

ВІСНИК

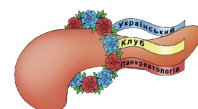
№2 (63)
ТРАВЕНЬ 2024

КЛУБУ ПАНКРЕАТОЛОГІВ

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



УКРАЇНСЬКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГІВ



UKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

ОСТЕОПАТІЯ
ПРИ ХРОНІЧНОМУ
ПАНКРЕАТИТІ
I. Ozola-Zālīte

OSTEOPATHY
IN CHRONIC PANCREATITIS
I. Ozola-Zālīte

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ
ПРОЯВІВ ХРОНІЧНОГО
ПАНКРЕАТИТУ З ПЕРЕБІГОМ
НА ТЛІ АБДОМІНАЛЬНОГО
ІШЕМІЧНОГО СИНДРОМУ
Н. В. Бєляєва

FEATURES OF CLINICAL
MANIFESTATIONS OF CHRONIC
PANCREATITIS ASSOCIATED
WITH ABDOMINAL
ISCHEMIC SYNDROME
N. V. Byelyayeva

ДОСВІД ВИКОНАННЯ І ДЕТАЛІЗАЦІЯ
ПОКАЗАНЬ ДО ОРГАНО- І ФУНКЦІОНАЛЬНО-
ЗБЕРІГАЮЧОГО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ
ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ НА ОСНОВІ
РОЗРОБЛЕНОЇ КЛАСИФІКАЦІЇ
В. М. Клименко, А. В. Клименко

EXPERIENCE IN PERFORMING
AND DETAILING THE INDICATIONS
FOR ORGAN- AND FUNCTION-PRESERVING
SURGERY FOR CHRONIC PANCREATITIS
BASED ON THE DEVELOPED CLASSIFICATION
V. M. Klimenko, A. V. Klimenko



IAP
INTERNATIONAL
ASSOCIATION
OF PANCREATOLOGY

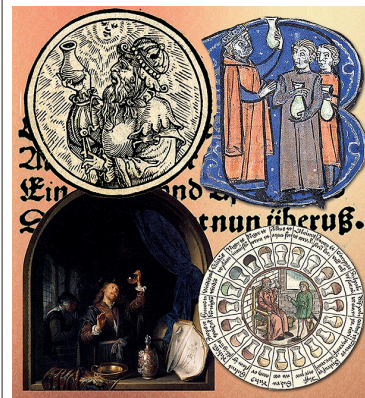
ВІСНИК

КЛУБУ ПАНКРЕАТОЛОГІВ

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ • HERALD OF PANCREATIC CLUB

УКРАЇНСЬКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГІВUKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

НА ОБКЛАДИНЦІ



Вивчення сечі для діагностики цукрового діабету та інших хвороб. Ще Galen, який відіграв важливу роль у середньовічній медицині, вивчав сечу для діагностики захворювань. Він мав рацію, що деякі патологічні стани можуть легко диференціюватися завдяки макроскопічному дослідженню сечі. Уриноскопія використовувалася для полегшення діагностики захворювань: лікарі вивчали колір, консистенцію, запах, інколи ж навіть смак для встановлення діагнозу (солодка на смак сеча вважалася доказом цукрового діабету). У пацієнтів із захворюванням печінки мав місце темний колір сечі, а у пацієнтів з патологією нирок відзначали пінисту сечу червоного кольору. Ці спостереження бралися до уваги в медичній практиці (внизу праворуч), а образ лікаря, який вивчає сечу, був поширеним образом у мистецтві в епоху Середньовіччя (вгорі праворуч, ліворуч). Таким чином, лікарські навички дослідження сечі були представлені численними митцями того часу; прикладом може бути картина знаменитого голландського художника Gerard Dou (1613–1673) з Leiden (внизу ліва). Dou навчався разом із Rembrandt (1606–1669) у період 1628–1631 рр. і багато в чому перейняв його стиль. Хоча спочатку він був портретистом, проте надалі звернувся до медичного жанру і зробив величезний внесок у лейденську школу мистецтва. Це понад двісті написаних ним картин, одна з них — «Хвора на водянку» (зберігається в Луврі) є одним із найвідоміших його творів.

**Одобрено Вченою Радою
Донецького національного медичного університету МОЗ України,
Протокол №5 від 20.12.2023 р.**

ЗАСНОВНИКИ:

Громадська організація «Український
Клуб Панкреатологів»

Донецький національний медичний
університет МОЗ України

Свідоцтво

про державну реєстрацію

КВ №15708 – 4180Р

від 08.10.2009

ISSN 2077 – 5067

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

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

ВИДАВЕЦЬ:

ТОВ «РедБіз Лабораторія

Медичного Бізнесу»

Керівник проекту: Труш О. М.

Періодичність: 4 рази на рік

Тираж 2000 прим.

Підписано до друку: 30.04.2024 р.

№ замовлення: 3004/2024

Ціна договірна

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ, ВИДАВЦЯ:

вул. Сім'ї Степенків, 1, оф. 1

03148, м Київ, Україна.

тел / факс +38 044 383 68 45

e-mail: redbiz.ltd@gmail.com

ВІДДІЛ МАРКЕТИНГУ ТА РЕКЛАМИ:

моб. 050 500 67 03

e-mail: redmed.dm@gmail.com

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР CHIEF EDITOR

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

ЗАСТУПНИКИ ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

(Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького)

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

(Національний інститут хірургії і трансплантології

ім. О. О. Шалімова НАМН України)

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР EXECUTIVE SECRETARY

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

(багатопрофільна лікарня «Вітацентр»)

ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ РАДИ EDITORIAL COUNCIL MEMBERS

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

(Тернопільський державний медичний університет

ім. І. Я. Горбачевського)

Професор А. В. Тепікін, Ліверпуль, Великобританія

(Університет Ліверпуля)

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

(Національний інститут раку МОЗ України)

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

(Буковинський державний медичний університет)

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

(Державний науково-дослідний центр

з проблем гігієни харчування МОЗ України)

ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

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

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

(Національний університет охорони здоров'я України

імені П. Л. Шупика, Київ)

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

(Національний університет охорони здоров'я України

імені П. Л. Шупика, Київ)

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

Україна (Харківський національний медичний університет)

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

(Республіканський спеціалізований науково-практичний

медичний центр терапії та медичної реабілітації,

Ташкент, Узбекистан)

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

(Харківський національний медичний університет)

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

(Медичний університет Астана, Казахстан)

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

(Буковинський державний медичний університет)

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

(Донецький національний медичний університет МОЗ України)

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

(Донецький національний медичний університет МОЗ України)

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

(Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,

трансплантації ендокринних органів і тканин, Київ)

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

РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ ВИСЛОВАЄ ПОДЯКУ СПОНСОРАМ ВИПУСКУ



Зміст

3 ПЕРЕДМОВА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

ЛЕКЦІЇ ДЛЯ ЛІКАРІВ

4 Симфонія та какофонія в практиці гастроентеролога (патогенез та лікувальна тактика при органічній диспепсії)

N. B. Gubergrits, O. A. Gomozova

12 Остеопатія при хронічному панкреатиті

I. Ozola-Zālīte

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

19 Фізико-хімічні властивості біологічних рідин у хворих на хронічний панкреатит

N. V. Bełyayeva

24 Особливості клінічних проявів хронічного панкреатиту з перебігом на тлі абдомінального ішемічного синдрому

N. V. Bełyayeva

27 Досвід виконання і деталізація показань до органо- і функціонально-зберігаючого хірургічного лікування хронічного панкреатиту на основі розробленої класифікації

V. M. Klimenko, A. V. Klimenko

32 Зміни регуляції імунної відповіді при гострому некротичному панкреатиті, ускладненому поліорганною недостатністю

O. V. Rotar, I. V. Khomyak, V. P. Poliiovyy, O. V. Hrama

МЕДИЧНИЙ АРХІВ

36 Про екскреторну функцію підшлункової залози

M. M. Gubergrits

НЕ ТІЛЬКИ ПАНКРЕАТОЛОГІЯ

39 Синдром подразненого кишечника: сучасний погляд на епідеміологію, патофізіологію та лікування крізь призму кишкового мікробіому

N. B. Gubergrits, T. L. Mozhyina, N. V. Bełyayeva

52 Кістковий мозок та метастазування пухлин: взаємодія «пухлина — організм»

O. V. Kayryak

Contents

PREFACE FROM THE EDITOR-IN-CHIEF

LECTURES

Symphony and cacophony in gastroenterological practice (pathogenesis and therapeutic tactics for organic dyspepsia)

N. B. Gubergrits, O. A. Gomozova

Osteopathy in chronic pancreatitis

I. Ozola-Zālīte

ORIGINAL RESEARCH

Physicochemical properties of biological fluids in patients with chronic pancreatitis

N. V. Byelyayeva

Features of clinical manifestations of chronic pancreatitis associated with abdominal ischemic syndrome

N. V. Byelyayeva

Experience in performing and detailing the indications for organ- and function-preserving surgery for chronic pancreatitis based on the developed classification

V. M. Klimenko, A. V. Klimenko

Changes in the regulation of the immune response in acute necrotizing pancreatitis complicated by multiple organ failure

O. V. Rotar, I. V. Khomyak, V. P. Poliiovyy, O. V. Hrama

MEDICAL ARCHIVE

On excretory function of the pancreas

M. M. Gubergrits

NOT ONLY PANCREATOLOGY

Irritable bowel syndrome: a modern perspective on epidemiology, pathophysiology, and treatment through the lens of the gut microbiome

N. B. Gubergrits, T. L. Mozhyina, N. V. Byelyayeva

Bone marrow and tumor metastasis: tumor — organism interaction

O. V. Kayryak



Шановні колеги!

Поточний номер «Вісника Клубу панкреатологів» відкривається розділом лекцій для лікарів. В цьому розділі опубліковані дві лекції, які, на наш погляд, є важливими для практики. Це наша лекція, присвячена питанням патогенезу та лікувальної тактики при різних варіантах органічної диспепсії (шлунковій, кишкової, біліарній), яка розвивається не тільки при хронічному панкреатиті, але й при інших захворюваннях органів травлення. Друга лекція нашої колеги з Латвії торкається ще однієї актуальної проблеми панкреатології — остеопатії при хронічному панкреатиті.

В розділі «Оригінальні дослідження» опубліковані результати двох досліджень, присвячених фізико-хімічним властивостям біологічних рідин при хронічному панкреатиті та особливостям клінічних проявів при хронічному панкреатиті на тлі хронічної абдомінальної ішемії. Ми тішимося, що до публікацій в нашому журналі доєдналися хірурги — члени Клубу. Професори Клименко з Запоріжжя поділилися досвідом виконання органо- та функціозберігаючих операцій при хронічному панкреатиті.

Професор Олександр Ротар із співавторами (Чернівці) у своєму матеріалі зробив опис імунних порушень при панкреонекрозі.

В розділі «Медичний архів» розміщена стаття академіка Макса Губергріца про зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози. Незважаючи на давність написання цієї статті, вона містить корисну та пізнавальну інформацію й для сучасних лікарів.

Нарешті, в розділі «Не тільки панкреатологія» розміщена наша стаття про актуальні підходи до розуміння патогенезу та лікування синдрому подразненого кишечника із врахуванням змін кишкового мікробіома та терапевтичних можливостей психобіотиків.

Вінчає номер стаття про взаємодію пухлина — організм в світлі ролі кісткового мозку та метастазування.

Як завжди, ми доклали зусиль, аби цей номер Вісника був цікавим для лікарів та дослідників.

Сподіваємося, що прийдешня весна принесе нам усім радість та здійснення мрій.

З найкращими побажаннями,

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

Симфонія та какофонія в практиці гастроентеролога (патогенез та лікувальна тактика при органічній диспепсії)

Н. Б. Губергриц¹, О. А. Гомозова²

¹Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

²Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: функціональна диспепсія, органічна диспепсія, хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, дуоденостаз, «дуоденальний демон», лікування, Панжест

*Немає любові більш широкій, ніж любов до їжі.
Бернард Шоу*

*...Але не завжди органи травлення
відповідають їжі взаємністю.
Медичний фольклор*

Бернард Шоу чудово, точно і коротко сформулював емоційний бік безумовного рефлексу, що спонукає людину їсти. Цілком ясно, що без регулярного прийому їжі, тобто без поповнення організму енергією, різноманітними речовинами, що підтримують гомеостаз, неможливе збереження життя. Не менш точно, начебто спеціально у відповідь Бернарду Шоу, медичний фольклор відреагував висловлюванням про те, що не завжди є відповідність між потребою в прийомі їжі (у кількісному та якісному відношенні) та можливостями органів травлення щодо забезпечення засвоєння цієї їжі. І ось саме тоді, коли розвивається конфлікт між прийнятою їжею та можливостями травного тракту, формується диспепсія.

Переклад слова «диспепсія» дуже простий: *dys* — порушення, *peptein* — перетравлювати. Незважаючи на те, що практично кожен лікар розуміє, чим проявляється диспепсія (дискомфорт, відчуття переповнення, розпирання, здуття, бурчання в животі, нудота, блювання, відрижка, печія тощо), навколо патогенезу диспепсії ось уже протягом десь десятка років точаться суперечки. І головне в цих суперечках — розбіжності щодо того, чи є диспепсія синдромом, що супроводжує органічні захворювання, чи самостійною функціональною патологією. Сьогодні можна сміливо стверджувати, що певною мірою мають рацію прихильники обох позицій. Справді, диспептичний синдром — майже обов'язковий прояв багатьох органічних захворювань органів травлення, і водночас ми можемо впевнено встановлювати самостійний діагноз «диспепсія». Адже у Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду під шифром К30 вказується саме таке захворювання, але, на жаль, без конкретизації чи розшифровки, чи ця диспепсія є шлунковою, кишковою, біліарною;

функціональною чи органічною. Під шифром К31 вказані «інші хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, зокрема функціональні захворювання шлунково-кишкового тракту». Тобто, хоч ми розуміємо, що в МКХ-10 власні шифри присвоєно лише самостійним нозологічним одиницям, але, строго кажучи, такий шифр має лише захворювання «диспепсія», а не «функціональна диспепсія». У світовій гастроентерологічній практиці, незважаючи на це, обидва поняття вважають синонімами [12].

Справді, у сучасних настановах усі випадки диспепсії чітко поділяються на випадки органічної диспепсії та функціональної диспепсії. Органічна диспепсія має місце у хворих із встановленою органічною чи метаболічною причиною диспептичних симптомів. Якщо основне захворювання, яке є причиною диспепсії, виліковується чи його вираженість зменшується, то зникають чи зменшуються диспептичні явища [18]. Загальновідомо, що до категорії причин органічної диспепсії слід віднести пептичну гастродуоденальну виразку, калькульозний і некалькульозний холецистити, панкреатит тощо.

На функціональну диспепсію страждають пацієнти, симптоми яких відповідають визначенню функціональної диспепсії, розробленому в Римському консенсусі IV: «Функціональна диспепсія — це стан здоров'я пацієнта, який істотно впливає на його звичайну поточну діяльність і характеризується наявністю одного або більше з таких симптомів: відчуття повноти після їжі, швидка насичуваність, епігастральний біль або епігастральне печіння, які незрозумілі після звичайного клінічного обстеження» [27]. Частина таких хворих має патофізіологічні чи мікробіологічні зміни неясного клінічного значення, якими ми можемо впевнено пояснити симптоматику. До таких змін

відносять *H. pylori*-асоційований гастрит, який, як, утім, і інші варіанти хронічного гастриту, натеper вважають виключно морфологічним, а не клінічним діагнозом [12, 17, 23, 24]. Інші хворі мають порушення моторної та сенсорної функцій (порушені шлункова евакуація та фундальна акомодация; гастродуоденальна гіперсенситивність), що також не має певного значення. Така велика група хворих раніше позначалася як такі, що мають ідіопатичну диспепсію, невиразкову диспепсію, есенціальну чи функціональну диспепсію. Останній термін є на сьогодні найбільш загальноновизнаним у літературі, він фігурує в Римському консенсусі IV [12, 16, 17]. Ми вважаємо дуже важливим, що міжнародні експерти рекомендували виключити із уживання термін «невиразкова диспепсія». Адже, якщо розуміти цей термін буквально, то до цього захворювання можна віднести всі випадки диспепсії, крім тих, що пов'язані з пептичною виразкою. Водночас щодо функціональної диспепсії ідеться не лише про відсутність виразки, але й інших органічних захворювань.

Ще до того, як лікар вирішить, чи є у конкретного пацієнта органічна чи функціональна диспепсія, слід говорити про невизначену або необстежену диспепсію, оскільки тільки після проведених обстежень може бути виявлена (або, навпаки, не виявлена) причина диспептичних скарг [24]. Найвність у Римському консенсусі IV понять необстеженої та обстеженої диспепсії дуже важлива для своєчасної діагностики органічних захворювань органів травлення, зокрема раку шлунка.

Незважаючи на розділення понять органічної та функціональної диспепсії, слід зізнатися, що таке розділення є досить умовним. Так, багато років тому відомий патолог Д. С. Саркісов писав, що суто функціональних захворювань та синдромів у природі не існує, — всі вони є структурно-функціональними, оскільки при електронній мікроскопії завжди може бути виявлений їхній «структурний еквівалент» на клітинному та субклітинному рівнях (зміни клітинних мембран, порушення структури рецепторів тощо) [13]. Такого висновку дійшли й міжнародні експерти, які брали участь у формулюванні ще Римського консенсусу III. У цей консенсус була включена важлива фраза: «Останніми роками... гістологічні знахідки показали, що відмінності між функціональними та органічними змінами стали розмитими... Пацієнти можуть бути тепер заспокоєні, що вони страждають на легітимні порушення, а не уявні відчуття при нормальних результатах діагностичних досліджень» [19]. Отже протягом низки років гастроентерологи йшли до розуміння відмінностей між функціональною та органічною патологією органів травлення, а нині ці поняття знову зближуються та переплітаються.

Як же бути практичному лікарю? Я повністю згодна з видатним гастроентерологом професором Я. С. Циммерманом у тому, що з клінічних позицій розділення на функціональні та органічні захворювання поки що доцільно зберегти, тому що на практиці реально використовувати тільки світлову мікроскопію, а не більш тонкі методи морфологічного

дослідження. Хоча за допомогою світлової мікроскопії можна лише досить грубо розмежувати органічні процеси та функціональні розлади, за яких морфологічні зміни відсутні. При цьому важливо, що функціональні порушення зазвичай оборотні та не трансформуються в органічну патологію, тоді як органічні захворювання нерідко необоротні та мають тенденцію до прогресування [16].

Імовірно, першим, хто наголошував на важливості розділення функціональних та органічних захворювань, був ще В. П. Образцов, який і увів термін «функціональна диспепсія» у своїй настанові «Хвороби шлунка, кишок та очеревини» (розділ «Функціональні диспепсії шлунка») [11]. Значну увагу приділяв функціональним порушенням органів травлення і М. М. Губергриц, який називав ці порушення «неврозами органів». Так, він писав: «Ми повинні під неврозом органів розуміти такого роду патологічні відхилення у їхній функції, при яких жодних змін грубо анатомічного чи фізіологічного характеру ми знайти не можемо» [6]. Погодьтеся, що це визначення цілком відповідає визначенню, сформульованому в Римському консенсусі III.

Дуже важливо, щоб за наявності у хворого диспепсії вона не залишилася лише синдромом, не віднесеним ні до органічної, ні до функціональної диспепсії. З цього приводу В. Х. Василенко писав: «Синдром — це лише проміжний ступінь нозологічного діагнозу» [4]. Д. С. Саркісов стверджував, що «синдромний діагноз — це діагноз незнання» [13]. Абсолютно правий Я. С. Циммерман у тому, що під маскою синдромного діагнозу можуть ховатися тяжкі, але до певного часу компенсовані патологічні процеси, аж до раку шлунка [16]. Лікар зобов'язаний у кожному випадку диспептичного синдрому прийняти обґрунтоване рішення, чи є у пацієнта функціональна або органічна диспепсія, тому що від цього принципово залежить лікування та прогноз.

Диспепсію поділяють на шлункову та кишкову залежно від того, які симптоми переважають. Так, до шлункової диспепсії відносять тяжкість і дискомфорт в епігастрії, раннє насичення, відрижку, печію, нудоту, блювання, зниження апетиту тощо. Крім того, кишкову диспепсію, здебільшого за результатами копроскопії, поділяють на гнильну та бродильну. Для гнильної диспепсії характерні підвищення рН калу, збільшення вмісту в ньому аміаку та органічних кислот. Бродильна диспепсія характеризується зниженням рН калу, підвищеним вмістом у ньому крохмалю, клітковини та йодоформних бактерій [16]. Виділяють також біліарну диспепсію: гіркоту в роті, зниження апетиту, різні порушення випорожнень, відчуття дискомфорту, тяжкості, розпирання у правому підбер'ї.

На сьогодні розділення диспепсії на шлункову та кишкову, гнильну та бродильну, біліарну стирається. Це пов'язано з тим, що верхньоабдомінальні симптоми можуть бути зумовлені патологією кишечнику, а кишкова симптоматика — захворюванням шлунка [12]. Зараз у повсякденній практиці лікаря та у медичній літературі при згадці про диспепсію зазвичай мають на увазі симптоми шлункової

диспепсії. Цьому ж відповідає і визначення диспепсії, сформульоване Всесвітньою організацією гастроентерології (OMGE): «Диспепсія — будь-які верхньо-абдомінальні або ретростернальні болі, дискомфорт, печія, нудота, блювання або інші прояви, що вказують на залучення верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, чітко не пов'язані з фізичним навантаженням і наявними захворюваннями і тривають щонайменше 4 тижні» [12].

Усе ж таки наша стаття присвячена органічній диспепсії. У зв'язку з цим перейдемо до основної теми та розглянемо патогенез та можливості патогенетичного лікування органічної диспепсії на прикладі хронічного панкреатиту. При аналізі патогенезу диспепсії ми спочатку розглядатимемо фізіологічні взаємозв'язки між підшлунковою залозою (ПЗ) та іншими органами травлення, тобто будемо аналізувати стан симфонії (гармонії) (див. назву статті). Потім, після того, як згадаємо фізіологію, переходитимемо до дисгармонії, тобто до патофізіології — порушень, що розвиваються при хронічному панкреатиті (ХП) — і до реалізації патогенезу у клінічних проявах, до логічного обґрунтування їхньої медикаментозної корекції.

Визнаним «диригентом» оркестру органів травлення є дванадцятипала кишка (ДПК). «Музиканти» у цьому оркестрі: ПЗ, шлунок, жовчний міхур, тонка та товста кишка. Отже почнемо з диригента. ДПК є своєрідним модулем, де відбувається перехід від шлункового травлення в кислому середовищі до кишкового, що здійснюється в слаболужному середовищі з інтенсивною обробкою хімусу ензимами кишки, ПЗ, жовчними кислотами [16]. О. М. Уголев називав ДПК гіпоталамо-гіпофізарною системою черевної порожнини, оскільки ДПК відіграє важливу роль у підтримці регуляторного ендокринного гомеостазу не тільки в рамках функціонування органів травлення, а й на рівні організму загалом. Слизова оболонка ДПК продукує цілу низку інтестинальних гормонів і регуляторних пептидів, найважливішими з яких є секретин, холецистокінін-панкреозимін, ентерокіназа тощо. У досліджах на тваринах показано наявність двох типів гормонально-активних субстанцій у слизовій оболонці ДПК, одні з яких мають точкою прикладання органи травного тракту, а інші надають системні ефекти [14]. ДПК є своєрідним радаром, що реагує на рН, тиск у її просвіті, ступінь гідролізу нутрієнтів тощо, причому існує ціла низка шляхів передачі сигналу залежно від цих показників до інших органів травлення (ендокринний, автокринний, нейрокринний, паракринний) [9]. Саме у такий спосіб ДПК «диригує» евакуацією зі шлунка, зовнішньосекреторною функцією ПЗ, скороченнями жовчного міхура і навіть перистальтикою тонкої та товстої кишки. ДПК виконує бар'єрну функцію, беручи участь у захисті організму від ксенобіотиків тваринного, рослинного, хімічного походження [9].

Не заглиблюючись у фізіологічні взаємозв'язки між ДПК та ПЗ, скажемо лише, що забезпечена надійна залежність між наявністю у ДПК нутрієнтів та зовнішньою секрецією ПЗ. Так, якщо в ДПК знаходяться негідролізовані або недостатньо гідролізовані

нутрієнти, які надійшли зі шлунка, то до ПЗ надходить команда: «Подайте травні ферменти в просвіт ДПК!» Ця команда здійснюється через стимуляцію S- та I-клітин слизової оболонки ДПК білками, жирами та іонами H^+ . Коли необхідна кількість ферментів, бікарбонатів, об'єму панкреатичного секрету надійде в ДПК і станеться достатній гідроліз нутрієнтів, стимуляція ПЗ слабшає. Від неї в міжтравному періоді ДПК не вимагає ферментів або вимагає мінімальної кількості. Це симфонія (гармонія).

