ivan Ohienko National University, Kamyanets-Podilsky, Ukraine

Key words: gallbladder, gallbladder dyskinesia, biliary sludge, conservative and surgical treatment, postcholecystectomy syndrome, chronic pancreatitis, prevention

In this article, the authors discuss the therapeutic and preventive focus of medical treatments for gallbladder diseases, particularly chronic cholecystitis, cholelithiasis, and postcholecystectomy syndrome. In addition to preventing the progression of chronic inflammation of the gallbladder, it is essential to prevent the formation

of gallstones. It is crucial to prevent the formation of biliary sludge and stones. The need for routine and periodicity in food intake (4–6 meals per day is recommended) is emphasized, along with the restriction of foods containing cholesterol and fatty acids, the addition of dietary fiber in the form of vegetables and fruits, bran in the form of cereals and bread, and the use of proprietary pharmaceuticals. When body mass has increased, a gradual decrease and a low-calorie diet are advised. It is vital that the diet contain an optimal ratio of plant- and animal-based proteins. Compliance with these conditions contributes to normal gallbladder function. An active lifestyle, physical education, and sports are recommended to prevent gallbladder stagnation, as they reduce biliary stagnation and hypercholesterolemia. Detailed discussion is provided on conservative and surgical treatments for biliary sludge and cholelithiasis. This treatment is administered for biliary colic, upon the risk of complications, complications that have already occurred, and an increased risk of gallbladder cancer. It is suggested that drug litholysis utilizing ursodeoxycholic acid medications is the primary therapeutic approach. It is critical to consider the indications and contraindications for drug litholysis; re-treatment is recommended in cases of relapse. The authors discuss the principles of minimally invasive (extracorporeal shock wave lithotripsy and contact litholysis) and invasive techniques for surgical treatment (cholecystectomy, cholecystolithotomy, and cholecystostomy), indications and contraindications for their use. To prevent postoperative complications, appropriate precautions are taken into account. The treatment and prevention of postcholecystectomy syndrome are highlighted. The significance of balneotherapy in cholelithiasis secondary prevention is emphasized.

Аналіз впливу коморбідної патології на формування екзокринної недостатності підшлункової залози при первинному остеоартрозі

І. М. Галабіцька, Л. С. Бабінець

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

Ключові слова: первинний остеоартроз, екзокринна недостатність підшлункової залози, фекальна α -еластаза, коморбідні захворювання, хронічний панкреатит, цукровий діабет, шлунково-кишковий тракт

Актуальність. Екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) — поліетіологічний патогенетичний синдром, який притаманний багатьом захворюванням як підшлункової залози (ПЗ), так і інших органів (органів гастроуденальної зони, гепатобіліарної системи та ін.). Наявність даного синдрому суттєво впливає на травні процеси, засвоєння нутрієнтів, а також впливає на перебіг коморбідних захворювань та результати їхнього лікування. Дослідження останніх років вказують на зростаючу цікавість до коморбідності при остеоартрозі (ОА). Проте біологічні механізми ризику розвитку супутніх захворювань у пацієнтів з ОА залишаються недостатньо вивченими. Визначення факторів ризику супутніх захворювань є надзвичайно важким завданням через те, що ОА має різні загальні фактори ризику для різних захворювань [8, 10, 11, 14, 16]. Наявність декількох супутніх захворювань може також пояснюватися старінням, що виступає важливим фактором ризику для ОА та інших хронічних станів [2, 3, 9]. Зв'язок ОА із захворюваннями шлунково-кишкового тракту (ШКТ) часто пов'язують з тривалим застосуванням анальгетиків, зокрема нестероїдних протизапальних препаратів [1, 4, 5, 15].

Оцінивши наявність артрозів на тлі патології ШКТ (гастро-, дуодено-, холецисто-, панкреато- та ентероколопатії) за допомогою шкал коморбідності (FCI, Kaplan –Feinstein index, Burden index), встановили наявність ускладнення стану хворого та вибору оптимальної стратегії його лікування при коморбідності первинного ОА із захворюваннями, що супроводжуються ЕНПЗ [6, 7, 12, 13].

Дослідження спільних патогенетичних механізмів і розвиток ефективних методів лікування поєданого перебігу ОА із захворюваннями, що супроводжуються ЕНПЗ, є надзвичайно значимим для поліпшення стану таких пацієнтів і зниження сукупних витрат на медичну допомогу. Проблема наявності

ЕНПЗ при ОА є актуальною і потребує подальшого дослідження для розробки оптимальних та індивідуально зорієнтованих підходів до лікування.

Мета роботи: проаналізувати вплив коморбідної патології на формування та прогресування ЕНПЗ у пацієнтів із первинним ОА.

Матеріали та методи. Було обстежено 304 пацієнти з первинним ОА у коморбідності із захворюваннями, що супроводжуються ЕНПЗ, поза заго-стренням. Групу порівняння склали 30 практично здорових осіб, зіставних за віком, статтю та соціально-економічним статусом.

Критеріями виключення були онкологічні, гематологічні та психічні захворювання, гострі та заго-стрення хронічних захворювань життєво важливих органів, тяжкий цукровий діабет (ЦД), ЦД 1-го типу, активна виразка шлунку та дванадцятипалої кишки, вірусний гепатит та цироз печінки, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, муковісцидоз.

Матеріали клінічного дослідження розглянуто на засіданні комісії з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського. Робота проведена відповідно до Кодексу етики Гельсінської декларації. Усі пацієнти підписали інформаційну згоду про участь у дослідженні.

Діагноз ОА встановлювали на основі діагностичних критеріїв Міжнародного товариства дослідження ОА (Osteoarthritis Research Society International (OARSI), 2019), Американської колегії ревматологів (American College of Rheumatology (ACR), 2020) та Європейської протиревматичної ліги (European League Against Rheumatism (EULAR), 2022). Дослідження суглобів включало огляд, пальпацію, об'єктивну оцінку болю у спокої та при рухах за візуально-аналоговою шкалою та індексом WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index). Рентгенологічне обстеження виконувалось за допомогою рентгенологічного обладнання

КРД-50 Індіак-02 та РУМ-20-2П2. Рентгенологічні стадії ОА оцінювали за класифікацією J. H. Kellgren та J. S. Lawrens.

Верифікацію діагнозу хронічного панкреатиту (ХП) проводили відповідно до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (за загальноприйнятою в Україні класифікацією, запропонованою Науково-дослідним Інститутом НАМН України, яка відповідає Марсельсько – Кембриджській класифікації, згідно із «Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на хронічний панкреатит», затвердженим наказом МОЗ України № 638 від 10.09.2014 та № 1204 від 4.07.2023).

Діагнози хронічного некаменевого холециститу, функціональних захворювань жовчного міхура та жовчновидільної системи, хронічного гастриту і дуоденіту верифікували за наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія» із змінами, внесеними згідно з наказами МОЗ № 943 від 31.10.2013, № 613 від 03.09.2014.

Діагноз ЦД 2-го типу верифікували за наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу».

Усіх пацієнтів було розділено на п'ять груп за типом коморбідної патології, що супроводжується ЕНПЗ, зіставних за клінічними, гендерними критеріями, тяжкістю перебігу первинного ОА та отримуваним лікуванням:

1-ша група (n=62) – пацієнти з первинним ОА без коморбідної патології, що супроводжується ЕНПЗ;

2-га група (n=59) – пацієнти з первинним ОА у коморбідності з ХП;

3-тя група (n=60) – пацієнти з первинним ОА у коморбідності із захворюваннями жовчновидільної

системи, що супроводжуються ЕНПЗ: хронічний некаменевий холецистит, функціональні захворювання жовчного міхура та жовчновидільної системи;

4-та група (n=61) – пацієнти з первинним ОА та хронічним гастритом і дуоденітом;

5-та група (n=62) – пацієнти з первинним ОА та ЦД 2-го типу.

Вміст фекальної α -еластази визначали імуноферментним методом з використанням стандартних фірмових наборів, а оцінку його значення проводили за міжнародними стандартами: тяжка ЕНПЗ – менше 100 мкг/г, середнього ступеня – 100–150 мкг/г, легка ЕНПЗ – 150–200 мкг/г, нормальна функція ПЗ без ознак ЕНПЗ – більше 200 мкг/г.

Для скринінгової оцінки наявності ЕНПЗ також використовували опитувальник PEI-Q (Qualitative Assessment of the Symptoms and Impact of Pancreatic Exocrine Insufficiency). Даний опитувальник складається з 18 запитань, розділених на три домени: абдомінальні симптоми, симптоми з боку дефекації та вплив. Обчислення балів за опитувальником PEI-Q проводилося таким чином: кожному пункту надавалася оцінка від 0 до 4 відповідно до відповіді, яку вибрав пацієнт. Бальна оцінка для кожної роздільної частини та загальна бальна оцінка обчислювалися як середнє значення (табл. 1).

Якщо загальна бальна оцінка симптомів (середнє значення) становила 0,60 або більше, це свідчило про наявність ЕНПЗ. Загальна бальна оцінка симптомів (середнє значення) на рівні 1,8 або вище вказувала на тяжку або погано контрольовану ЕНПЗ. Бальні оцінки в межах 1,4–1,8 свідчили про помірні симптоми ЕНПЗ, а оцінки в межах 0,60–1,4 вказували на незначні або легкі симптоми ЕНПЗ.

Відповідність розподілу даних клінічного дослідження закону нормального розподілу перевіряли за допомогою критерію Shapiro – Wilk. Для опису даних використовували середнє арифметичне значення і стандартну похибку ($M \pm m$). При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при

Таблиця 1. Підрахунок балів опитувальника PEI-Q

Домен (середнє значення)	Формула	Кількість балів, набрана пацієнтом
Абдомінальні симптоми (А)	$A = \frac{\text{Сума бальних оцінок за пунктами 1-7}}{7}$	A=
Симптоми з боку дефекації (В)	$B = \frac{\text{Сума бальних оцінок за пунктами 8-13}}{6}$	B=
Загальна бальна оцінка симптомів	$\frac{\text{Бальна оцінка абдомінальних симптомів (А) + бальна оцінка симптомів з боку дефекації (В)}}{2}$	(A+B)/2=
Вплив симптомів на якість життя (С)	$C = \frac{\text{Сума бальних оцінок за пунктами 14-18}}{5}$	C=
Загальна підсумкова бальна оцінка	$\frac{\text{Бальна оцінка абдомінальних симптомів (А) + бальна оцінка симптомів з боку дефекації (В) + бальна оцінка за доменом впливу (С)}}{3}$	(A+B+C)/3=

рівні статистичної значущості (p) менше 0,05. Наявність і вірогідність розходжень між вибірковими середніми величинами незалежних вибірок оцінювали за допомогою One-way ANOVA з подальшим *post-hoc* Tukey HSD (Honestly Significant Difference) тестом. Застосовували програмно-математичний комплекс для персонального комп'ютера «Microsoft Excel 2016» (Microsoft) та комп'ютерних програм для статистичного аналізу та оброблення даних «STATISTICA® 8.0» (StatSoft Inc., США) та IBM® SPSS® Statistics Version 16.0.

Результати. Було проведено аналіз показників ЕНПЗ у групах пацієнтів з первинним ОА за умов коморбідності із захворюваннями, що супроводжуються ЕНПЗ (табл. 2). Виявили статистично достовірне зниження вмісту фекальної α -еластази в усіх групах досліджуваних пацієнтів ($p < 0,001$), що свідчить про наявність ЕНПЗ в усіх групах пацієнтів із первинним ОА. Встановлено статистично достовірно нижчий рівень фекальної α -еластази стосовно групи контролю у 1-й групі пацієнтів з первинним ОА без супутньої патології, який відповідав легкому ступеню ЕНПЗ, що могла сформуватися внаслідок тривалого лікування ОА із застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів, глюкокортикоїдів, хондропротекторів і хондростимуляторів тощо, які мають токсичний вплив на органи ШКТ та сприяють розвитку гастроентерологічної патології, зокрема захворювань, що супроводжуються ЕНПЗ. У дослідних групах було виявлено статистично достовірну різницю між вмістом фекальної α -еластази ($p < 0,05$). Було проаналізовано відсоткові різниці значення фекальної α -еластази у дослідних групах пацієнтів із первинним ОА стосовно такою у групі контролю (рис. 1). Значення відсоткової різниці вмісту фекальної α -еластази було на 5,47% нижчим у 2-й групі у порівнянні із такою 5-ї групи, у 5-й групі — на 4,35% нижчим у порівнянні з такою у 3-й групі, у 3-й групі — на 9,63% нижчим у порівнянні з такою у 4-й групі, а у 4-й групі — на 12,82% нижчим у порівнянні з такою у 1-й групі.

Також було встановлено рейтинг впливовості патології, що супроводжується ЕНПЗ, за рівнем фекальної α -еластази у пацієнтів з первинним ОА,

Відсоткова різниця за вмістом фекальної α -еластази у дослідних групах стосовно такою групи контролю

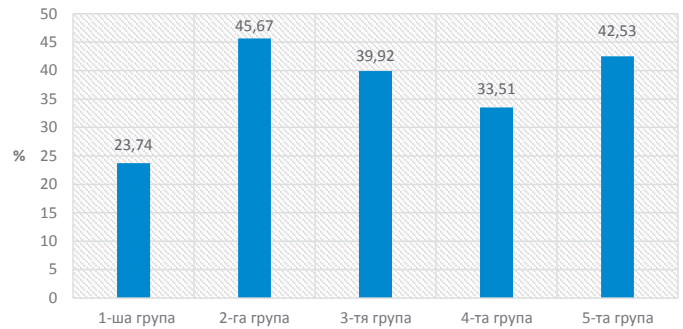


Рис. 1. Аналіз відсоткової різниці вмісту фекальної α -еластази у дослідних групах пацієнтів із первинним ОА стосовно такою у групі контролю.

починаючи з найвищої: ХП > ЦД 2-го типу > хронічний некаменевий холецистит і функціональні захворювання жовчного міхура та жовчновидільної системи > хронічний гастрит і дуоденіт ($p < 0,05$) (табл. 2).

Проаналізовано показники шкал опитувальника РЕІ-Q пацієнтів із первинним ОА у поєднанні із захворюваннями, що супроводжуються ЕНПЗ (табл. 3).

Виявлено статистично достовірне підвищення усіх показників опитувальника РЕІ-Q у досліджуваних групах у порівнянні з групою контролю ($p < 0,001$), що свідчить про наявність ЕНПЗ у пацієнтів усіх досліджуваних груп. При аналізі також встановлено, що статистично достовірно найнижчий рівень загальної підсумкової бальної оцінки опитувальника РЕІ-Q був у 1-й групі пацієнтів з первинним ОА без коморбідних захворювань ($p < 0,05$), проте даний показник був статистично вищим у 3,84 раза у порівнянні з групою контролю ($p < 0,001$) і відповідав легким симптомам ЕНПЗ, що свідчить про формування ЕНПЗ у пацієнтів з ізольованим первинним ОА, що могла виникнути внаслідок довготривалого прийому препаратів для лікування первинного ОА, які мають токсичний вплив на органи ШКТ. У 5-й групі рівень загальної підсумкової бальної оцінки опитувальника РЕІ-Q був у 9,05 раза вищим у порівнянні з групою контролю та відповідав помірній симптоматиці ЕНПЗ, у 4-й групі — у 7,58 раза вищим та відповідав

Таблиця 2. Показники фекальної α -еластази дослідних груп пацієнтів із первинним ОА у поєднанні із захворюваннями, що супроводжуються ЕНПЗ

Показник	Група порівняння					
	Контроль (n=30)	1-ша група (n=62)	2-га група (n=59)	3-тя група (n=60)	4-та група (n=61)	5-та група (n=62)
Фекальна α -еластаза, мкг/г	235,16±6,01	179,34±3,65*	127,76±2,98*	141,29±3,02*	156,35±3,46*	135,15±3,56*
		$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$	$p_{3-4} < 0,05$ $p_{3-5} < 0,05$	$p_{1-4} < 0,05$ $p_{4-5} < 0,05$	$p_{1-5} < 0,05$ $p_{2-5} < 0,05$

Примітки: 1. * $p < 0,05$ — статистично достовірна відмінність стосовно групи контролю;

2. p_{1-2} , p_{1-3} , p_{1-4} , p_{1-5} — статистично достовірна відмінність 2-ї, 3-ї, 4-ї та 5-ї груп стосовно 1-ї групи;

3. p_{2-3} , p_{2-4} , p_{2-5} — статистично достовірна відмінність 3-ї, 4-ї і 5-ї груп стосовно 2-ї групи;

4. p_{3-4} , p_{3-5} — статистично достовірна відмінність 4-ї і 5-ї груп стосовно 3-ї групи;

5. p_{4-5} — статистично достовірна відмінність 4-ї групи стосовно 5-ї групи.