А що ж відбувається за ХП? Природно, що при зменшенні кількості функціонально активних ацинарних клітин ПЗ (атрофія, фіброз) вона не може забезпечити надходження до ДПК потрібної кількості ферментів, тобто такої, яка потрібна для повного гідролізу нутрієнтів. Негідролізовані нутрієнти затримуються в ДПК в надії компенсувати нестачу ферментів часом, тобто в очікуванні того, що панкреатичні ферменти, що надходять у недостатній кількості, але протягом тривалого часу, все ж таки забезпечать необхідний гідроліз компонентів хімусу. Саме таким шляхом формуються дуоденостаз та дуоденальна гіпертензія при ХП із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ. Клінічний результат — тяжкість, розпирання, дискомфорт у верхніх відділах живота, тобто диспепсія. Крім того, дуоденостаз рефлекторним шляхом викликає збудження блювотного центру для зниження тиску в ДПК, що призводить до нудоти і блювання, яке не приносить полегшення, оскільки подразнення центру продовжується. Рефлекторному збудженню блювотного центру сприяють розтягнення стінок головної панкреатичної протоки (характерно для обструктивного панкреатиту), загальної жовчної протоки (наприклад, у разі жовчнокам'яної хвороби при біліарному ХП), інтоксикація, типова для вираженого загострення панкреатиту. У результаті нудота посилюється, збільшується ймовірність блювання. Так виглядає дисгармонія при ХП. З огляду на описані вище патогенетичні механізми диспепсії стає цілком очевидним, що основний шлях її усунення — призначення ферментної терапії. Перевагу має Панжест. Крім функціонально підбраного складу ферментів нетваринного походження (переваги цих ферментів докладно проаналізовані в нашій статті [8]), цей препарат має нову оригінальну інноваційну систему доставки ферментів, яка називається «капсула в капсулі» — внутрішня та зовнішня капсули, по яких розділені компоненти препарату, що дозволяють доставляти діючі речовини до певних ділянок шлунково-кишкового тракту залежно від рН середовища [1, 5, 15]. Така сама система «капсула в капсулі» застосовується і в прототипі Панжесту — препараті Enzymax. DualRelease (Aorahealth, Іспанія).

Зовнішня капсула розпадається після потрапляння в шлунок, і травні ферменти (обрані для вивільнення в шлунку) розщеплюють їжу, залишаючись активними та стабільними в умовах кислого рН шлунка, а попереднє перетравлення їжі вже у шлунку запобігає розвитку його розладів та відчуття переповнення. Це корисно при диспепсії, особливо шлунковій, причому не тільки органічного, але й функціонального походження, що продемонстровано у низці

досліджень [22, 26, 28]. Дефіцит травних ферментів може бути одним з факторів, що обтяжують прояви шлункової, кишкової, біліарної диспепсії, а застоювання травних ферментів (поряд з базовою терапією) з метою поліпшення травлення зменшує такі симптоми, як переповнення шлунка та постпрандіальний дистрес, відрижка, а також метеоризм, здуття живота [7, 22, 28].

Внутрішня капсула виготовлена з рослинного полімеру, унікальні властивості якого протистоять кислим умовам шлунка та захищають її від розпаду та вивільнення вмісту на цій ділянці, — вона розчиняється тільки в тонкій кишці, де ферменти сприяють перетравленню їжі замість панкреатичних ферментів [5]. Панжест забезпечує гідроліз компонентів хімусу і в шлунку, і в ДПК, що сприятиме ліквідації дуоденостазу. Якщо використовувати таблетовані ферментні препарати панкреатину, тобто таблетовані ферменти тваринного походження, то внаслідок асинхронізму вони затримуються в шлунку, а хімус, що потрапив у ДПК, як і раніше «чекатиме» ферменти, щоб гідролізуватися і піти далі в тонку кишку. Звичайно, виходячи з патогенезу, зменшенню вираженості тяжкості в епігастрії, нудоти, блювання сприяє забезпечення безперешкодного відтоку жовчі та панкреатичного секрету, зменшення інтоксикації при усуненні загострення ХП.

При розвитку дуоденостазу у хворих з ХП він нерідко є причиною не тільки компенсованої, а й суб-і навіть декомпенсованої дуоденальної гіпертензії. Виснаження процесів адаптації, гіперфункція м'язових утворень клапанних структур змінюється їх недостатністю, спочатку відносною, а потім абсолютною. Відбувається регургітація дуоденального вмісту до органів, пов'язаних з ДПК вивідними протоками або прямим сполученням (рис. 1, 2).

Рефлюкс у вірсунгіановій протоці призводить до посилення ХП (ентерокіназа, потрапляючи в ПЗ, викликає внутрішньоорганну активацію трипсиногену); рефлюкс у загальну жовчну протоку призводить до розвитку холециститу (рис. 3) та відповідної біліарної диспепсії; рефлюкс у шлунок, а потім

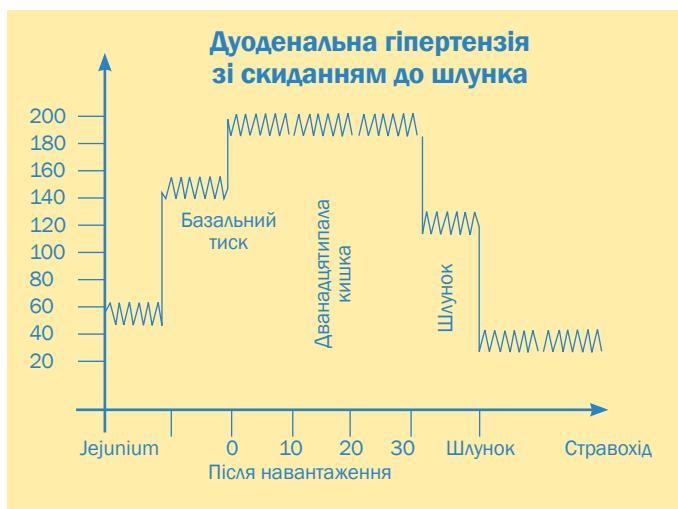


Рис. 1. Субкомпенсована дуоденальна гіпертензія при зовнішньосекреторній недостатності ПЗ (Г. Ф. Коротько, 2009 [9]).

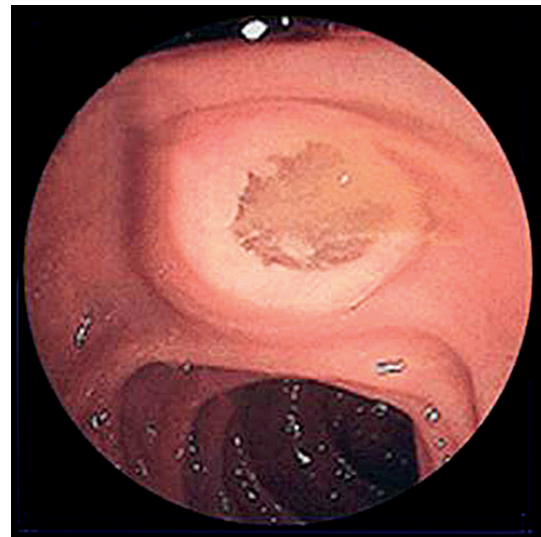


Рис. 2. Зяяння сфінктера Одді при ХП.

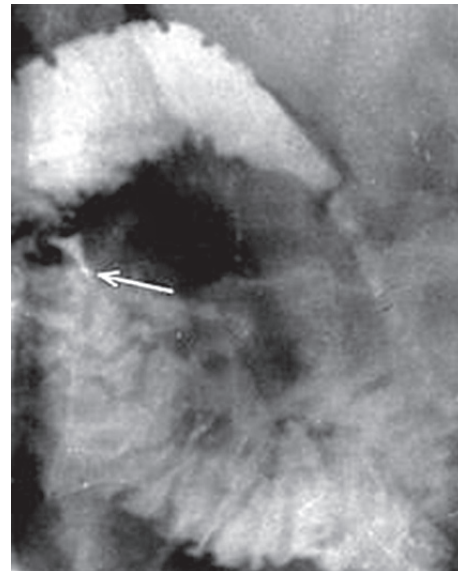


Рис. 3. Недостатність сфінктера Одді, що розвинулася у хворого із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ. Стрілкою показаний рефлюкс сульфату барію в біло-панкреатичну ампулу, видно устя холедоху та вірсунгіанову протоку (власне спостереження).

і в стравохід — до формування рефлюкс-гастриту, жовчного дуоденогастроєзофагеального рефлюксу. Далі останній стійкий рефлюкс сприяє формуванню діафрагмальної грижі, яка буває при ХП досить часто (рис. 4). У разі суб- або декомпенсації дуоденальної гіпертензії, крім ферментних препаратів, обґрунтованим буде призначення гастрокінетиків. Звичайно, рефлюксні явища клінічно виливаються у відрижку, печію.

Розглянемо фізіологічні взаємозв'язки між ДПК та шлунком. Щодо цього необхідно згадати про два рефлекси, що регулюють взаємини моторики шлунка та ДПК. Перший із цих рефлексів — ентоерогастритичний. Він зводиться до того, що розтягування ДПК після надходження до неї вмісту зі шлунка вимикає моторику шлунка, що супроводжується закриттям воротаря та стимуляцією дуоденальної моторики [9, 21]. Цей рефлекс був описаний раніше в лабораторії І. П. Павлова С. І. Лінтваревим і названий



Рис. 4. Діафрагмальна грижа у хворого із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ (A. Forbes et al., 2005 [20]).

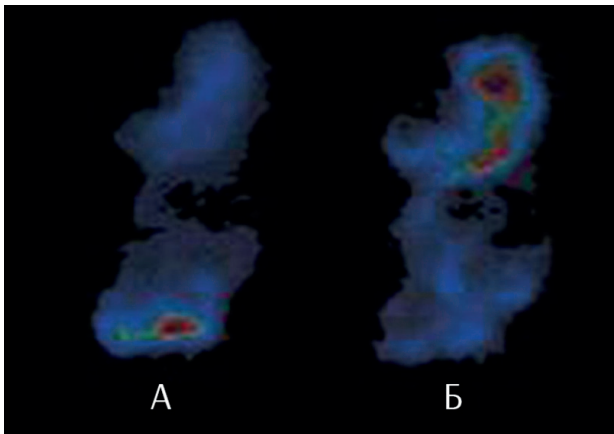


Рис. 5. Сцинтиграми шлунка здорового (А) та хворого на ХП із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ (Б) після прийому однакового сніданку (A. Forbes et al., 2005 [20]). Визначається значне уповільнення евакуації зі шлунка у хворого.

дуоденопілоричним замикальним рефлексом. Так, С. І. Лінтварев показав, що уповільнення евакуації зі шлунка при прийомі жирної їжі є результатом цього замикального рефлексу, оскільки жирна їжа потребує більш тривалої обробки ліпази в ДПК [10]. У тій же лабораторії П. А. Арбеков описав закидання в шлунок жиру, що вводиться в ДПК [2]. В. М. Болдирев спостерігав регургітацію дуоденального вмісту в шлунок, при якій панкреатична ліпаза потрапляє в шлунок і вже в ньому бере участь у початковому перетравленні жиру. Це є ще однією причиною уповільненої евакуації жирної їжі зі шлунка у ДПК [3]. Через дефіцит ліпази при ХП гідроліз жиру в ДПК сповільнюється, знижується ефективність фізіологічного дуоденогастрального рефлюксу для початкового перетравлення жиру, що і призводить до уповільнення евакуації зі шлунка при зовнішньосекреторній недостатності ПЗ у хворих на ХП, сприяє посиленню тяжкості [9] (рис. 5).

Коригувати какофонію (дисгармонію) доцільно Панжестом. Цей препарат зможе забезпечити

початок гідролізу жирів вже у шлунку, виконуючи те саме завдання, яке здійснюється фізіологічним дуоденогастральним рефлюксом для початку гідролізу жирів вже у шлунку (див. вище). Подальше надходження ферментів у ДПК сприяє поліпшенню ситуації. Висока активність та переваги ліпази нетваринного походження при лікуванні Панжестом є запорукою підвищення ефективності, а можливо, й досягнення фізіологічного рівня дуоденогастрального рефлюксу ліпази.

При ХП розвивається як шлункова, так і кишкова диспепсія. При розтягуванні ілеального відділу тонкої кишки ліпідами та вуглеводами, що притаманно зовнішньосекреторній недостатності ПЗ, значно пригнічується моторна активність ДПК і шлунка. Цей рефлекс називають ілеальним гальмуванням шлункової та дуоденальної моторики [9]. Включення цього рефлексу при зовнішньосекреторній недостатності ПЗ робить свій внесок в уповільнення евакуації з верхніх відділів травного тракту, посилення дуоденостазу.

Відома наявність рефлексу активації моторики товстої кишки, пов'язаного з подразненням механорецепторів шлунка та ДПК, що реагують на розтягнення хімузом [9]. Ці взаємозв'язки при уповільненні евакуації зі шлунка та за наявності дуоденостазу в умовах зовнішньосекреторної недостатності ПЗ сприяють порушенням випорожнень.

Через панкреатичну недостатність недорозщеплені нутрієнти, надходячи в тонку кишку, піддаються гниттю та бродінню. Результат — метеоризм, флатуленція. Крім того, на тлі зменшення вмісту панкреатичних ферментів у ДПК знижується її бар'єрна функція, що призводить до формування синдрому надмірного бактеріального росту, тим більше, що є живильне середовище для бактерій у вигляді недостатньо гідролізованих компонентів хімузу. Надмірний бактеріальний ріст, зі свого боку, робить свій внесок у кишкову диспепсію.

Таким чином, у патогенезі диспепсії при ХП важливу роль відіграє дуоденостаз. Не випадково навіть у науково-медичній літературі дуоденостаз називають «дуоденальним демоном» [25]. Синдром дуоденальної гіпертензії або «дуоденального демона» проявляється цілою низкою диспептичних розладів: тяжкістю в епігастрії, відрижкою, печією, нудотою, блюванням, метеоризмом, порушеннями випорожнень. Однак цим симптомокомплексом не обмежується. Диспепсія часто доповнюється явищами психосоматичної астенізації, зниженням розумової продуктивності та фізичної працездатності, апатією до всього, що не входить до орбіти вузько особистісних інтересів, із безраднісною оцінкою життєвих перспектив [25]. Для дуоденальної гіпертензії характерний також головний біль на кшталт мігрені («дуоденальна мігрень»), патогенез якого, ймовірно, має нерво-рефлекторний характер у відповідь на активацію вагальних та нервових симпатичних аферентних імпульсів при розтягуванні ДПК [16].

Принципи лікування синдрому дуоденальної гіпертензії при ХП включають:

- ліквідацію явищ стазу в ДПК, холедоку та головній панкреатичній протоці;

- корекцію моторики ДПК;
- ліквідацію запальних змін у ПЗ.

Для ліквідації стазу в ДПК, як було обґрунтовано вище, основною є ферментна замісна терапія. Завдяки перевагам ферментів нетваринного походження, а головне, оригінальній формі «капсула в капсулі» Панжест здатний ефективно усувати явища какофонії (дисгармонії), що розвиваються при ХП.

Для корекції моторики ДПК у разі суб- або декомпенсованої дуоденальної гіпертензії показані, як уже було сказано вище, прокінетики, оскільки в цих ситуаціях розвиваються рефлюксні явища. Однак у разі недостатності сфінктера Одді призначати прокінетики небезпечно, оскільки посилення пропульсивної активності ДПК може призвести до ще більшого наростання тиску в її просвіті та посилення ентеробіліарного й ентеропанкреатичного рефлюксів.

За відсутності дуоденогастрального, дуоденогастроєзофагеального рефлюксу, а також при порушеннях випорожнень через посилення перистальтики товстої кишки хворим на ХП показані спазмолітики. Вони також показані при порушенні відтоку панкреатичного секрету та жовчі.

З огляду на частий розвиток синдрому надлишкового бактеріального росту при ХП доцільним є призначення кишкових антисептиків, про- та пребіотиків, піногасників. Надзвичайно вдалою є наявність у складі Панжесту глюкоамілази та альфа-галактозидази, які сприяють зменшенню метеоризму.

Крім аналізу патогенезу та лікувальних заходів при ХП, вважаю за необхідне коротко зупинитися на диспепсії при біліарній патології, оскільки біліарний ХП — одна з найчастіших етіологічних форм захворювання. Своєчасне, тобто одночасне з хімусом та панкреатичним секретом, надходження жовчі до ДПК є необхідною умовою нормального травлення. Жовч містить кон'югати жовчних кислот, які беруть участь у процесі міцелоутворення та стабілізації жовчі; кон'югати жовчних кислот відіграють важливу

роль в емульгуванні жирів, тобто у їх підготовці для дії панкреатичної ліпази; жовчні кислоти активують панкреатичні ферменти, беруть участь в активації холецистокінін-панкреозиміну; вони не тільки емульгують жири, але й прискорюють всмоктування в тонкій кишці жирних кислот та моноліцеридів [9]. Ось чому при дефіциті жовчі на висоті травлення у ДПК розвивається так звана біліогенна панкреатична недостатність, пов'язана з недостатнім емульгуванням жирів, активацією холецистокініну.

Серед функцій жовчного міхура є функція регулювання тиску в ДПК. При скороченні жовчний міхур виконує роль своєрідного насоса, що впливає на тиск у дуоденальному просвіті. При гіпомоториці жовчного міхура або після холецистектомії «насосна» функція жовчного міхура різко знижується або втрачається, що призводить до дискоординації гастродуоденальної моторики, посилення дуоденостазу, дуоденогастрального та дуоденогастроєзофагеального рефлюксів. Усі ці дисгармонічні явища призводять до формування біліарної диспепсії, що посилює диспептичні явища, характерні для ХП.

Лікувальні заходи при біліарному ХП повинні містити ферментні препарати, особливо Панжест, оскільки однією з переваг ліпази нетваринного походження у складі препарату є відсутність необхідності її активації жовчними кислотами [8], а також корекцію моторики жовчного міхура та сфінктера Одді.

Клод Бернар вважав, що «лікар повинен знати три речі: 1) умови здоров'я, щоб їх підтримувати; 2) умови розвитку хвороби, щоб їм запобігати; 3) умови одужання від хвороби, щоб їх використати». У статті ми розглянули всі ці три речі: фізіологічні взаємини між ПЗ та іншими органами травлення (симфонію — гармонію), патогенез диспепсії при ХП (какофонію — дисгармонію) та, нарешті, стратегію лікування. Сподіваюся, що ця стаття допоможе лікарям забезпечити злагоджену гру «оркестру» органів травлення.

Література:

1. Анохіна Г. А., Лопух І. Я., Коруля І. А. Хронічний панкреатит, коморбідний із захворюваннями тонкої кишки. Який ферментний препарат обрати? *Здоров'я України*. 2021. № 22. С. 36–37.
2. Арбеков П. А. Об условиях забрасывания кишечных жидкостей (желчи, панкреатического и кишечного соков) в желудок. СПб, 1904. 129 с.
3. Болдырев В. Н. Поступление в желудок натуральной смеси панкреатического и кишечного соков с желчью. *Русский врач*. 1904. Т. 3, № 39. С. 1305–1310; № 40. С. 1340–1346.
4. Василенко В. Х. Введение в клинику внутренних болезней. М.: Медицина, 1985. 256 с.
5. Гріднев О.Є. Сучасні можливості замісної терапії за допомогою травних ферментів мікробного походження. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2022. № 1. С. 12–16.
6. Губергриц М. М. Неврозы кишок. *Acta medica*. 1928. Вып. 16.
7. Губергриц Н. Б., Воронин К. А. Современные подходы к лечению патологии органов пищеварения у пожилых больных. *Сучасна гастроентерологія*. 2008. № 2. С. 75–81.
8. Губергриц Н. Б., Беляєва Н. В. Обміркований вибір ферментного препарату: як зробити? *Вісник Клубу панкреатологів*. 2023. № 4. С. 39–48.
9. Коротько Г. Ф. Физиология системы пищеварения. Краснодар: ООО БК «Группа Б». 608 с.
10. Линтварев С. И. О роли жиров в переходе содержимого желудка в кишки. СПб, 1901. 86 с.
11. Образцов В. П. Болезни желудка, кишок и брюшины. Киев: ГИЗ Украины, 1924. 189 с.
12. Передерий В. Г., Ткач С. М., Марусанич Б. Н., Чернов А. Ю. Диспепсия как самостоятельный диагноз и неспецифический синдром. Луганск: Редакционно-издательский отдел ОАО «Луганская областная типография», 2006. 340 с.

13. Саркисов Д. С. Следует, наконец, отказаться от понятия «функциональная болезнь», «функциональная патология». *Клин. мед.* 1998. № 3. С. 64–66.
14. Уголев А. М., Радбиль О. С. Гормоны пищеварительной системы: физиология, патология, теория функциональных блоков. М.: Наука, 1995. 283 с.
15. Хайтович М. В. Екзокринна недостатність підшлункової залози: сучасні можливості замісної терапії. *Здоров'я України.* 2021. № 23–24. С. 68–69.
16. Циммерман Я. С. Гастроэнтерология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 816 с.
17. Botezatu A., Bodrug N. Chronic atrophic gastritis: an update on diagnosis. *Med. Pharm. Rep.* 2021. Vol. 94, No 1. P. 7–14.
18. Drossman D. A., Hasler W. L. Rome IV-functional GI disorders: Disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology.* 2016. Vol. 150, No 6. P. 1257–1261.
19. Drossman D. The functional gastrointestinal disorders and the Rome-III process. *Gastroenterology.* 2006. Vol. 130, No 5. P. 1377–1390.
20. Forbes A., Misiewicz J. J., Compton C. C. (eds.). Atlas of clinical gastroenterology. 3rd ed. Edinburgh et al.: Elsevier Mosby, 2005. 358 p.
21. Holzer H. H., Raybould H. E. Vagal and splanchnic sensory pathways mediate inhibition of gastric motility induced by duodenal distension. *Am. J. Physiol.* 1992. Vol. 262. P. 603.
22. Khandke D. A., Shirsath P. A., Jain S. K. Post-marketing surveillance study to assess the efficacy and tolerability of Al5zyme-A multienzyme preparation in patients with functional dyspepsia. *Indian Medical Gazette.* 2013. Vol. 147, No 5. P. 181–191.
23. Malfertheiner P., Camargo M. C., El-Omar E., Liou J. M., Peek R., Schulz C., Smith S. I., Suerbaum S. Helicobacter pylori infection. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2023. Vol. 9, No 1. P. 19.
24. Miwa H., Nagahara A., Asakawa A., Arai M., Oshima T., Kasugai K., Kamada K., Suzuki H., Tanaka F., Tominaga K., Futagami S., Hojo M., Mihara H., Higuchi K., Kusano M., Arisawa T., Kato M., Joh T., Mochida S., Enomoto N., Shimosegawa T., Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia 2021. *J. Gastroenterol.* 2022. Vol. 57, No 2. P. 47–61.
25. Modlin I. M., Sachs G. Acid related diseases: Biology and treatment. Philadelphia et al.: Lippinkott Williams & Wilkins, 2004. 522 p.
26. Pinho A. C. Pancreatic enzyme substitution in dyspepsia. *Gadernos Do Generalista.* 1990. Vol. 78, No 8. P. 40–47.
27. Stanghellini V., Chan F. K., Hasler W. L., Malagelada J. R., Suzuki H., Tack J., Talley N. J. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2016. Vol. 150, No 6. P. 1380–1392.
28. Swami O. C., Shah N. J. Functional dyspepsia and the role of digestive enzymes supplement in its therapy. *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.* 2017. Vol. 6, No 5. P. 1035–1041.

УДК 616.33–008.3

doi: 10.33149/vkr.2024.02.01

UA Симфонія та какофонія в практиці гастроентеролога (патогенез та лікувальна тактика при органічній диспепсії)

Н. Б. Губерґріц¹, О. А. Гомозова²

¹Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

²Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: функціональна диспепсія, органічна диспепсія, хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, дуоденостаз, «дуоденальний демон», лікування, Панжест

Вирізняють диспепсію шлункову та кишкову залежно від того, які симптоми переважають. До шлункової диспепсії відносять тяжкість і дискомфорт в епігастрії, раннє насичення, відрижку, печію, нудоту, блювання, зниження апетиту тощо. До кишкової диспепсії відносять метеоризм, флатуленцію, бурчання, діарею, запор, нестійкі випорожнення. Крім того, кишкову диспепсію, здебільшого за результатами копроскопії, поділяють на гнильну та бродильну. Для гнильної диспепсії характерні підвищення рН калу, збільшення вмісту в ньому аміаку та органічних кислот. Бродильна диспепсія характеризується зниженням рН калу, підвищенням вмістом у ньому крохмалю, клітковини

та йодоформних бактерій. Виділяють також біліарну диспепсію: гіркоту в роті, зниження апетиту, різні порушення випорожнень, відчуття дискомфорту, тяжкості, розпирання у правому підребер'ї.

Визнаним «диригентом» оркестру органів травлення є дванадцятипала кишка. «Музиканти» у цьому оркестрі: підшлункова залоза, шлунок, жовчний міхур, тонка та товста кишка. Дванадцятипала кишка є своєрідним модулем, де відбувається перехід від шлункового травлення в кислому середовищі до кишкового, що здійснюється в слаболужному середовищі з інтенсивною обробкою хімусу ензимами кишки, підшлунковою залозою, жовчними кислотами.

У статті докладно проаналізовано фізіологічні та патофізіологічні механізми зв'язків між дванадцятипалою кишкою та іншими органами травлення, патогенез шлункової, кишкової та біліарної диспепсії при хронічному панкреатиті. Окремо розглянуто патогенез диспепсії при біліарному хронічному панкреатиті, основні напрямки її усунення.

Автор обґрунтувала доцільність призначення ферментного препарату нетваринного походження Панжест, виокремила його переваги при усуненні явищ диспепсії у хворих на хронічний панкреатит. Особливо підкреслені переваги форми випуску Панжесту — «капсула у капсулі», які забезпечують вивільнення ферментів вже у шлунку з продовженням гідролізу нутрієнтів у дванадцятипалій кишці.

EN **Symphony and cacophony in gastroenterological practice (pathogenesis and therapeutic tactics for organic dyspepsia)**

N. B. Gubergrits¹, O. A. Gomozova²

¹“Into Sana” Multifield Clinic, Odesa, Ukraine

²Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Key words: functional dyspepsia, organic dyspepsia, chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, duodenostasis, “duodenal demon”, treatment, Panzest

Gastric and intestinal dyspepsia are classified based on the predominant symptoms. Symptoms of gastric dyspepsia include heaviness and discomfort in the epigastrium, early satiety, belching, heartburn, nausea, vomiting, loss of appetite, etc. Symptoms of intestinal dyspepsia include flatulence, rumbling, diarrhea, constipation, and unstable stool. Furthermore, intestinal dyspepsia is classified as putrefactive or fermentative mostly on the basis of coproscopy data. The symptoms of putrefactive dyspepsia include elevated pH and organic acid and ammonia levels in the stool. The symptoms of fermentative dyspepsia include decreased stool pH and elevated levels of starch, fiber, and iodoform bacteria. The symptoms of biliary dyspepsia include bitter taste

in the mouth, loss of appetite, various stool disorders, a feeling of discomfort, heaviness, and distension in the right hypochondrium.

The duodenum is acknowledged as the “director” of the digestive organs’ symphony. The pancreas, stomach, gallbladder, and small and large intestines are the “musicians” in this symphony. The duodenum is a special module that facilitates the change from acidic stomach digestion to slightly alkaline intestine digestion with intensive processing of chyme by intestinal enzymes, the pancreas, and bile acids.

The pathophysiology of the duodenum’s linkages to other digestive organs, as well as the etiology of gastric, intestinal, and biliary dyspepsia in chronic pancreatitis, are all thoroughly explored in this article. Separate consideration is given to the pathophysiology of dyspepsia in biliary chronic pancreatitis as well as the primary strategies for curing it.

The author substantiated the expediency of administering the enzyme preparation of non-animal origin, Panzest, and emphasized its advantages for treating dyspepsia in patients with chronic pancreatitis. The advantages of the release form of Panzest (“capsule within a capsule”) are pointed out. They ensure the release of enzymes in the stomach with continued hydrolysis of nutrients in the duodenum.

Остеопатія при хронічному панкреатиті

I. Ozola-Zālīte

¹Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Centre, Pauls Stradins Clinical University Hospital, Riga, Latvia

²Faculty of Medicine, University of Latvia, Riga, Latvia

Із книги Löhr J.-M., Vujasinovic M. (eds) *A Primer in Pancreas*. Karolinska Universitetssjukhuset: ME Övre buk, 2023. P. 67–74.

Ключові слова: хронічний панкреатит, остеопороз, остеопенія, фактори ризику, профілактика, лікування

Поширеність остеопатії при хронічному панкреатиті

Імовірність розвитку остеопатії у хворих на хронічний панкреатит (ХП) є високою. Про рівень ризику остеопатії при ХП за останні два десятиліття повідомлялося у багатьох дослідженнях. У цілому поширеність нижчої мінеральної щільності кісткової тканини (МЩК) проти норми в пацієнтів із ХП перебуває у діапазоні від 36 до 92% [11, 13, 18, 32]. Згідно з рекомендаціями щодо клінічного харчування Європейського товариства клінічного харчування та метаболізму (ESPEN), при гострому панкреатиті та ХП майже кожен четвертий пацієнт з ХП наражається на ризик остеопорозу та близько двох із трьох — остеопатії (остеопорозу або остеопенії) [3, 11]. Однак діапазони частоти остеопорозу та остеопенії у відсотках, відмічені у дослідженнях, значно різняться. Більшість проведених досліджень неоднорідні, мають невеликий розмір вибірки та методологічну різноманітність.

Остеопенія становила 26–76%, а остеопороз був у третини всіх пацієнтів із ХП (5–34%) [11, 22, 25, 36].

Таблиця 1. Поширеність остеопатії та ризик переломів у пацієнтів з ХП

Остеопатія	36–92%
Остеопенія	26–76%
Остеопороз	5–34%
Ризик переломів	4–28%

Фактори ризику

Багато в чому наше розуміння факторів ризику остеопатії при ХП засноване на знаннях про інші шлунково-кишкові захворювання, пов'язані з мальабсорбцією, як-от запальні захворювання кишечнику та целиакія [2, 34, 35]. Існує кілька досліджень за участю груп пацієнтів з ХП, у яких повідомлялося про ті ж самі фактори ризику, що і при цих захворюваннях, як, наприклад, порушення всмоктування нутрієнтів, підвищення у крові рівня прозапальних цитокінів, зловживання алкоголем і куріння [1]. Пацієнти з ХП зазвичай не мають жодного

чинника ризику конкретних захворювань кісток; швидше за все, у них наявні безліч проблем, які можуть сприяти розвитку остеопатії внаслідок самого ХП [1]. Розпізнавання таких факторів може допомогти виявити пацієнтів, які наражаються на найвищий ризик, і запобігти остеопатії, якщо фактор можна усунути або зменшити його вираженість.

Вік та стать

Зовсім недавно Р. А. Hart et al. [14] показали, що літній вік та жіноча стать у пацієнтів з ХП пов'язані з підвищеним ризиком розвитку остеопатії. Крім того, у цьому дослідженні повідомлялося про спостереження значної поширеності патології кісток у чоловіків (39,9%) та молодих жінок <50 років (50%). Аналогічно М. Vujasinovic et al. [36] повідомили, що жіноча стать переважала в групі з низькою МЩК порівняно з групою з нормальними показниками. У цілому можна було б очікувати, що жіноча стать як відомий фактор ризику низької МЩК пов'язана з остеопатією у пацієнтів з ХП, але, що дивно, попередні метааналізи не повідомляли про це на основі раніше існуючих результатів.

М. Vujasinovic et al. [36] зазначили у своєму дослідженні значно менший вік у пацієнтів із нормальною МЩК, ніж у пацієнтів із низькою МЩК (45,5 року проти 59,8 року, $P < 0,001$). Хоча можна було б очікувати протилежної картини, оскільки раніше проведені метааналізи не виявили очевидного зв'язку між віком та МЩК, проте поширеність остеопорозу була зареєстрована у відносно молодих пацієнтів з ХП [11].

Індекс маси тіла

Деякі дослідження підтвердили зв'язок між низьким індексом маси тіла (ІМТ) та патологією кісток у пацієнтів з ХП [9, 28, 30, 32]. В одному з останніх досліджень Р. А. Hart et al. [14] повідомили, що ймовірність розвитку остеопатії була найвищою в обстежених пацієнтів з ХП зі зниженою масою тіла (ІМТ < 18,5 кг/м²) порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла; при багатовимірному аналізі категорія пацієнтів зі зниженим ІМТ, як і раніше, незалежно асоціювалася з більш високою ймовірністю остеопатії (відношення шансів (ВШ) 7,40, довірчий інтервал (ДІ) 1,56–34,99, $P < 0,001$).

Недостатність екзокринної функції підшлункової залози (НЕФПЗ)

Відсутність загальноприйнятого інструмента діагностики НЕФПЗ ускладнює оцінку зв'язку між нею та патологією кісток у дослідженнях. Зазвичай її оцінюють за допомогою тесту на фекальну еластази 1, опосередковано за допомогою замісної панкреатичної ферментної терапії (ЗФТ) або за клінічно очевидними ознаками мальабсорбції та стеатореї. Дослідження, що оцінювали НЕФПЗ як фактор ризику захворювань кісток, показали суперечливі результати [11].

S. Stigliano et al. [28] використовували рівні фекальної еластази 1 для діагностики НЕФПЗ та не виявили кореляції між наявністю НЕФПЗ та остеопенією або остеопорозом. S. Naas et al. [13] провели проспективне дослідження за участю 50 пацієнтів з ХП чоловічої статі й також не виявили значущої кореляції між низькими рівнями фекальної еластази 1 та низькою МЩК. Проте пацієнти, які отримували ЗФТ, мали значно вищі показники МЩК. Аналогічно A. Prabhakaran et al. [25] у своєму дослідженні не виявили суттєвої різниці в частоті остеопатії між пацієнтами зі стеатореєю в анамнезі та без неї.

Дефіцит харчування

Вітамін D, кальцій та фосфор є добре відомими факторами, що мають велике значення для здоров'я кісток. Одним із основних ускладнень ХП є НЕФПЗ, що призводить до порушення всмоктування жиророзчинних вітамінів. Таким чином, пацієнти з ХП, мабуть, є групою зі значною ймовірністю низького рівня вітаміну D.

Однак дані досліджень з цього питання неоднозначні [21]. S. N. Duggan et al. [10] повідомили про більшу поширеність дефіциту вітаміну D при ХП порівняно з контрольною групою, що незалежно передбачило нижчу МЩК. Спостерігався сильний зв'язок між курінням та хронічним запаленням, що дозволяє припустити, що дефіцит вітаміну D може бути супутнім фактором розвитку остеопатії.

Навпаки, S. A. Hoogenboom et al. [15] у своєму метааналізі 9 досліджень показали, що поширеність дефіциту вітаміну D у пацієнтів з ХП становила 65%, але вона суттєво не відрізнялася від здорових людей із контрольною групи. Таким чином, реальна користь вимірювання рівня вітаміну D при ХП залишається незрозумілою.

Ці дані можуть свідчити, що дефіцит вітаміну D не є єдиною причиною демінералізації кісток; інші фактори також можуть мати значення, як-от хронічне запалення, куріння та вживання алкоголю.

Іншим жиророзчинним вітаміном є вітамін К, який також може відігравати роль у гомеостазі кісток за допомогою кількох механізмів; вітамін К необхідний для карбоксилювання остеокальцину, який, зі свого боку, регулює приріст мінералів у кістці; напевно, він сприяє утворенню остеобластів та інгібує остеокластогенез [15]. E. C. M. Sikken et al. показали, що поширеність дефіциту вітаміну К у пацієнтів з ХП становить 65%, але вони не мали даних про його зв'язок з остеопатією. S. Stigliano et al. [29] повідомили про наявність дефіциту вітаміну К у

32% пацієнтів з ХП та показали зв'язок між вищим ризиком остеопорозу у пацієнтів чоловічої статі (ВШ 5,28; 95% ДІ: 1,31–2,14; P=0,01).

Хронічне запалення

Про зв'язок між системним запаленням та змінами МЩК у пацієнтів з ХП повідомляє S. N. Duggan et al. [10]. Баланс між функцією остеокластів для резорбції мікропошкодженої кістки та остеобластів для формування нової кістки може змінюватися внаслідок запалення. Згідно з цим дослідженням, кістковий обмін у пацієнтів з ХП був змінений порівняно з контрольною групою, і був виявлений взаємозв'язок між системним запаленням та МЩК, що дозволяє припустити, що низька МЩК при ХП може бути частково спричинена хронічним системним запаленням. У пацієнтів з ХП середній рівень С-реактивного білка та інтерлейкіну 6 був підвищений порівняно з контрольною групою, хоча різниця не досягла статистичної значущості. Обидва маркери пов'язані з низькою МЩК. Раніше повідомлялося, що прозапальні цитокіни, як-от інтерлейкін 6, є факторами, які збільшують обмін кісткової тканини шляхом підтримки активності остеокластів [4, 12, 31], а також маркер системного запалення С-реактивний білок був пов'язаний з патологією кісток [24, 27].

Більш того, S. N. Duggan et al. [10] проаналізували маркери оновлення кісткової тканини як показники кісткового метаболізму. Маркери остеобластичної активності (амінокінцевий пропептид проколагену 1, остеокальцин) та остеокластичної активності (карбоксикінцевий телопептид колагену типу 1) були значно підвищені у пацієнтів з ХП порівняно з контрольною групою. Таким чином, результати показали посилення ремоделювання кістки при системному запаленні при ХП.

Алкоголь

Алкоголь є фактором ризику розвитку остеопорозу серед популяції загалом, його постійне вживання піддає людину вищому ризику розвитку остеопорозу [7]. У кількох дослідженнях повідомлялося про зв'язок між вживанням алкоголю у пацієнтів з ХП та ризиком переломів. S. Munigala et al. [23] у своєму великому дослідженні Управління ветеранів порівняли дві когорти, що склалися з пацієнтів з ХП та контрольною групи з переважанням чоловіків, і показали більш значну поширеність переломів у пацієнтів з ХП, які вживають алкоголь. Аналогічно ретроспективне дослідження данського реєстру показало, що алкоголь має етіологічний зв'язок з підвищеним ризиком переломів порівняно з пацієнтами з неалкогольним ХП (відносний ризик (ВР) 2,0 проти 1,5; P<0,0001) [5]. Тоді як A. Prabhakaran et al. [25] у своєму проспективному дослідженні не виявили суттєвої різниці у частоті метаболічної остеопатії між пацієнтами з алкогольним та ідіопатичним ХП. Крім того, S. N. Duggan et al. [11] у систематичному огляді та метааналізі, проведених з метою визначити поширеність остеопорозу та остеопенії у пацієнтів з ХП, не повідомили про очевидні етіологічні фактори, пов'язані з МЩК.

Куріння

Куріння пов'язане з остеопорозом у загальній популяції [6, 38]. Дослідження S. N. Duggan et al. показали зв'язок куріння із патологією кісток при ХП [9, 10]. В одному з їхніх досліджень також повідомлялося про сильний зв'язок між інтенсивним курінням та низьким рівнем вітаміну D при ХП [10]. P. A. Hart et al. [14] повідомили про зв'язок куріння у минулому чи натеper з підвищеними ризиками розвитку остеопатії в одновимірному аналізі. Такий самий зв'язок був виявлений у дослідженні M. Vujasinovic et al. [36], яке показало більш високу частку пацієнтів із низькою МЩК, які курять зараз чи були колишніми курцями. S. Munigala et al. [23] продемонстрували більш значну поширеність переломів у курців порівняно з некурцями.

Таблиця 2. Деякі фактори ризику зниження МЩК у пацієнтів з ХП

Фактори ризику
Куріння зараз або у минулому
Вживання алкоголю
Низький ІМТ
Хронічне запалення
Екзокринна недостатність підшлункової залози
Дефіцит вітаміну D
Дефіцит вітаміну К (у чоловіків)
Жіноча стать
Старший вік
Європеїдна раса

Оцінка остеопатії

За визначенням, остеопороз характеризується структурними порушеннями кісткової тканини та зниженням кісткової маси, що призводить до крихкості кісток та підвищеного ризику переломів [37]. Двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія (ДРА) поперекового відділу хребта, стегна або дистального відділу передпліччя визнана інформативним діагностичним методом для виявлення низької МЩК у пацієнтів з ХП або, як стверджує Американська колегія радіології, у жінок у пременопаузі та чоловіків віком 20–50 років з мальабсорбцією [3, 38].

Остеопатія (або остеопороз, або остеопенія) визначається Всесвітньою організацією охорони здоров'я відповідно до T-показників (T-показник від $-1,0$ до $-2,5$ стандартного відхилення (СВ) визначається як остеопенія; T-показник нижче за $2,5$ СВ визначається як остеопороз); T-показники порівнюють значення щільності кісткової тканини пацієнтів із показниками у молодих людей (пікова кісткова маса) [17]. Остеопороз та остеопенію також можна визначити за Z-показником (Z-показник < -1 визначається як остеопенія, Z-показник < -2 визначається як остеопороз). Z-показники є контрольними показниками, відповідно до статі та віку, для оцінки вторинного остеопорозу. Вони зазвичай використовуються у жінок у пременопаузі, у чоловіків віком до 50 років та дітей [19].

Регулярна оцінка МЩК за допомогою ДРА, поряд з вимірюванням рівня $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці

крові, рекомендується для виявлення пацієнтів з ХП, які мають ризик низької МЩК [20]. Зважаючи на значну поширеність остеопорозу та ризик переломів, оцінка МЩК на вихідному рівні (при першому встановленні діагнозу) для всіх пацієнтів з ХП пропонується як розумний крок у клінічній практиці [8, 20]. Лікування остеопатії при ХП може відрізнитися від лікування пацієнтів з іншими хронічними шлунково-кишковими захворюваннями, як-от запальні захворювання кишечника, целиакія та стан після гастректомії. Згідно з рекомендаціями Американської гастроентерологічної асоціації (AGA), пацієнтам з такими захворюваннями слід виконати ДРА, якщо вони мають хоча б ще один фактор ризику остеопорозу; такими факторами є постменопауза, вік чоловіків старше від 50 років, перенесені в минулому переломи або мальабсорбція.

У разі остеопенії рекомендується проводити ДРА кожні два роки [20].

Нещодавно 2 клінічні дослідження показали низьку прихильність до цих рекомендацій. У дослідженні M. Vujasinovic et al. ДРА виконувалася 23% пацієнтів із вірогідним ХП, а в дослідженні A. Kanakis et al. повідомлялося про 21% [16].

Чому важливо виявити остеопатію на ранній стадії?

Остеопоротичні переломи призводять до значного зниження якості життя, підвищення захворюваності, смертності та інвалідності. Таким чином, вкрай важливо інформувати лікарів про частоту, тяжкість та наслідки остеопорозу у пацієнтів з ХП. У пацієнтів з ХП слід брати до уваги наявність остеопорозу та підвищеного ризику переломів, а також розглянути можливість профілактичних заходів [3].

Значна поширеність остеопорозу та остеопенії, імовірно, корелює з клінічно значущими наслідками. Ретроспективне когортне дослідження U. C. Bang et al. показало, що у пацієнтів з ХП спостерігалася підвищена частота переломів усіх типів порівняно з популяційним контролем, що дозволило розрахувати скоригований коефіцієнт ризику при ХП для будь-якого перелому $1,7$ (95% ДІ $1,6$ – $1,8$) [5]. Аналогічно дослідження A. S. Tignor et al. показало, що частота переломів з легкою травмою у пацієнтів з ХП була порівнянна або вища, ніж при інших шлунково-кишкових захворюваннях «високого ризику»; ризик перелому при ХП становив $4,8\%$ порівняно з целиакією (5%), хворобою Крона (3%), гастректомією ($5,4\%$), цирозом печінки ($4,8\%$) та контрольною групою ($1,1\%$) [33].

Нещодавно дослідження M. Vujasinovic et al. виявило переломи у 28% пацієнтів з ХП, ця частка становила $16,7\%$ у пацієнтів із нормальною МЩК та $44,4\%$ у пацієнтів з низькою МЩК (скоригований коефіцієнт ризику $3,4$, 95% ДІ $1,2$ – $9,6$) [36]. Аналогічно у дослідженні P. A. Hart et al. переломи частіше спостерігали у пацієнтів з ХП з діагностованою остеопатією, ніж без неї (травматичні $40,0\%$ порівняно з $26,4\%$; $P=0,02$; спонтанні переломи $3,9\%$ порівняно з 0% ; $P=0,04$) [14].

Профілактичні заходи й лікування

Відповідно до європейських рекомендацій щодо ХП, усім пацієнтам з ХП слід рекомендувати основні профілактичні заходи (як-от адекватне харчування, особливо споживання кальцію та вітаміну D, регулярні фізичні вправи та відмова від куріння/алкоголю). Це також підтримується рекомендаціями ESPEN [3].

Пацієнти з остеопатією, зокрема з остеопорозом, повинні отримувати відповідні лікарські препарати, проходити обстеження на наявність інших причин та/або направлятися до фахівця з патології кісткової тканини, а також виконувати основні профілактичні заходи [3, 20].

Деякі вказівки на те, наскільки важливо лікувати патологію кісток якомога раніше, можна знайти в існуючих дослідженнях. Наприклад, у пацієнтів з ХП вікові зміни ризику переломів вказують на те, що патофізіологічні механізми, що призводять до втрати кісткової маси та підвищеного ризику переломів, можуть виявитися на ранніх стадіях захворювання [5, 11]. Рання корекція НЕФПЗ у пацієнтів з ХП потенційно може запобігти прогресуванню захворювань кісток. Це питання може бути частково підтверджено даними дослідження S. Naas et al. [13], які припустили зв'язок у пацієнтів з НЕФПЗ, які отримують ЗФТ, з вищою МЩК, а також даними про те, що більш високий ІМТ пов'язаний зі зниженням ризику остеопорозу, у дослідженні S. Stigliano [28]. Тому профілактичні заходи слід вживати якомога раніше.

Інтервенційні дослідження здоров'я кісток за ХП відсутні. Таким чином, клінічне ведення пацієнтів з ХП і остеопатією аналогічне лікуванню метаболічних захворювань кісток у загальній популяції, включаючи утримання від алкоголю та куріння й підвищену фізичну активність із навантаженням. Крім того, для досягнення нормальної концентрації 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові рекомендується дієта, багата кальцієм та вітаміном D, а медикаменти призначені для тих, хто не може досягти адекватних рівнів за допомогою лише однієї дієти.

Важливо, що пацієнтів з НЕФПЗ слід лікувати належним чином, щоб уникнути дефіциту вітаміну D. Є деякі докази того, що ЗФТ або вітамін D можуть сприяти зниженню ризику переломів. S. N. Duggan et al. показали, що пацієнти з ХП, які отримують ЗФТ з приводу мальабсорбції жиру, мали нижчий ризик переломів, ніж інші пацієнти з ХП (ВР 0,8; 95% ДІ 0,7–0,9) [10]. Крім того, M. Vujasinovic et al. повідомили, що у пацієнтів, які отримували вітамін D та/або ЗФТ, середній час до першого перелому був значно більшим [36].

Додаткова фармакотерапія, включно з антирезорбтивними засобами, як-от бісфосфонати, та

кістково-анаболічними препаратами (паратгормон та терипаратид), спеціально не вивчалася при ХП, але також може бути розглянута. Дослідження з лікування вітаміном D та кальцієм у пацієнтів з остеопенією та терапії бісфосфонатами при остеопорозі здебільшого проводилися у жінок у постменопаузі та літніх пацієнтів. Необхідні додаткові дослідження, щоб краще проводити профілактику, скринінг та лікування остеопатії, пов'язаної з ХП [26].

Таблиця 3. Оцінка остеопатії при ХП

Оцінка	
ДРА	Остеопенія (Т-показник від -1 до $-2,5$ СВ) Остеопороз (Т-показник $<-2,5$ СВ)
Сироватковий рівень 25(OH)D	
Коли проводити ДРА?	
Вихідний рівень ДРА (при встановленні діагнозу ХП) для всіх пацієнтів із ХП	
ДРА кожні два роки у разі остеопенії	

Таблиця 4. Профілактика та лікування остеопатії при ХП

Профілактичні заходи	
Адекватне харчування	
Споживання кальцію та вітаміну D	Фармакологічні препарати, якщо пацієнт не може досягти адекватних рівнів лише за допомогою дієти
Регулярні вправи з фізичним навантаженням	
Уникати куріння	
Уникати алкоголю	
Оцінка НЕФПЗ	ЗФТ за необхідності
При остеопорозі: прийом лікарських засобів, направлення до фахівця з патології кісток, обстеження на інші причини	

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

Література:

- Ahmed A., Deep A., Kothari D. J., Sheth S. G. Bone disease in chronic pancreatitis. *World J. Clin. Cases*. 2020. Vol. 8, No 9. P. 1574–1579.
- Ali T., Lam D., Bronze M. S., Humphrey M. B. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am. J. Med*. 2009. Vol. 122, No 7. P. 599–604.