Таблиця 3. Показники шкал опитувальника PEI-Q у пацієнтів із коморбідністю первинного ОА і захворювань, що супроводжуються ЕНПЗ

Показник	Група порівняння					
	Контроль (n=30)	1-ша група (n=62)	2-га група (n=59)	3-тя група (n=60)	4-та група (n=61)	5-та група (n=62)
Абдомінальні симптоми (А), бали	0,31±0,06	0,87±0,05* p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05	1,83±0,06* p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,05	1,57±0,07* p ₃₋₄ <0,05 p ₃₋₅ <0,05	1,42±0,05* p ₁₋₄ <0,05 p ₄₋₅ <0,05	1,71±0,05* p ₁₋₅ <0,05 p ₂₋₅ <0,05
Симптоми з боку дефекації (В), бали	0,27±0,07	0,71±0,07* p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05	1,80±0,05* p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,05	1,60±0,04* p ₃₋₄ <0,05 p ₃₋₅ <0,05	1,45±0,06* p ₁₋₄ <0,05 p ₄₋₅ <0,05	1,69±0,05* p ₁₋₅ <0,05 p ₂₋₅ <0,05
Загальна оцінка симптомів, бали	0,29±0,07	0,79±0,07* p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05	1,82±0,03* p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,05	1,59±0,05* p ₃₋₄ <0,05 p ₃₋₅ <0,05	1,44±0,07* p ₁₋₄ <0,05 p ₄₋₅ <0,05	1,71±0,04* p ₁₋₅ <0,05 p ₂₋₅ <0,05
Вплив (С), бали	0,00±0,00	0,61±0,06* p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05	1,85±0,05* p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,05	1,62±0,07* p ₃₋₄ <0,05 p ₃₋₅ <0,05	1,45±0,06* p ₁₋₄ <0,05 p ₄₋₅ <0,05	1,75±0,04* p ₁₋₅ <0,05 p ₂₋₅ <0,05
Загальна підсумкова бальна оцінка, бали	0,19±0,07	0,73±0,05* p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05	1,83±0,07* p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,05	1,60±0,05* p ₃₋₄ <0,05 p ₃₋₅ <0,05	1,44±0,04* p ₁₋₄ <0,05 p ₄₋₅ <0,05	1,72±0,06* p ₁₋₅ <0,05 p ₂₋₅ <0,05

Примітки: 1. * p<0,05 – статистично достовірна відмінність стосовно групи контролю;
2. p₁₋₂, p₁₋₃, p₁₋₄, p₁₋₅ – статистично достовірна відмінність 2-ї, 3-ї, 4-ї та 5-ї груп стосовно 1-ї групи;
3. p₂₋₃, p₂₋₄, p₂₋₅ – статистично достовірна відмінність 3-ї, 4-ї і 5-ї груп стосовно 2-ї групи;
4. p₃₋₄, p₃₋₅ – статистично достовірна відмінність 4-ї і 5-ї груп стосовно 3-ї групи;
5. p₄₋₅ – статистично достовірна відмінність 4-ї групи стосовно 5-ї групи.

помірній симптоматиці ЕНПЗ, у 3-й групі – у 8,42 раза вищим та відповідав помірній симптоматиці ЕНПЗ, у 2-й групі – у 9,63 раза вищим та відповідав тяжкій симптоматиці ЕНПЗ. Показник загальної підсумкової бальної оцінки опитувальника PEI-Q був на 6,01% вищим у 2-й групі у порівнянні з 5-ю групою, на 6,97% вищим у 5-й групі у порівнянні з 3-ю групою, на 10,00% у 3-й групі у порівнянні з 4-ю групою та на 49,31% вищим у 4-й групі у порівнянні з 1-ю групою. Рейтинг впливовості коморбідної патології за показниками параметрів опитувальника PEI-Q розташовувався таким чином, починаючи з найвищої: ХП > ЦД 2-го типу > хронічний некаменевий холецистит і функціональні захворювання жовчного міхура та жовчновидільної системи > хронічний гастрит і дуоденіт (p<0,05).

Висновки. Встановлено статистично достовірно нижчий рівень фекальної α-еластази стосовно групи

контролю у 1-й групі пацієнтів з первинним ОА без супутньої патології, який відповідав легкому ступеню ЕНПЗ, що могла сформуватися внаслідок довготривалого лікування ОА з застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів, глюкокортикоїдів, хондропротекторів і хондростимуляторів тощо, які мали токсичний вплив на органи ШКТ та сприяли розвитку гастроентерологічної патології, зокрема захворювань, що супроводжуються ЕНПЗ.

Також було виявлено такий рейтинг впливовості найбільш значимої коморбідної патології на стан ЕНПЗ у пацієнтів з первинним ОА за рівнем фекальної α-еластази та рівнем загальної підсумкової бальної оцінки опитувальника PEI-Q, починаючи з найвищої: ХП > ЦД 2-го типу > хронічний некаменевий холецистит і функціональні захворювання жовчного міхура та жовчновидільної системи > хронічний гастрит і дуоденіт (p<0,05).

Література:

- American College of Rheumatology. Osteoarthritis guideline recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. 2020. URL: <https://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Clinical-Practice-Guidelines> (last accessed: 30.09.2023).
- Babinets L. S., Halabitska I. M. Characteristics of joint pain in patients with primary osteoarthritis and comorbid conditions with exocrine pancreatic insufficiency. *Lek. Obz.* 2021. Vol. 70, No 2. P. 62–64.
- Babinets L. S., Halabitska I. M., Kotsaba Y. Y., Borovyk I. O., Migenko B. O., Ryabokon S. S., Tsybul'ska L. S. The effect of the proteolysis' system activity for the trophological status of patients with osteoarthritis and excretory insufficiency of pancreas. *Wiad. Lek.* 2018. Vol. 71, No 2. P. 273–276.
- Bannuru R. R., Osani M. C., Vaysbrot E. E. OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis *Osteoarthritis and Cartilage.* 2019. Vol. 27, No 11. P. 1578–1589.

5. Cai X., Yuan S., Zeng Y., Wang C., Yu N., Ding C. New trends in pharmacological treatments for osteoarthritis. *Front. Pharmacol.* 2021. Vol. 12. P. 645842.
6. Cisternas M. G., Murphy L., Sacks J. J., Solomon D. H., Pasta D. J., Helmick C. G. Alternative methods for defining osteoarthritis and the impact on estimating prevalence in a US population-based survey. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2016. Vol. 68. P. 574–580.
7. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016. Vol. 388. P. 1603–1658.
8. Gleason B., Chisari E., Parvizi J. Osteoarthritis can also start in the gut: the gut — joint axis. *Indian J. Orthop.* 2022. Vol. 56, No 7. P. 1150–1155.
9. Halabitska I. M., Babinets L. S. Different consequences of the treatment of osteoarthritis in gastrointestinal comorbidity with exocrine pancreatic insufficiency. *Fam. Med. Prim. Care Rev.* 2021. Vol. 23, No 4. P. 422–428.
10. Hunter D. J., Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet.* 2019. Vol. 393, No 10182. P. 1745–1759.
11. Kwon D. G., Kim M. K., Jeon Y. S., Nam Y. C., Park J. S., Ryu D. J. State of the art: the immunomodulatory role of MSCs for osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23, No 3. P. 1618.
12. Murphy L., Schwartz T. A., Helmick C. G., Renner J. B., Tudor G., Koch G., Dragomir A., Kalsbeek W. D., Luta G., Jordan J. M. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res.* 2008. Vol. 59. P. 1207–1213.
13. Qin J., Barbour K. E., Murphy L. B., Nelson A. E., Schwartz T. A., Helmick C. G., Allen K. D., Renner J. B., Baker N. A., Jordan J. M. Lifetime risk of symptomatic hand osteoarthritis: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheumatol.* 2017. Vol. 69, No 6. P. 1204–1212.
14. Robinson W. H., Lepus C. M., Wang Q., Raghu H., Mao R., Lindstrom T. M., Sokolove J. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2016. Vol. 12, No 10. P. 580–592.
15. Sakellariou G., Conaghan P. G., Zhang W., Bijlsma J. W., Boyesen P., D'Agostino M. A., Doherty M., Fodor D., Kloppenburg M., Miese F., Naredo E. EU-LAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76. P. 1484–1494.
16. Tan T. C., Chong T. K. Y., Low A. H. L., Leung Y. Y. Microbiome and osteoarthritis: new insights from animal and human studies. *Int. J. Rheum. Dis.* 2021. Vol. 24, No 8. P. 984–1003.

УДК 616.37-002.2-036.82:615.844

doi: 10.33149/vkr.2024.01.06

UA Аналіз впливу коморбідної патології на формування екзокринної недостатності підшлункової залози при первинному остеоартрозі

I. М. Галабіцька, Л. С. Бабінець

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

Ключові слова: первинний остеоартроз, екзокринна недостатність підшлункової залози, фекальна α -еластаза, коморбідні захворювання, хронічний панкреатит, цукровий діабет, шлунково-кишковий тракт

Екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ) — поліетіологічний патогенетичний синдром, який притаманний багатьом захворюванням як підшлункової залози, так і інших органів (органів гастродуоденальної зони, гепатобіліарної системи та ін.). Дослідження останніх років вказують на зростаючий інтерес до коморбідності при остеоартрозі (ОА). Проте патогенетичні механізми ризику розвитку ЕНПЗ при коморбідних захворюваннях у пацієнтів з ОА залишаються недостатньо вивченими.

Мета дослідження: проаналізувати вплив коморбідної патології на формування та прогресування ЕНПЗ у пацієнтів із первинним ОА.

Матеріали та методи. Було обстежено 304 пацієнти з первинним ОА у коморбідності із захворюваннями, що супроводжуються ЕНПЗ, поза загостренням. Усіх пацієнтів було розділено на п'ять груп за типом коморбідної патології, що супроводжується ЕНПЗ, зівставних за

клінічними, гендерними критеріями, тяжкістю перебігу первинного ОА та отримуваним лікуванням: 1-ша група (n=62) — пацієнти з ОА без коморбідної патології; 2-га група (n=59) — пацієнти з ОА у коморбідності з хронічним панкреатитом; 3-тя група (n=60) — пацієнти з ОА у коморбідності із захворюваннями жовчовидільної системи із ЕНПЗ; 4-та група (n=61) — пацієнти з ОА та хронічним гастритом і дуоденітом; 5-та група (n=62) — пацієнти з ОА та цукровим діабетом 2-го типу.

Результати. Було проаналізовано відсоткові різниці значення фекальної α -еластази у дослідних групах пацієнтів із первинним ОА стосовно такого у групі контролю: значення відсоткової різниці вмісту фекальної α -еластази було на 5,47% нижчим у 2-й групі у порівнянні із такою 5-ї групи, у 5-й групі — на 4,35% нижчим у порівнянні з такою у 3-й групі, у 3-й групі — на 9,63% нижчим у порівнянні з такою у 4-й групі, а у 4-й групі — на 12,82% нижчим у порівнянні з такою у 1-й групі. Встановлено статистично достовірно нижчий рівень фекальної α -еластази стосовно групи контролю у 1-й групі пацієнтів з первинним ОА без супутньої патології, який відповідав легкому ступеню ЕНПЗ, що могла сформуватися внаслідок довготривалого лікування ОА із застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів, глюкокортикоїдів, хондропротекторів і хондростимуляторів тощо, які мали токсичний вплив на органи шлунково-кишкового тракту та сприяли розвитку гастроентерологічної патології, зокрема захворювань, що супроводжуються ЕНПЗ.

Висновок. Було виявлено такий рейтинг впливовості найбільш значимої коморбідної патології на стан ЕНПЗ у пацієнтів з первинним ОА за рівнем фекальної α -еластази та рівнем загальної підсумкової бальної оцінки опитувальника PEI-Q, починаючи з найвищої:

хронічний панкреатит > цукровий діабет 2-го типу > хронічний некаменевий холецистит і функціональні захворювання жовчного міхура та жовчновидільної системи > хронічний гастрит і дуоденіт ($p < 0,05$).

EN Analysis of the influence of comorbid pathology on the development of exocrine pancreatic insufficiency in primary osteoarthritis

I. M. Halabitska, L. S. Babinets

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Key words: primary osteoarthritis, exocrine pancreatic insufficiency, fecal α -elastase, comorbid diseases, chronic pancreatitis, diabetes mellitus, gastrointestinal tract

Exocrine pancreatic insufficiency (EPI) is a polyetiological pathogenetic syndrome associated with numerous diseases of the pancreas and other organs (of gastroduodenal and hepatobiliary systems, etc.). Recent studies indicate a developing interest in osteoarthritis (OA) comorbidities. However, the pathogenetic mechanisms of the risk of developing EPI in comorbid diseases among OA patients have not been adequately investigated.

The aim of the study is to analyze the influence of comorbid pathology on the onset and development of EPI in patients with primary OA.

Materials and methods. We examined 304 patients with primary OA who had comorbid EPI-associated diseases without exacerbation. According to the type of comorbid pathology associated with EPI, all patients were divided into five categories that were analogous in terms of clinical and gender criteria, the severity of pri-

mary OA, and the treatment received: Group 1 ($n=62$) — patients with OA without comorbid pathology; Group 2 ($n=59$) — patients with OA in comorbidity with chronic pancreatitis; Group 3 ($n=60$) — patients with OA in comorbidity with diseases of the biliary system with EPI; Group 4 ($n=61$) — patients with OA and chronic gastritis and duodenitis; Group 5 ($n=62$) — patients with OA and diabetes mellitus type 2.

Results. The percentage differences in the content of fecal α -elastase in the experimental groups of patients with primary OA were compared to that in the control group: the value of the percentage difference in the content of fecal α -elastase was 5.47% lower in Group 2 compared to Group 5, 4.35% lower in Group 5 compared to Group 3, 9.63% lower in Group 3 compared to Group 4, and 12.82% lower in Group 4 compared to Group 1. Group 1 of patients with primary OA without comorbid pathology had a significantly lower level of fecal α -elastase compared to the control group, indicating a mild degree of EPI, which may have resulted from long-term treatment of OA with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, chondroprotectors, chondrostimulants, etc., which had a toxic effect on the organs of the gastrointestinal tract and contributed to the development of gastroenterological pathology, specifically diseases associated with EPI.

Conclusion. According to the level of fecal α -elastase and the level of the total final score of the PEI-Q questionnaire, the following ranking of the influence of the most significant comorbid pathology on the state of EPI in patients with primary OA was presented, starting with the greatest: chronic pancreatitis > diabetes mellitus type 2 > chronic non-stone cholecystitis and functional diseases of the gallbladder and biliary system > chronic gastritis and duodenitis ($p < 0.05$).

Клінічна характеристика та діагностика лікарського панкреатиту, що розвинувся під час лікування туберкульозу легень

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляєва¹, О. А. Гомозова², О. О. Супрун², Ю. І. Жданюк²

¹Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

²Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: лікарський панкреатит, туберкульоз легень, рифампіцин, еритроміцин, ізоніазид

Лікарський панкреатит, тобто панкреатит, індукований лікарськими препаратами, посідає скромне місце серед етіологічних варіантів захворювання. Його частота становить близько 5% серед усіх випадків панкреатиту [9, 26]. Проте з огляду на зростання захворюваності на патологію органів травлення, зокрема підшлункової залози (ПЗ), в Україні [7] нескладно уявити, що і 5% випадків гострих та хронічних панкреатитів (ХП) — це чимало конкретних хворих. Відомо понад 70 лікарських засобів, здатних спровокувати панкреатит [1, 13, 23–25].

При зловживанні алкоголем або наявності жовчнокам'яної хвороби (мікролітіазу) та супутньому прийомі панкреотоксичного препарату епізоди гострого панкреатиту (панкреатичні атаки) зазвичай пов'язують з більш «звичними» етіологічними факторами, а зв'язок з прийомом медикаментів якщо і помічають, вважають збігом [9, 25, 26]. У таких хворих діагноз лікарського панкреатиту особливо складний, а перебіг захворювання через продовження дії його причини (на тлі подальшого прийому відповідного препарату) стає тяжким, безперервно рецидивним, резистентним навіть до потужної терапії.

Частота, особливості клінічних проявів та діагностики лікарського панкреатиту, що розвинувся під час лікування туберкульозу, не вивчені. Водночас у літературі наведені відомості про панкреотоксичність деяких протитуберкульозних засобів [9, 14, 25]. Відома можливість розвитку лікарського панкреатиту під час лікування рифампіцином [20]. Його відносять до IV класу препаратів, здатних викликати панкреатит, тобто до препаратів можливого ризику, коли доведено наявність зв'язку з препаратом хоча б в одному випадку панкреатиту, але немає характерного для препарату латентного періоду та залежності між прийомом засобу та рецидивом панкреатиту, або доведено зв'язок із препаратом у більшій кількості випадків, але дані не опубліковані [28]. Про панкреотоксичність рифампіцину повідомляли К. Mattson [20], Р. G. Lankisch et al. [18], С. D. Tiverdi et al. [27]. Останній автор спостерігав 25 випадків панкреатиту, пов'язаного з прийомом рифампіцину, проте жодного

разу це не підтверджено розвитком панкреатиту при повторному призначенні препарату (повторно рифампіцин не призначали). Слід мати на увазі, що рифампіцин відносять до протитуберкульозних препаратів I ряду [5, 6].

При мультирезистентності мікобактерії туберкульозу до протитуберкульозних препаратів I ряду можливе призначення макролідів [5, 6]. Еритроміцин відносять до препаратів II класу, коли доведено наявність зв'язку панкреатиту з препаратом хоча б у трьох випадках + є латентний період характерної для препарату тривалості більш ніж у 75% випадків. Панкреатит, асоційований з прийомом еритроміцину, описаний Т. M. Berger et al. [10], V. V. Gumaste [16], М. Н. Hawksworth [17]. С. D. Tiverdi et al. описали 11 випадків еритроміцин-асоційованого панкреатиту, причому в одному випадку захворювання розвинулося знову при повторному прийомі препарату (хоча зв'язок при повторному прийомі був сумнівним) [27]. Однак у патогенезі панкреатиту, спричиненого передозуванням еритроміцину, крім панкреотоксичності препарату має значення його прокінетична активність з можливістю розвитку спазму сфінктера Одді та внутрішньопрокової панкреатичної гіпертензії [26].

Причиною лікарського панкреатиту може бути також ізоніазид, який входить до схем лікування туберкульозу як за наявності, так і за відсутності резистентності до протитуберкульозних засобів [5, 6]. Причому ізоніазид відносять до I класу панкреотоксичних препаратів, тобто коли доведено рецидив панкреатиту після повторного прийому засобу хоча б в одному випадку. Повторний розвиток захворювання під час лікування ізоніазидом доведено А. A. Rabassa et al. [22].