3. Arvanitakis M., Ockenga J., Bezmarevic M., Gianotti L., Krznarić Ž., Lobo D. N., Löser C., Madl C., Meier R., Phillips M., Rasmussen H. H. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin. Nutr.* 2020. Vol. 39, No 3. P. 612–631.
4. Aubin J. E., Bonnelye E. Osteoprotegerin and its ligand: A new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Medscape Womens Health.* 2000. Vol. 5, No 2. P. 5.
5. Bang U. C., Benfield T., Bendtsen F., Hyltstrup L., Beck Jensen J. E. The risk of fractures among patients with cirrhosis or chronic pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 12, No 2. P. 320–326.
6. Bijelic R., Milicevic S., Balaban J. Risk factors for osteoporosis in postmenopausal women. *Med. Arch. (Sarajevo, Bosnia Herzegovina).* 2017. Vol. 71, No 1. P. 25–28.
7. Cheraghi Z., Doosti-Irani A., Almasi-Hashiani A., Baigi V., Mansournia N., Etminan M., Mansournia M. A. The effect of alcohol on osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol. Depend.* 2019. Vol. 197. P. 197–202.
8. Duggan S. N., Conlon K. C. Bone health guidelines for patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2013. Vol. 145, No 4. P. 911.
9. Duggan S. N., O'Sullivan M., Hamilton S., Feehan S. M., Ridgway P. F., Conlon K. C. Patients with chronic pancreatitis are at increased risk for osteoporosis. *Pancreas.* 2012. Vol. 41, No 7. P. 1119–1124.
10. Duggan S. N., Purcell C., Kilbane M., O'keane M., McKenna M., Gaffney P., Ridgway P. F., Boran G., Conlon K. C. An association between abnormal bone turnover, systemic inflammation, and osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: A case-matched study. *Am. J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 110, No 2. P. 336–345.
11. Duggan S. N., Smyth N. D., Murphy A., MacNaughton D., O'Keefe S. J. D., Conlon K. C. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 12, No 2. P. 219–228.
12. Ghishan F. K., Kiela P. R. Advances in the understanding of mineral and bone metabolism in inflammatory bowel diseases. *Am. J. Physiol. — Gastrointest. Liver. Physiol.* 2011. Vol. 300, No 2. P. G191–201.
13. Haas S., Krins S., Knauerhase A., Löhr M. Altered bone metabolism and bone density in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *J. Pancreas.* 2015. Vol. 16, No 1. P. 58–62.
14. Hart P. A., Yadav D., Li L., Appana S., Fisher W., Fogel E., Forsmark C. E., Park W. G., Pandol S., Topazian M. D., Van Den Eden S. K. High prevalence of osteopathy in chronic pancreatitis: A cross-sectional analysis from the PROCEED study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2022. Vol. 20, No 9. P. 2005–2013.
15. Hoogenboom S. A., Lekkerkerker S. J., Fockens P., Boermeester M. A., van Hooft J. E. Systematic review and meta-analysis on the prevalence of vitamin D deficiency in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2016. Vol. 16, No 5. P. 800–806.
16. Kanakis A., Vippera K., Papachristou G. I., Brand R. E., Slivka A., Whitcomb D. C., Yadav D. Bone health assessment in clinical practice is infrequently performed in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2020. Vol. 20, No 6. P. 1109–1114.
17. Kanis J. A. An update on the diagnosis of osteoporosis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2000. Vol. 2, No 1. P. 62–66.
18. Kumar K. V. S., Sood A. K., Manrai M. Occult metabolic bone disease in chronic pancreatitis. *Niger. J. Clin. Pract.* 2017. Vol. 20, No 9. P. 1122–1126.
19. Leib E. S., Lewiecki E. M., Binkley N., Hamdy R. C. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry. *South Med. J.* 2004. Vol. 97, No 1. P. 107–110.
20. Löhr J. M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., Beselink M., Mayerle J., Lerch M. M., Haas S., Akisik F., Kartalis N., Iglesias-Garcia J., Keller J. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United Eur. Gastroenterol. J.* 2017. Vol. 5, No 2. P. 1–47.
21. Martínez-Moneo E., Stigliano S., Hedström A., Kaczka A., Malvik M., Waldthaler A., Maisonneuve P., Simon P., Capurso G. Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology.* 2016. Vol. 16, No 6. P. 988–994.
22. Min M., Patel B., Han S., Bocelli L., Kheder J., Vaze A., Wassef W. Exocrine pancreatic insufficiency and malnutrition in chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2018. Vol. 47, No 8. P. 1015–1018.
23. Munigala S., Agarwal B., Gelrud A., Conwell D. L. Chronic pancreatitis and fracture: A retrospective, population-based veterans administration study. *Pancreas.* 2016. Vol. 45, No 3. P. 355–361.
24. Nakamura K., Saito T., Kobayashi R., Oshiki R., Oyama M., Nishiwaki T., Nashimoto M., Tsuchiya Y. C-reactive protein predicts incident fracture in community-dwelling elderly Japanese women: The Muramatsu study. *Osteoporos. Int.* 2011. Vol. 22, No 7. P. 2145–2150.
25. Prabhakaran A., Bhasin D. K., Rana S. S., Bhadda S. K., Bhansali A., Rao C., Gupta R., Khandelwal N. Bone mineral metabolism and bone mineral density in alcohol related and idiopathic chronic pancreatitis. *Trop. Gastroenterol.* 2014. Vol. 35, No 2. P. 107–112.
26. Ramsey M. L., Conwell D. L., Hart P. A. Complications of chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2017. Vol. 62, No 7. P. 1745–1750.
27. Schett G., Kiechl S., Weger S., Pederiva A., Mayr A., Petrangeli M., Oberhollenzer F., Lorenzini R., Redlich K., Axmann R., Zwerina J. High-sensitivity C-reactive protein and risk of non-traumatic fractures in the bruneck study. *Arch. Intern. Med.* 2006. Vol. 166, No 22. P. 2495–2501.
28. Stigliano S., Waldthaler A., Martinez-Moneo E., Lionetto L., Robinson S., Malvik M., Hedstrom A., Kaczka A., Scholdei M., Haas S., Simmaco M. Vitamins D and K as factors associated with osteopathy in chronic pancreatitis: A prospective multicentre study (P-BONE study). *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2018. Vol. 9, No 10. P. 197.
29. Stigliano S., Waldthaler A., Moneo E. M., Robinson S., Malvik M., Hedstrom A., Kaczka A.,

- Scholdei M., Simon P., Capurso G. Tū456 osteopathy is common in patients with chronic pancreatitis, but is not related with vitamin D and fecal elastase levels (P-BONE study). *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150, No 4. P. S906.
30. Sudeep K., Chacko A., Thomas N., Selvakumar R., George B., Paul T. V., Seshadri M. S. Predictors of osteodystrophy in patients with chronic nonalcoholic pancreatitis with or without diabetes. *Endocr. Pract.* 2011. Vol. 17, No 6. P. 897–905.
31. Talukdar R., Tandon R. K. Pancreatic stellate cells: New target in the treatment of chronic pancreatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. Vol. 23, No 1. P. 34–41.
32. Tang X. Y., Ru N., Li Q., Qian Y. Y., Sun H., Zhu J. H., He L., Wang Y. C., Hu L. H., Li Z. S., Zou W. B. Prevalence and risk factors for osteopathy in chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2021. Vol. 66, No 11. P. 4008–4016.
33. Tignor A. S., Wu B. U., Whitlock T. L., Lopez R., Repas K., Banks P. A., Conwell D. High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105, No 12. P. 2680–2686.
34. Tilg H., Moschen A. R., Kaser A., Pines A., Dotan I. Gut, inflammation and osteoporosis: Basic and clinical concepts. *Gut*. 2008. Vol. 57, No 5. P. 684–694.
35. van Bodegraven A. A., Bravenboer N. Perspective on skeletal health in inflammatory bowel disease. *Osteoporos. Int.* 2020. Vol. 31, No 4. P. 637–646.
36. Vujasinovic M., Nezirevic Dobrijevic L., Asplund E., Rutkowski W., Dugic A., Kahn M., Dahlman I., Sääf M., Hagström H., Löhr J. M. Low bone mineral density and risk for osteoporotic fractures in patients with chronic pancreatitis. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, No 7. P. 1–13.
37. Wa P. Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *American Journal of Medicine*. 1993. Vol 94, No 6. P. 646–650.
38. Ward K. D., Klesges R. C. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif. Tissue Int.* 2001. Vol. 68, No 5. P. 259–270.

УДК 616.37-002.2-085.828

doi: 10.33149/vkr.2024.02.02

UA **Остеопатія при хронічному панкреатиті**

I. Ozola-Zālīte

¹Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Centre, Pauls Stradins Clinical University Hospital, Riga, Latvia

²Faculty of Medicine, University of Latvia, Riga, Latvia

З книги Löhr J.-M., Vujasinovic M. (eds) *A Primer in Pancreas*. Karolinska Universitetssjukhuset: ME Övre buk, 2023. P. 67–74.

Ключові слова: хронічний панкреатит, остеопороз, остеопенія, фактори ризику, профілактика, лікування

Поширеність нижчої мінеральної щільності кісткової тканини (МЩК) порівняно з нормою у пацієнтів із хронічним панкреатитом (ХП) перебуває у діапазоні від 36 до 92%.

Багато в чому наше розуміння факторів ризику остеопатії при ХП засноване на знаннях про інші шлунково-кишкові захворювання, пов'язані з мальабсорбцією, як-от запальні захворювання кишечника та целиакія. Існує кілька досліджень за участю груп пацієнтів з ХП, в яких повідомлялося про ті ж самі фактори ризику, що і при цих захворюваннях, як, наприклад, порушення всмоктування нутрієнтів, підвищення рівня прозапальних цитокінів у крові, зловживання алкоголем і куріння.

Остеопороз характеризується структурними порушеннями кісткової тканини та зниженням кісткової маси, що призводить до крихкості кісток та підвищеного ризику переломів. Двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія (ДРА) поперекового відділу хребта,

стегна або дистального відділу передпліччя визнана інформативним діагностичним методом виявлення низької МЩК у пацієнтів з ХП.

Остеопатія (або остеопороз, або остеопенія) визначається Всесвітньою організацією охорони здоров'я відповідно до Т-показників (Т-показник від $-1,0$ до $-2,5$ стандартного відхилення (СВ) визначається як остеопенія; Т-показник нижче за $2,5$ СВ визначається як остеопороз); Т-показники порівнюють значення щільності кісткової тканини пацієнтів із показниками у молодих людей (пікова кісткова маса).

Регулярна оцінка МЩК за допомогою ДРА, поряд з вимірюванням рівня $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці крові, рекомендується для виявлення пацієнтів з ХП, які мають ризик низької МЩК. Зважаючи на значну поширеність остеопорозу та ризик переломів, оцінка МЩК на початковому рівні (при першому встановленні діагнозу) для всіх пацієнтів з ХП пропонується як розумний крок у клінічній практиці.

Відповідно до європейських рекомендацій щодо ХП, усім пацієнтам з ХП слід рекомендувати основні профілактичні заходи (як-от адекватне харчування, особливо споживання кальцію та вітаміну D, регулярні фізичні вправи та відмова від куріння/алкоголю).

Пацієнтів із недостатністю екзокринної функції підшлункової залози слід лікувати належним чином, щоб уникнути дефіциту вітаміну D. Є деякі докази того, що замісна ферментна терапія або вітамін D можуть сприяти зниженню ризику переломів.

Додаткова фармакотерапія, включаючи антирезорбтивні засоби, як-от бісфосфонати, та кістково-аналітичні препарати (паратгормон та терипаратид), спеціально не вивчалася при ХП, але також може бути розглянута.

EN Osteopathy in chronic pancreatitis

I. Ozola-Zālīte

¹Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Centre, Pauls Stradins Clinical University Hospital, Riga, Latvia

²Faculty of Medicine, University of Latvia, Riga, Latvia

From the book by Löhner J.-M., Vujasinovic M. (eds) *A Primer in Pancreas*. Karolinska Universitetssjukhuset: ME Övre buk, 2023. P. 67–74.

Key words: chronic pancreatitis, osteoporosis, osteopenia, risk factors, prevention, treatment

The prevalence of lower bone mineral density (BMD) than normal in chronic pancreatitis (CP) patients was found in the range of 36% up to 92%.

A lot of our understanding of osteopathy's risk factors in CP is based on knowledge of other gastrointestinal diseases which are linked to malabsorption, such as inflammatory bowel diseases and celiac disease. There are several studies with CP patients' cohorts that reported the same risk factors as found in those diseases, such as malabsorption of nutrients, circulation of proinflammatory cytokines, alcohol abuse and smoking.

Osteoporosis is characterized by structural deterioration of bone tissue and low bone mass, leading to bone fragility and increased risk of fracture. Dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) of the lumbar spine, hip(s) or distal

forearm is established as an appropriate diagnostic modality to identify low BMD in patients with CP.

Osteopathy (either osteoporosis or osteopenia) is defined by the World Health Organization according to T-scores (T-score between -1.0 and -2.5 SD is defined as osteopenia; T-score below 2.5 SD is defined as osteoporosis), T-scores compare bone density values with those of young adults (peak bone mass).

Regular assessment of BMD by DXA, along with measurement of serum 25(OH)D is recommended in order to identify patients with CP who are at risk of having low BMD. Taking into consideration the high prevalence of osteoporosis and the risk of fractures, baseline BMD testing for all patients with CP is suggested as a reasonable step in clinical practice.

According to European guidelines on CP, basic preventative measures (such as adequate diet, particularly calcium and vitamin D intake, regular weight-bearing exercise, and smoking/alcohol avoidance) should be encouraged for all CP patients.

Importantly, those with pancreatic exocrine insufficiency should be managed appropriately to avoid vitamin D deficiency. There are some links that pancreatic enzyme replacement therapy or vitamin D supplements may contribute to lowering fracture risk.

Additional pharmacotherapy, including antiresorptive agents like bisphosphonates, and bone-anabolic medications (such as parathyroid hormone and teriparatide) have not been specifically studied in CP, but may also be considered.

Фізико-хімічні властивості біологічних рідин у хворих на хронічний панкреатит

Н. В. Беляєва

Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна
Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, поверхнево-активні речовини, міжфазна тензіометрія та реометрія, поверхневий (міжфазний) натяг, в'язка еластичність

Проблема хронічного панкреатиту (ХП) протягом багатьох років залишається актуальною для численних країн світу, зокрема й для України, у зв'язку з високими показниками захворюваності на нього та поширеності. Важливими практичними завданнями залишаються діагностика та лікування ХП. Невисока інформативність великої кількості діагностичних тестів та недостатня ефективність лікування частково зумовлені недостатніми знаннями про етіологію та патогенез ХП [4]. У процесі спостереження за хворим виникає необхідність неодноразового виконання цілої низки досліджень, що відображають наявність та вираженість феномену «ухилення» ферментів у кров, функціональних порушень підшлункової залози (ПЗ), її структурних змін [2]. Деякі з цих досліджень мають високу вартість, інвазивні. У зв'язку з цим виникає необхідність у розробці інтегральних показників, що комплексно відображають різні сторони перебігу ХП та дозволяють оцінювати ефективність лікування.

До складу біологічних рідин (БР) людини входить багато низько- та високомолекулярних поверхнево-активних речовин (ПАР), або сурфактантів, які здатні адсорбуватися на рідких межах розділу фаз і змінювати поверхневий (міжфазний) натяг (ПН), прискорювати або уповільнювати процеси перенесення речовини та енергії через біологічні мембрани [3]. При ХП відбуваються зміни вмісту в БР багатьох білків, ліпідів, електролітів, гормонів, що мають сурфактантні властивості і здатні змінювати ПН крові, сечі, панкреатичного секрету [4]. Міжфазна тензіометрія дозволяє отримати інтегральну інформацію про склад поверхневих шарів БР та про процеси, що відбуваються в рідкій фазі [3]. Тобто цей метод, можливо, знайде застосування для моніторингу перебігу ХП поряд із загальноприйнятими тестами.

Мета дослідження: вивчити фізико-хімічні властивості крові, сечі та дуоденального вмісту у хворих на ХП та виявити залежність цих властивостей від

функціонального стану ПЗ, сонографічних проявів захворювання та його клінічних особливостей.

Матеріали і методи

Обстежено 72 хворі на ХП у стадії загострення віком від 20 до 63 років (34 чоловіки та 38 жінок), з яких 36 пацієнтів страждали на алкогольний та 36 пацієнтів — на біліарний ХП. Обстежено 30 здорових осіб віком від 20 до 60 років (13 чоловіків та 17 жінок).

У всіх хворих детально з'ясовували скарги, анамнез, проводили об'єктивне лабораторне та інструментальне обстеження. Усім хворим проводили загальноклінічний аналіз крові, біохімічне дослідження крові (загальний білок, протеїнограма, амінотрансферази, білірубін загальний та фракції), загальний аналіз сечі, копроскопію. Вираженість «ухилення» ферментів у кров та зовнішньосекреторна функція ПЗ оцінювалися такими беззондовими методами: визначення рівнів амілази крові та сечі; дебітів уроамілази — базального (D_1), через 30 (D_2) та 60 (D_3) хвилин після стандартного харчового навантаження; коефіцієнтів індукції ендогенного панкреозиміну — через 30 (K_1) та 60 (K_2) хвилин після того ж харчового навантаження; рівнів панкреатичної ізоамілази крові та сечі; співвідношення кліренсів амілази та креатиніну; активності ліпази крові; рівня імунореактивного трипсину (ІРТ) у сироватці крові; вмісту панкреатичної еластази 1 у калі. Як харчова стимуляція використаний сніданок: 100 г білого хліба + 20 г вершкового масла + 100 г сиру + 200 мл чаю з 5 г цукру.

Пряме (зондове) дослідження проводили з використанням двоканального гастродуоденального зонда та еуфілін-кальцієвого тесту [2]. У базальній та 4 порціях стимульованої секреції ПЗ визначали дебіт-годину бікарбонатів, амілази, ліпази та трипсину. Протягом 3 днів до дослідження хворі не приймали ферментних і антисекреторних препаратів.

Вміст амілази та панкреатичної ізоамілази у біологічних рідинах досліджувався на біохімічному

аналізаторі Vitalab Flexor-2000 (Нідерланди) з використанням наборів фірми Lachema (Чехія).

Показники ліпази біологічних рідин визначалися кінетичним калориметричним методом за допомогою наборів Sentinell (Італія).

ІРТ крові визначався за допомогою наборів фірми CIS (Франція) на лічильнику «Гамма-12» Київського заводу медичного обладнання. Показники трипсину дуоденального вмісту вивчали методом Гросса [1].

Рівень бікарбонатів у дуоденальному вмісті визначали методом зворотного титрування [1].

Показники фекальної панкреатичної еластази 1 вивчали за допомогою наборів Schebo (Німеччина), імуноферментний аналізатор Sanofi (Франція).

Ендокринна функція ПЗ оцінювалася за показниками імунореактивного інсуліну сироватки крові (лічильник «Гамма-12»).

Ультразвукове дослідження органів травлення проводили за допомогою апарата ALOKA SSD-630. Крім суб'єктивної оцінки сонографічної картини ПЗ обчислювали показник однорідності (N) її тканини, гістографічний коефіцієнт (K_{gst}), враховували показник ультразвукової L гістограми в ділянці головки ПЗ.

Для вивчення фізико-хімічних властивостей крові, сечі та дуоденального вмісту використовували міжфазну тензіометрію та реометрію.

Динамічний ПН БР у хворих на ХП вивчали за допомогою комп'ютерного тензіометра MPT-2 Lauda (Німеччина), принцип дії якого заснований на методі максимального тиску в бульбашці. Поділ інтервалу між бульбашками на так званий мертвий час та період життя поверхні визначався існуванням критичної точки залежності тиску від витрати повітря (у ній відбувався перехід від бульбашкового режиму витоку газу з капіляра до струминного). Результати ПН надавалися у вигляді тензіограм (кривих залежності ПН від часу t), у яких комп'ютер визначав точки, відповідні $t=0,01$ с (ПН1), $t=1$ с (ПН2), $t=100$ с (ПН3). Крім того, підраховувався кут нахилу кривої тензіограми (КНК) в координатах $t^{-1/2}$ [3].

Для вивчення ПН БР за великих часів життя поверхні ($t \rightarrow \infty$) — ПН4 і КНК2 на додаток до методу максимального тиску в бульбашці використовували метод висячої краплі [3]. Аналіз форми осесиметричних крапель покладено в основу апарата ADSA (Канада). Експериментальна похибка вимірів у ньому становить близько 0,1 мН/м. Основною перевагою ADSA при дослідженні ПН БР є широкий діапазон вимірів часу життя краплі (від 10 до 10 000 і більше). Додатковою перевагою методу висячої краплі є можливість вивчення у хворих дилатаційних реологічних (механічних) характеристик адсорбційних шарів БР шляхом стрибкоподібної або гармонійної зміни площі краплі та подальшого аналізу зміни ПН і фазового кута (кута між амплітудними значеннями деформації) [3].

За допомогою вдосконаленого ADSA ми оцінювали реологічні властивості БР, що складаються з еластичної частини (визначається лише оборотними процесами в моношарі) і в'язкої (пов'язаної зі

втратою енергії внаслідок релаксаційних процесів на межі розділу або поблизу міжфазної межі). У наших дослідженнях використовувалася швидка стресова деформація розширення поверхні (при $t=12\ 000-18\ 000$ с) з визначенням модуля в'язкої еластичності (E). Після розширення краплі ПН БР повільно релаксував, тобто повертався до свого первинного значення. Час релаксації (T) характеризував здатність моношару відновлювати вихідний стан (відбивав кінетику адсорбції з розчину та процеси перебудови станів адсорбованих молекул в умовах майже рівноважного моношару). Таким чином, при дослідженні БР за допомогою ADSA у хворих на ХП ми оцінювали параметри міжфазної тензіометрії — ПН4 та КНК2 тензіограм, а також параметри реометрії — E та T.

Основні показники, що відображають стан зовнішньосекреторної функції ПЗ і контролюються беззондовими методами, досліджувалися двічі (крім фекальної панкреатичної еластази 1). Ультразвукова гістограма ПЗ та показники ендокринної функції органа, міжфазна тензіометрія та реометрія БР також проводилися двічі. Перше дослідження проводилося при надходженні хворого до клініки (на 2–3-й день перебування хворого у стаціонарі), а друге перед випискою, тобто на початку клінічної ремісії (на 17–18-й день). Зондове дослідження функції ПЗ, визначення фекальної панкреатичної еластази 1 проводилося одноразово: зондове дослідження наприкінці лікування — щоб уникнути провокації больового синдрому при введенні стимуляторів панкреатичної секреції; фекальна еластаза 1 вивчалася у перші дні лікування. Дослідження проводились у Міжнародному медичному фізико-хімічному центрі.

Хворі були поділені на 2 групи по 36 пацієнтів у кожній, порівнянних за статтю, віком, давністю та етіологією ХП. Хворі основної групи отримували традиційну терапію ХП (антимікробні, ферментні, спазмолітичні препарати, блокатори протонної помпи) у поєднанні з Дицетелом по 50 мг тричі на добу та Галстеною по 15 крапель тричі на добу 18–20 днів. Хворі групи порівняння отримували лише традиційну терапію ХП. Інтенсивність болю та інших суб'єктивних проявів ХП оцінювали за напівкількісною шкалою з обчисленням середнього ступеня тяжкості (ССТ) цих проявів.

Статистична обробка даних виконана на комп'ютері з використанням стандартних пакетів програм Microsoft Excel. Обчислювалися: середня величина (M), її похибка (m). Вірогідність отриманих даних оцінювалася за допомогою критерію Стьюдента, який забезпечував імовірність (p) не менше ніж 95%. Проводили також кореляційний аналіз з обчисленням коефіцієнтів лінійної (r) та нелінійної (η) кореляції.