Опубліковано роботи, у яких описано розвиток панкреатиту при прийомі відразу кількох протитуберкульозних засобів. Так, В. A. Liu et al. діагностували панкреатит у хворого на туберкульоз при лікуванні ізоніазидом, рифампіцином, етамбутолом, піразинамідом [19].

Слід враховувати, що при туберкульозі розвивається також неспецифічне ураження ПЗ унаслідок

інтоксикації, гіпоксемії, що, ймовірно, підвищує ризик розвитку лікарського панкреатиту та знижує толерантність ПЗ до токсичної дії протитуберкульозних засобів [1, 2, 15].

Розглядається роль COVID-19 у розвитку панкреатиту у хворих на туберкульоз, можливість розвитку ХП із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ [12, 21].

Незважаючи на наведені вище дані літератури, діагностика та лікування лікарського панкреатиту при туберкульозі не розроблені.

Мета дослідження: вивчити частоту, клінічні прояви, лабораторні та інструментальні дані при лікарському панкреатиті у хворих на туберкульоз легень.

Матеріали і методи

Обстежено 328 хворих на туберкульоз легень, у яких на фоні лікування розвинувся лікарський гепатит. Серед хворих було 212 (64,6%) чоловіків та 116 (35,4%) жінок віком від 28 до 67 років. До початку нашого спостереження 92 (28,0%) хворих зловживали алкоголем, тому хронічний гепатит мав змішану етіологію, тобто розвинувся внаслідок токсичного впливу на печінку протитуберкульозних препаратів на тлі алкогольної хвороби печінки. Однак погіршення перебігу хронічного гепатиту в усіх випадках відбувалося внаслідок прийому протитуберкульозних засобів, тому ми застосовували термін «хронічний, переважно токсичний (медикаментозний) гепатит» (відповідно до МКХ-10 шифр К 71.0). У цих хворих ми діагностували ХП, тому він також мав змішану етіологію (лікарську та алкогольну). Оскільки загострення панкреатиту також наставало лише при прийомі протитуберкульозних препаратів, то етіологія була переважно лікарською (шифр К 86.1). Ці хворі з поєднанням переважно лікарського гепатиту та лікарського ХП увійшли до групи порівняння. Основну групу становили 236 (72,0%) хворих, які не зловживали алкоголем, тобто і гепатит, і ХП були лікарськими.

Оскільки ми за мету нашого дослідження ставили вивчення саме лікарського панкреатиту, хворі були поділені на групи залежно від того, які протитуберкульозні засоби вони приймали. Відповідно до наказів № 384 та 385 МОЗ України всі протитуберкульозні препарати за показаннями до їх призначення ділять на засоби I та II ряду [5, 6]. Протитуберкульозні препарати I ряду (ізоніазид, рифампіцин, стрептоміцин, етамбутол, піразинамід) призначають хворим з уперше виявленим туберкульозом та рецидивами захворювання, які виділяють чутливі до цих антибактеріальних засобів мікобактерії туберкульозу (хворі I–III категорії згідно з тими самими наказами). До протитуберкульозних препаратів II ряду відносять канаміцин, амікацин, офлоксацин (ципрофлоксацин), етіонамід (протіонамід), ПАСК, циклосерин, капреоміцин, тіоацетазон. Відповідно до чинних стандартів лікування їх застосовують тільки в індивідуалізованих схемах хіміотерапії у хворих на туберкульоз IV категорії (тобто у хворих на хронічний туберкульоз, у яких визначається медикаментозна резистентність мікобактерій туберкульозу до препаратів I ряду, а також у хворих інших категорій при

резистентності мікобактерій до препаратів I ряду або за їх поганої переносимості) [5, 6]. З обстежених нами хворих 170 (51,8%) пацієнтів отримували препарати I ряду, а 158 (48,2%) пацієнтів — препарати II ряду. В основній групі 121 (51,3%) хворих було призначено протитуберкульозні засоби I ряду, а 115 (48,7%) хворих — засоби II ряду. Відповідно в групі порівняння — 49 (53,3%) та 43 (46,7%) хворих.

При аналізі клінічних, лабораторних та інструментальних даних ми також брали до уваги, у якій фазі лікування знаходиться хворий — у початковій фазі або у фазі продовження (підтримуюча фаза). В основній групі 52 (22,0%) хворих перебували у початковій фазі лікування, а 184 (78,0%) хворих — у підтримуючій фазі. У групі порівняння відповідно 21 (22,8%) хворих перебував у початковій фазі, а 71 (77,2%) хворих — у підтримуючій фазі протитуберкульозної терапії. В основній групі активне бактеріовиділення визначалося у 96 (40,7%) хворих, а в групі порівняння — у 71 (77,2%) хворих, тобто при зловживанні алкоголем частота активного бактеріовиділення була в 1,9 раза вищою. Крім того, основна група та група порівняння відрізнялися за частотою клінічних форм туберкульозу легень. В основній групі фіброзно-кавернозний туберкульоз діагностовано у 48 (20,3%) хворих, а в групі порівняння — у 35 (38,0%) хворих. Інфільтративний туберкульоз легень в основній групі виявлено у 59 (25,0%) хворих, а в групі порівняння — у 24 (26,1%) хворих. Дисемінований туберкульоз легень виявлено у 19 (8,1%) хворих основної групи та у 29 (31,5%) хворих групи порівняння. Вогнищевий туберкульоз в основній групі визначався у 110 (46,6%) хворих, а в групі порівняння — у 4 (4,4%) хворих, тобто у хворих групи порівняння, які зловживали алкоголем, частіше діагностували більш тяжкі форми туберкульозу легень — фіброзно-кавернозний, дисемінований. У цій же групі частіше, ніж в основній, визначався деструктивний процес: відповідно у 59 (64,1%) та 107 (45,3%) хворих.

Хворі основної групи та групи порівняння були порівнянні за статтю, віком, а також за рядом протитуберкульозних засобів, які вони отримували, за фазою лікування, у якій вони знаходилися (див. вище). Були відмінності між групами за частотою бактеріовиділення, клінічних форм туберкульозу легень і частотою деструкції легень, що, найімовірніше, зумовлено більш тяжким перебігом основного захворювання при зловживанні алкоголем.

Загострення ХП діагностували при розвитку типової клінічної картини, підвищенні активності панкреатичних ферментів крові, зниженні результатів фекального еластазного тесту, виявленні сонографічних змін ПЗ, характерних для загострення ХП.

Вираженість скарг та пальпаторної болісності оцінювали за допомогою показника середнього ступеня тяжкості (ССТ) [4]. При цьому використовували напівкількісну шкалу:

0 балів — прояви відсутні;

1 бал — прояви мінімальні;

2 бали — прояви помірні;

3 бали — прояви виражені або дуже виражені.

З урахуванням цієї шкали обчислювали ССТ різних клінічних проявів за формулою:

$$\text{ССТ} = \frac{a + 2b + 3c}{a + b + c + d}, \quad (1)$$

де ССТ — середній ступінь тяжкості проявів;

a — кількість хворих із вираженістю симптомів в 1 бал;

b — кількість хворих із вираженістю симптомів у 2 бали;

c — кількість хворих із вираженістю симптомів у 3 бали;

d — кількість хворих з відсутністю симптомів.

Для оцінки феномена «ухилення» ферментів у кров та стану зовнішньосекреторної функції ПЗ вивчали активність α -амілази крові, панкреатичної ізоамілази крові, ліпази крові. Усі біохімічні дослідження проводили на аналізаторі Vitalab Flexor (Нідерланди). Активність α -амілази, панкреатичної ізоамілази в крові досліджували на тому ж аналізаторі з використанням наборів фірми Lachema (Чехія). Активність ліпази в крові визначали на тому самому аналізаторі з використанням наборів фірми Sentinell (Італія).

Уміст панкреатичної еластази 1 у калі вивчали на імуноферментному аналізаторі Sanofi (Франція) з використанням наборів фірми Schebo (Німеччина) [11]. Хворим також проводили копроскопію.

Виконували сонографію ПЗ (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} [3].

До контрольної групи увійшли 30 практично здорових осіб, порівнянних за статтю та віком з обстеженими хворими на туберкульоз легень.

Результати

При аналізі інтенсивності абдомінального больового синдрому залежно від того, до якої групи був віднесений хворий, ми виявили, що у пацієнтів основної групи інтенсивність болю вища, ніж у групі порівняння. Так, болі були мінімальними у 67 (28,4%) хворих основної та у 39 (42,4%) хворих групи порівняння; помірними — у 88 (37,3%) пацієнтів основної групи та у 46 (50,0%) хворих групи порівняння; інтенсивними — відповідно у 81 (34,3%) та у 7 (7,6%) хворих. Згідно з цими даними ССТ больового синдрому в основній групі становив 2,06, а в групі порівняння — 1,65.

Іррадіація болю в обстежених хворих була такою: за типом лівого напівпояса — 138 (42,1%) пацієнтів; за типом повного пояса — 111 (33,8%) пацієнтів; у передсерцеву ділянку — 38 (11,6%) пацієнтів; у ліве плече — 26 (7,9%) пацієнтів; у ліву ключицю — 31 (9,5%) пацієнтів; під ліву лопатку — 14 (4,3%) пацієнтів; у ліву половину нижньої щелепи — 11 (3,4%) пацієнтів; у праве плече та під праву лопатку — 109 (33,2%) пацієнтів. Слід зазначити, що останній варіант іррадіації, а також іррадіація за типом повного пояса були більш характерними для хворих основної групи, що, ймовірно, пояснюється наявністю супутньої біліарної

патології при лікарському ураженні печінки та ПЗ. Так, усі випадки іррадіації у праве плече та під праву лопатку, а також 79 (71,2%) із 111 випадків іррадіації за типом повного пояса встановлені в основній групі.

Деякі відмінності між групами були виявлені при аналізі засобів, що виявилися ефективними у купіруванні або зменшенні вираженості больового синдрому. Зокрема, 165 (69,9%) з 236 хворих основної групи вказували на полегшення після прийому *per os* або парентерального введення (залежно від інтенсивності болю) міотропних спазмолітиків (Но-Шпа, папаверин) або М-холінолітиків (Гастроцепін, атропін), а також після прийому нітрогліцерину. Ці ж засоби у групі порівняння мали ефект лише у 23 (25,0%) з 92 хворих. Усі хворі вказували на полегшення від холоду на ліве підбер'я. Одним із засобів зменшення або усунення болю були ферментні препарати, причому частота їх ефективності не залежала від групи хворих.

Диспептичні явища були в усіх обстежених хворих на ХП. Вони були представлені відрижкою у 172 (52,4%) хворих; печією у 94 (28,7%) хворих; нудотою у 112 (34,1%) хворих; блюванням у 33 (10,1%) хворих; здуттям живота у 109 (33,2%) хворих; відчуттям гіркоти у роті у 74 (22,6%) хворих. На порушення випорожнень у вигляді запорів вказували 73 (22,3%) хворих, у вигляді послаблення випорожнень — 94 (28,7%) хворих, у вигляді чергування запорів та діареї — 69 (21,0%) хворих. Із наведених вище явищ диспепсії дещо частіше хворих основної групи турбувала гіркота в роті — 62 (83,8%) хворих з тих, хто пред'являв цю скаргу. Метеоризм і послаблення випорожнень, навпаки, частіше виявлялися у хворих групи порівняння. Так, 73 (67,0%) пацієнтів з тих, хто пред'являв скаргу на здуття живота, входили до групи порівняння. 56 (59,6%) хворих з тих, що вказували на послаблення випорожнень, також належали до групи порівняння. ССТ диспептичних явищ був вищим у групі порівняння — 2,12, тоді як в основній групі — 1,58.

Явища, пов'язані із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ (панкреатичні випорожнення, схуднення, явища гіповітамінозів), виявлено у 179 (54,6%) пацієнтів. Важливо, що вираженість клінічних проявів екзокринної недостатності ПЗ була більшою у групі порівняння. ССТ вираженості клінічних проявів екзокринної недостатності ПЗ в основній групі становив 1,82, а в групі порівняння — 1,43.

Клінічні прояви ендокринної недостатності ПЗ, тобто скарги на спрагу, сухість у роті, поліурію, були у 42 (12,8%) хворих. Ще у 12 (3,7%) хворих ендокринна недостатність ПЗ визначалася тільки при лабораторному дослідженні. Панкреатогенний цукровий діабет найчастіше діагностували у пацієнтів групи порівняння — у 32 (34,8%) пацієнтів цієї групи. В основній групі цукровий діабет виявлено у 22 (93%) хворих.

Важливі відомості було отримано під час аналізу копрограм. Стеаторея була у 35 (38,0%) хворих групи порівняння та у 43 (18,2%) хворих основної групи.

Показники фекальної панкреатичної еластази 1 також вказували на більшу вираженість зовнішньосекреторної недостатності ПЗ у хворих групи порівняння, ніж у пацієнтів основної групи. Причому дані дослідження фекальної панкреатичної еластази 1 були

більш чутливими щодо виявлення екзокринної панкреатичної недостатності, ніж клінічні прояви та дані копрограм. Зокрема, тяжка панкреатична недостатність (показники фекальної еластази $1 < 100$ мкг/г) виявлена у 39 (42,4%) хворих групи порівняння та у 50 (21,2%) хворих основної групи. Відповідно помірною панкреатичною недостатністю за результатами дослідження еластази калу (показник від 100 до 150 мкг/г) виявлена у 19 (20,7%) хворих групи порівняння та у 49 (20,8%) хворих основної групи. Легка панкреатична недостатність (показник еластази калу від 150 до 200 мкг/г) виявлена у 23 (25,0%) хворих групи порівняння та у 59 (25,0%) хворих основної групи. Нормальні показники еластази калу (> 200 мкг/г) зберігалися в 11 (11,9%) хворих групи порівняння та у 78 (33,0%) хворих основної групи.

На фоні протитуберкульозної терапії частота підвищення показників α -амілази крові в 2,5–3,0 раза становила 48,2% (у 158 хворих); більше ніж у 3,0 раза – 19,2% (у 63 хворих). В інших 107 (32,6%) пацієнтів підвищення показників α -амілази було в 1,1–2,4 раза. Частота підвищення показників панкреатичної ізоамілази крові була дещо вищою. Так, показники були підвищені відповідно у 169 (51,5%), 74 (22,6%) та 85 (25,9%) хворих. Навпаки, активність ліпази підвищувалася рідше – лише у 256 (78,0%) хворих.

В основній групі значне підвищення активності α -амілази крові (у 2,5–3,0 раза) було у 134 (56,8%) хворих, а в групі порівняння – у 24 (26,1%) хворих.

Важливо, що підвищення показників ферментів крові було більш значним у початковій фазі лікування туберкульозу легень порівняно з підтримуючою фазою. Так, підвищення активності α -амілази крові в 2,5–3,0 раза спостерігалось у 49 (67,1%) хворих, які перебувають у початковій фазі протитуберкульозної терапії, і у 109 (42,7%) хворих у підтримуючій фазі лікування.

Слід зазначити також, що гіперферментемія розвивалася значно частіше у хворих, які приймають протитуберкульозні препарати I ряду. Підвищення показників α -амілази крові в 2,5–3,0 раза зареєстровано у 98 (57,6%) хворих, яким були призначені препарати I ряду, та у 60 (38,0%) хворих, які отримували препарати II ряду.

У діагностиці та оцінці тяжкості лікарського ХП ми надавали особливого значення результатам сонографії ПЗ. Збільшення розмірів усієї ПЗ або її частини частіше виявлялося в основній групі – 39,8% випадків (94 хворі), тоді як у групі порівняння ця ознака виявлялася лише у 19,6% випадків (18 хворих). Неоднорідність структури ПЗ спостерігалася приблизно з рівною частотою в обох групах – у 95,3% випадків (225 хворих) в основній групі та у 95,7% випадків (88 хворих) у групі порівняння. Зниження ехогенності тканини ПЗ виявлялося у 178 (75,4%) хворих основної групи та у 23 (25,0%) хворих групи порівняння. Підвищення ехогенності тканини ПЗ спостерігалось у 58 (25,6%) хворих основної групи та у 69 (75,0%) хворих групи порівняння. Нечіткість контурів ПЗ визначалася у 142 (60,2%) хворих основної групи та у 57 (62,0%) хворих групи порівняння.

Розширення вірсунгіанової протоки виявлено у 28 (11,9%) хворих основної групи та у 31 (33,7%) хворого групи порівняння. Кальцифікати тканини ПЗ були у 48 (52,2%) хворих групи порівняння та лише у 21 (8,9%) хворого основної групи. Псевдокісти ПЗ також частіше спостерігали у групі порівняння – у 19,6% випадків (18 хворих), тоді як в основній групі – у 10,6% випадків (25 хворих), тобто у групі порівняння частіше, ніж в основній групі, визначається підвищення ехогенності тканини ПЗ, наявність псевдокіст і кальцифікатів у її тканині, розширення головної панкреатичної протоки. В основній групі частіше, ніж у групі порівняння, буває збільшення всієї ПЗ або її частини, а також зниження ехогенності паренхіми органа.

Більш виражене підвищення ехогенності ПЗ у хворих групи порівняння кількісно виражалось у підвищенні показника L ультразвукової гістограми. Так, у цих хворих L становив $37,2 \pm 2,0$, а у хворих основної групи – $25,3 \pm 1,5$ ($p < 0,05$). Показники обох груп вірогідно вищі, ніж у здорових, але L у групі порівняння суттєво перевищує цей показник в основній групі. Показник однорідності N був вірогідно знижений в обох групах – в основній групі до $3,1 \pm 0,2$, у групі порівняння до $3,2 \pm 0,4$. Обидва показники були нижчими, ніж у здорових осіб, але між собою суттєво не відрізнялися ($p > 0,05$). K_{gst} був чітко знижений у хворих обох груп порівняно з нормою: у хворих основної групи до 484 ± 35 , у хворих групи порівняння до 323 ± 49 ($p < 0,05$). K_{gst} у хворих групи порівняння був вірогідно нижчим, ніж у хворих основної групи.

Висновки

1. Для лікарського панкреатиту характерні больовий та диспептичний синдроми, причому абдомінальний біль інтенсивніший у хворих на туберкульоз легень, які не зловживають алкоголем, а диспептичний синдром – у хворих з поєднаною етіологією ХП (лікарською та алкогольною).

2. Феномен «ухилення» панкреатичних ферментів у кров більш виражений у хворих із ізольованою лікарською етіологією панкреатиту, які приймають протитуберкульозні засоби I ряду та перебувають у початковій фазі терапії.

3. Зовнішньо- та внутрішньосекреторна недостатність ПЗ частіше розвивається і перебігає тяжче у хворих на туберкульоз легень, які зловживають алкоголем і отримують панкреотоксичні препарати.

4. Для лікарського ХП у хворих на туберкульоз легень, які не зловживають алкоголем, характерні такі сонографічні зміни ПЗ: збільшення всієї залози або її частини, зниження ехогенності, неоднорідність структури, нечіткість контурів. При поєднаній етіології ХП частіше бувають підвищення ехогенності, кальцифікати та псевдокісти ПЗ, розширення вірсунгіанової протоки.

5. У хворих на туберкульоз легень, які зловживають алкоголем, більш значно підвищений показник L та знижений K_{gst} ультразвукової гістограми ПЗ, ніж у хворих лише з лікарською етіологією ХП.

Перспективи дослідження полягають у розробці диференційованої тактики лікування лікарського панкреатиту у хворих на туберкульоз легень.

Література:

1. Гребенев А. Л. Туберкулез поджелудочной железы. Руководство по гастроэнтерологии. Москва, 1996. Т. 3. С. 113–114.
2. Губергриц Н. Б. Поджелудочная железа при инфекционных и паразитарных заболеваниях. Донецк: Лебедь, 2008. 224 с.
3. Губергриц Н. Б., Баринаова Н. Е., Беляев В. В., Лукашевич Г. М., Загоренко Ю. А., Ареф А. Р., Фоменко П. Г. Клинико-патогенетическая оценка информативности и современные возможности оптимизации ультразвуковой диагностики хронического рецидивирующего панкреатита. *Мед. визуализация*. 2002. № 1. С. 48–58.
4. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион, 2000. 320 с.
5. Про затвердження Інструкції щодо надання допомоги хворим на туберкульоз: наказ МОЗ України від 09.06.2006 № 385. *Клінічні протоколи надання медичної допомоги. Фтизіатрія. Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006*. Київ, 2006. 64 с.
6. Про затвердження Протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз: наказ МОЗ України від 09.06.2006 № 384. *Клінічні протоколи надання медичної допомоги. Фтизіатрія. Наказ МОЗ України № 384 від 09.06.2006*. Київ, 2006. 64 с.
7. Філіппов Ю. О., Скирда І. Ю. Динаміка поширеності і захворюваності основними хворобами органів травлення в Україні за 10 останніх років (1997–2006 рр.). *Гастроентерологія: міжвід. зб. Дніпропетровськ: Журфонд*, 2008. Вип. 40. С. 3–10.
8. Amodio A., Marconato E. Drug-induced acute pancreatitis in ulcerative colitis. *Pancreatology*. 2021. Vol. 21, No 4. P. 833.
9. Beger H. G., Warshaw A. L., Hruban R. H. (eds). *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery*. Oxford: Willey Blackwell, 2018. 1173 p.
10. Berger T. M., Cook M. J., O'Marcaigh A. S., Zimmerman D. Acute pancreatitis in a 12 year old girl after an erythromycin overdose. *Pediatrics*. 1992. Vol. 90. P. 624–626.
11. Cartmell M. T., Kingsnorth A. N., O'Reilly D. A., Porter C., Makhija R. Faecal elastase 1 measurement in chronic pancreatitis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2005. Vol. 43, No 1. P. 97–98.
12. de la Iglesia-Garcia D., Vallejo-Sendra N., Iglesias-Garcia J., López-López A., Nieto L., Domínguez-Muñoz J. .. Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2018. Vol. 52, No 8. P. e63–e72.
13. Di Serafino M., Ronza R., D'Auria D., Fiorentino R., Arundine D., De Leone A., Picascia S., Martino A., Crolla E., Campione S., Guida G., Molino C., Riccardi F., Romano L. Stocky/packed pancreas: a case of focal drug-induced acute pancreatitis mimicking cancer. *Tomography*. 2022. Vol. 8, No 4. P. 2073–2082.
14. Domínguez-Muñoz J. E. (ed). *Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons*. Oxford et al.: A Blackwell Publ. Co., 2005. 535 p.
15. Gubergrits N. B., Zagorenko Y. A. Drug-induced chronic pancreatitis associated with isoniazide. *5th Meeting of the Pancreas Club Cluj Romania*. Ckuj-Napoca (Romania), 2007. P. 16.
16. Gumaste V. V. Erythromycin induced pancreatitis. *Am. J. Med.* 1989. Vol. 86. P. 725–728.
17. Hawksworth M. H. Acute pancreatitis associated with infusion of erythromycin. *Br. Med. J.* 1989. Vol. 298. P. 190–194.
18. Lankisch P. G., Dröge M., Göttersleben F. Drug induced pancreatitis: incidence and severity. *Gut*. 1995. Vol. 37. P. 565–567.
19. Liu B. A., Knowles S. R., Cohen L. B. Pancreatic insufficiency due to antituberculous therapy. *Ann. Pharmacother.* 1997. Vol. 31, No 6. P. 724–726.
20. Mattson K. Side effects of rifampicin: a clinical study. *Scand. J. Respir. Dis.* 1973. Vol. 82 (Suppl.). P. 8–52.
21. Paramythiotis D., Karlafti E., Veroplidou K., Fafouti M., Kaiafa G., Netta S., Michalopoulos A., Savopoulos C. Drug-induced acute pancreatitis in hospitalized COVID-19 patients. *Diagnostics (Basel)*. 2023. Vol. 13, No 8. P. 1398.
22. Rabassa A. A., Trey G., Shukla U., Samo T., Anand B. S. Isoniazid induced acute pancreatitis. *Ann. Intern. Med.* 1994. Vol. 121. P. 433–434.
23. Reiche W., Abodunrin F., Destache C., Rangray R., Velagapudi M. Doxycycline induced pancreatitis: an uncommon complication of a common drug. *Pharmacy (Basel)*. 2022. Vol. 10, No 6. P. 144.
24. Safizadeh Shabestari S. A., Ho S. B., Chaudhary P., Nathwani R. A. Drug-induced acute pancreatitis in a bodybuilder: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2022. Vol. 16, No 1. P. 114.
25. Saini J., Marino D., Badalov N., Vugelman M., Tenner S. Drug induced acute pancreatitis: an evidence based classification (revised). *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2022. Vol. 14, No 8. P. e00621.
26. Tenner S. M., Steinberg W. M. Drug-induced acute pancreatitis. *The Pancreas*. Oxford et al.: Blackwell Science Ltd., 1998. Vol. 1. P. 331–342.
27. Trivedi C. D., Pitchumoni C. S. Drug-induced pancreatitis. An update. *J. Clin. Gastroenterol.* 2005. Vol. 39. P. 709–716.
28. Turi S., Kraft M., Lerch M. M. Acute pancreatitis associated with metabolic, infectious, and drug-related diseases. *The Pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery*. 2nd ed. Oxford et al.: Blackwell Science Ltd., 2008. P. 172–183.

УДК 161.24 002.5 085.281.221.1 06:616.37 002 036 07

doi: 10.33149/vkp.2024.01.07

UA Клінічна характеристика та діагностика лікарського панкреатиту, що розвинувся під час лікування туберкульозу легень

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляєва¹, О. А. Гомозова², О. О. Супрун², Ю. І. Жданюк²

¹Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

²Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: лікарський панкреатит, туберкульоз легень, рифампіцин, еритроміцин, ізоніазид

Відомо понад 70 лікарських засобів, здатних спровокувати панкреатит. Частота, особливості клінічних проявів та діагностики лікарського панкреатиту, що розвинувся під час лікування туберкульозу, не вивчені. Водночас у літературі представлені відомості про панкреотоксичність деяких протитуберкульозних засобів.

Обстежено 328 хворих на туберкульоз легень, у яких на фоні лікування розвинувся лікарський гепатит. На початок нашого спостереження 92 (28,0%) хворих зловживали алкоголем, тому хронічний гепатит мав змішану етіологію, тобто розвинувся внаслідок токсичного впливу на печінку протитуберкульозних препаратів на тлі алкогольної хвороби печінки. Однак погіршення перебігу хронічного гепатиту у всіх випадках відбувалося внаслідок прийому протитуберкульозних засобів, тому ми застосовували термін «хронічний, переважно токсичний (медикаментозний) гепатит». У цих хворих ми діагностували хронічний панкреатит (ХП), тому він також мав змішану етіологію (лікарську та алкогольну). Оскільки загострення панкреатиту також відбувалося лише за прийому протитуберкульозних препаратів, то етіологія була переважно лікарською. Ці хворі з поєднанням переважно лікарського гепатиту та лікарського ХП увійшли до групи порівняння. Основну групу становили 236 (72,0%) хворих, які не зловживали алкоголем, тобто і гепатит, і ХП були лікарськими.

У результаті нашого дослідження сформульовано такі висновки. Для лікарського панкреатиту характерні больовий та диспептичний синдроми, причому абдомінальний біль інтенсивніший у хворих на туберкульоз легень, які не зловживають алкоголем, а диспептичний синдром — у хворих з поєднаною етіологією ХП (лікарською та алкогольною). Феномен «ухилення» панкреатичних ферментів у кров більш виражений у хворих із ізольованою лікарською етіологією панкреатиту, які приймають протитуберкульозні засоби I ряду та перебувають у початковій фазі терапії. Зовнішньо- та внутрішньосекреторна недостатність підшлункової залози частіше розвиваються і перебігають тяжче у хворих на туберкульоз легень, які зловживають алкоголем і отримують панкреотоксичні препарати. Для лікарського ХП у хворих на туберкульоз легень, які не зловживають алкоголем, характерні такі сонографічні зміни підшлункової залози: збільшення усієї залози або її частини, зниження ехогенності, неоднорідність структури, нечіткість контурів. При поєднаній етіології ХП частіше бувають підвищення ехогенності, кальцифікати та псевдокісти підшлункової залози, розширення вірсунгіанова протока. У хворих на туберкульоз легень, які зловживають алкоголем, більш значно підвищений показник L та знижений гістографічний коефіцієнт K_{gst} ультразвукової гістограми підшлункової залози, ніж у хворих лише з лікарською етіологією ХП.

EN Clinical characteristics and diagnosis of drug-induced pancreatitis that occurred during pulmonary tuberculosis treatment

N. B. Gubergrits¹, N. V. Byelyayeva¹, O. A. Gomozova², O. O. Suprun², Yu. I. Zhdanyuk²

¹“Into Sana” Multifield Clinic, Odesa, Ukraine

²Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Key words: drug-induced pancreatitis, pulmonary tuberculosis, rifampicin, erythromycin, isoniazid

More than 70 drugs are known to induce pancreatitis. The frequency, clinical manifestations, and diagnosis of drug-induced pancreatitis that occurred during tuberculosis treatment have not been studied. In addition, the literature provides information regarding the pancreatic toxicity of certain anti-tuberculosis drugs.

We examined 328 patients with pulmonary tuberculosis that occurred during drug-induced hepatitis treatment. Prior to our observation, 92 (28.0%) patients abused alcohol, so chronic hepatitis had a combined etiology, i.e., it occurred due to the toxic effect of anti-tuberculosis drugs on the liver against the background of alcoholic liver disease. However, the worsening of the course of chronic hepatitis occurred in all cases due to the intake of anti-tuberculosis drugs, so we used the term “chronic, predominantly toxic (drug-induced) hepatitis.” In these patients, we diagnosed chronic pancreatitis (CP), which had both a drug- and alcohol-induced combined etiology. Since the exacerbation of pancreatitis only occurred when anti-tuberculosis drugs were taken, the etiology was predominantly drug-induced. The comparison group included these patients with a combination of predominantly drug-induced hepatitis and drug-induced CP. The main group consisted of 236 (72.0%) patients who did not abuse alcohol, indicating that both hepatitis and CP were drug-induced.

The following conclusions were drawn as a result of our study. Pain and dyspeptic syndromes are typical of drug-induced pancreatitis: patients with pulmonary tuberculosis who do not abuse alcohol experience more intense abdominal pain, while patients with a combined etiology of CP (drug- and alcohol-induced) experience more intense dyspeptic syndrome. The phenomenon of “deviation” of pancreatic enzymes into the blood is more evident in patients with an isolated drug etiology of pancreatitis who are taking first-line anti-tuberculosis drugs at the start of treatment. Exo- and endocrine pancreatic insufficiencies are common and more severe in patients with pulmonary tuberculosis who abuse alcohol and receive pancreatic drugs. In patients with pulmonary tuberculosis who do not abuse alcohol, drug-induced CP is characterized by the following sonographic changes in the pancreas: complete or partial enlargement of the organ, decreased echogenicity, structural heterogeneity, and indistinct boundaries. In the combined etiology of CP, an increase in echogenicity, calcifications, pancreatic pseudocysts, and dilation of the Wirsung’s duct are more prevalent. In patients with pulmonary tuberculosis who abuse alcohol, the L index is significantly higher and the histographic coefficient K_{gst} of the ultrasound pancreatic histogram is lower than in patients with only drug-induced CP etiology.

Ефективність впливу терапії з включенням антигомтоксичного препарату Солідаго Композитум С та сульпіриду (Еглонілу) на клінічні прояви хронічного панкреатиту в поєднанні з хронічним пієлонефритом

Н. Б. Губергріц¹, Н. В. Бєляєва¹, С. С. Северин², К. О. Северина², І. А. Козинська²

¹Багатопрфільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

²Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, хронічний пієлонефрит, клінічні прояви, антигомтоксичний препарат Солідаго Композитум С, сульпірид

Хронічний панкреатит (ХП) — одне з найчастіших захворювань органів травлення [12, 16, 31]. За останні кілька десятиріч у світі спостерігається двократне зростання кількості хворих на панкреатити, а первинна інвалідизація пацієнтів досягає 15%, зростає летальність [8, 28, 32]. Захворюваність та поширеність цієї патології збільшуються в усьому світі, зокрема в Україні [20, 25]. Останніми роками частота хвороб підшлункової залози (ПЗ) не знижується, причому простежується ряд характерних особливостей щодо їх епідеміології в Україні: зростання кількості випадків захворювань з первинно-хронічним перебігом і частими загостреннями, «омолодження» контингенту хворих, висока частота випадків медикаментозної резистентності та ін. [25]. Хворі на ХП становлять 25% серед тих, що звертаються до гастроентерологічних кабінетів поліклінік України, а в спеціалізованих гастроентерологічних стаціонарах нашої країни ці хворі займають 9–12% ліжок. Серед хворих на ХП у 30% випадків розвиваються ранні ускладнення (гнійно-септичні, кровотечі з виразок гастродуоденальної зони, тромбоз у системі портальної вени, стеноз жовтого протока та ін.), летальність становить 5,1%. Смертність від хвороб ПЗ в Україні посідає друге місце серед захворювань органів травлення після цирозу печінки. З подальшим розвитком ХП, особливо при неефективному лікуванні, прогресує функціональна недостатність ПЗ, розвивається абдомінальний ішемічний синдром [26]. Двадцятирічний анамнез ХП підвищує ризик розвитку раку ПЗ в 5 разів [31, 39]. У результаті протягом 10 років помирають 30%, протягом 20 років — понад 50% хворих на ХП [11, 31, 35]. ХП має суттєве медико-соціальне значення, бо є однією з основних причин інвалідності при

гастроентерологічної патології [5, 6, 21, 38]. Навіть у випадку збереження працездатності якість життя хворих суттєво знижується [13, 19, 34, 36, 37].

Питання діагностики та диференціальної діагностики ХП дуже складні, бо переважна частина діагностичних методів малочутливі, мають високу вартість, дають неспецифічні результати, їх важко використовувати на практиці через складність [3, 14, 22, 23, 24, 30].

Лікування ХП далеко не завжди є ефективним, бо уявлення про етіологію та патогенез захворювання залишаються недостатніми [7, 27, 29]. Незважаючи на різноманітні підходи до терапії ХП, у багатьох хворих больовий синдром залишається резистентним, а функціональна недостатність ПЗ продовжує прогресувати [1, 15, 38]. Зовнішньо- та внутрішньосекреторна панкреатична недостатність сприяють тяжким метаболічним розладам [2, 4, 18, 32]. Недостатню увагу приділяють психосоматичним розладам у патогенезі ХП [16].

Захворювання органів травлення в 70–90% випадків поєднуються з іншою патологією, зокрема із захворюваннями нирок. ХП та хронічний пієлонефрит (ХПНФ) мають низку загальних патогенетичних механізмів: імунні розлади, зміни цитокінового профілю, активація перекисного окиснення ліпідів, фосфоліпази А₂, порушення мікроциркуляції та гемостазу, метаболізму ліпідів, кальцію та ін. [25]. Однак особливості перебігу поєднання ХП та ХПНФ не вивчені, лікування такої комбінованої патології не розроблено.