Результати

Дані, отримані при проведенні міжфазної тензіометрії та реометрії крові, сечі та дуоденального вмісту в обстежених хворих на ХП та здорових осіб, наведені в табл. 1. Усі показники тензіометрії та реометрії крові у хворих на ХП (крім ПН2) вірогідно

відрізнялися від показників здорових осіб. Причому ПН1, КНК, КНК2 і Т були підвищені, а ПН3, ПН4 та Е — знижені. Такі зрушення фізико-хімічних параметрів крові обумовлені зміною вмісту ПАР у ній. Рівень ПН1 крові корелював з активністю ліпази крові ($r=+0,62$), КНК — з активністю α -амілази ($\eta=+0,38$) та особливо панкреатичної ізоамілази ($r=+0,58$) крові, КНК2 — із ССТ болю ($r=+0,40$), Т негативно корелював з об'ємом одержуваного при зондуванні дуоденального вмісту ($r=-0,52$) і позитивно — з рівнем ІРТ в крові ($r=+0,74$). ПН3 та ПН4 крові були пов'язані з показниками фекальної еластази 1 ($r=+0,39$ та $\eta=+0,41$), а Е — з дебіт-годиною бікарбонатів ($\eta=+0,58$). Результати кореляційного аналізу чітко свідчать про можливість застосування міжфазної тензіометрії та реометрії крові для інтегральної оцінки перебігу ХП та ефективності терапії. Тобто відповідна спрямованість змін тензіометрії та реометрії у хворого свідчить на користь загострення ХП, а тенденція до нормалізації показників — про ефективність лікування та наближення ремісії.

Деяко менш інформативними були показники тензіометрії та реометрії сечі. Суттєві зміни при ХП стосувалися ПН2, ПН3 сечі (зниження), а також КНК та КНК2 сечі (підвищення). При цьому зниження ПН2 та ПН3 залежало від збільшення вмісту панкреатичної ізоамілази в сечі ($r=-0,62$ та $r=-0,58$), а підвищення КНК та КНК2 — від давності захворювання ($\eta=+0,36$ та $\eta=+0,42$). Тобто тензіометрія та реометрія сечі також дозволяють контролювати перебіг ХП. Наприклад, зниження ПН2 та ПН3 сечі є негативною, а їх тенденція до зростання від зниженого до нормального рівня — прогнозопозитивною ознакою. Фізико-хімічні параметри дуоденального вмісту змінювалися суттєвіше, ніж крові та сечі, — вірогідні зрушення спостерігалися щодо всіх показників, що вивчалися (табл. 1). Причому цікаво, що всі показники ПН та КНК знижувалися, а Е та Т підвищувалися. Імовірно, це пов'язано як із зменшенням дебіт-години ферментів ПЗ, зміною біохімічного складу жовчі, так і зі зниженням об'єму отриманого дуоденального вмісту. Усі показники тензіометрії, реометрії дуоденального вмісту корелювали з даними зондового дослідження ПЗ. Так, наприклад, ПН1 позитивно корелював з дебіт-годиною ліпази

($r=+0,72$), трипсину ($r=+0,67$) та бікарбонатів ($r=+0,46$). Позитивні кореляції пов'язували також ПН2, ПН3, ПН4, КНК, КНК2 з дебіт-годиною бікарбонатів та ферментів ПЗ, з рівнем фекальної еластази 1. Важливо, що ПН2 дуоденального вмісту був пов'язаний як з дебіт-годиною ліпази, так і з активністю цього ферменту в крові ($r=-0,51$). Це вказує на залежність фізико-хімічних властивостей дуоденального вмісту від феномена «ухилення» ферментів у кров як одного з центральних клініко-патогенетичних проявів ХП. Показники Е і Т дуоденального вмісту, хоч і корелювали з дебіт-годиною ферментів (наприклад, з дебіт-годиною трипсину, відповідно $r=-0,48$ та $r=-0,50$), але їхня залежність від об'єму дуоденального вмісту була більш вираженою ($r=-0,72$ і $r=-0,76$).

Кореляційний аналіз дозволив виявити ще цілу низку взаємозв'язків між показниками тензіометрії, реометрії БР, даними вивчення не тільки зовнішньо-, але й внутрішньосекреторної функції ПЗ та показниками її ультразвукової гістограми. Проте межі цієї статті не дозволяють докладно проаналізувати всі виявлені кореляції.

Висновки

1. У хворих на ХП мають місце суттєві зміни фізико-хімічних властивостей БР: крові, сечі, дуоденального вмісту.
2. Параметри міжфазної тензіометрії та реометрії БР у хворих на ХП змінюються залежно від вмісту в них ПАР, зокрема ферментів, гормонів ПЗ. Показники тензіометрії та реометрії БР при ХП корелюють із змінами зовнішньо- та внутрішньосекреторної функції ПЗ, із вираженістю сонографічних проявів ХП.
3. Результати міжфазної тензіометрії та реометрії крові, сечі, дуоденального вмісту можуть бути інтегральними критеріями оцінки біохімічних та функціональних зрушень при ХП.

Перспективи досліджень фізико-хімічних властивостей БР при ХП полягають в оцінці діагностичних можливостей цих показників та вивченні можливостей їх корекції. Наприклад, має істотне значення зменшення в'язкості панкреатичного секрету для поліпшення його відтоку під впливом терапії.

Таблиця 1. Показники фізико-хімічного стану крові, сечі, дуоденального вмісту у хворих та здорових осіб (М \pm т)

Групи досліджених	n	ПН1, мН/м	ПН2, мН/м	ПН3, мН/м	ПН4, мН/м	КНК, мНм ⁻¹ с ^{3/2}	КНК2, мНм ⁻¹ с ^{3/2}	Е, мН/м	Т, с
<i>Кров</i>									
Хворі на ХП	72	74,38 \pm 0,86*	68,40 \pm 0,47	57,18 \pm 0,35*	41,22 \pm 0,74*	18,23 \pm 0,86*	246,28 \pm 15,83*	28,65 \pm 1,47*	112,86 \pm 3,14*
Здорові	30	70,00 \pm 0,41	67,70 \pm 0,35	60,00 \pm 0,44	45,50 \pm 0,85	12,60 \pm 0,54	189,20 \pm 13,72	32,80 \pm 1,25	103,70 \pm 3,17
<i>Сеча</i>									
Хворі на ХП	72	69,80 \pm 0,78	63,15 \pm 0,26*	57,24 \pm 0,38*	50,86 \pm 0,72	15,87 \pm 0,46*	129,52 \pm 4,56*	29,62 \pm 1,18	112,63 \pm 4,12
Здорові	30	71,50 \pm 0,24	69,40 \pm 0,14	61,80 \pm 0,25	51,60 \pm 0,66	13,40 \pm 0,370	111,00 \pm 7,92	30,30 \pm 1,22	110,20 \pm 3,79
<i>Дуоденальний вміст</i>									
Хворі на ХП	72	61,16 \pm 0,42*	53,26 \pm 0,45*	46,36 \pm 0,36*	31,72 \pm 0,64*	10,62 \pm 0,61*	98,63 \pm 6,38*	38,12 \pm 2,14*	262,12 \pm 10,45*
Здорові	30	69,32 \pm 0,53	60,82 \pm 0,24	51,87 \pm 0,38	38,62 \pm 0,70	15,40 \pm 0,46	126,70 \pm 8,96	28,40 \pm 1,25	219,80 \pm 12,44

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

Література:

1. Богер М. М. Методы исследования поджелудочной железы. Новосибирск: Наука, 1982. 240 с.
2. Губергриц Н. Б., Христич Т. Н. Клиническая панкреатология. Донецк: ООО «Лебедь», 2000. 416 с.
3. Казакова В. Н., Возианова А. Ф. (ред.). Межфазная тензиометрия и реометрия биологических

жидкостей в терапевтической практике. Донецк: Изд-во мед. ун-та. 2000. 180 с.

4. 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.

УДК 616.37-002.2.193-008.8-074

doi: 10.33149/vkr.2024.02.03

UA Фізико-хімічні властивості біологічних рідин у хворих на хронічний панкреатит

Н. В. Бєляєва

Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна
Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, поверхнево-активні речовини, міжфазна тензиометрія та реометрія, поверхневий (міжфазний) натяг, в'язка еластичність

До складу біологічних рідин (БР) людини входить багато низько- та високомолекулярних поверхнево-активних речовин, або сурфактантів, які здатні адсорбуватися на рідких межах розділу фаз і змінювати поверхневий (міжфазний) натяг (ПН), прискорювати або уповільнювати процеси перенесення речовини та енергії через біологічні мембрани. При хронічному панкреатиті (ХП) відбуваються зміни вмісту БР багатьох білків, ліпідів, електролітів, гормонів, що мають сурфактантні властивості і здатні змінювати ПН крові, сечі, панкреатичного секрету.

Обстежено 72 хворі на ХП у стадії загострення віком від 20 до 63 років (34 чоловіки та 38 жінок), з яких 36 пацієнтів страждали на алкогольний та 36 пацієнтів — на біліарний ХП. Обстежено 30 здорових осіб. Для вивчення фізико-хімічних властивостей крові, сечі та дуоденального вмісту використовували міжфазну тензиометрію та реометрію.

Динамічний ПН БР у хворих на ХП вивчали за допомогою комп'ютерного тензіометра MPT-2 Lauda (Німеччина). За допомогою вдосконаленого ADSA ми оцінювали реологічні властивості БР, що складаються з еластичної та в'язкої частин.

У хворих на ХП мають місце суттєві зміни фізико-хімічних властивостей БР: крові, сечі, дуоденального вмісту. Параметри міжфазної тензиометрії та реометрії БР у хворих на ХП змінюються залежно від вмісту в них поверхнево-активних речовин, зокрема ферментів, гормонів підшлункової залози. Показники тензиометрії та реометрії БР при ХП корелюють із змінами зовнішньо- та внутрішньосекреторної функції підшлункової залози, з вираженістю сонографічних проявів ХП. Результати міжфазної тензиометрії та реометрії крові,

сечі, дуоденального вмісту можуть бути інтегральними критеріями оцінки біохімічних та функціональних зрушень при ХП.

EN Physicochemical properties of biological fluids in patients with chronic pancreatitis

N. V. Byelyayeva

“Into Sana” Multifield Clinic, Odesa, Ukraine
Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, surfactants, interfacial tensiometry and rheometry, surface (interfacial) tension, viscous elasticity

Human biological fluids (BF) contain a variety of low- and high-molecular-weight surfactants that can adsorb at liquid phase boundaries and alter surface tension (ST), thereby accelerating or delaying the processes of matter and energy transfer through biological membranes. Numerous proteins, lipids, electrolytes, and hormones that have surfactant properties and ability to change the ST of blood, urine, and pancreatic secretions are altered in chronic pancreatitis (CP).

We examined 72 patients with CP in the acute stage, ranging in age from 20 to 63 (34 men and 38 women). Of them, 36 had biliary CP and 36 had alcohol-induced pancreatitis. 30 healthy people were examined. Interfacial tensiometry and rheometry techniques were used to study the physicochemical properties of blood, urine and duodenal contents.

CP patients' dynamic ST of BF was examined using the MPT-2 Lauda computer tensiometer (Germany). We assessed the rheological properties of the BF, which consist of elastic and viscous components, using an enhanced ADSA.

There are substantial changes in the physicochemical properties of blood, urine, and duodenal contents in CP patients. Interfacial tensiometry and rheometry parameters of the BF in patients with CP vary according to the surfactant content, which includes enzymes and pancreatic hormones. Tensiometry and rheometry indices of the BF in CP correlate with changes in exocrine and endocrine pancreatic functions and the severity of sonographic CP manifestations. Interphase tensiometry and rheometry of blood, urine, and duodenal contents can be used as integral criteria for evaluating biochemical and functional changes in CP.



РОЗУМНА МЕДИЧНА
ДОПОМОГА

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



ЛІДЕРСТВО В УКРАЇНІ
ЗА КІЛЬКІСТЮ РОДИННИХ
ТРАНСПЛАНТАЦІЙ ПЕЧІНКИ*



**БЕЗКОШТОВНА
ТРАНСПЛАНТАЦІЯ**
ПЕЧІНКИ ДОРΟΣЛИМ ТА ДІТЯМ
З ПЕРШИХ РОКІВ ЖИТТЯ**



ДОСВІДЧЕНА КОМАНДА
НА ЧОЛІ З ПРОВІДНИМ УКРАЇНСЬКИМ
ТРАНСПЛАНТОЛОГОМ ОЛЕГОМ КОТЕНКО



**УНІКАЛЬНІ ВИСОКОТЕХНОЛОГІЧНІ
ВТРУЧАННЯ**
ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ,
ПЕЧІНКИ ТА ЖОВЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ

* – за даними МОЗ України, січень 2024 р.

** – в рамках пілотного проекту співпраці
із Національною службою здоров'я України

м. Київ, вул. Зоологічна, 3Г
044 521 30 03
oberig.ua



Особливості клінічних проявів хронічного панкреатиту з перебігом на тлі абдомінального ішемічного синдрому

Н. В. Бєляєва

Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

Ключові слова: абдомінальний ішемічний синдром, ішемічний панкреатит, клініка, особливості абдомінального болю, диспепсія, прояви зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози

Хронічний панкреатит (ХП) — одне із захворювань органів травлення з найтяжчим перебігом, частота якого неухильно зростає протягом останніх десятиліть. Частота ХП у XX–XXI століттях зростала вдвічі за кожні 30–40 років, що пов'язують із збільшенням вживання алкоголю, нераціональним харчуванням та впливом шкідливих екологічних факторів [2].

З огляду на те, що первинна інвалідизація при ХП становить 15% [3], протягом 20 років від початку захворювання вмирають понад 50% хворих і ХП підвищує ризик розвитку раку підшлункової залози (ПЗ) у 2–15 разів [3, 6], стає повною мірою ясною медико-соціальною значимістю проблеми ХП.

Основна причина таких гнітючих епідеміологічних показників щодо ХП, безумовно, полягає в тому, що патофізіологія захворювання, а отже, діагностика та лікування, як і раніше, мають чималу кількість білих плям [2, 4]. Одним із маловивчених механізмів, що беруть участь у розвитку ХП, є ішемія ПЗ. Порушення кровопостачання органу найчастіше розвивається як один із компонентів абдомінального ішемічного синдрому (АІС) [5]. Діагностика та лікування ХП на тлі АІС є важливими як науковими, так і практичними завданнями.

Більше ніж у половині випадків АІС проявляється розвитком гострого порушення мезентеріального кровообігу. Рання діагностика та лікування абдомінального атеросклерозу, зокрема ішемічного ХП, не зроблені та є нерозв'язаними частинами як проблеми ХП, так і проблеми АІС. Клінічні прояви ХП в осіб похилого віку, тобто таких, що страждають від атеросклерозу, зокрема АІС, мають цілу низку особливостей і відмінностей від класичного перебігу ХП [1].

Мета дослідження: вивчити особливості клінічних проявів ішемічного ХП, тобто ХП на тлі АІС.

Матеріали та методи. Обстежено 60 хворих на ХП на тлі АІС віком від 55 до 72 років. Вираженість клінічних проявів оцінювали за показником середнього ступеня тяжкості (ССТ), який враховували в

такий спосіб. Інтенсивність болю та інших суб'єктивних проявів ХП оцінювалася за допомогою напівкількісної шкали: 0 балів — прояви відсутні, 1 бал — прояви мінімальні, 2 бали — прояви помірні, 3 бали — прояви виражені або дуже виражені. З урахуванням цієї шкали і обчислювали ССТ різних клінічних проявів ХП за такою формулою:

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

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

Наявність АІС в обстежених хворих підтверджували дослідженням ліпідного спектра крові (безумовно, наявність гіпер- та дисліпідемії свідчила на користь атеросклерозу та АІС). Крім того, хворим проводили кольорове доплерівське картування: досліджували кровотік у черевній частині аорти, черевному стовбурі, верхній брижовій артерії (доплерографію виконували на апараті Phillips HDI 5000, Голландія).

Результати. За особливостями клінічних проявів ХП хворі були поділені на 2 групи. До 1-ї групи увійшли 18 пацієнтів, у яких серед клінічних проявів домінував больовий синдром. До 2-ї групи увійшли 42 хворі, у яких серед клінічних проявів переважали симптоми функціональної недостатності ПЗ.

У хворих 1-ї групи ССТ больового синдрому становив 2,38. Важливо, що біль, крім своєї інтенсивності, відрізнявся тим, що залежав не стільки від якості прийнятої їжі, скільки від її обсягу. У зв'язку з чіткою залежністю виникнення болю після їди у 12 пацієнтів розвинулася ситофобія. У 8 пацієнтів напади болю в животі збігалися або розвивалися невдовзі після нападів стенокардії, підйому артеріального тиску. Привертала увагу також тривалість больового синдрому: болі виникали незабаром після прийому їжі і тривали

більше ніж 2–3 години. У 16 пацієнтів болі мали невідзначену локалізацію («по всьому животу»), хоча їх максимум все ж таки локалізувався в лівому підребер'ї. Іррадіація болю, як правило, була звичайною для ХП — на кшталт лівого «напівпояса» або на кшталт повного «пояса». У всіх 18 хворих 1-ї групи болі спазмолітиками не купірувалися, але у 12 пацієнтів їхня інтенсивність зменшувалася після прийому нітрогліцерину. У 8 хворих ефективним було прикладання холоду на ділянку лівого підребер'я, у 10 хворих зменшення інтенсивності болю наставало у вимушеному положенні — лежачи на лівому боці, у колінно-ліктвовому положенні.

У хворих 1-ї групи диспептичні явища були виражені помірно — ССТ становив 1,82. Переважали метеоризм, нудота, нестійкі випорожнення. У 2 хворих було блювання, яке не приносило полегшення.

Вираженість клінічних проявів панкреатичної недостатності у хворих 1-ї групи також була помірною — ССТ становив 1,74. Панкреатогенний діабет виявлено у 4 хворих цієї групи.

Для хворих 2-ї групи були характерні малоінтенсивні болі — ССТ досягав лише 1,42. Ці болі носили ниючий характер, а у 12 хворих спостерігався еквівалент больового синдрому — відчуття тяжкості, дискомфорту в лівому підребер'ї та епігастрії. Однак і в цій групі хворих була чітка залежність від їжі і особливо від її обсягу. Усе ж таки ситофобія розвинулася тільки у 8 хворих, що менше, ніж у 1-ї групі (ймовірно, через не настільки інтенсивний больовий синдром після прийому їжі). Такої чіткої асоціації з нападами стенокардії або підйому артеріального тиску, як у 1-ї групі, у хворих 2-ї групи не спостерігалось. Болі також були тривалими, іноді цілодобовими, і в переважній частині випадків не мали чіткої локалізації (у 32 пацієнтів). При спеціальному розпитуванні у 21 з цих хворих все ж таки вдалося з'ясувати, що максимум болю

знаходиться в лівій половині епігастрію або в лівому підребер'ї. Хворі також повідомляли про звичайну для ХП іррадіацію болю. Так само, як і у хворих 1-ї групи, не було явного ефекту від спазмолітиків, але нітрогліцерин був ефективний рідше. Лише 8 пацієнтів 2-ї групи вказували на безперечне зменшення болю після прийому нітрогліцерину. Холод на ліве підребер'я справляв ефект лише у 4 хворих, а вимушене положення приймали лише 5 пацієнтів.

ССТ диспептичних явищ у 2-ї групі був вищим, ніж у 1-ї, і становив 2,12. Найчастіше хворі повідомляли про здуття, бурчання в животі, особливо після їди, послаблення випорожнень, тривалу виснажливу нудоту.

У клінічній картині ХП у хворих 2-ї групи переважали клінічні прояви зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, ССТ яких досягав 2,44. Ці прояви були класичними: великі панкреатичні випорожнення, ліентерея, втрата маси тіла, прояви гіповітамінозів А, D, E, K та ін. (у 1-ї групі частота цукрового діабету становила 22,2%, а у 2-ї — 35,7%).

Висновки. Серед хворих на ХП, що перебігає на тлі АІС, виділяються пацієнти з двома варіантами клінічних проявів. При першому варіанті проявів у клінічній картині переважає виражений больовий синдром у вигляді чітко окреслених нападів, які зазвичай збігаються з нападами стенокардії або підйомами артеріального тиску і купіруються нітрогліцерином. При другому варіанті переважають симптоми як зовнішньо-, так і внутрішньосекреторної недостатності ПЗ, а больовий синдром є значно менш інтенсивним, тривалішим, рідко купірується нітрогліцерином.

Перспективи досліджень полягають у поглибленні уявлень про патогенез ішемічного ХП, про особливості механізмів розвитку двох клінічних варіантів захворювання для подальшої розробки ефективної тактики їх лікування.

Література:

1. Губергіц 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. 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.
3. Büchler M. W., Friess H., Uhl W., Malfertheiner P. (eds). *Chronic pancreatitis: Novel concepts in biology and therapy*. Berlin; Wien: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 2002. 614 p.

4. Johnson C. D., Imrie C. W. (eds). *Pancreatic disease: basic science and clinical management*. London: Springer-Verlag Ltd, 2004. 490 p.
5. 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.
6. Malka D., Hammel P., Maire F., Rufat P., Madeira I., Pessione F., Levy P., Ruszniewski P. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut*. 2002. Vol. 51, No 6. P. 849–852.

UA Особливості клінічних проявів хронічного панкреатиту з перебігом на тлі абдомінального ішемічного синдрому**Н. В. Беяєва**

Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна
Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

Ключові слова: абдомінальний ішемічний синдром, ішемічний панкреатит, клініка, особливості абдомінального болю, диспепсія, прояви зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози

Обстежено 60 хворих на ХП на тлі абдомінального ішемічного синдрому віком від 55 до 72 років. Вираженість клінічних проявів оцінювали за показником середнього ступеня тяжкості (ССТ). Хворим проводили кольорове доплерівське картування: досліджували кровотік у черевній частині аорти, черевному стовбурі, верхній брижовій артерії.

За особливостями клінічних проявів ХП хворих було поділено на 2 групи. До 1-ї групи увійшли 18 пацієнтів, у яких серед клінічних проявів домінував больовий синдром. До 2-ї групи увійшли 42 хворі, у яких серед клінічних проявів переважали симптоми функціональної недостатності підшлункової залози (ПЗ).

У хворих 1-ї групи ССТ больового синдрому становив 2,38. Важливо, що біль, крім своєї інтенсивності, відрізнявся тим, що залежав не стільки від якості прийнятої їжі, скільки від її обсягу. Для хворих 2-ї групи був характерний малоінтенсивний біль — ССТ становив лише 1,42.

У хворих 1-ї групи диспептичні явища були виражені помірно — ССТ дорівнював 1,82. Переважали метеоризм, нудота, нестійкі випорожнення. У хворих 2-ї групи було блювання, яке не приносило полегшення. ССТ диспептичних явищ у 2-й групі був вищим, ніж у 1-й, і становив 2,12. Найчастіше хворі повідомляли про здуття, бурчання в животі, особливо після їди, послаблення випорожнень, тривалу виснажливу нудоту.

У клінічній картині ХП серед хворих 2-ї групи переважали клінічні прояви зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, ССТ яких досягав 2,44.

Вираженість клінічних проявів панкреатичної недостатності у хворих 1-ї групи також була помірною — ССТ становив 1,74. Панкреатогенний діабет виявлено у 4 хворих цієї групи.

Серед хворих на ХП з перебігом на тлі абдомінального ішемічного синдрому виділяються пацієнти з двома варіантами клінічних проявів. При першому варіанті проявів у клінічній картині переважає виражений больовий синдром у вигляді чітко окреслених нападів, які зазвичай збігаються з нападами стенокардії або підйомами артеріального тиску і купіруються нітрогліцерином. При другому варіанті проявів переважають симптоми як зовнішньо-, так і внутрішньосекреторної

недостатності ПЗ, а больовий синдром є значно менш інтенсивним, тривалішим, рідко купірується нітрогліцерином.

EN Features of clinical manifestations of chronic pancreatitis associated with abdominal ischemic syndrome**N. V. Byelyayeva**

“Into Sana” Multifield Clinic, Odesa, Ukraine
Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine

Key words: abdominal ischemic syndrome, ischemic pancreatitis, clinical picture, features of abdominal pain, dyspepsia, manifestations of exocrine pancreatic insufficiency

We examined 60 patients with CP associated with abdominal ischemic syndrome, aged from 55 to 72. The medium severity index (MSI) was used to evaluate the degree of clinical manifestations. Patients underwent color Doppler mapping: blood flow in the abdominal aorta, celiac trunk, and superior mesenteric artery was assessed.

According to the features of CP clinical manifestations, patients were divided into two groups. 18 patients in Group 1 exhibited pain syndrome dominating the clinical picture. 42 patients in Group 2 exhibited symptoms of functional pancreatic insufficiency dominating the clinical picture.

The MSI for pain syndrome in patients in Group 1 was 2.38. Notably, apart from its severity, the pain varied in that its degree was more influenced by the amount of food than by its quality. Low-intensity pain was observed in Group 2 patients; their MSI was just 1.42.

Patients in Group 1 had moderately expressed dyspeptic symptoms, with an MSI of 1.82. The main complaints were nausea, unstable stools, and flatulence. Two patients had vomiting, which did not bring relief. The MSI of dyspeptic symptoms in Group 2 was higher than in Group 1 and amounted to 2.12. More often, patients reported bloating, rumbling in the abdomen, particularly after eating, loose stools, and prolonged exhausting nausea.