Мета дослідження: оцінити ефективність антигомтоксичного препарату (АГТП) Солідаго Композитум С та сульпіриду в комплексному лікуванні ХП в поєднанні з ХПНФ.

Матеріали і методи

Нами обстежено 108 хворих на ХП у стадії загострення (за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду код K86.1) у поєднанні з ХПНФ у стадії нерізкого загострення (за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду код N11.0).

При аналізі розподілу хворих за статтю виявилось, що серед обстежених пацієнтів переважали жінки — їх було 64 (59,3%) хворих. Обстежено 44 (40,7%) чоловіків. Таке розподілення хворих за статтю відповідає даним літератури про більш високу захворюваність на ХПНФ у жінок [17]. Що стосується частоти ХП у чоловіків та жінок, то вона залежить від етіології захворювання. Якщо алкогольний ХП частіше діагностують у чоловіків, то біліарний ХП — у жінок [25, 33]. У наших хворих була вище частота біліарного ХП, тому серед обстежених пацієнтів й переважали жінки.

Біліарний ХП був діагностований у 67 (62,0%) хворих, а алкогольний ХП у 41 (38,0%) хворих.

Вік хворих становив від 20 до 63 років і частіше знаходився в інтервалі від 40 до 55 років — таких пацієнтів було 43 (39,8%).

Частіше всього давність ХП становила від 5 до 10 років. Хворих з такою давністю захворювання було 47 (43,5%). Хворих з давністю захворювання 10 і більше років було значно менше — 24 (22,2%) пацієнтів. Ще менше було хворих з давністю захворювання від 1 до 5 років (21 особа — 19,5%) і до 1 року (16 осіб — 14,8%). Подібне розподілення хворих за давністю ХП відповідає нашому поясненню відносно їх розподілу за віком, тому що зазвичай більш молоді пацієнти мають меншу давність захворювання, а більш старші — відповідно більшу давність ХП.

Давність ХПНФ розподілялася наступним чином: до 1 року — 12 (11,1%) хворих, від 1 до 5 років — 23 (21,3%) хворих, від 5 до 10 років — 38 (35,2%) хворих, більше 10 років — 35 (32,4%) хворих. Звертає на себе увагу той факт, що давність ХПНФ більше 10 років також спостерігалася рідше, ніж давність від 5 до 10 років. Ми пояснюємо це тим, що в обстеження не включали хворих з хронічною нирковою недостатністю, а при давності ХПНФ більше 10 років імовірність її розвитку зростає. В обстеження також не включали хворих з калькульозним ХПНФ.

Обстежено 30 практично здорових осіб, стать та вік яких були порівняні з тими ж показниками обстежених хворих. Так, серед здорових осіб було 18 жінок (60,0%) та 12 чоловіків (40,0%) віком від 18 до 60 років (контрольна група).

Вираженість суб'єктивних проявів ХП і ХПНФ оцінювали за допомогою напівкількісної шкали, згідно з якою скарги оцінювали в 0 балів, якщо вони були відсутні; в 1 бал, якщо вони були мінімальні; в 2 бали, якщо прояви були помірні; в 3 бали, якщо скарги були виражені або дуже виражені. Згідно з цією шкалою обчислювали середній ступінь тяжкості (ССТ) скарг (формула 1) [9, 10]:

$$\text{ССТ} = \frac{a + 2b + 3c}{a + b + c + d} \cdot (1)$$

де а — кількість хворих з оцінкою ознаки в 1 бал;

б — кількість хворих з оцінкою ознаки в 2 бали;

с — кількість хворих з оцінкою ознаки в 3 бали;

д — кількість хворих з відсутністю ознаки.

Всім хворим було призначено діету в межах стола № 5п за М. І. Певзнером, а також заборонено вживання алкоголю. Хворим призначали антибактеріальні засоби у зв'язку з загостренням ХП та ХПНФ. Залежно від вираженості загострення ХП призначали Зінацеф по 500 мг 3 рази на добу у поєднанні з Метрогілом по 100,0 2 рази на добу внутрішньовенно крапельно протягом 7–8 діб чи обмежувалися призначенням прийому *per os* метронідазолу по 500 мг 3 рази на добу 7–10 днів. Хворі отримували спазмолітики (Дуспаталін по 200 мг 2 рази на добу до 3 тижнів, а за необхідності — Но-Шпу *per os* або внутрішньом'язово). За наявності гастроєзофагеального рефлюксу призначали Мотиліум по 10 мг 3 рази на добу 3 тижні. Обов'язковим було призначення антисекреторних препаратів — блокаторів протонної помпи (омепразол по 20 мг 2 рази на добу або лансопразол по 30 мг 2 рази на добу протягом 3 тижнів). Пацієнти отримували Креон 10 000 або Креон 25 000, доза якого залежала від ступеня зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. За наявності симптомів інтоксикації хворі отримували інфузійну терапію (Реосорбілакт по 200–400 мл за добу № 5–6). При необхідності призначали також анальгетики (Анальгін, Баралгін та ін.). Інгібітори протеаз не призначали. За наявності цукрового діабету хворі отримували цукрознижувальні засоби (Глюкофаж). Для лікування артеріальної гіпертензії призначали інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (Престаріум).

Тільки загальноприйнятую терапію, описану вище, отримували 52 (48,1%) хворих. Ці пацієнти склали групу порівняння. Крім описаного вище лікування, їм призначали також відвар ведмежих вушок по 250 мл 5 разів на добу протягом 3 тижнів (для приготування 250 мл відвару використовували 1 столову ложку ведмежих вушок). До основної групи увійшли останні 56 (51,9%) хворих. Вони, крім традиційної терапії, отримували АГТП Солідаго Композитум С по 2,2 мл внутрішньом'язово (по 1 ампулі) 1 раз в 3 дні № 10 (7 ін'єкцій хворі отримували в стаціонарі, а останні 3 — після виписки). Курси лікування Солідаго Композитум С повторювали 1 раз в 3 місяці, тобто кожний хворий основної групи отримав по 4 курси лікування АГТП протягом року. Хворим основної групи призначали Еглоніл (сульпірид) по 50 мг 3 рази на добу протягом 3 тижнів.

Результати

В основній групі біль у животі зник у 11 (19,6%) хворих, зменшився у 38 (67,9%) хворих, залишився без змін у 5 (8,9%) хворих і підсилювався у 2 (3,6%) хворих. ССТ абдомінального болю перед випискою зі стаціонару становив 1,23. У групі порівняння абдомінальний біль після лікування в клініці зник у 5 (9,6%) хворих, зменшився у 25 (48,1%) хворих, залишився без змін у 16 (30,8%) хворих, підсилювався у 6 (11,5%) хворих. ССТ абдомінального болю після стаціонарного лікування в цій групі знизився до 1,45. Отже частота зникнення або зменшення болю

в животі після основного варіанту лікування була в 1,27 раза вище, ніж у групі порівняння. Навпроти, частота випадків, коли інтенсивність абдомінального болю залишалася колишньою або навіть підсилювалася, після лікування в основній групі була в 3,38 раза нижче, ніж після проведення тільки традиційного лікування. Крім того, ССТ болю в животі до моменту виписки із клініки в групі порівняння був в 1,18 раза вище, ніж в основній групі.

Окремо ми проаналізували ті випадки, коли після проведеного лікування в спеціалізованому стаціонарі біль в животі підсилювався. В усіх таких пацієнтів причиною посилення больового синдрому було порушення дієти або навіть вживання алкоголю. Хоча такі ситуації відбувалися з подібною частотою у хворих обох груп, але частота посилення болю в основній групі була в 3,19 раза нижче, ніж у групі порівняння. Отже ефект лікування при включенні до терапії АГТП Солідаго Композитум С та сульпіриду (Еглонілу) виявився більш стійким навіть при впливі провокуючих факторів. Стійкість результатів терапії в основній групі становила 96,4%, а в групі порівняння — 88,5%, тобто в останній групі в 1,09 раза нижче.

Диспептичні явища зникли у 13 (23,2%) хворих основної групи, зменшилися у 40 (71,4%) хворих цієї групи, залишилися без змін у 2 (3,6%) хворих і підсилювалися у 1 (1,8%) хворих. ССТ диспептичних проявів після стаціонарного лікування у хворих основної групи становив 1,19. У групі порівняння диспептичні явища після лікування в клініці зникли у 6 (11,5%) хворих, зменшилися у 28 (53,9%) хворих, залишилися без змін у 13 (25,0%) хворих і підсилювалися у 5 (9,6%) хворих. ССТ диспептичних проявів після лікування в цій групі знизився до 1,39. Тобто ССТ диспепсії після терапії із включенням сульпіриду та Солідаго Композитум С був в 1,17 раза нижче, ніж після традиційного лікування. Частота зникнення та зменшення диспептичних явищ після лікування в основній групі була в 1,45 раза вище, ніж у групі порівняння. І, навпаки, частота посилення диспептичних явищ і збереження їх колишньої вираженості після виписки зі стаціонару в основній групі була в 6,41 раза нижче, ніж у групі порівняння.

Що стосується динаміки клінічних проявів ХПНФ, то ССТ болю в попереку при виписці у хворих основної групи становив 0,53, а у хворих групи порівняння — 0,74, тобто в останній групі — в 1,40 раза вище. ССТ дизуричних явищ після лікування з застосуванням сульпіриду та АГТП знизився до 0,39, а після традиційного лікування — до 0,65. Отже виразність дизуричних явищ в основній групі при виписці зі стаціонару була в 1,67 раза нижче, ніж у групі порівняння.

Клінічні прояви зовнішньо- і внутрішньосекреторної недостатності ПЗ зменшувалися в процесі лікування у хворих обох груп рівною мірою, тому що ця динаміка залежала не стільки від варіанта терапії, скільки від адекватності дози Креону та цукрознижувальних препаратів, які призначалися хворим обох груп.

ССТ астеничних проявів після лікування у хворих основної групи становив 0,38, а у хворих групи

порівняння — 0,74, тобто виразність астенії після традиційного лікування була в 1,95 раза вище, ніж після запропонованої нами терапії.

Алергічні прояви після лікування зберігалися тільки у 2 (1,9%) хворих, тому що при наявності відповідних проявів при надходженні в клініку пацієнтам призначали протиалергічне лікування. Переваг щодо цього основного варіанта терапії ми не виявили. Субфебрилітет зник у всіх хворих, у яких він був при надходженні до стаціонару.

ССТ пальпаторної болісності в проекції ПЗ після лікування в основній групі становив 1,32, у групі порівняння — 1,58, тобто в останній групі в 1,20 раза вище. Пальпаторно збільшення печінки після лікування визначалося у 11 (19,6%) хворих основної групи та у 17 (32,7%) хворих групи порівняння.

Симптом Пастернацького залишався слабо позитивним з однієї або обох сторін у 18 (32,1%) хворих основної групи та у 25 (48,1%) хворих групи порівняння.

Після виписки із клініки хворі перебували під амбулаторним спостереженням протягом року. Частота загострень ХП протягом року спостереження в основній групі становила $2,3 \pm 0,4$, а в групі порівняння істотно вище — $3,1 \pm 0,3$ ($p < 0,05$); частота загострень ХПНФ відповідно — $1,6 \pm 0,3$ та $3,7 \pm 0,6$ ($p < 0,05$). Тобто після проведеного лікування із включенням Солідаго Композитум С та сульпіриду частота загострень ХП була в 1,35 раза, а ХПНФ — в 2,31 раза нижче, ніж після загальноприйнятого лікування.

Висновки

Лікування хворих на ХП в поєднанні з ХПНФ із включенням АГТП Солідаго Композитум С та сульпіриду більш ефективно, ніж традиційне лікування, впливає на виразність клінічних проявів поєднаної патології.

Частота зникнення або зменшення вираженості болю в животі після лікування, яке включає Солідаго Композитум С і сульпірид, в 1,27 раза вище, ніж після традиційної терапії, а ССТ абдомінального болю до моменту виписки із клініки — в 1,18 раза нижче. Стійкість результатів терапії в основній групі — 96,4%, а в групі порівняння — 88,5%, тобто в 1,09 раза нижче.

ССТ диспепсії в пацієнтів із поєднаною патологією після терапії із включенням сульпіриду та Солідаго Композитум С стає в 1,17 раза нижче, ніж після традиційного лікування. Частота зникнення і зменшення диспептичних явищ після лікування в основній групі в 1,45 раза вище, ніж у групі порівняння.

ССТ болю в попереку при поєднанні ХП і ХПНФ до моменту виписки із клініки хворих, що отримували сульпірид і АГТП, в 1,40 раза нижче, ніж після проведення курсу традиційного лікування, а ССТ дизуричних явищ — в 1,67 раза нижче, астенії — в 1,95 раза нижче, пальпаторної болісності в проекції ПЗ — в 1,20 раза нижче. Симптом Пастернацького після лікування в основній групі позитивний в 1,50 раза рідше, ніж у групі порівняння.

Перспективи дослідження полягають у вивченні впливу комбінації АГТП із сульпіридом на лабораторно-інструментальні прояви поєднаної патології.

Література:

- Бабінець Л. С. Порушення екскреторної функції підшлункової залози як фактор формування мінеральної недостатності при хронічному панкреатиті. *Укр. морфол. альманах*. 2006. Т. 4, № 2. С. 7–10.
- Гдаль В., Морозова З., Чичула Ю. Діагностика зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при хронічному панкреатиті та цукровому діабеті. *Ліки України*. 2001. № 10. С. 52–54.
- Гриднев А. Е. Хронічний панкреатит: діагностичні та терапевтичні можливості. *Мистецтво лікування*. 2006. № 8. С. 34–41.
- Губергріц Н. Б. Мальдигестія та мальабсорбція при хронічному панкреатиті. *Терапевт*. 2006. № 2. С. 10–11.
- Іпатов А. В., Сергієні О. В., Войтчак Т. Г. Епідеміологічні та медико-соціальні аспекти первинної інвалідності внаслідок хвороб органів травлення населення працездатного віку в Україні. *Гастроентерологія*. Дніпропетровськ, 2007. Вип. 39. С. 10–15.
- Іпатов А. В., Сергієні О. В., Войтчак Т. Г. Епідеміологія інвалідності внаслідок хвороб органів травлення в Україні. *Гастроентерологія*. Дніпропетровськ, 2004. Вип. 35. С. 21–27.
- Калінін А. В. Хронічний панкреатит: діагностика, лікування, профілактика (Повідом. 2). *Клін. перспективи гастроентерології, гепатології*. 2007. № 1. С. 3–15.
- Калінін А. В. Хронічний панкреатит: поширеність, етіологія, патогенез, класифікація та клінічна характеристика етимологічних форм (Повідом. 1). *Клін. перспективи гастроентерології, гепатології*. 2006. № 6. С. 5–15.
- Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабіч П. Н. Статистичні методи у медико-біологічних дослідженнях з використанням Excel. Київ: Моріон, 2000. 320 с.
- Лях Ю. Є., Гур'янов В. Г., Хоменко В. М., Панченко О. О. Основи комп'ютерної біостатистики: аналіз інформації в біології, медицині та фармації статистичним пакетом MedStat. Донецьк: Папакіца Є. К., 2006. 214 с.
- Маєв І. В., Казюлін А. М., Кучерявий Ю. А. Хронічний панкреатит. М.: Медицина, 2005. 504 с.
- Мінушкін О. Н. Хронічний панкреатит: епідеміологія, етимологія, класифікація. *Фарматека*. 2007. № 2. С. 53–57.
- Новіков Г. А., Сілаєв М. А., Селіванова М. В., Важєнін А. В. Вплив больового синдрому на якість життя у пацієнтів із захворюваннями підшлункової залози. *Паліатив. медицина та реабілітація*. 2006. № 4. С. 5–7.
- Орликов Г. А., Плявіня І. А., Покротнієкс Ю. Я., Селезньов Ю. В. Ультрасонографічна оцінка тяжкості перебігу хронічного панкреатиту. *Панкреатичний індекс. Терапевтичний архів*. 2007. Т. 79, № 2. С. 48–51.
- Пацкан Т. І. Екзокринна недостатність підшлункової залози: проблеми й вирішення. *Пробл. клін. педіатрії*. 2007. № 1. С. 63–68.
- Степанов Ю. М., Кононов І. М. Психосоматичні розлади у хворих гастроентерологічного профілю та їх медикаментозна корекція. *Здоров'я України*. 2005. № 3. С. 15–16.
- Тарєєва І. Є. (ред.). *Нефрологія: посібник для лікарів*. М.: Медицина, 2000. 688 с.
- Фуштей І. М., Подсевахіна С. Л., Ткаченко О. В. Роль цукрового діабету у прискореному розвитку атеросклерозу та його клінічних проявів: огляд. *Запоріз. мед. журн*. 2006. № 1. С. 87–91.
- Хабібулліна З. А., Галіна Г. М., Кальметьєва Л. П., Загідулін Ш. З. Якість життя у хворих на хронічний панкреатит. *Рос. журн. гастроентерології, гепатології, колопроктології*. 2005. Т. 15, № 5, додат. № 26. С. 65.
- Харченко Н. В. (ред.). *Клінічна гастроентерологія*. Київ: Здоров'я, 2000. 444 с.
- Харченко Н. В. Деякі проблеми сучасні гастроентерології. *Укр. мед. часопис*. 2003. № 5. С. 68–74.
- Христич Т. М., Кендзерська Т. Б. Диференціальна діагностика панкреатиту, або Як досягнути неосяжне... *Укр. мед. газ*. 2007. № 5. С. 8–9.
- Христич Т. М., Кендзерська Т. Б. Диференціальна діагностика панкреатиту, або Як досягнути неосяжне... *Укр. мед. газ*. 2007. № 6. С. 36–37.
- Христич Т. М., Кендзерська Т. Б. Диференціальна діагностика панкреатиту, або Як досягнути неосяжне... *Укр. мед. газ*. 2007. № 7–8. С. 30–33.
- Христич Т. М., Телекі Я. М., Гонцарюк Д. О., Оліник О. Ю., Жигульова Е. О. Хронічний панкреатит: клініко-патогенетичні особливості розвитку поєднання деяких захворювань та методи медикаментозної корекції. Чернівці, 2022. 584 с.
- Циммерман Я. С. Хронічний панкреатит: сучасний стан проблеми: Ч. 1. Дефініція, поширеність, питання етіології та патогенезу. *Клін. медицина*. 2007. № 1. С. 16–20.
- Циммерман Я. С. Хронічний панкреатит: сучасний стан проблеми: Ч. 2. Клініка, діагностика, класифікація, принципи лікування. *Клін. медицина*. 2007. № 2. С. 9–14.
- Ali-El-Wafa A., Maerten P., Ortner M. A. Chronic pancreatitis. *Rev. Med. Suisse*. 2007. Vol. 3, No 95. P. 224–228, 230.
- Ammann R. W. Diagnosis and management of chronic pancreatitis: current knowledge. *Swiss Med. Wkly*. 2006. Vol. 136, No 11–12. P. 166–174.
- Bajaj S., Wiersema M. J. Diagnosing chronic pancreatitis: the enemy of “good” is “better”. *Gastrointest. Endosc.* 2007. Vol. 65, No 6. P. 815–818.
- Beger H. G., Warshaw A. L., Hruban R. H. (eds). *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery*. Oxford: Willey Blackwell, 2018. 1173 p.
- de la Iglesia-Garcia D., Vallejo-Sendra N., Iglesias-Garcia J., López-López A., Nieto L., Domínguez-Muñoz J. E. Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2018. Vol. 52, No 8. P. e63–72.
- Domínguez-Muñoz J. E. (ed.). *Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons*. Oxford et al.: A Blackwell Publ. Co., 2005. 535 p.
- Forsmark C. E. Chronic pancreatitis and quality of life. *Dig. Liver. Dis.* 2006. Vol. 38, No 2. P. 116–118.
- Gress T. M. (ed.). *Exocrine pancreas cancer: The European pancreatic cancer-research cooperative (EPCRC)*. Hannover: Solvay Pharmaceuticals, 2005. 531 p.

36. Pezzilli R., Fantini L. Chronic pancreatitis: assessing the quality of life. *JOP*. 2005. Vol. 6, No 4. P. 406–409.
37. Pezzilli R., Labate A. M., Fantini L., Gullo L., Corinaldesi R. Quality of life and clinical indicators for chronic pancreatitis patients in a 2-year follow-up study. *Pancreas*. 2007. Vol. 34, No 2. P. 191–196.

УДК 616.37–002.2:616.61–002.02]–085.015.32

doi: 10.33149/vkr.2024.01.08

UA **Ефективність впливу терапії з включенням антигомтоксичного препарату Солідаго Композитум С та сульпіриду (Еглонілу) на клінічні прояви хронічного панкреатиту в поєднанні з хронічним пієлонефритом**

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляєва¹, С. С. Северин², К. О. Северина², І. А. Козинська²

¹Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

²Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, хронічний пієлонефрит, клінічні прояви, антигомтоксичний препарат Солідаго Композитум С, сульпірид

У статті наведено результати обстеження 108 хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з хронічним пієлонефритом. Автори запропонували включати у традиційне лікування поєднаних захворювань антигомтоксичний препарат Солідаго Композитум С та сульпірид (Еглоніл). Така комбінована терапія виявилася ефективнішою щодо впливу на клінічні прояви обох захворювань. Частота зникнення або зменшення вираженості болю в животі після лікування, яке включає Солідаго Композитум С і сульпірид, в 1,27 раза вище, ніж після традиційної терапії, а середній ступінь тяжкості (ССТ) абдомінального болю до моменту виписки із клініки – в 1,18 раза нижче. Стійкість результатів терапії в основній групі – 96,4%, а в групі порівняння – 88,5%, тобто в 1,09 раза нижче.

ССТ диспепсії у пацієнтів із поєднаною патологією після терапії із включенням сульпіриду та Солідаго Композитум С стає в 1,17 раза нижче, ніж після традиційного лікування. Частота зникнення і зменшення вираженості диспептичних явищ після лікування в основній групі в 1,45 раза вище, ніж у групі порівняння.

ССТ болю в попереку при поєднанні хронічного панкреатиту і хронічного пієлонефриту до моменту виписки із клініки хворих, що отримували сульпірид і антигомтоксичний препарат, в 1,40 раза нижче, ніж після проведення курсу традиційного лікування, а ССТ дизуричних явищ – в 1,67 раза нижче, астенії – в 1,95 раза нижче, пальпаторної болісності в проєкції підшлункової залози – в 1,20 раза нижче. Симптом Пастернацького після лікування в основній групі позитивний в 1,50 раза рідше, ніж у групі порівняння (абдомінальний біль та біль у попереку, диспептичний синдром та ін.).

Крім того, покращився перебіг і хронічного панкреатиту, і хронічного пієлонефриту – знизилася частота загострень. Перспективи дослідження полягають у вивченні впливу комбінації антигомтоксичного препарату із

38. Vege S. S., Chari S. T. Chronic Pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 2022. Vol. 386, No 9. P. 869–878.
39. Wayne M., Cooperman A., Kasmin F., Cohen S., Dryska H., Ottaviano L., Katcherian C., Cambronero N., Siegel J. Chronic pancreatitis with synchronous and metachronous malignancy: three unusual cases and a literature review. *J. Surg. Educ.* 2007. Vol. 3. P. 158–161.

сульпіридом на лабораторно-інструментальні прояви поєднаної патології.

EN **The effectiveness of therapy with the inclusion of the antihomotoxic drug Solidago Compositum C and sulphiride (Eglonil) on the clinical manifestations of chronic pancreatitis in combination with chronic pyelonephritis**

N. B. Gubergrits¹, N. V. Byelyayeva¹, S. S. Severin², K. O. Severina², I. A. Kozinskaya²

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

²Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, chronic pyelonephritis, clinical manifestations, antihomotoxic drug Solidago Compositum C, sulphiride

The results of an examination of 108 patients with chronic pancreatitis and chronic pyelonephritis are presented in this article. The authors suggested including the antihomotoxic drug solidago compositum C and sulphiride (eglonil) into the conventional therapy of combined diseases. Regarding the clinical manifestations of both diseases, this combination therapy proved to be more effective. The rate of disappearance or reduction of abdominal pain after treatment with solidago compositum C and sulphiride is 1.27 times higher than after conventional therapy, and the medium pain severity until discharge from the clinic is 1.18 times lower. The stability of therapy results was 96.4% in the main group and 88.5% in the comparison group, which is 1.09 times lower.

After therapy with sulphiride and solidago compositum C, the medium severity of dyspepsia in patients with pathology is 1.17 times lower than after conventional therapy. In the main group, the rate of disappearance and reduction of dyspeptic symptoms was 1.45 times higher than in the comparison group.

The medium severity of low back pain in a combination of chronic pancreatitis and chronic pyelonephritis is 1.40 times lower in patients receiving sulphiride and the antihomotoxic drug at the time of clinic discharge than after a course of traditional therapy. The medium severity of dysuric phenomena is 1.67 times lower, asthenia is 1.95 times lower, and palpation pain in the projection of the pancreas is 1.20 times lower. After treatment, the Pasternatsky sign was positive 1.50 times less frequently in the main group than in the comparison group (abdominal pain and lower back pain, dyspeptic syndrome, etc.). In addition, the course of both chronic pancreatitis and chronic pyelonephritis improved; the frequency of exacerbations decreased.

The prospects of the research are to study the effect of a combination of the antihomotoxic drug and sulphiride on laboratory and instrumental manifestations of pathology.

Панкреатектомія з автотрансплантацією острівців Лангерганса

S. J. Kesseli¹, K. D. Smith², T. B. Gardner³

¹Geisel School of Medicine at Dartmouth, Hanover, New Hampshire, USA

²Department of Surgery, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire, USA

³Section of Gastroenterology and Hepatology, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire, USA

Із книги Gardner T. B., Smith K. D. (eds.). *Pancreatology: a clinical casebook*. Springer, 2017. P. 177–184.

Ключові слова: тотальна панкреатектомія з автотрансплантацією острівців Лангерганса, передопераційна підготовка, ведення після операції, інсулінотерапія, харчування, результати

Опис клінічного випадку

16-річний пацієнт надійшов до клініки для спостереження з приводу CFTR-індукованого панкреатиту (CFTR — cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). В анамнезі численні госпіталізації з приводу нападів панкреатиту, що характеризуються сильними болями в животі, нудотою, блюванням та діареєю. Аналіз його медичної карти показав, що йому нещодавно виконано магнітно-резонансну холангіопанкреатографію, яка виявила pancreas divisum та дифузну атрофію підшлункової залози (ПЗ). В анамнезі немає вживання алкоголю чи куріння, гіпертригліцеридемії чи каменів у жовчному міхурі. Генетична панель була позитивною щодо мутації дельта F508 CFTR, але негативною щодо мутацій серинової протеази 1 (PRSS1 — serine protease 1) або інгібітору серинової протеази Kazal типу 1 (SPINK1 — serine protease inhibitor Kazal type 1). Панкреатит був єдиним проявом муковісцидозу; обстеження на захворювання легень, печінки та безпліддя не виявили особливостей.

Після останньої госпіталізації 2 місяці тому пацієнту було розпочато замісну терапію ферментами ПЗ, але вона не полегшила його симптоми (нудоту, блювання та біль в епігастрії). Якщо раніше у пацієнта були періодичні болі, то протягом останнього місяця вони стали постійними. Біль іррадіює у спину та посилюється під час їди. Лікарські препарати, які приймає пацієнт: ондансетрон 4 мг, дифеноксилат-атропін 2,5–0,025 мг та оксикодон 10 мг, які лише тимчасово полегшують симптоми, через які він більше ніж на 1 рік відстає у середній школі.

При фізикальному обстеженні хлопчик із надмірною масою тіла, без гострого дистресу, артеріальний тиск 156/94 мм рт. ст., пульс 80 ударів за хвилину, індекс маси тіла — 34 кг/м². Живіт злегка здутий, помірно дифузно болісний при глибокій пальпації. Симптомів подразнення очеревини немає. Гепатоспленомегалія чи об'ємні утворення не визначаються. Решта обстежень без особливостей. Загальний

аналіз крові, повний метаболічний профіль та печінкові проби в межах норми.

Наше лікування

1. Гідратація та наркотична аналгезія в міру необхідності для усунення поточного загострення.

2. Міждисциплінарна оцінка доцільності проведення тотальної панкреатектомії з автотрансплантацією острівців Лангерганса.

3. Комп'ютерна томографія черевної порожнини для планування хірургічного втручання.

Діагностика та оцінка клінічної ситуації

У пацієнта прогресуючий хронічний дифузний панкреатит, вторинний щодо мутації CFTR і pancreas divisum. З огляду на відсутність оборотних причин панкреатиту і те, що він не реагує на медикаментозну терапію, йому може допомогти хірургічне втручання. Хоча існує кілька хірургічних варіантів, але тільки тотальна панкреатектомія з автотрансплантацією острівців (TP-IAT — total pancreatectomy with islet autotransplant) може повністю усунути джерело болю без шкоди для ендокринної функції ПЗ.

TP-IAT — це нова процедура, що включає спеціальну обробку видаленої ПЗ та виділення острівцевих клітин пацієнта, які можна реімплантувати до печінки, очеревини або інших гетеротопічних ділянок. Після імплантації частина острівцевих клітин залишається життєздатною та реагує на природні коливання рівня глюкози у пацієнтів. З огляду на найбільшу серію пацієнтів з TP-IAT на сьогодні, зменшення болю спостерігається у 85% пацієнтів, і близько однієї третини пацієнтів досягають повної незалежності від інсуліну після процедури [10]. Цікаво, що дослідження показали найкращі результати в педіатричній популяції, а молодший вік пов'язаний з більшою ймовірністю досягнення післяопераційної незалежності від інсуліну [4].

Лікування

Щоб визначити «придатність» пацієнта для TP-IAT, необхідно визначити кілька критеріїв, щоб забезпечити оптимальний результат. Ми оцінюємо

пацієнта багатопрофільною командою, що включає панкреатолога, панкреатичного хірурга, хірурга-трансплантолога, ендокринолога та соціального працівника. Для схвалення має бути дотримано п'ять критеріїв (табл. 1).

Таблиця 1. Критерії відбору пацієнтів для TP-IAT

Критерій	Приклади
Погана відповідь на максимальну медикаментозну терапію	Замісна терапія ферментами ПЗ, опіатні анагетика, ендоскопічна декомпресія
Збережена функція острівців	Немає цукрового діабету, С-пептид-позитивний цукровий діабет
Виснажливий біль	Тяжкий та уривчастий порівняно із середнім та хронічним
Зниження якості життя	Неможливість відвідувати роботу чи навчання, труднощі у повсякденному житті
Відсутність протипоказань	Активне зловживання наркотиками чи алкоголем, відоме злоякісне новоутворення, серйозні психічні проблеми

Предопераційна підготовка

Під час підготовки до процедури пацієнти повинні зустрітися з групою ендокринологів, щоб встановити вихідну ендокринну функцію ПЗ і отримати інформацію про цукровий діабет, оскільки після операції їм потрібно поступове зниження дози інсуліну в міру відновлення острівцевих клітин. Також слід направити пацієнта на консультацію до трансплантологів для розгляду ризиків процедури, а також для отримання профілактичної вакцинації в очікуванні спленектомії, яка буде зроблена при видаленні ПЗ; вакцинація включає пневмококову вакцину, вакцинацію проти гемофільної палички типу b, менінгококову вакцину та щорічну вакцинацію проти грипу [5].

Операція

Технічні аспекти операції будуть варіювати залежно від попередньої хірургічної історії пацієнта, а також від хірурга, що оперує. У цілому панкреатектомія при TP-IAT унікальна тим, що приплив крові до органу повинен бути збережений протягом усієї дисекції, щоб звести до мінімуму час теплової ішемії [6]. Селезінка видаляється разом з дистальним відділом ПЗ, а головка і гачкоподібний відросток можуть бути видалені єдиним блоком з дванадцятипалою кишкою, антральним відділом шлунка та дистальними відділами жовчної протоки. Після видалення ПЗ поміщають у розчин для статичної консервації та підготовки до виділення острівців (рис. 1). Тоді як деякі центри обладнані для проведення інтраопераційної ізоляції, іншим центрам може знадобитися відправити збережений орган до іншої установи. Потім виділену суспензію острівців вводять у ворітну вену з гепарином. Під час інфузії слід вимірювати портальний тиск, щоб мінімізувати ризик тромбозу, який значно зростає, якщо тиск перевищує 25 мм водного стовпа [11]. Якщо максимальний тиск перешкоджає завершенню інфузії у ворітну вену, надлишкові острівці можуть бути введені в сальник або очеревину; ці ділянки також забезпечують приживлення, але на сьогодні ворітна вена залишається золотим стандартом для інфузії острівців [7]. Нарешті, ми вважаємо за краще встановлювати єюностомічну трубку для ентєрального харчування, оскільки це може знизити частоту повторних госпіталізацій, блювання і використання повного парентерального харчування, хоча і поєднане з ризиком підвищеної захворюваності, пов'язаної з інфікуванням та іншими ускладненнями [2, 9].

Післяопераційне лікування

У післяопераційному періоді пацієнтам потрібен суворий моніторинг та контроль рівня глюкози, оскільки було показано, що гіперглікемія знижує масу трансплантата бета-клітин, на тваринних моделях з пересадженими острівцевими клітинами [8].



Рис. 1. Схема процесу виділення острівцевих клітин.

Рівень глюкози в крові з пальця слід визначати щогодини з цільовим діапазоном 80–130 мг/дл. Майже всім пацієнтам на цьому етапі потрібно краплинне введення інсуліну, зазвичай зі швидкістю від 1,0 до 3,0 ОД/год. Крім того, може знадобитися болюс із ковзною шкалою при кожному харчуванні через зонд для запобігання гіперглікемії. Як тільки рівень глюкози у пацієнта добре контролюватиметься, його можна буде перевести на базально-болюсний режим з підшкірним введенням інсуліну, а частоту взяття аналізу з пальця можна буде скоротити до 4 годин.

Пацієнтам необхідне зондове харчування, доки вони не зможуть переносити пероральну дієту, і при кожному прийомі їжі потрібне додавання ферментів ПЗ. За нашим досвідом, пацієнти часто можуть переходити на прийом рідини протягом декількох днів і на тверду їжу протягом кількох тижнів. Українською важливо, щоб на цьому етапі вони працювали з дієтологом для забезпечення адекватного харчування та навчання. Крім того, слід також розглянути можливість прийому жиророзчинних вітамінів, особливо вітаміну D, оскільки багато пацієнтів мають його дефіцит до ТР-ІАТ.

Що стосується знеболювання, наркотичні препарати мають бути відмінені якнайшвидше. У найближчому післяопераційному періоді доцільно використовувати контрольовану пацієнтом систему знеболювання, дозу ліків можна коригувати за необхідності при переході пацієнта на пероральні препарати. Педіатричних пацієнтів та пацієнтів з нижчою передопераційною потребою в морфії буде легше деескалувати [1, 3], і вони можуть стати повністю незалежними від наркотичних препаратів протягом кількох тижнів після операції.