Clinical manifestations of exocrine pancreatic insufficiency dominated the CP clinical picture among patients in Group 2 (MSI reached 2.44). Patients in Group 1 also had moderately severe clinical manifestations of pancreatic insufficiency, with an MSI of 1.74. Four patients in this group had pancreatogenic diabetes.

There are two different types of clinical manifestations among people with CP and abdominal ischemic syndrome. In the first option, severe pain syndrome often manifests as clearly defined attacks that coincide with angina pectoris attacks or blood pressure spikes and are treated with nitroglycerin. In the second option, symptoms of both exocrine and endocrine pancreatic insufficiency predominate, while the pain syndrome is much less intense, longer lasting, and rarely relieved by nitroglycerin.

Досвід виконання і деталізація показань до органо- і функціональнозберігаючого хірургічного лікування хронічного панкреатиту на основі розробленої класифікації

В. М. Клименко^{1,2}, А. В. Клименко^{1,2}

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, Україна

²Багатопрофільна лікарня «Вітацентр», Запоріжжя, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, панкреатична і біліарна протокова гіпертензія, класифікація хронічного панкреатиту, хірургічне лікування хронічного панкреатиту

Хронічний панкреатит (ХП) все ще залишається складним захворюванням, труднощі лікування якого полягають у реалізації адекватності консервативного і хірургічного підходів [1, 7, 8]. Ці два ключових моменти визначають у подальшому якісні аспекти життя пацієнтів.

Останніми роками багато дослідників акцентують увагу на стані хворих ХП, яким на сучасному етапі пропонується і виконується хірургічне втручання [7, 9]. Це, зазвичай, практично завжди декомпенсовані за екзокринною функцією пацієнти зі значно розширеною головною панкреатичною протокою, вираженим больовим синдромом, часто — з проявами панкреатогенного діабету [6, 10].

Численні класифікації ХП констатують факт панкреатичної протокової гіпертензії, але тільки як феномен хронізації процесу і підтвердження діагнозу без належної конкретизації про те, коли потрібно виконувати хірургічне втручання і у чому повинна полягати суть операції [11].

Характерно, що до теперішнього часу продовжує залишатись формальна орієнтація на трактування патоморфологічних змін у підшлунковій залозі (ПЗ) при ХП 30–40-річної давнини, яку підтримує низка хірургів для обґрунтування пропонованих операцій [1, 4, 6]. Так, відома і розповсюджена операція Бегера (дуоденумзберігаюча резекція голівки ПЗ) базується на уявленні, що максимальні патологічні зміни відбуваються саме у голівці ПЗ, яку Бегер називає «пейсмейкером ХП», що з позицій сьогодення видається застарілим і потребує перегляду [5, 6].

Мета дослідження: оцінити ефективність органо-зберігаючого підходу до хірургічного лікування хворих на ХП на етапі субкомпенсованого зниження

функціонального резерву ПЗ з деталізацією показань до оперативного втручання згідно з розробленою клінічною класифікацією ХП.

Матеріали і методи. Оперовано 54 хворих на ХП з панкреатичною протоковою гіпертензією. Основну групу склали 28 (51,9%) пацієнтів з компенсованим типом ХП і цілеспрямованим спостереженням згідно з розробленою класифікацією за прогресуючою панкреатичною протоковою гіпертензією, тенденцією зниження функціонального резерву ПЗ, ступенем больового синдрому, фібротизацією ПЗ на рівні F2-стадії. Чоловіків було 23 (82,1%), жінок — 5 (17,9%); вік хворих — від 32 до 55 років. Прояви панкреатогенного діабету легкого ступеня були у 5 (17,9%) пацієнтів; алкогольний генез ХП спостерігався у 24 (85,7%).

Групу порівняння склали 26 (48,1%) хворих на ХП, які направлялись і госпіталізувались на загальних засадах без цілеспрямованого доопераційного спостереження з вираженою протоковою гіпертензією, низькими показниками фекальної еластази, значним больовим синдромом, проявами тяжкого фіброзу — F3-стадії. Чоловіків було 21 (80,8%), жінок — 5 (19,2%), вік хворих — від 34 до 56 років. Прояви панкреатогенного діабету були у 19 (73,1%) пацієнтів, алкогольний генез ХП визначався у 23 (88,5%).

В обох групах виконувалась розроблена органо-зберігаюча операція: повна поздовжня панкреатикодуоденопапілотомія з формуванням ізольованого панкреатикоєюнодуоденоанастомозу (рис. 1а, б, в).

Обстеження включало: ультразвукове дослідження (УЗД), ендоскопію, комп'ютерну і магнітно-резонансну томографію; визначення ендогенного інсуліну, паратгормону, онкомаркери СА 19-9, фекальної

еластази 1; взяття інтраопераційного матеріалу із зони голівки, тіла і хвоста ПЗ з визначенням колагену IV типу, α -SMA+ зірчастих клітин; вивчення якості життя у віддаленому періоді (до 5 років) на основі опитувальників QLQ-C30 і EORTC QLQ PAN-28; стадіювання фіброзу ПЗ у хворих на ХП: F1 — легкий фіброз (незначна експресія α -SMA+ зірчастих клітин, низький рівень колагену III типу); F2 — помірний фіброз (помірне збільшення площі α -SMA+ зірчастих клітин і колагену III типу з прямою залежністю); F3 — тяжкий фіброз (сильна вираженість збільшення за площею α -SMA+ зірчастих клітин, колагенів I, III, IV типів); F4 — тотальний фіброз або цироз [1–3].

Результати та обговорення. Незважаючи на те, що патогенез алкогольного ХП достатньо вивчений, деякі дуже важливі аспекти не враховуються при інтегральній оцінці клінічного перебігу цього захворювання. За даними дослідження, привертає увагу важливий аспект динамічних морфофункціональних змін у ПЗ при прогресуванні фіброзу, що визначається нами як маніфестація панкреатичної протокової гіпертензії. Ця маніфестація характеризується поступовим прогресуючим збільшенням діаметру вірсунгової протоки та її розгалужень у паренхімі ПЗ.

Саме з цього моменту починає розвиватись синдром взаємного обтяження, а саме: поступово прогресуючий фіброз ПЗ при ХП починає підсилюватись під дією вторинно виникаючої панкреатичної протокової гіпертензії. На етапі цього феномену відбувається прогресуюче зниження власного функціонального резерву ПЗ, насамперед екзокринної функції і далі — ендокринної. Вивчені в динаміці клініко-анатомічні дані на основі УЗД, ендоУЗД, комп'ютерної і магнітно-резонансної томографії, інтраопераційного матеріалу вказують, що такі зміни відбуваються при розширенні діаметру головної панкреатичної протоки, починаючи від 3–4 мм і більше. За даними проведеного патоморфологічного дослідження взятих інтраопераційно зразків тканини ПЗ із усіх її відділів, встановлено важливий факт, а саме: фіброзно-дегенеративний процес, що розвивається при прогресуванні клінічного перебігу ХП, має абсолютно однотипну гістологічну структуру у ділянці голівки, тіла і хвостової частини ПЗ. Враховуючи цей факт, можна стверджувати, що немає якихось локальних змін іншої морфологічної структури у ПЗ при ХП, які б домінували і визначали головний характер клінічного перебігу даного захворювання.

Саме цей факт є своєрідним рубіконом для етапу чисто консервативного лікування без участі хірурга-панкреатолога, і це жорстко відображено у створеній нами клінічній класифікації ХП (табл. 1).

Представлена і апробована класифікація клінічного перебігу ХП дає орієнтовну змогу координувати етапи консервативного і хірургічного лікування з чітким і збалансованим їх розмежуванням.

Головний принцип розробленої класифікації — це своєчасно направити хворого для хірургічного лікування саме на етапі ще збереженого (субкомпенсованого) функціонального резерву ПЗ шляхом усунення

Таблиця 1. Класифікація ХП

I. ХП будь-якої етіології без панкреатичної протокової гіпертензії (консервативне лікування)

1. Екзокринна недостатність:
 - а) легкий ступінь;
 - б) середній ступінь;
 - в) тяжкий ступінь.
2. Ендокринна недостатність:
 - а) порушення толерантності до глюкози;
 - б) прояви цукрового діабету різного ступеня тяжкості.

II. ХП з панкреатичною протоковою гіпертензією

1. КОМПЕНСОВАНИЙ ТИП (неускладнений перебіг):
 - а) розширення вірсунгової протоки 3–4 мм, панкреатична еластаза 1 калу — не нижче 200 мкг/г;
 - б) випорожнення — практично без порушень;
 - в) порушення толерантності до глюкози, панкреатогенний діабет легкого ступеня (іноді);
 - г) больовий синдром відсутній або дуже незначний (періодичний) — консервативне лікування (переважно F1-фіброз).
2. СУБКОМПЕНСОВАНИЙ ТИП (початкові прояви ускладненого перебігу):
 - а) розширення вірсунгової протоки більше 4 мм (5–7 мм);
 - б) панкреатична еластаза 1 калу — 100–200 мкг/г;
 - в) випорожнення нормальні, рідше кашкоподібні 1–2 рази на добу;
 - г) порушення толерантності до глюкози, панкреатогенний діабет легкого, рідше середнього ступеня;
 - д) больовий синдром непостійний, частіше легкої, рідше середньої інтенсивності;
 - е) частіше один з факторів ускладненого перебігу (вірсунголітіаз, кісти та ін.) — етап найбільш ефективного і адекватного хірургічного лікування (F2-фіброз);
3. ДЕКОМПЕНСОВАНИЙ ТИП (ускладнення тяжкого ступеня):
 - а) розширення вірсунгової протоки більше 7 мм (8–12 мм і більше);
 - б) панкреатична еластаза 1 калу — нижче 100 мкг/г;
 - в) випорожнення частіше нестійкі, 2–3 і більше разів на добу;
 - г) панкреатогенний діабет середнього чи тяжкого ступеня;
 - д) больовий синдром постійний, частіше сильний;
 - е) декілька факторів ускладненого перебігу (стенози, стриктури вірсунгової протоки, вірсунголітіаз, кальциноз паренхіми ПЗ та ін.) — симптоматичне хірургічне (ендоскопічне) лікування, можливо трансплантація ПЗ чи островкових клітин (переважно F3-фіброз).

найголовнішого чинника негативної прогресії ХП — панкреатичної протокової гіпертензії. Розроблені критерії для такого обґрунтованого переходу до хірургічного лікування, по-перше, дають змогу зберегти існуючий на момент операції функціональний резерв ПЗ; по-друге, операція є тільки необхідним етапом у послідовному лікуванні ХП, яке у подальшому буде проводити лікар-панкреатолог.

З урахуванням і прийняттям такої концепції зростають вимоги до найбільш раціонального, патогенетично обґрунтованого і неформального вибору оперативного втручання. На основі отриманих даних і проведених клініко-анатомічних і морфофункціональних досліджень нами розроблена оригінальна органо- і функціональнозберігаюча операція для хворих на ХП з панкреатичною та біліарною (за наявності) гіпертензією, яка спрямована на повне усунення панкреатичної, а також одночасно і біліарної гіпертензії (рис. 1а, б, в).

Досягається це шляхом повного розсічення головної панкреатичної протоки від хвостової частини ПЗ через увесь масив тіла і голівки (рис. 1а, б). Закінчується поздовжній розтин розсіченням великого дуоденального сосочку і його устя та стінки дванадцятипалої кишки довжиною 1,5–2 см (рис. 1б). Після такого тотального розсічення головної панкреатичної протоки ПЗ нагадує «розкрити книгу» (рис. 1б). Виключно важливим є виконання інтраопераційного УЗД до та після розсічення вірсунгової протоки для верифікації навіть незначних за величиною ретенційних кіст, які потрібно знайти і дрениувати у просвіт розтину вірсунгової протоки шляхом їх розкриття, якщо вони мають характер ізольованих (відшнурованих) кіст.

Після цього виконується заключний етап операції: формування ізольованого панкреатикоєюнодуоденоанастомозу (рис. 1в). Характерно, що у переважній більшості хворих на ХП, окрім панкреатичної протокової гіпертензії (стеноз, стриктури, вірсунголітіаз як наслідок прогресуючих фіброзно-дегенеративних змін ПЗ), виникає стеноз інтрапанкреатичної частини холедоха (тубулярний стеноз). Одночасне усунення такого тубулярного стенозу холедоха досягається оригінальною методикою його розтину, починаючи від його устя у великому дуоденальному сосочку у напрямку 3-ї години умовного циферблату достатньою довжиною 1,5–2 см. Таке внутрішнє створення нового біліопанкреатичного співустя, начебто переміщеного у глибину розсіченої паренхіми голівки ПЗ, замінює необхідність формування окремого білідигестивного анастомозу, будучи мінімально інвазивним і фізіологічно адекватним.

Найбільш значущі позитивні сторони наведеної операції:

1. Повне усунення панкреатичної протокової гіпертензії.
2. Повне збереження паренхіми ПЗ.
3. Фізіологічна направленість пасажу соку ПЗ і жовчі у дванадцятипалу кишку, відсутність синдрому низького скиду соку ПЗ і жовчі.
4. Відновлення природної обробки хімусу соком ПЗ і жовчю у дванадцятипалій кишці.

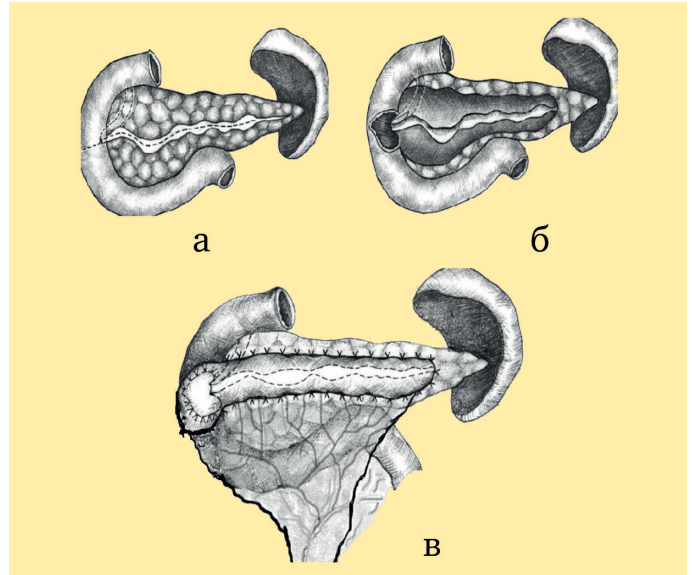


Рис. 1. Поздовжня повна панкреатикоуденопапілотомія з ізольованим панкреатикоєюнодуоденоанастомозом (а, б, в).

5. Одночасна корекція біліарної гіпертензії шляхом розсічення (усунення) тубулярного стенозу холедоха.
6. «Обрив» подальшого прогресування фіброзу ПЗ.
7. Повне збереження існуючого функціонального резерву ПЗ після операції.
8. Швидкий регрес «inflammatory mass» після операції.
9. Швидкий регрес як сегментарної, так і загальної портальної гіпертензії після операції.

У віддаленому періоді (5 років) в усіх пацієнтів основної групи (28), які були оперовані на етапі субкомпенсованого типу ХП (згідно з пропонуваною класифікацією), спостерігався гарний результат, якість життя відповідала здоровим людям (за даними опитувальників QLQ-C30 і EORTC QLQ-PAN-28). Абдомінального болювого синдрому не було. Екзокринна недостатність легкого ступеня визначалась у 7 (25,0%), середнього — у 2 (7,1%), тяжкого не було. Ендокринна недостатність (панкреатогенний діабет) спостерігалась з такими проявами: неінсулінозалежний діабет — у 3 (11,5%); інсулінозалежний — не було.

Характерними і в деякій мірі прогнозованими були віддалені результати у хворих групи порівняння (26) з декомпенсованим типом ХП згідно з представленою класифікацією. Саме така група пацієнтів, які спонтанно на загальних засадах госпіталізуються для хірургічного лікування, складає переважну більшість. У цій групі гарний результат після органозберігаючої операції спостерігався тільки у 2 (7,7%) пацієнтів і був обумовлений незначним підвищенням рівня фекальної еластази 1 у віддаленому періоді. У 20 (76,9%) віддалений результат визначено як задовільний, і позитивними складовими тут були відсутність болювого синдрому та непрогресування подальшого зниження екзокринної функції ПЗ (доза ферментних препаратів залишалась на доопераційному рівні). У 4 (15,4%) пацієнтів

віддалений результат оцінений як незадовільний через подальше підвищення доз ферментних препаратів та інсуліну, незважаючи на відсутність болювого синдрому.

Слід зазначити також, що в усіх оперованих хворих — 54 (100%) — у віддаленому періоді не виявлено випадків онкотрансформації ПЗ.

Таким чином, запропонований тип органозберігаючого хірургічного лікування ХП з панкреатичною і біліарною протоковою гіпертензією акумулює у собі вирішення практично усіх основних проблем, які виникають при цій нозологічній формі, і відображає можливість представленого оперативного втручання.

В рамках запропонованого у цьому дослідженні консенсусу послідовних тактичних підходів терапевтичного і хірургічного лікування ХП на основі розробленої класифікації визначається акцент такої спрямованості у вигляді своєчасного виконання органозберігаючого оперативного втручання до розвитку тяжких і часто незворотних функціональних порушень екзокринної та ендокринної функцій ПЗ.

Література:

1. Губергріц Н. Б., Крилова О. А., Опіхайло М. С. Особливості гістоструктури підшлункової залози при хронічному панкреатиті. *Експериментальна та клінічна гастроентерологія*. 2019. № 163 (3). С. 38–42.
2. Туманський В. А., Коваленко І. С. Тяжкий фіброз підшлункової залози при хронічному панкреатиті: основні патоморфологічні складові, імунофенотип фіброгенних клітин та колагену. *Патологія*. 2013. № 1 (27). С. 27–30.
3. Туманський В. А., Коваленко І. С. Фіброз підшлункової залози при хронічному панкреатиті: градації тяжкості та клініко-патоморфологічні прояви. *Укр. медичний альманах*. 2013. № 16. С. 137–140.
4. Beger H. G., Büchler M., Kozachek R. (eds). *The pancreas: an integrated text-book of basic science, medicine and surgery*. Oxford: Willy Blackwell, 2018. 1173 p.
5. Beger H. G., Matsuno S., Cameron J. L. (eds). *Diseases of the Pancreas*. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2008. 905 p.
6. Büchler M. W., Friess H., Muller M. M., Beger H. G. Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus-preserving Whipple in chronic pancreatitis. *Am. J. Surg.* 1995. Vol. 169. P. 65–70.
7. Frokjaer J., Olsen S. S., Drewes A. M. Fibrosis, atrophy and ductal pathology in chronic pancreatitis are associated with pancreatic function but independent of symptoms. *Pancreas*. 2013. Vol. 42, No 7. P. 1182–1187.
8. Kloppel G., Maillet B. Pathology of acute and chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1993. Vol. 8. P. 659–670.
9. Klymenko V. M., Klymenko A. V., Steshenko A. O., Tumansky V. O. Pancreatic ductal hypertension is the main multifactor of developing severe diverse clinical manifestation in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2023. Vol. 23, Suppl. 1, 5. P. 83–84.
10. Löhr J.-M. *Exocrine Pancreatic Insufficiency*. 2nd ed. Bremen: UNIMED, 2014.
11. Schneider A., Löhr J.-M., Singer M. V. The MANHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of unifying classification system based on review of previous classifications of the disease. *Gastroenterol.* 2007. Vol. 42, No 2. P. 101–119.

Висновки

1. Будь-який варіант клінічного перебігу ХП при появі ознак панкреатичної протокової гіпертензії повинен з цього моменту обговорюватись і надалі спостерігатись за участю хірурга-панкреатолога для ретельного моніторингу функціонального резерву ПЗ (екзокринна, ендокринна функції) і ступеня виразності болювого синдрому.
2. Показанням до операції є клініко-анатомічні і морфофункціональні зміни у ПЗ на етапі субкомпенсованого типу ХП згідно з розробленою класифікацією.
3. Пропонована і своєчасно виконана органозберігаюча операція, спрямована на повне усунення панкреатичної і біліарної (за наявності) протокової гіпертензії, а також болювого синдрому у хворих на ХП, зберігає доопераційний функціональний резерв ПЗ і визначає якість життя, що відповідає практично здоровим людям.

УДК 616.37-002-036.12-06:616.373/.375-008.331.1
doi: 10.33149/vkr.2024.02.05

UA Досвід виконання і деталізація показань до орган- і функціонально-зберігаючого хірургічного лікування хронічного панкреатиту на основі розробленої класифікації

В. М. Клименко^{1,2}, А. В. Клименко^{1,2}

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, Україна

²Багатопрофільна лікарня «Вітацентр», Запоріжжя, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, панкреатична і біліарна протокова гіпертензія, класифікація хронічного панкреатиту, хірургічне лікування хронічного панкреатиту

Автори обстежили і оперували 54 хворих на хронічний панкреатит (ХП) з панкреатичною протоковою гіпертензією. Діагноз підтверджувався за даними клінічного перебігу ХП; даними ультразвукового дослідження (УЗД), ендоскопічного дослідження (ЕУЗД), комп'ютерної і магнітно-резонансної томографії, визначення ендogenous інсуліну, паратгормону, онкомаркера СА 19-9, фекальної еластази 1; даними взяття інтраопераційно біопсійного матеріалу з голівки, тіла і хвоста підшлункової залози (ПЗ) з визначенням стадії фіброзу (F1–4).

Хворі були розподілені на дві групи. До основної групи увійшли 28 (51,9%) пацієнтів, до групи порівняння — 26 (48,1%). Хворі основної групи цілеспрямовано спостерігались терапевтом та хірургом, і за деталізованими показаннями (панкреатична протокова гіпертензія, субкомпенсована екзокринна недостатність) згідно з представленою клінічною класифікацією їм виконувалась розроблена органозберігаюча операція: повна поздовжня панкреатикодуоденопапілотомія з ізольованим панкреатикоєюнодуоденоанастомозом. Суть операції у тотальному поздовжньому розсіченні головної панкреатичної протоки, починаючи від хвостової частини ПЗ через увесь масив тіла і голівки; закінчується поздовжній розтин розсіченням великого дуоденального сосочку і його устя, а також задньомедіальної стінки дванадцятипалої кишки довжиною 1,5–2 см.

Хворим групи порівняння виконувалась така ж сама операція, але вони госпіталізувались на загальних закладах без цілеспрямованого спостереження терапевта і хірурга до операції.

В основній групі гарний віддалений результат був в усіх 28 (100%) пацієнтів, у групі порівняння — тільки у 2 (7,7%). Якість життя пацієнтів основної групи відповідала здоровим людям; функціональний резерв ПЗ був на рівні субкомпенсації. За даними проведеного дослідження, саме ретельний моніторинг у хворих на ХП початку розвитку панкреатичної протокової гіпертензії і зниження функціонального резерву ПЗ, як це проводилось в основній групі, дає змогу визначити показання до своєчасного органозберігаючого хірургічного втручання, яким є наведена операція,

з гарантованим високим рівнем якості життя у віддаленому періоді.

EN Experience in performing and detailing the indications for organ- and function-preserving surgery for chronic pancreatitis based on the developed classification

V. M. Klimenko^{1,2}, A. V. Klimenko^{1,2}

¹Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

²“Vitacenter” Multifield Hospital, Zaporizhzhia, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, pancreatic and biliary ductal hypertension, classification of chronic pancreatitis, surgical treatment of chronic pancreatitis

The authors examined and operated on 54 chronic pancreatitis (CP) patients with pancreatic ductal hypertension. The diagnosis was confirmed according to the clinical course of CP; ultrasound, endosonography, CT, MRI, levels of endogenous insulin, parathyroid hormone, tumor marker CA 19-9, and fecal elastase 1; and intraoperative biopsy material from the head, body, and tail of the pancreas with fibrosis staging (F1–4).

We divided the patients into two groups. The main group included 28 (51.9%) patients, and the comparison group included 26 (48.1%) patients. A therapist and surgeon carefully observed patients in the main group. In compliance with detailed indications (pancreatic ductal hypertension and subcompensated exocrine insufficiency) and presented clinical classification, they underwent an organ-preserving surgery: a complete longitudinal pancreaticoduodenopapillotomy with isolated pancreaticojejunoduodenoanastomosis. The essence of the surgery is a longitudinal total dissection of the main pancreatic duct from the tail of the pancreas through the body and head. The longitudinal section ends with a dissection of the major duodenal papilla and its orifice, as well as the posteromedial wall of the duodenum, 1.5–2 cm long.

Patients in the comparison group underwent the same surgery but were hospitalized on a general basis without targeted supervision by a therapist and surgeon before the surgery.

All 28 patients (100%) in the main group had good long-term results, whereas only 2 (7.7%) in the comparison group did. The quality of life of patients in the main group corresponded to healthy individuals, and the functional state of the pancreas was at the level of subcompensation. According to the study, careful monitoring of the onset of pancreatic ductal hypertension and a decrease in the functional reserve of the pancreas in patients with CP, as conducted in the main group, allows us to determine the indications for timely organ-preserving surgery, which guarantees a high level of quality of life in the long-term perspective.

Зміни регуляції імунної відповіді при гострому некротичному панкреатиті, ускладненому поліорганною недостатністю

О. В. Ротар, І. В. Хомяк, В. П. Польовий, О. В. Грама

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: гострий некротичний панкреатит, тяжка форма, поліорганна недостатність, цитокіни, імунокомпетентні клітини

Вступ

Своєчасне виявлення хворих на гострий некротичний панкреатит (ГНП) тяжкої форми є однією з основних проблем сучасної стратегії його лікування [1, 5]. Інфікування некротичних вогнищ підшлункової залози чи парапанкреатичного простору трапляється приблизно у 20–40% пацієнтів з тяжким ГНП і асоційоване із посиленням дисфункції внутрішніх органів [2]. Приєднання інфекції значно погіршує прогноз: органна недостатність спричиняється у 35,2% пацієнтів і завершується летальністю у 19,8% із них. У той час як більшість пацієнтів із стерильним панкреатитом не потребують оперативного втручання, хворим з інфікованим панкреонекрозом зазвичай необхідне хірургічне лікування, яке може бути міні-інвазивним або традиційним із застосуванням відкритого хірургічного доступу [9].

Синдром ентєральної недостатності є одним із загрозливих і прогностично несприятливих ускладнень ГНП. Виникаючи внаслідок моторно-евакуаторних порушень кишечника, він призводить до мікробної транслокації та контамінації девіталізованих тканин із розвитком інфікованого панкреонекрозу, гнійно-некротичного парапанкреатиту та параколіту [7, 8].

На сьогодні відомо, що цитокіни є необхідними трансмітерами міжклітинної взаємодії в нормі і при патології, які утворюють цілісну систему взаємодіючих елементів — цитокінову мережу комунікативних сигналів між клітинами імунної системи та клітинами інших органів і тканин. При ГНП, як прояві синдрому системної запальної реакції, відбувається цитокіновий шторм, показники якого можуть слугувати прогностичними критеріями перебігу ГНП з ентєральною недостатністю [3, 4, 6].

Матеріал і методи дослідження

Під нашим спостереженням за 2010–2020 рр. в ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги» знаходилось 22 хворих, які за

класифікацією Атланта (2012) [6] підлягали під діагноз ГНП з постійною формою поліорганної недостатності (ПОН). Усі хворі прооперовані. Показаннями до операції був інфікований панкреонекроз або панкреатогенний абсцес, септична флегмона заочеревинної клітковини. Хворим застосовувався покрововий підхід, на першому етапі проводили пункцію та дрєнування патологічних вогнищ під УЗД-контролем із використанням силіконових дрєнажів діаметром 16–20 Fr, у частини пацієнтів застосовували відповідні покриті силіконом нїтіолові стенти. Щоденно промивали патологічні вогнища до чистих вод розчинами антисептиків (Декасан, Мірамістин, Дїоксидин). Наступним кроком було проведення некрсеквестрєктомїї транскутанно під контролем нефроскопу, у частини пацієнтів — через міні-люмботомічні розрізи. За неефективності вищєперерахованих методів вимушено виконували «відкриті» методи некрсеквестрєктомїї: у 4 випадках — панкреатоомєнтобурсостомїю + люмботомїю; у 6 пацієнтів — панкреатоомєнтобурсостомїю + лапаростомїю з виконанням програмованих ревїзїй і санацїй. У післяоперацїйному перїодї померли 5 хворих. Контролем були 17 практично здорових пацієнтїв.

Для оцїнки стану хворих проводили динамїчне визначення в комплексному обстеженні лабораторних маркерїв ендогенної токсемїї та синдрому системної запальної вїдповїдї, кїлькостї лейкоцитїв кровї та їмунологїчних змїн органїзму хворих шляхом дослїдження клїтин кровї, якї експресують кластери CD11a⁺, CD162⁺, CD95⁺, CD16⁺, а також молекули головного комплексу гїстосумїсностї HLA-DR⁺ та рївня їнтерлейкїнів IL-2, IL-4, IL-6.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за методами варїацїйної статистики з визначенням середнїх величин (M), середньої похибки (m), середньоквадратичного вїдхилєння (δ). Їмовїрнїсть можливої помилки кожного показника визначали за статистичним критерїєм Стюдєнта.

Результати дослідження та їх обговорення

У пацієнтів з ГНП, ускладненим ПОН (табл. 1), початковий рівень CD11a⁺-клітин, CD162⁺-позитивних клітин і CD95⁺-лімфоцитів вдвічі менший за контроль. На першу добу після операції відносна кількість імунокомпетентних клітин зазнавала додаткового зниження, внаслідок чого рівень CD11a⁺-клітин у 2,6 раза, CD162⁺-клітин — в 1,6 раза, CD95⁺-лімфоцитів — у 2,5 раза нижчі щодо здорових осіб.

На сьому добу післяопераційного періоду вміст у крові CD11a⁺-клітин підвищувався в 1,7 раза і залишався меншим за контрольні величини в 1,2 раза. Рівень CD95⁺-лімфоцитів підвищувався в 1,6 раза, проте залишався в 1,3 раза меншим за контроль. Зростав і в 1,5 раза перевищував контроль вміст у крові CD16⁺-лейкоцитів.

Отже до проведення операційного втручання спостерігається порушення механізмів клітинної адгезії і костимуляційно-кооперативної взаємодії імунокомпетентних клітин, на що вказує низький рівень експресії на них CD11a⁺ і CD162⁺.

Крім того, страждають механізми активації лімфоцитів — вміст у крові CD95⁺-клітин виявляється вдвічі меншим за такий у практично здорових осіб. Оперативне втручання сприяє досить ефективній корекції зазначених змін і підвищує рівень у крові CD16⁺-лейкоцитів (табл. 2).

Таким чином, у хворих на ГНП, ускладнений ПОН, прослідковується помірний дисбаланс цитокінової регуляції імунної відповіді, що характеризується тривалим зменшенням вмісту в крові ІЛ-6 при незначному прогресивному підвищенні рівня ІЛ-4, що відбувається на тлі сталих показників концентрації в плазмі крові ІЛ-2 та експресії на імунокомпетентних клітинах молекул головного комплексу гістосумісності HLA-DR⁺.

У пацієнтів з ГНП, ускладненим ПОН, які померли у післяопераційному періоді (табл. 3), зменшеним виявився вихідний вміст у крові CD11a⁺ і CD16⁺-клітин — в 1,8 раза меншим за контрольні показники. На першу добу після операції відносна кількість CD11a⁺-клітин не змінювалась і залишалась у 2,1 раза меншою за контроль. На десяту добу післяопераційного періоду рівень у крові CD11a⁺-клітин різко знижувався і був у 4,0 раза нижчим, ніж у практично здорових осіб.

Таким чином, у хворих на ГНП, ускладнений ПОН, які померли в післяопераційному періоді, спостерігається прогресуюче погіршення кооперативно-костимуляційної активаційної взаємодії імунокомпетентних клітин, про що свідчить перманентне зменшення вмісту в крові CD11a⁺-, CD162⁺- і CD95⁺-лейкоцитів.

У пацієнтів з ГНП, ускладненим ПОН, які померли в післяопераційному періоді (табл. 4), зміни

Таблиця 1. Особливості експресії кластерів детермінації на імунокомпетентних клітинах хворих з ГНП, ускладненим ПОН ($x \pm Sx$)

Групи хворих	CD11a ⁺ , %	CD162 ⁺ , %	CD95 ⁺ , %	CD16 ⁺ , %
Контроль, n=17	65,12±2,49	60,47±3,05	18,36±0,93	21,45±1,12
Вихідний рівень, n=5	32,53±1,96 p<0,001	29,88±1,75 p<0,001	9,14±0,66 p<0,001	20,33±1,93 p>0,6
Перша доба після операції, n=5	24,80±1,11 p<0,001 p1<0,01	37,68±2,25 p<0,001 p1<0,05	7,32±0,45 p<0,001 p1>0,05	25,35±2,06 p>0,1 p1>0,1
Десята доба після операції, n=5	53,99±3,41 p<0,05 p1<0,001 p2<0,001	49,67±2,86 p>0,08 p1<0,001 p2<0,02	14,55±1,02 p<0,05 p1<0,01 p2<0,001	30,10±3,22 p<0,01 p1<0,05 p2>0,2

Примітки: p — ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; p1 — ступінь вірогідності різниць показників відносно вихідного рівня; p2 — ступінь вірогідності різниць показників відносно даних на першу добу після операції; n — кількість спостережень.

Таблиця 2. Рівень молекул HLA-DR⁺ і вмісту цитокінів у крові хворих з ГНП, ускладненим ПОН ($x \pm Sx$)

Групи хворих	HLA-DR ⁺ , %	ІЛ-2, пг/мл	ІЛ-4, пг/мл	ІЛ-6, пг/мл
Контроль, n=17	16,73±0,85	216,98±10,31	224,02±11,43	219,08±9,84
Вихідний рівень, n=5	17,41±1,50 p>0,7	221,36±13,59 p>0,8	294,22±16,34 p<0,01	170,52±8,24 p<0,02
Перша доба після операції, n=5	16,09±1,23 p>0,7 p1>0,5	208,38±10,10 p>0,6 p1>0,4	332,56±17,80 p<0,001 p1>0,1	132,00±7,81 p<0,001 p1<0,01
Десята доба після операції, n=5	15,95±1,62 p>0,6 p1>0,5 p2>0,9	218,44±9,86 p>0,9 p1>0,8 p2>0,4	398,42±19,73 p<0,001 p1<0,01 p2<0,01	96,38±4,15 p<0,001 p1<0,001 p2<0,01

Примітки: p — ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; p1 — ступінь вірогідності різниць показників відносно вихідного рівня; p2 — ступінь вірогідності різниць показників відносно даних на першу добу після операції; n — кількість спостережень.

цитокинової регуляції імунної відповіді характеризувалися підвищенням рівня IL-2 і IL-6 – відповідно в 2,1 і 1,8 раза. При цьому IL-4 у крові не визначався у всі періоди спостереження, а експресія на імунокомпетентних клітинах молекул HLA-DR⁺ прогресуюче знижувалася. Концентрації в плазмі крові IL-2 і IL-6, навпаки, перманентно зростали і наприкінці спостереження перевищували контрольні показники у 3,6 раза.

Отже у пацієнтів з ГНП, ускладненим ПОН, які померли в післяопераційному періоді, внаслідок зниження експресії на імунокомпетентних клітинах молекул головного комплексу гістосумісності HLA-DR⁺ відбувається глибоке порушення процесів імунного розпізнавання, що супроводжується значним дисбалансом цитокинової регуляції імунної

реакції організму: на тлі повної відсутності у крові IL-4 спостерігається прогресивне і надмірне збільшення плазматичних концентрацій IL-2 та IL-6.

Висновки

1. У хворих на ГНП, ускладнений ПОН, прослідковується помірний дисбаланс цитокинової регуляції імунної відповіді, що характеризується тривалим зменшенням вмісту в крові IL-6 при незначному прогресивному підвищенні рівня IL-4.
2. У пацієнтів із ГНП, які померли в післяопераційному періоді, прослідковується тенденція, коли на тлі повної відсутності у крові IL-4 спостерігається прогресивне і надмірне збільшення плазматичних концентрацій IL-2 та IL-6, що може бути критерієм несприятливого перебігу захворювання.

Таблиця 3. Характеристика імунокомпетентних клітин хворих з ГНП, ускладненим ПОН, які померли в післяопераційному періоді (x±Sx)

Групи хворих	CD11a ⁺ , %	CD162 ⁺ , %	CD95 ⁺ , %	CD16 ⁺ , %
Контроль, n=17	65,12±2,49	60,47±3,05	18,36±0,93	21,45±1,12
Вихідний рівень, n=7	35,60±2,76 p<0,001	59,92±3,86 p>0,9	18,00±1,12 p>0,8	12,07±1,43 p<0,001
Перша доба після операції, n=7	30,29±2,98 p<0,001 p1>0,2	21,24±1,77 p<0,001 p1<0,001	19,72±1,36 p>0,4 p1>0,3	10,18±1,00 p<0,001 p1>0,2
Десята доба після операції, n=7	16,37±1,90 p<0,001 p1<0,001 p2<0,01	12,08±1,46 p<0,001 p1<0,001 p2<0,01	9,32±0,85 p<0,001 p1<0,001 p2<0,001	46,83±3,55 p<0,001 p1<0,001 p2<0,001

Примітки: p – ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; p1 – ступінь вірогідності різниць показників відносно вихідного рівня; p2 – ступінь вірогідності різниць показників відносно даних на першу добу після операції; n – кількість спостережень.

Таблиця 4. Динаміка експресії молекул HLA-DR⁺ і вміст цитокінів у крові хворих з ГНП, ускладненим ПОН, які померли в післяопераційному періоді (x±Sx)

Групи хворих	HLA-DR ⁺ , %	IL-2, пг/мл	IL-4, пг/мл	IL-6, пг/мл
Контроль, n=17	16,73±0,85	216,98±10,31	224,02±11,43	219,08±9,84
Вихідний рівень, n=7	14,90±0,94 p>0,2	451,36±22,39 p<0,001	Не визначається	405,18±20,72 p<0,001
Перша доба після операції, n=7	10,51±0,88 p<0,001 p1<0,01	516,00±29,04 p<0,001 p1>0,1	Не визначається	525,71±28,36 p<0,001 p1<0,001
Десята доба після операції, n=7	7,64±0,70 p<0,001 p1<0,001 p2<0,05	783,62±42,90 p<0,001 p1<0,001 p2<0,001	Не визначається	793,21±41,65 p<0,001 p1<0,001 p2<0,001

Примітки: p – ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; p1 – ступінь вірогідності різниць показників відносно вихідного рівня; p2 – ступінь вірогідності різниць показників відносно даних на першу добу після операції; n – кількість спостережень.

Література:

1. Бойко В. В., Лихман В. М., Шевченко О. М., Меркулов А. О., Поліков Г. О. Лікувально-діагностична тактика при рідинно-кістозних утвореннях підшлункової залози. *Клінічна хірургія*. 2019. № 86 (3). С. 3–6.
2. Дронов О. І., Насташенко І. Л., Сусак Я. М., Цимбалюк Р. С., Тюлюкін І. О. Хірургічне лікування хворих з гострим біліарним панкреатитом та жовчною гіпертензією. *Клінічна хірургія*. 2018. № 85 (4). С. 5–8.
3. Максим'юк В. В., Гринчук Ф. В., Тарабанчук В. В. Аналіз динаміки змін показників цитокинового статусу при гострому некротичному панкреатиті. *Art of medicine*. 2017. № 2. С. 20–26.
4. Саволук С. І., Томашевський Я. В., Мельник Т. О. Лікування та профілактика печінкової дисфункції при гострому панкреатиті біліарної етіології у хворих на цукровий діабет. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017. № 13 (7). С. 478–485.

5. Усенко О. Ю., Копчак В. М., Хомяк І. В., Хомяк А. І., Малик А. В. Результати хірургічного лікування парадуоденального (groove) панкреатиту. *Клінічна хірургія*. 2019. № 85 (11). С. 5–8.
6. Guo Q., Li A. Q. The role of organ failure and infection in necrotizing pancreatitis: a prospective study. *Ann. Surg.* 2014. Vol. 259, No 6. P. 1201–1207.
7. Koziel D., Gluszek S., Matykiewicz J. Comparative analysis of selected scales to assess prognosis in acute

- pancreatitis. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 29, No 6. P. 299–303.
8. Rotar O., Khomiak I., Rotar V., Khomiak A., Shafraniuk V., Poliansky O. Determination of grade of gastrointestinal injury and its prognostic utility in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Med.-Surg. J. — Revista Med.-Chir.* 2018. Vol. 122, No 4. P. 759–765.
9. Takeyama Y. Clinical feature and pathophysiology of acute pancreatitis. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 2016. Vol. 113, No 8. P. 1345–1350.

УДК 616.37-002-036.11-02

doi: 10.33149/vkr.2024.02.06

UA Зміни регуляції імунної відповіді при гострому некротичному панкреатиті, ускладненому поліорганною недостатністю

О. В. Ротар, І. В. Хомяк, В. П. Польовий, О. В. Грама
Буковинський державний медичний університет,
Чернівці, Україна

Ключові слова: гострий некротичний панкреатит, тяжка форма, поліорганна недостатність, цитокіни, імункомпетентні клітини

Своєчасне виявлення хворих на гострий некротичний панкреатит (ГНП) тяжкої форми є однією з основних проблем сучасної стратегії його лікування.

Мета дослідження: дослідити зміни імунної відповіді у хворих на ГНП, ускладнений поліорганною недостатністю (ПОН).

Матеріал і методи. Проведено проспективне когортне дослідження 22 пацієнтів із ГНП, ускладненим ПОН, які лікувалися в клініці протягом 2017–2020 рр. Досліджували зміни клітин крові, які експресують кластери CD11a⁺, CD162⁺, CD95⁺, CD16⁺, молекули HLA-DR⁺, рівні інтерлейкінів IL-2, IL-4, IL-6. Ефективність лікування визначали за тривалістю ПОН, рівнем післяопераційних ускладнень та летальністю.

Результати та їх обговорення. У пацієнтів із ГНП, ускладненим ПОН, спостерігається низький рівень експресії CD11a⁺ і CD162⁺ на імункомпетентних клітинах одночасно з вдвічі меншим вмістом CD95⁺-клітин, що зумовлювало падіння концентрації IL-6 одночасно з незначним підвищенням IL-4. Перманентне зменшення вмісту CD11a⁺, CD162⁺ і CD95⁺-лейкоцитів одночасно з падінням концентрації IL-4 та надмірним підвищенням рівнів IL-2 та IL-6 асоціювалося з негативним перебігом захворювання.

Висновки. У хворих на ГНП, ускладнений ПОН, розвивається дисбаланс цитокінової регуляції імунної відповіді. В пацієнтів із несприятливим перебігом захворювання на тлі повної відсутності IL-4 спостерігається прогресивне і надмірне збільшення плазматичних концентрацій IL-2 та IL-6.

EN Changes in the regulation of the immune response in acute necrotizing pancreatitis complicated by multiple organ failure

O. V. Rotar, I. V. Khomiak, V. P. Poliovy, O. V. Hrama
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi,
Ukraine

Key words: acute necrotizing pancreatitis, severe form, multiple organ failure, cytokines, immunocompetent cells

Timely identification of patients with severe acute necrotizing pancreatitis (ANP) is one of the main problems of the modern strategy for its treatment.

Aim: To study the cytokine regulation of the immune response in patients with ANP complicated by multiple organ failure (MOF).

Material and methods: We conducted a prospective cohort study of 22 patients with ANP complicated by MOF who were treated in the clinic during 2014–2020. We studied changes in blood cells expressing clusters CD11a⁺, CD162⁺, CD95⁺, CD16⁺, HLA-DR⁺ molecules, and levels of interleukins IL-2, IL-4, and IL-6. The efficacy of treatment was estimated by MOF duration, the level of postoperative complications, and mortality.

Results: Patients with ANP complicated by MOF exhibited a simultaneous observation of a low level of expression of CD11a⁺ and CD162⁺ on immunocompetent cells, along with a 2-fold lower content of CD95⁺ cells. This contributed to a decrease in the concentration of IL-6, accompanied by a slight increase in IL-4. A permanent decrease in the content of CD11a⁺, CD162⁺ and CD95⁺-leukocytes simultaneously with a decrease in the concentration of IL-4 and an excessive increase in the levels of IL-2 and IL-6 was associated with a negative course of the disease.

Conclusion: The imbalance in the cytokine regulation of the immune response occurs in patients with ANP complicated by MOF. Patients with an unfavorable disease course in the absence of IL-4 exhibit a progressive and excessive increase in plasma concentrations of IL-2 and IL-6.

Про екскреторну функцію підшлункової залози

М. М. Губергріц

Київський державний медичний інститут

Стаття опублікована у збірнику наукових праць: Губергріц М. М. (ред.). *Матеріали до вивчення функції підшлункової залози та дванадцятипалої кишки*. Київ: Державне медичне видавництво УРСР, 1948. 136 с.

Поряд із секреторними процесами травних залоз одним із центральних процесів, що цікавлять і фізіолога, і патолога, і клініциста, безсумнівно, є екскреція — виведення з організму продуктів обміну, продуктів, що часто являють собою отрути для організму, які у разі їх накопичення викликають цілу низку патологічних змін.

В історичному розрізі вчення про екскрецію пережило цілу низку етапів. Спочатку екскреторними органами вважалися лише нирки, потові залози і певною мірою легені; потім поступово до екскреторних органів стали відносити низку травних органів: кишки, печінку, останнім часом і шлунок. З органів, що мають зовнішню секрецію, лише одна панкреатична залоза вважалася чисто секреторною, що ставило її в якесь відокремлене положення серед інших органів травного тракту. Складалося враження, що при патологічних процесах, коли організм через домінуючі органи екскреції не може звільнитися від отруйних речовин, усі органи починають вікарно виконувати функції виведення цих речовин з організму — усі органи, крім панкреатичної залози. Ця обставина привертала увагу дослідника та клініциста і тому стала мотивом до детального вивчення хімічного складу панкреатичного соку.

Об'єктом для вивчення за цілою низкою мотивів (і насамперед тому, що сечова кислота є екскреторним продуктом *par excellence*) послужила сечова кислота, яку в кишковому вмісті визначали й раніше за низки катаральних станів кишок. При цьому передбачалося, що органом, що виділяє сечову кислоту, є печінка. Деякі дослідники, вивчаючи жовч у холецистектомованих хворих, виявили в ній сечову кислоту, до того ж у досить великих кількостях. Однак ці досліді піддалися перевірці, і багато дослідників (Хромецька, Таннгаузер та ін.) знайшли у нормальній та патологічній жовчі тільки сліди сечової кислоти. Ця розбіжність результатів дослідів спонукала нас досліджувати це питання, користуючись методом дуоденального зондування.

У нашій клініці (Фрідман та Бронштейн) було проведено систематичне дослідження дуоденального вмісту у 77 хворих, причому паралельно з цим вивчалася концентрація сечової кислоти у крові та сечі. Серед обстежених були хворі з нормальним

пуриновим обміном і без ураження нирок, ниркові хворі, хворі з підвищеним утворенням сечової кислоти — з абсцесами легень, крупозною пневмонією, мієлоїдною лейкемією та, врешті-решт, із захворюваннями печінки та жовчних шляхів. При цьому у хворих першої групи з нормальним пуриновим обміном у дуоденальному соку були знайдені надзвичайно малі кількості сечової кислоти. У ниркових хворих встановлено зменшену кількість її в сечі та різко збільшену у дуоденальному вмісті, що перевищує вміст її в крові. При абсцесах легень, крупозній пневмонії та мієлоїдній лейкемії у дуоденальному вмісті була підвищена кількість сечової кислоти, у крові ж та сечі у частини хворих виявилися нормальні кількості, у частини ж — підвищені. При захворюваннях печінки та жовчних шляхів виявлено незначний рівень сечової кислоти в дуоденальному вмісті, особливо низький при тяжких ураженнях печінкової тканини (цирози, захворювання печінки, що перебігають з жовтяницями).

Таким чином, цими роботами був підтверджений факт існування ентеротропічного шляху виділення сечової кислоти, який використовується організмом при перевантаженнях його сечовою кислотою внаслідок недостатності її виділення нирками, шляху, в якому печінка відіграє велику, але принаймні не єдину роль, бо навіть при глибоких ураженнях печінки все ж таки вдавалося виявити наявність у дуоденальному вмісті сечової кислоти (Фрідман і Бронштейн). Тому природно виникало питання, який ще орган бере участь в екскреції сечової кислоти.

Насамперед слід було подумати про дванадцятипалу кишку. Як було зазначено вище, панкреатична залоза в уявленні дослідників стояла окремо і мало бралася до уваги, хоча з цього приводу була вказівка К. М. Бикова, зроблена на підставі досліджень людини з фістулою панкреатичної залози, під час яких у її соку було виявлено трохи сечової кислоти. Експеримент природи прийшов нам на допомогу. Л. С. Луканцев вивчив секрецію підшлункової залози у двох хворих із фістулою цієї залози після оперативного втручання. В одного хворого в соку підшлункової залози виявився високий уміст пуринів. Згодом у цього хворого було підтверджено прижиттєвий діагноз хронічного панкреатиту,

загострення якого майже з повним руйнуванням тканини залози надалі призвело до смерті хворого. Під час своїх досліджень Луканцевер навантажував хворого продуктами, багатими на пурини. Хворому давали по 200 г сирої печінки. Через 6 годин кількість пуринів у панкреатичному соку різко зростала та утримувалася на високому рівні понад 24 години. Те саме, але менш різко вираженою мірою, відбувалося і при вживанні хворими курячого м'яса.