Результат

Після виписки з лікарні пацієнту потрібно 60 ОД інсуліну гларгіну (лантус) на ніч і 1–15 ОД лізпро

кожні чотири години. Крім того, його наркотична доза була тимчасово підвищена через післяопераційний біль, а доза ферментного препарату ПЗ була підвищена відповідно до його режиму годування через зонд. Через місяць після ТР-ІАТ пацієнт їсть 3 рази на добу з відмінним апетитом, та його тонкокишковий зонд для годування вилучений.

Через 3 місяці після операції пацієнт повністю позбувся болю і не потребує наркотичних препаратів. Єдиним залишковим симптомом є епізодична стеаторея, яка усувається додатковим посиленням замісної ферментної терапії. Вдалося знизити дози антидіабетичного режиму до 20 ОД інсуліну детемір увечері, інсуліну аспарт та метформіну за ковзною шкалою. Він повернувся до школи і відчуває значне поліпшення якості свого життя. Через 6, 12 і 24 місяці і надалі після ТР-ІАТ він спостерігатиметься гастроентерологами та ендокринологами.

Клінічно важливі висновки/«підводне каміння»

- ТР-ІАТ може забезпечити відмінне знеболювання у пацієнтів з рефрактерним панкреатичним болем.
- Близько третини пацієнтів після ТР-ІАТ стають інсулінозалежними.
- Необхідна ретельна передопераційна оцінка для визначення придатності ТР-ІАТ для пацієнтів.
- Виділення острівцевих клітин може бути виконане інтраопераційно в обладнаних приміщеннях або може бути проведене у віддаленому місці.
- Післяопераційне ведення складне та потребує уважного моніторингу рівня глюкози, знеболювання та коригування дієти.

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

Література:

1. Ahmad S. A., Lowy A. M., Wray C. J., D'Alessio D., Choe K. A., James L. E., Gelrud A., Matthews J. B., Rilo H. L. Factors associated with insulin and narcotic independence after islet autotransplantation in patients with severe chronic pancreatitis. *J. Am. Coll. Surg.* 2005. Vol. 201, No 5. P. 680–687.
2. Baradi H., Walsh R. M., Henderson J. M., Vogt D., Popovich M. Postoperative jejunal feeding and outcome of pancreaticoduodenectomy. *J. Gastrointest. Surg.* 2004. Vol. 8, No 4. P. 428–433.
3. Bellin M. D., Carlson A. M., Kobayashi T., Gruessner A. C., Hering B. J., Moran A., Sutherland D. E. Outcome after pancreatectomy and islet autotransplantation in a pediatric population. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008. Vol. 47, No 1. P. 37–44.
4. Chinnakotla S., Bellin M. D., Schwarzenberg S. J., Radosевич D. M., Cook M., Dunn T. B., Beilman G. J., Freeman M. L., Balamurugan A. N., Wilhelm J., Bland B. Total pancreatectomy and islet auto-transplantation in children for chronic pancreatitis. indication, surgical techniques, post operative management and long-term outcomes. *Ann. Surg.* 2014. Vol. 260, No 1. P. 56.
5. Davies J. M., Lewis M. P., Wimperis J., Rafi I., Ladhani S., Bolton-Maggs P. H. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: Prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a Working Party of the Haemato-Oncology Task Force. *Br. J. Haematol.* 2011. Vol. 155, No 3. P. 308–317.
6. Kesseli S. J., Smith K. A., Gardner T. B. Total pancreatectomy with islet autologous transplantation: the cure for chronic pancreatitis? *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2015. Vol. 6, No 1. P. e73.
7. Merani S., Toso C., Emamaullee J., Shapiro A. M. Optimal implantation site for pancreatic islet transplantation. *Br. J. Surg.* 2008. Vol. 95, No 12. P. 1449–1461.

8. Merino J. F., Nacher V., Raurell M., Biarnés M., Soler J., Montanya E. Optimal insulin treatment in syngeneic islet transplantation. *Cell Transplant.* 1999. Vol. 9, No 1. P. 11–18.
9. Padussis J. C., Zani S., Blazer D. G., Tyler D. S., Pappas T. N., Scarborough J. E. Feeding jejunostomy during Whipple is associated with increased morbidity. *J. Surg. Res.* 2014. Vol. 187, No 2. P. 361–366.
10. Sutherland D. E., Radosevich D. M., Bellin M. D., Hering B. J., Beilman G. J., Dunn T. B., Chinnakotla S.,

- Vickers S. M., Bland B., Balamurugan A. N., Freeman M. L. Total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis. *J. Am. Coll. Surg.* 2012. Vol. 214, No 4. P. 409–424.
11. Wilhelm J. J., Bellin M. D., Dunn T. B., Balamurugan A. N., Pruett T. L., Radosevich D. M., Chinnakotla S., Schwarzenberg S. J., Freeman M. L., Hering B. J., Sutherland D. E. Proposed thresholds for pancreatic tissue volume for safe intraportal islet autotransplantation after total pancreatectomy. *Am. J. Transplant.* 2013. Vol. 13, No 12. P. 3183–3191.

УДК 616.37-089.87 + 616.379-008.64-089.843
doi: 10.33149/vkp.2024.01.09

UA Панкреатектомія з аутотрансплантацією острівців Лангерганса

S. J. Kesseli¹, K. D. Smith², T. B. Gardner³

¹Geisel School of Medicine at Dartmouth, Hanover, New Hampshire, USA

²Department of Surgery, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire, USA

³Section of Gastroenterology and Hepatology, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire, USA

З книги Gardner T. B., Smith K. D. (eds.). *Pancreatology: a clinical casebook*. Springer, 2017. P. 177–184.

Ключові слова: тотальна панкреатектомія з аутотрансплантацією острівців Лангерганса, передопераційна підготовка, ведення після операції, інсулінотерапія, харчування, результати

У статті описано клінічне спостереження 16-річного пацієнта, який надійшов до клініки для спостереження щодо CFTR-індукованого панкреатиту. В анамнезі численні госпіталізації з приводу нападів панкреатиту, які характеризуються сильними болями у животі, нудотою, блюванням та діареєю. Аналіз його медичної карти показав, що йому нещодавно виконано магнітно-резонансну холангіопанкреатографію, яка виявила pancreas divisum та дифузну атрофію підшлункової залози (ПЗ). В анамнезі немає вживання алкоголю чи куріння, гіпертригліцеридемії чи каменів у жовчному міхурі. Генетична панель була позитивною щодо мутації дельта F508 CFTR, але негативною щодо мутацій PRSS1 або SPINK1. Панкреатит був єдиним проявом муковісцидозу; обстеження на захворювання легень, печінки та безпліддя не виявили особливостей. Після останньої госпіталізації 2 місяці тому пацієнту було розпочато замісну терапію ферментами ПЗ, але вона не полегшила його симптоми (нудоту, блювання та біль в епігастрії).

У пацієнта прогресуючий хронічний дифузний панкреатит, вторинний відносно мутації CFTR і pancreas divisum. З огляду на відсутність зворотних причин панкреатиту і те, що він не реагує на медикаментозну терапію, йому було вирішено провести хірургічне втручання. Хоча існує кілька хірургічних варіантів, але тільки тотальна панкреатектомія з аутотрансплантацією острівців (TP-IAT) може повністю усунути джерело болю без шкоди для ендокринної функції ПЗ.

TP-IAT — це нова процедура, що включає спеціальну обробку видаленої ПЗ та виділення острівцевих клітин пацієнта, які можна реімплантувати до печінки, очеревини або інших гетеротопічних ділянок. Після імплантації частина острівцевих клітин залишається життєздатною та реагує на природні коливання рівня глюкози у пацієнтів. Беручи до уваги найбільшу серію пацієнтів з TP-IAT на сьогодні, зменшення болю спостерігається у 85% пацієнтів, і близько однієї третини пацієнтів досягають повної незалежності від інсуліну після процедури.

Через 3 місяці після операції пацієнт повністю позбувся болю і не потребує наркотичних препаратів.

EN Pancreatectomy with islet autotransplant

S. J. Kesseli¹, K. D. Smith², T. B. Gardner³

¹Geisel School of Medicine at Dartmouth, Hanover, New Hampshire, USA

²Department of Surgery, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire, USA

³Section of Gastroenterology and Hepatology, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire, USA

From the book by Gardner T. B., Smith K. D. (eds.). *Pancreatology: a clinical casebook*. Springer, 2017. P. 177–184.

Key words: total pancreatectomy with islet autotransplant, preoperative assessment, postoperative care, insulin therapy, nutrition, outcomes

The article presents a case study of a 16-year-old male who turned to the clinic for follow-up of CFTR-induced pancreatitis. His past medical history is notable for multiple hospital admissions for bouts of pancreatitis characterized by severe abdominal pain, nausea, vomiting, and diarrhea. Review of his medical record demonstrates he recently underwent MRCP that revealed pancreas divisum and diffuse pancreatic atrophy. He has no history of alcohol or tobacco use, hypertriglyceridemia, or gallstones. A genetic panel was positive for the delta F508 CFTR mutation, but negative for PRSS1 or SPINK1 mutations. Currently, pancreatitis is the only manifestation of his cystic fibrosis; workup for pulmonary disease, liver disease, and infertility were unremarkable. Following his last admission 2 months ago, he was started on pancreatic enzyme replacement therapy, but today reports it has not alleviated his symptoms of nausea, vomiting, and epigastric pain.

This patient demonstrates progressive, diffuse chronic pancreatitis secondary to CFTR mutation and pancreas divisum. Given that there are no reversible causes to his pancreatitis and that he is not responding to medical therapy, he may benefit from surgical intervention. While several surgical options exist, only a total pancreatectomy with islet autotransplant (TP-IAT) can fully eliminate the source of his pain without compromising pancreatic endocrine function. TP-IAT is a novel procedure that involves digestion of the explanted pancreas and isolation of the patient's is-

let cells, which can be reimplanted into the liver, peritoneum, or other heterotopic sites. Upon implantation, a fraction of the islet cells remains viable and responsive to patients' natural glucose excursions. Based on the largest series of TP-IAT patients to date, pain improvement is seen in 85% of patients, and about one-third of patients achieve complete insulin independence following the procedure.

Three months following his operation, the patient is completely pain-free and requires no narcotics.

Про зв'язок між захворюваннями печінки та панкреатичної залози

М. М. Губергіц

Київський медичний інститут

Статтю опубліковано в журналі *Клінічна медицина*. 1934. № 8. С. 1127–1133.

У зв'язку з розвитком функціональної діагностики захворювань панкреатичної залози ці захворювання стали діагностуватися у дедалі більшій кількості. При уважному вивченні відповідних симптомокомплексів виявляється, що захворювання панкреатичної залози супроводжують захворювання різних органів зовсім не так рідко. Але все ж таки серед органів, захворювання яких особливо часто супроводжуються захворюваннями панкреатичної залози, перше місце належить печінці.

Та це й зрозуміло. Адже фізіологічно ці два органи тісно пов'язані один з одним. Навіть при тих не зовсім повних знаннях функції печінки та підшлункової залози, які ми маємо натепер, можна сказати, що ці два органи є багато в чому і в багатьох напрямках одним функціональним цілим. Для прикладу можна вказати хоча б те, що в процесах вуглеводного обміну функції інсулярного апарату і печінки переплетені настільки, що диференціювати, що припадає на частку панкреатичної залози і що на частку печінки, у багатьох випадках надзвичайно важко.

Якщо вказати, що без жовчі ліполітична функція ферментів панкреатичної залози є неповною, якщо додати до цього, що процеси розкладання білків є результатом дії підшлункової залози і надалі печінки, то стане цілком очевидним, що всі три головні об'єкти обміну — вуглеводний, жировий та білковий — значною, якщо не превалюючою, мірою залежать від спільної дії панкреатичної залози та печінки.

До цього слід додати, що навіть анатомічно ці два органи значною мірою пов'язані один з одним. Не кажучи вже про те, що вивідні протоки обох залоз переплетені одна з одною, кровопостачання та лімфопостачання обох органів надзвичайно тісно пов'язані між собою.

Цілком природно було очікувати, що захворювання цих двох органів також відбуватимуться у дуже великій кількості випадків разом одне з одним. Якщо підтверджені цього ми порівняно нещодавно ще не знаходимо, це пов'язано з тим, що ми недостатньо опанували прижиттєву діагностику захворювань панкреатичної залози. Наразі успіхи функціональної діагностики цього органу дають можливість встановити, що в переважній більшості захворювань печінки у процесі хвороби тією чи іншою мірою бере участь і панкреатична залоза.

Для доказу я дозволю собі навести низку прикладів.

Старий, 64 роки, захворів на раптові різкі болі у верхній частині живота, що локалізуються головним чином у правому підребер'ї і іррадіюють у лівий фланк, з блюванням і повним припиненням відходження газів. При об'єктивному дослідженні у нього було виявлено незначне підвищення температури — до 37,3–37,4 °, запалі очі, легка іктеричність, децю загострений ніс, ціанотичне забарвлення обличчя, сухий язик, пульс малого наповнення — 112 за хвилину; з боку серця та легень жодних особливих відхилень від норми не було. При дослідженні живота було визначено його здуття, головним чином у верхній частині та навколорупковій ділянці, при пальпації — жорстокий біль за відсутності напруження м'язів. Газу не відходять. У минулому цей хворий страждав на повторні напади жовчнокам'яної хвороби, що один раз супроводжувалося жовтяницею і підвищенням температури.

Після зробленої високої клізми газу відійшли, проте стан хворого не поліпшився. Наявність в анамнезі нападів жовчнокам'яної хвороби та іррадіація болю вліво, відсутність м'язового напруження змусили припустити можливість захворювання панкреатичної залози. Дослідження сечі за Вольгемуттом на наявність діастази виявило концентрацію в кількості 512 одиниць. До вечора того ж дня було зроблено лапаротомію, яка виявила наявність жовтих жирних плям на великому сальнику і при розрізі — вогнище кров'янистого розм'якшення в тілі підшлункової залози. Незважаючи на дренаж, за 12 годин хворий помер. Секція зроблена не була.

У цьому випадку були явища гострого жирового некрозу як наслідок апоплексії підшлункової залози.

Яка же власне етіологія цього ураження, яке ми спостерігали?

Етіологія цього ураження видається нам різноманітною. Однією з найчастіше повторюваних причин виникнення гострого жирового некрозу є або закупорка вивідної протоки панкреатичної залози каменем з подальшим проникненням дуоденального соку в закупорений простір, або потрапляння жовчі, особливо на висоті травлення, у вірсунгову протоку і активація ферментів панкреатичної залози. Ось чому ці гострі жирові некрози досить часто спостерігаються у людей, які раніше страждали на жовчнокам'яну хворобу або на гострий хронічний холецистит і холангіт,

оскільки причиною активації ферментів може бути проникнення не тільки стерильної жовчі, але і, що особливо важливо, бактерій, що зазвичай буває при утрудненнях у відтоку жовчі, а також соку підшлункової залози через фатерів сосок.

Описаний нами випадок ми маємо трактувати так. Хворий давно страждав від нападів жовчнокам'яної хвороби: під впливом невідомих нам причин камінік ущемився нижче за входження вірсунгової протоки і викликав затікання жовчі в неї. Це, зі свого боку, викликало активацію панкреатичного соку з усіма наслідками, що з цього випливають.

Розмір цієї статті не дозволяє мені докладніше зупинитись на механізмі цього проникнення. Однак нині цей механізм для гострих панкреатитів та гострого жирового некрозу не викликає жодних сумнівів. І при захворюваннях печінки, жовчного міхура та проток одних із найстрашніших ускладнень є гострий жировий некроз як результат ураження панкреатичної залози.

Однак не тільки такі гострі захворювання, не тільки гострий жировий некроз (це майже завжди або принаймні у більшості випадків смертельне захворювання) є ускладненнями захворювань печінки. Ми зрідка спостерігаємо і хронічний перебіг жирового некрозу як наслідок ускладнення печінкового процесу захворюванням панкреатичної залози. Щодо цього надзвичайно повчальний випадок, який я спостерігав кілька років тому.

Жінка, 54 роки, надійшла до мене зі скаргами на болі у ділянці серця, які їй вже кілька років турбують, і на болі — останнім часом — у правій половині живота. Ці болі були пов'язані з прийомом їжі, не були точно локалізовані у часі і виникали періодично, іноді одночасно з болями у ділянці серця, іноді — незалежно від цього.

При об'єктивному дослідженні хвора середнього росту, середнього харчування, зі значною блідістю обличчя та шкірних покривів, з напруженим ритмічним пульсом. Серце виявилось розширеним ліворуч і праворуч, тони серця — глухуваті, акцент на аорті з дещо металевим відтінком. На рентгені аорта розширена, склерозована. З боку легень змін не було. При дослідженні живота було виявлено, що печінка виступає на два пальці дещо щільним закругленим краєм, малочутлива. З боку інших органів особливих змін не визначалося.

Реакція Вассермана негативна. У сечі, крім слідів білка, нічого патологічного не було. Кров'яний тиск 148/110.

Хворій було призначено йодисте лікування з невеликими дозами нітрогліцерину та діуретину. Через пів року я знову оглянув цю хвору. Скарги залишилися тими самими, але до них приєдналося підвищення температури, яке відбувалося спочатку закономірно: через день температура підвищувалася до 39-39,5° і через 8-10 годин падала до норми, з потом, а іноді і без нього. До всіх ознак, що спостерігалися раніше, приєдналося ще невелике збільшення печінки, яка вже виступала на 4-5,5 см, крім того, почала промацуватися селезінка — щільна, малочутлива. Дослідження крові не виявило малярійних плазмодіїв. Формула крові без особливих змін, крім явища вторинної анемії та невеликого моноцитозу.

Підвищення температури з такою закономірністю тривали протягом трьох тижнів і під впливом терапії

хініном зникли, щоб через три місяці знову з'явитися, але вже зовсім не закономірно: раз на два-три тижні у хворой підвищувалася температура, трималася один день і падала до норми. Ці підвищення температури різко послаблювали хвору, причому вони завжди супроводжувалися ще дужчим збільшенням печінки та селезінки, яка поступово виступила на чотири пальці нижче від реберної дуги. Одночасно з цим з'явилися болі в ділянці печінки, які іррадіювали, що було надзвичайно характерно, не тільки в праву половину спини, але й у лівий фланк, і в ділянку серця, не залишали хвору і не поступалися ні йодній, ні хінній, ні діетичній терапії.

З такими періодичними підвищеннями температури і болями, з дуже збільшеною печінкою, що під кінець доходила вже до пупка, за відсутності збільшення кількості білірубіну в крові і повторною негативною реакцією Вассермана хвора провела півтора роки. Якось при ходьбі вона раптово відчула різкий біль у нозі і не могла далі йти. Коли хвора була доставлена до лікарні, у неї виявився перелом шийки стегна, причому на рентгені стегно виявилось надзвичайно витонченим. Після перелому стегна підвищена температура стала постійною, і через 2½ тижня гіпостатична пневмонія, що приєдналася, призвела до смерті хворой.

Патологоанатомічна секція (акад. Мельников-Розведенков) виявила у неї циротичні зміни в печінці, хронічний холецистит, званілі жирові некрози в ділянці підшлункової залози і сальника, тобто явища хронічного жирового некрозу панкреатичної залози, що став супутнім циротичним змінам печінки захворюванням.

Механізм та патогенез цього досить рідкісного захворювання не цілком зрозумілі. Лише можна стверджувати з певною часткою ймовірності, що захворювання — і це впливає з усієї клінічної картини, яку мені вдалося спостерігати протягом кількох років, — почалося з боку печінки і лише згодом до нього приєдналося захворювання панкреатичної залози. Можливо, звичайно, й інше тлумачення, що та сама причина, яка призвела до хронічного захворювання печінки, одночасно викликала ураження також і панкреатичної залози, і селезінки. Це останнє пояснення цілком припустиме ще й тому, що ми знаємо, що всі ці три органи забезпечуються однією і тією ж ворітною веною.

Це припущення тим більше ймовірно, що, вивчаючи функції панкреатичної залози при різних гепатолієнальних синдромах і при ураженнях ворітної вени, ми часто виявляли участь у так званому гепатолієнальному синдромі і панкреатичної залози.

Роботи в нашій клініці Берлянда, присвячені опису хвороби Фругоні, і Вайнштейна, який описав випадок гепатолієнально-панкреатичного синдрому, переконали нас у тому, що при хронічних захворюваннях печінки та селезінки, які зазвичай описуються під загальною назвою гепатолієнальних синдромів, дуже часто бере участь і панкреатична залоза. Один із таких випадків, описаний Вайнштейном, представляється щодо цього особливо цікавим.

Хворий Б., 37 років, був доставлений каретою швидкої допомоги до клініки у несвідомому стані. За словами сусіда, хворий напередодні відчував себе погано, у нього з'явилися пронос, головний біль, а вночі — кровотеча з горла та несвідомий стан. З анамнезу з'ясувалося, що

такий невідомий стан у нього був за вісім років до надходження у клініку після падіння. Кровотечі з носа в нього й раніше часто повторювалися. Зі скарг слід визначити болі в ділянці серця, тяжкість у животі та печію. Кілька років тому у нього з'явилася жовтяниця, з приводу якої йому було зроблено операцію з видаленням жовчного міхура, причому під час операції було виявлено водянку жовчного міхура. З того часу суб'єктивність не зникала і залишилася схильність до проносів. Венеричних хвороб ніколи не було.

При об'єктивному дослідженні було виявлено легку суб'єктивність, ксантоматоз повік, з боку легень — норма, межі трюхи зміщені вправо і вліво, на верхівці визначається систолічний шум, глухий перший тон, акцент другого тону на аорті. При дослідженні живота — печінка виступає на 4½ пальця нижче реберної дуги, злегка болюча і бугриста, селезінка виступає на 2½ пальця нижче за реберну дугу, тверда, злегка болюча, температура нормальна. Через кілька годин після надходження до клініки хворий прийшов до тями. Аналіз крові виявив гіпохромну анемію, нормальну кількість тромбоцитів (200 000); патологічних форм у крові не виявлено. Аналіз сечі — без відхилень від норми; при аналізі калу крові не виявлено, при мікроскопічному дослідженні в кожному полі зору виявлено значну кількість рослинних клітин, м'язові волокна, що не втратили посмугованості, і велику кількість крохмальних зерен. Кількість білірубіну в крові (за Адлером) — 0,9 мг%, холестерину (за Адлером) — 270 мг%. Реакція Вассермана в крові — негативна. Шлунковий сік — у нормі. При дослідженнях дуоденального соку всі ферменти — діастаза, трипсин і ліпаза — були відсутні. При дослідженні крові на хінін та атоксилрезистентну ліпазу виявлено повну відсутність її в крові. Діастаза в сечі — 32. При дослідженні жовчі виявлено оксалати та окремі лейкоцити. Рефлекс після введення олії не спостерігався. Функціональна проба з галактозою виявила зниження функціональної дієздатності печінки. Дослідження спинномозкової рідини не виявило якихось відхилень від норми. Основний обмін (за Крогом) трюхи підвищений.

На підставі вищевикладеного ми припустили, що в цьому випадку наявний хронічний процес, який захопив печінку, жовчні шляхи, селезінку та панкреатичну залозу. На підставі гіперхолестеринемії, ксантоматозу та раннього артеріосклерозу можна було припустити, що процесом охоплені також надниркові залози. Підвищення основного обміну змушувало припустити участь у цьому процесі щитоподібної залози. Іншими словами, ми в цьому випадку мали справу з комбінованим захворюванням, яке виявлялося у вигляді цирозу печінки, селезінки та панкреатичної залози і склерозу кровоносних судин.

Через півтора місяці перебування у клініці хворий захворів на бешиху обличчя, від якої на третій день загинув.

Патологоанатомічне дослідження (проф. Квятковський) виявило склероз аорти, хронічний фіброзний інтерстиціальний гепатит, фіброз селезінки, спленомегалію, хронічний фіброзний інтерстиціальний панкреатит.

Який патогенез цього захворювання?

Очевидно, первинним стало захворювання печінки, яке вже надалі поширилося на селезінку і

підшлункову залозу. А можливо, всі органи були вражені одночасно під впливом загальної причини.

Ми повинні зазначити, що ураження панкреатичної залози при цирозах печінки спостерігав уже Погенполь. Ресле та Донато також вказують на ураження рапсгеас при циротичних процесах печінки. Ці автори вважають, що цироз печінки є лише частковим наслідком шкідливого впливу того чи іншого чинника, який може спричинити одночасне ураження паренхіми різних органів, зокрема і панкреатичної залози.

Зацікавившись цим питанням, ми надалі почали вивчати рішуче всі цирози печінки, які спостерігалися у нас у клініці, з погляду на участь у цьому захворюванні і панкреатичної залози. Роботи Міхельсона та Франкфурта показали, що у значному відсотку випадків при гіпертрофічних цирозах Гано, при жовчних цирозах Шарко та дещо рідше при атрофічних цирозах типу Лаеннека спостерігалася також участь панкреатичної залози у процесі хвороби.

Я не можу пояснити, який точний механізм залучення до страждання панкреатичної залози, але факт, зазначений уже Погенполем, Ресле та Донато, цілком підтверджується нашими спостереженнями. Те, що ми визначали в подібних випадках з боку панкреатичної залози, можна трактувати як склероз та атрофію цього органу.

Зазвичай це є результатом хронічного панкреатиту, а це, зі свого боку, у переважній більшості випадків є вторинним супутнім явищем первинних уражень жовчних шляхів, рідше — гастродуоденальних захворювань (Гулеке, Хейберк).

Потрібно сказати, що хронічне запалення панкреатичної залози діагностується надзвичайно важко, особливо на ранніх стадіях цього захворювання. Ось чому тільки останнім часом ми стали встановлювати участь панкреатичної залози в запальному процесі, що захоплює печінку і жовчні шляхи. Справа в тому, що в легких випадках хронічного панкреатиту можуть бути відсутні порушення зовнішньосекреторного та внутрішньосекреторного порядку, яких, до речі, може іноді й не бути при досить поширених порушеннях панкреатичної залози. Тим часом поєднання хронічних захворювань жовчного міхура з хронічним ураженням панкреатичної залози, за Кером, спостерігається у 31% випадків, за даними братів Мейо (на 2200 операцій на жовчних шляхах) — у 6,1% випадків, за даними Керте — у 2,3% випадків. Усі ці показники, особливо наведені братами Мейо та Керте, слід вважати значною мірою применшеними, оскільки вони надані авторами ще в ті часи, коли функціональна діагностика панкреатичної залози була недостатньо досконалою.

Наші дослідження останніх років показали, що не тільки при холециститах та холангітах у переважній більшості випадків спостерігалися хронічні ураження панкреатичної залози, але навіть при тих захворюваннях, які прийнято називати простими жовтяницями, тобто при гострих гепатитах, більш ніж у 60% випадків визначалося зниження функціональної дієздатності панкреатичної залози, що свідчить про участь цього органу у вказаному стражданні.

Та й діагностика хронічного панкреатиту, наскільки з цим згодні і Пермантьє, Шаброль, Марсель

Лаббе, Шире, дю Жарден, Вальтер, Даньо та ін., — і з чим цілком згодні і ми на підставі нашого клінічного досвіду, часто не зовсім легка. Здебільшого ці хворі скаржаться на шлунково-кишкові порушення — проноси, блювання, жирні випорожнення, метеоризм; у цих хворих часто спостерігаються хворобливі кризи, які пояснюються як печінкові кольки, але відрізняються від них специфічною іррадіацією в лівий бік, на що вперше звернув увагу Катч.

Цей біль при об'єктивному дослідженні часто найсильніший не у правому підребер'ї, а, навпаки, у лівому, неподалік від пупка (Терье, дю Жарден, Катч). Нерідко він іррадіює в ліву лопатку (Мейо-Робсон) або в міжлопатковий простір. При цьому ми часто визначаємо як надзвичайно важливий симптом значне схуднення, що настає раптово. Так, в одному з наших випадків хвора протягом місяця втратила близько 12 кг ваги, а Мейо-Робсон вказує навіть на схуднення протягом дуже короткого часу на 20 кг.

Нерідко спостерігається тріада псевдодіабетичних симптомів: різкий голод, схуднення та підвищена спрага за відсутності гіперглікемії та глікозурії, на що звернув увагу Левін. Нерідко спостерігається жовтяниця, що не зникає, безперервно прогресує, що виявляє тенденцію до великої інтенсивності, причому тоді вона супроводжується схильністю до кровотеч. Іноді можна промацати ущільнену підшлункову залозу (Рідель), проте це буває досить рідко.

Але найголовнішим підтверджуючим симптомом є порушення функціональної дієздатності панкреатичної залози: це проявляється або у збільшенні в крові концентрації атоксилрезистентної ліпази та діастази, або, навпаки, у повній їх відсутності, як в описаних нами вище випадках. Іноді спостерігаються зміни з боку ферментів дуоденального соку — за методиками, запропонованими нашою клінікою (приспосовність — Губергріц, Гольдштейн, Міхельсон; динамічні проби — Гольдштейн, Міхельсон, Франкфурт, Коген; жирове навантаження — Губергріц, Міхельсон, Лірцман та ін.), або зміни внутрішньосекреторних функцій панкреатичної залози, що визначаються подвійним навантаженням глюкозою за Штаубом — Трауготтом (Міхельсон та ін.).

Як би там що, ми не можемо не погодитися з уже згаданими Пермантьє та Шабролем, що хронічні панкреатити без жовчнокам'яної хвороби та уражень печінки бувають рідко, особливо якщо вони супроводжуються жовтяницею.

Французькі автори (Кеню та Дюваль, Можере) ускладнення захворювань жовчних шляхів

хронічним панкреатитом пояснюють поширенням запального процесу лімфатичними шляхами.

Однак не можна не погодитися з Кліппелен, Лансеро, Гопейзалером, Тільдером, Мільдером, Лефасом та ін., які стверджують, що хронічний інфекційний процес може поширюватися з печінки на підшлункову залозу через кров або одночасно вразити обидва органи.

Одночасне ураження обох органів інфекційним чинником, привнесеним за ходом ворітної вени, видається нам найбільш імовірним, тому що дослідження, проведені в нашій клініці Нюрнбергом, Гінзбургом і Луканцевером, показали, що при висипному тифі в страждання залучаються і панкреатична залоза, і печінка одночасно, а це ми не можемо пояснити інакше, як тим, що токсичний чинник із кров'ю потрапив одночасно в обидва ці органи. На користь цієї думки говорить встановлене у нас Міхельсоном та Соколовою одночасне ураження підшлункової залози та печінки при пелагрі.

Я хотів би ще згадати про діабет, який, як відомо, викликає значні функціональні та патологоанатомічні зміни у печінці. При цьому захворюванні, яке вважалось раніше ураженням переважно лангергансовських острівців, при якому зовнішня секреція здавалася абсолютно незмінною, згідно з дослідженнями в нашій клініці Міхельсона і Вайнштейна, і зовнішня секреція панкреатичної залози у великому відсотку випадків, особливо у діабетиків похилого віку, є значною мірою порушеною. Таким чином, і при діабеті, крім усіх тих порушень функцій, що спостерігаються з боку панкреатичної залози та печінки, ми на підставі наших клінічних досліджень, підтверджених патологоанатомічною секцією, у значному відсотку випадків визначали одночасно глибокі зміни печінки та всієї паренхіми панкреатичної залози.

Наприкінці я хотів би вказати, що успіхи функціональної діагностики і взагалі діагностики захворювань панкреатичної залози і уважне вивчення паралелізму процесів у печінці та панкреатичній залозі дозволяють нам на сьогодні виставити тезу, що при дуже великій кількості найрізноманітніших захворювань печінки наявне як супутнє і таке, що бере участь, і захворювання підшлункової залози і що фізіологічний синергізм цих двох органів, їх анатомічне сусідство та спорідненість знаходять своє відображення і за патологічних умов.

Це твердження стало можливим лише завдяки значним успіхам функціональної діагностики панкреатичної залози.

УДК 616.36:616.37]-06

doi: 10.33149/vkr.2024.01.10

UA Про зв'язок між захворюваннями печінки та панкреатичної залози

М. М. Губергріц

Київський медичний інститут

Статтю опубліковано в журналі *Клінічна медицина*. 1934. № 8. С. 1127–1133.

EN On the relationship between liver and pancreatic diseases

M. M. Gubergits

Kyiv Medical Institute

The article was published in *Clinical Medicine*. 1934. Vol. 8. P. 1127–1133.

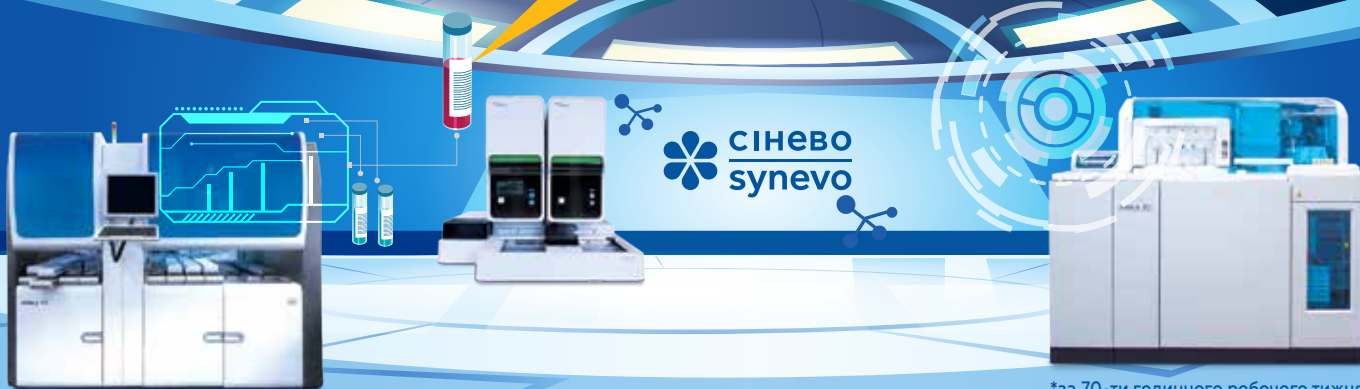
краще світове обладнання та міжнародний контроль якості досліджень сприяють отриманню точних результатів¹



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

¹подробіці на сайті synevo.ua
²станом 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 

Тиреоїдний
Пероксидаза щитоподібної залози
Тиреоглобулін (ТГГ)
Тиреоглобулін, антитіла (АТТГ)
Тиреотропний гормон (ТТГ)
Тироксин вільний (Т4 віль.)
Тироксин загальний (Т4 заг.)
Трийодтиронин вільний (Т3 віль.)
Трийодтиронин загальний (Т3 заг.)
Пакет № 1, "Тиреоїдний з АМС"
Пакет № 2, "Тиреоїдний" (3 параметри)
Пакет № 3, "Скринінг на аутоімунні захворювання"



 **сінево**
 synevo

дані 2020 року

1 000 досліджень у прайсі
1 916 000 тестів виконується щомісяця

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