Ці тривалі та повторні спостереження за людиною, яка страждала на панкреатит при фістулі підшлункової залози, що давало можливість отримувати чистий панкреатичний сік, показали, що хвора панкреатична залоза виділяє пурини, причому високий їх уміст у людському організмі веде до посиленого виділення пуринів через підшлункову залозу. Для повноти вивчення залишалось досліджувати, чи не виділяє і здорова підшлункова залоза пурини і чи немає такої ж залежності між кількістю пуринів, що вводиться, і концентрацією їх в соку підшлункової залози.

Для з'ясування питання проф. Ярослав, Луканцевер та Глаголев поставили низку дослідів над собаками з фістулою панкреатичної залози в гострому та хронічному експериментах. Досліди були проведені над двома групами собак — з панкреатитом та здорових. При цьому було встановлено, що пурини виділяються із соком і здорової, і хворої підшлункової залози. Потім проводилося навантаження шляхом згодовування тваринам печінки чи м'яса. При цьому кількість пуринів, що виділяються, різко збільшувалася (в одних собак більше від м'яса, у інших — від печінки). Особливо чітко це спостерігалось на тлі годування собак рослинною їжею, коли кількість пуринів, що виділяються з панкреатичним соком, була значно меншою. Цікаво, що після годування м'ясом чи печінкою підвищене виділення пуринів тривало досить довго. Це говорить про те, що віддача пуринів, що утворилися в організмі, відбувається тканинами тільки поступово і повільно. Надалі досліді були модифіковані: піддослідним собакам вводили інтравенозно літєву та мононатрієву солі сечової кислоти; при цьому кількість пуринів у підшлунковому соку теж зростала.

На підставі цих дослідів можна було дійти висновку, що підшлункова залоза виділяє разом з іншими складовими частинами соку і пурини, причому збільшення їх вмісту в соку є, мабуть, результатом підвищення концентрації пуринів у крові. Цей процес є екскреторним, на користь чого говорять наші досліді з інтравенозним введенням солей сечової кислоти. Порівняння виділення пуринів здоровою та хворою панкреатичною залозою показало, що хвора залоза пропускає більше пуринів, ніж здорова.

Таким чином, спостереження Луканцевера та досліді Ярослава, Луканцевера і Глаголева довели, що панкреатична залоза поряд із секреторною функцією має ще й екскреторну, принаймні щодо сечової кислоти та взагалі пуринів. Більш того, коли організм перевантажений пуринами, підшлункова залоза є тим органом, який поряд із печінкою звільняє організм через кишечник від цього надлишку.

Екскреторна роль підшлункової залози підтверджується ще й дослідями Ярослава та Вайнштейна з виділенням нею різних фарб. Робота ця була розпочата ще в 1932 р. Ярослав і Вайнштейн вводили у вену собакам із фістулою підшлункової залози різні фарби. Тоді не вдалося встановити виділення цих фарб із соком підшлункової залози. Модифікувавши методику, Ярослав надалі довів виділення із соком підшлункової залози п'яти фарб: флюоресейну, еритрозину, метиленблау, сафраніну та індигокарміну; у людини Луканцевер спостерігав виділення конгрот тим самим шляхом. Останнім часом наші досліді отримали подальше підтвердження. Вдалося довести, що введення в організм собаки ртутних солей (меркузал) та цинкових сполук (інсулін) веде до виділення їх у панкреатичному соку (Ярослав). Більше того, досліді Ярослава доводять, що ми можемо певною мірою модифікувати функцію підшлункової залози, наприклад за допомогою діатермії.

Таким чином, якщо міг виникнути сумнів у тому, чи є виділення пуринів підшлунковою залозою відображенням суто екскреторної функції, то у світлі дослідів з інтравенозним введенням солей сечової кислоти, деяких важких металів (цинк, ртуть) та фарб це питання є вирішеним у позитивному сенсі.

Важко переоцінити значення здобутих фактів і у загальнобіологічному, і у клінічному відношенні. Панкреатична залоза, «єдина чисто секреторна залоза», розвінчана, і виявилось, що побудована вона за тим самим принципом, що й інші секреторно-екскреторні залози. Крім того, їй, мабуть, належить важлива роль у регуляції порушеної рівноваги організму, принаймні при порушенні пуринового обміну. Останнє, звичайно, потрібно ще уточнити, але вже тепер можна сказати, що в ланцюзі регуляторів, які зумовлюють стабільність людського та тваринного організму, значну роль відіграє підшлункова залоза.

Цікаво встановити механізм цієї екскреторної функції панкреатичної залози. Вочевидь, тут відіграє роль і нервово-гуморальний, і місцевий тканинний механізм. На користь першого говорять досліді Ярослава, Луканцевера та Глаголева, які показали, що введення секретину збільшує виділення пуринів. Можна було б провести і аналогію з нирками, коли їхня денервація значною мірою модифікувала склад сечі, що виділяється, як це, між іншим, показали давні досліді М. М. Губерґріца та І. М. Іщенка (1926 р.). Можливо тому, що зміна тонуусу нервово-гуморальної регуляції може змінити і якість, і кількість речовин, що екскретуються підшлунковою залозою. Значення ж стану самої тканини залози (І. П. Разенков) для її екскреторної здатності підтверджується тим фактом, що при її запаленні концентрація пуринів, що виділяються, значною мірою зростає, як це знову-таки показали досліді Ярослава, Луканцевера і Глаголева. І це поєднання нервово-гуморального механізму та тканинного фактора — самого робочого органа — є доказом єдності організму та цілісності його регуляторних сил. До низки доказів цього положення, наведених у численних роботах, що вийшли з нашої клініки за останні 20 років, можна приєднати і досліді Ярослава, присвячені значенню

дванадцятипалої кишки у регулюванні внутрішнього середовища організму. У абсолютно переконливих експериментах на собаках він довів, що подразнення слизової оболонки дванадцятипалої кишки викликає зміну в концентрації різних хімічних складових частин крові, насамперед холестерину. Про це свідчать

УДК 616.37-008.8

doi: 10.33149/vkr.2024.02.07

UA **Про екскреторну функцію підшлункової залози**

М. М. Губергріц

Київський державний медичний інститут

Стаття опублікована у збірнику наукових праць: Губергріц М. М. (ред.). *Матеріали до вивчення функції підшлункової залози та дванадцятипалої кишки*. Київ: Державне медичне видавництво УРСР, 1948. 136 с.

і досліди М. М. Губергріца, і Р. М. Бронштейн, які довели, що й у людини подразнення слизової оболонки дванадцятипалої кишки викликає значні зміни хімічного складу крові. Цим зв'язок робочого органа із внутрішнім середовищем організму доводиться з абсолютною вірогідністю.

EN **On excretory function of the pancreas**

M. M. Gubergrits

Kyiv State Medical Institute

The article was published in the collection of research papers by Gubergrits M. M. (ed.). *Materials for studying the function of the pancreas and duodenum*. Kyiv: State Medical Publishing House of the Ukrainian SSR, 1948. 136 p.

Синдром подразненого кишечника: сучасний погляд на епідеміологію, патофізіологію та лікування крізь призму кишкового мікробіому

Н. Б. Губерґріц¹, Т. Л. Можина², Н. В. Бєляєва^{1,3}

¹Медичний центр «Медикап», Одеса, Україна

²Центр здорового серця, Харків, Україна

³Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

Ключові слова: синдром подразненого кишечника, ентєральна нервова система, кишкова мікробіота, вісь «мікробіота — кишечник — головний мозок», психобіотики

*«Плаче» мозок, а «сльози»
у серці, шлунку, кишечнику...
В. П. Образцов*

Протягом останніх кількох років у всьому світі відзначається стрімке зростання поширеності синдрому подразненого кишечника (СПК). Згідно зі статистичними даними, середня поширеність СПК у світі невелика і становить 5–10%, але навіть за такої відносно невеликої поширеності тільки в США щорічно реєструється 2,4–3,5 млн звернень по медичну допомогу, обумовлених СПК, що становить 20–40% усіх візитів до гастроентерологів [15, 20].

Епідеміологія СПК в Україні: порівнюючи світові та вітчизняні дані

На жаль, через масштабні бойові дії ми не маємо можливості точно оцінити поширеність СПК в Україні, тому для оцінки цього показника спиратимемося на аналіз світових тенденцій, довоєнні вітчизняні статистичні дані та іноді на наш клінічний досвід.

З одного боку, введення діагностичних Римських критеріїв IV призвело до деякої плутанини у визначенні поширеності цієї функціональної патології: останній статистичний аналіз всесвітньої поширеності СПК, представлений у 2020 р. в авторитетному журналі *Lancet*, констатував, що при застосуванні Римських критеріїв III середня поширеність СПК у всьому світі становить 9,2% (95% довірчий інтервал (ДІ) 7,6–10,8; 53 дослідження, 38 країн, n=395 385), при використанні Римських критеріїв IV цей показник становить лише 3,8% (95% ДІ 3,1–4,5, дані 6 досліджень, 34 країни, n=82 476) [27].

Оцінюючи стан цієї проблеми в нашій країні, слід відштовхуватись від даних одного з перших вітчизняних епідеміологічних досліджень, у якому поширеність СПК в окремих районах західного регіону України оцінена у 9% [2]. За даними іншого, більшого локального неінтервенційного епідеміологічного

дослідження «СПК — контроль», структура СПК у нашій країні в 2019 р. мала такі особливості: на СПК з діареєю страждали 37% хворих, із запором — 25%, змішаний та неklasифікований СПК діагностували у 19% випадків [3]. На підставі наведених даних можна говорити про вихідний помірно-високий рівень поширеності СПК в Україні.

Іншим чинником, що спровокував деяке зростання поширеності СПК, стала пандемія COVID-19: лише у США після завершення пандемії поширеність СПК зросла до 6,1% проти доепідемічного рівня 4,7–5,3% унаслідок супутнього психоемоційного стресу [4]. Таку негативну динаміку підтверджують результати систематичного огляду та метааналізу 12 досліджень (n=3950): у різних країнах поширеність СПК після перенесеного COVID-19 коливається від 3% до 91% і становить у середньому 15% (95% ДІ 0,11–0,20; p=0,0001) [42]. Дані, які нещодавно отримані в дослідженні PRIBS (Prevalence and Risk factors of Irritable Bowel Syndrome), визначають сучасні фактори ризику розвитку СПК. Крім добре відомих детермінант (жіноча стать, куріння, психологічний стрес, хронічна втома), виявлено нові фактори ризику, як-от хронічна коморбідна патологія (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет), перенесений COVID-19, аномальний індекс маси тіла (високий або низький), харчовий раціон з високим умістом білків або жирів, вживання напоїв, що містять кофеїн, низька фізична активність [5]. З огляду на зазначену динаміку можна пояснити зростання у нашій країні поширеності СПК у післяпандемічний період.

Ще одним фактором, що значно впливає на епідеміологію СПК, є фінансова незалежність. Згідно з висновками популяційних досліджень, жителі країн

з низьким та середнім рівнем доходів вірогідно частіше страждають на СПК, ніж громадяни держав з високим рівнем доходів; поширеність СПК у країнах із низьким/середнім рівнем доходів становить у середньому 25,2% [5]. Війна та російська агресія зменшили економічний дохід громадян нашої країни, значно скоротивши, а часом навіть повністю знищивши особисті фінансові заощадження українців, створивши умови для значного поширення СПК.

Американський департамент у справах ветеранів війни підкреслює зв'язок СПК із військовими діями та значну поширеність цієї патології серед ветеранів [19]. На думку військових медиків, найбільш схильні до виникнення СПК службовці, які мають травматичний бойовий досвід, які зазнають постійного страху отримати фізичні ушкодження, що знаходяться далеко від рідної домівки і турбуються за своїх рідних [7]. Військові дії також змінили звичайну гендерну структуру СПК. Типовою особливістю СПК є переважне ураження жінок, а не чоловіків (відповідно 12,0 vs 8,6%; відношення шансів (ВШ) 1,46; 95% ДІ 1,33–1,59) [27]; подібна особливість зазначалася у вихідних вітчизняних епідеміологічних дослідженнях [2, 3], але зараз, згідно з нашими клінічними спостереженнями, чоловіки та жінки майже з однаковою частотою страждають на СПК.

Особливо слід зазначити прогресуюче збільшення значення психоемоційного стресу в етіології СПК та зменшення кількості раніше домінуючих випадків постінфекційного СПК. Нині в етіологічній структурі переважає стресіндукований генез захворювання: переважає більшість українців перебуває в хронічному психоемоційному стресі, а 25,9% наших співвітчизників страждають на «імовірний посттравматичний стресовий розлад» [16]. Цю залежність пояснюють дані, отримані за допомогою одного з найточніших статистичних методів обробки інформації, який активно використовується в сучасній медицині, — менделевської рандомізації. Це спосіб тестування причинно-наслідкових зв'язків між модифікованими факторами ризику та показниками здоров'я, соціально-економічними критеріями, що базується на використанні генетичної інформації. В одному з таких досліджень, у якому застосовували повногеномний аналіз взаємозв'язків виникнення великого депресивного розладу (ВДР), встановлено, що генетично обумовлений ВДР підвищує ризик виникнення СПК, а генетично обумовлений СПК, зі свого боку, збільшує ймовірність розвитку ВДР [10]. Також за допомогою менделевської рандомізації доведено, що стрес, тривога, депресія є основними етіологічними факторами СПК (ВШ 1,06; 95% ДІ 1,03–1,08), причому ймовірність виникнення СПК на тлі супутньої тривоги дещо вища (ВШ 1,53; 95% ДІ 1,16–2,03, $p=0,003$), ніж при коморбідній депресії (ВШ 1,31; 95% ДІ 1,05–1,63, $p=0,016$) [13]. Надзвичайну поширеність тривоги та депресії в осіб із СПК підкреслюють результати національного американського дослідження: у когорті госпіталізованих хворих на СПК ($n=1\ 256\ 325$) 38,1% та 27,4% пацієнтів відповідно страждали від тривоги та депресії [36]. Причому поширеність тривоги (38,1% vs 15,1%), депресії (38,1% vs 15,1%),

біполярного розладу (5,22% vs 2,38%), суїцидальних спроб/ідей (3,22% vs 2,38%) та розладів харчової поведінки (0,32% vs 0,08%) була вірогідно вищою серед осіб із СПК порівняно із загальною популяцією ($p<0,001$) [36]. Хворі на СПК мали більш високий ризик виникнення тривоги (ВШ 2,88; 95% ДІ 2,85–2,91; $p<0,001$), депресії (ВШ 2,16; 95% ДІ 2,14–2,19; $p<0,001$) та суїцидальних спроб/думок (ВШ 1,94; 95% ДІ 1,88–2,00; $p<0,001$) порівняно із загальною популяцією. Поєднання СПК з тривогою або депресією супроводжувалося вірогідним збільшенням середньої тривалості стаціонарного лікування, відповідно на 0,48 (95% ДІ 0,43–0,52; $p<0,001$) та 0,52 (95% ДІ 0,06–0,97; $p<0,03$) доби [36].

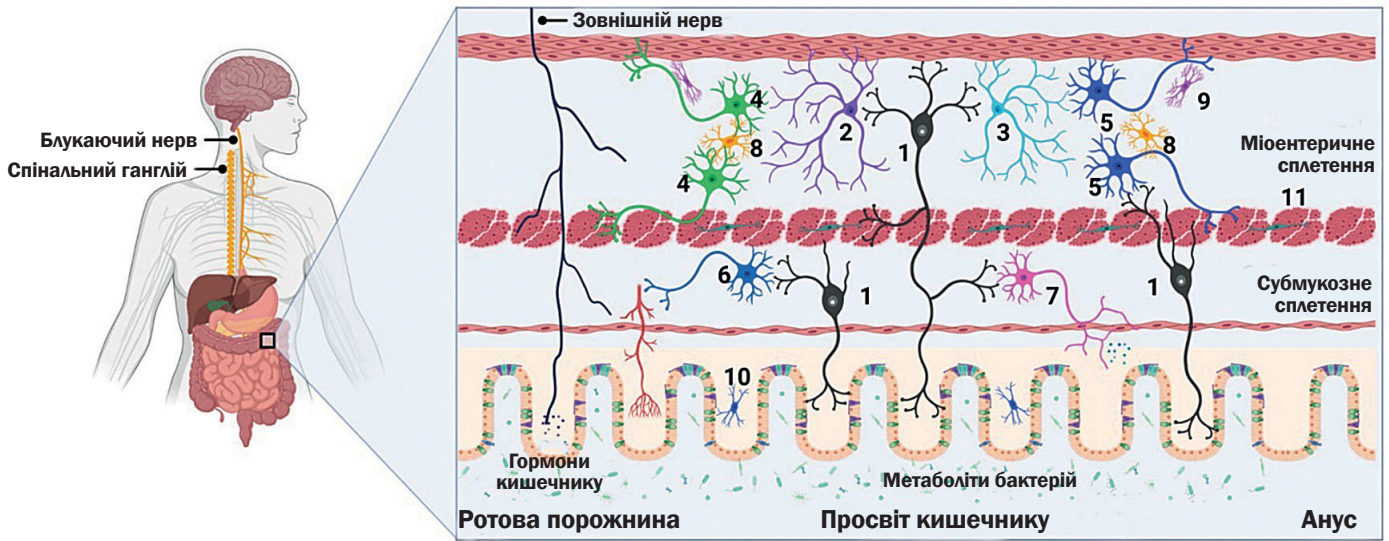
Таким чином, сучасною особливістю СПК у нашій країні є значне зростання поширеності, збільшення частки чоловіків у гендерній структурі патології та переважання психоемоційного фактора у генезі захворювання.

Патофізіологія СПК: від ентєральної нервової системи до осі «кишечник — головний мозок»

Обговорення патофізіології СПК зазвичай починають із розгляду осі «кишечник — головний мозок», але ми хотіли б спочатку нагадати про роль ентєральної нервової системи (ЕНС). Шлунково-кишковий тракт (ШКТ) має власну нервову систему, представлену ЕНС. Остання локалізована в стінці травної трубки, починаючись у стравоході і сягаючи ануса. ЕНС складається зі складної мережі нейронів і глії, організованих у два сплетення: зовнішнє міжм'язове (ауєрбаховє) сплетення, розташоване між поздовжнім та кільцевим м'язовими шарами, та внутрішнє підслизове (мейсснерове) сплетення, локалізоване в підслизовому шарі (рис. 1).

Завдяки сплетенню Ауєрбаха контролюється переважно рухова активність, тоді як сплетення Мейсснера відповідає за секрецію гастроінтестинальних гормонів та локальний кровотік. Крім ключових сплетень, ЕНС містить велику кількість нейронів: щільність нейронів у міжм'язовому та підслизовому сплетеннях становить відповідно $21,698\pm 9492$ і $16,367\pm 5655$ нейронів/см² [24], тоді як загальна чисельність ентєральних нейрональних клітин становить 168–500 млн (дані різних авторів) [24, 25], що можна порівняти з кількістю нейронів у спинному мозку. Іншим структурним елементом ЕНС є гліальні клітини, які являють собою морфологічний та функціональний еквівалент астроцитів та мікроглії центральної нервової системи (ЦНС) [40]. Протягом останніх років ставлення до функції ентєральної глії змінилося: сьогодні вважають, що вона не тільки забезпечує нутритивну підтримку кишкових нейронів, але також експресує низку біологічно активних нейромедіаторів, бере участь у регулюванні запальних процесів у кишечнику [40].

Ще однією важливою характеристикою ЕНС є її автономність — здатність функціонувати самостійно, незалежно від зовнішніх нервових впливів. Функції ЕНС надзвичайно різноманітні: вона регулює рухову та секреторну активність ШКТ, забезпечує формування ентєроентєральних рефлексів, синтез гормонів та близько 30 нейромедіаторів, подібних до



Основні типи клітин, що входять до складу ЕНС:

- 1 — підслизовий власний первинний аферентний нейрон;
- 2 — висхідний вставний нейрон;
- 3 — низхідний вставний нейрон;
- 4 — збуджуючий мотонейрон;
- 5 — збуджуючий і гальмівний мотонейрон для циркулярних м'язових і кругових/поздовжніх м'язів;

- 6 — судинозвужувальний нейрон;
- 7 — секретомоторний нейрон;
- 8 — протоплазматична глія I типу;
- 9 — волокниста глія II типу;
- 10 — субепітеліальна глія III типу;
- 11 — внутрішньом'язова глія IV типу

ЕНС також іннервується зовнішніми нервами (блукаючий, спинномозковий)

Рис. 1. Схематичне зображення будови ЕНС [40].

таких ЦНС, бере участь в активації імунної відповіді та контролі локального запалення, опосередковує стан гастроінтестинального епітеліального бар'єра [8, 25]. Завдяки такій високорозвиненій організації ЕНС називають «другим мозком», який тісно співпрацює з симпатичною та парасимпатичною нервовою системою, чуйно реагуючи на їх активуючі/інгібуючі стимули та поставляючи велику кількість важливої інформації в головний мозок. Саме така тісна співпраця між ЕНС та ЦНС, «другим» та «першим мозком», обґрунтовує поняття «вісь «кишечник — головний мозок». Ця вісь має прямий двоспрямований взаємозв'язок, який підкреслює не тільки здатність ЦНС впливати на стан кишечника, але й можливість ЕНС впливати на діяльність головного мозку, зокрема на настрій і поведінку. Порушення функціонування ЕНС створює умови для виникнення різноманітної патології, зокрема СПК (рис. 2); зі свого боку, збої у діяльності ЦНС, що розвиваються на тлі психоемоційного стресу, тривожності, депресії, погіршують роботу ЕНС та сприяють розвитку СПК.

Вісь «мікробіота — кишечник — головний мозок» та психобіотики

Продовжуючи нашу розповідь, ми спеціально зробимо типові обмеження, до якого вдаються з метою полегшення розуміння та сприйняття реакцій, що відбуваються: спростимо склад кишкової мікробіоти (КМ) тільки до бактерій, уникаючи розгляду впливу вірусної та грибової мікробіоти, археїв та найпростіших. Вплив осі «кишечник — головний мозок» простежується у різних фізіологічних процесах, зокрема це насичення, споживання їжі, гомеостаз вітамінів, жирового та фосфорно-кальцієвого обміну, регуляція рівня глюкози та секреції інсуліну [28].

Функції КМ можна умовно класифікувати на метаболічну, трофічну та захисну. Метаболічна функція здійснюється шляхом розкладання неперетравлених

залишків їжі та вироблення вітамінів групи В, фолієвої кислоти, вітаміну К [37]. Трофічна функція КМ включає контроль щільності міжклітинних контактів, тобто «герметичності» кишкового епітелію завдяки участі у процесах, пов'язаних із дозріванням та обміном ентероцитів, а також контроль моторної активності ШКТ [37]. Захисну функцію КМ пов'язують з її здатністю синтезувати антагоністичні сполуки, як-от коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), бактеріоцини та органічні кислоти, які пригнічують ріст патогенів, перешкоджають колонізації умовно-патогенних мікроорганізмів, сприяють реакціям імунного захисту [12].



Рис. 2. Спектр патологій ШКТ, асоційований із порушенням регуляції ЕНС [25].

Останнім часом з'являється все більше доказових даних, які демонструють здатність КМ впливати на формування нейронних мереж ЕНС, зв'язків між ЕНС та ЦНС [37]. Кожна зміна складу КМ, тим більше дисбіоз, призводить до синтезу ліпополісахаридів, що активують запальні реакції та утворення прозапальних цитокінів. Вироблені цитокіни надсилають сигнали до блукаючого нерва, потім сигнали доставляються до головного мозку, зумовлюючи виникнення відповідних поведінкових реакцій [33]. Таким чином, завдяки оптимальній роботі КМ розвивається взаємне партнерство між кишечником та головним мозком, яке працює через мережу ЕНС, блукаючого нерва, головного мозку та двосторонній зв'язок між цими утвореннями. Саме тому ставлення до концепції «кишечник — головний мозок» було переглянуте із внесенням вагомого доповнення, завдяки чому зараз вона має вигляд «мікробіота — кишечник — головний мозок», що наголошує на особливій ролі КМ у підтримці здоров'я людини та регулюванні важливих фізіологічних функцій: метаболізму, травлення, імунітету, стресових реакцій [12, 25].

Переконливі докази впливу КМ на активність гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі отримані у кількох експериментальних дослідженнях. В одному з них використовували мишей, яких вирощували в стерильних умовах з метою отримання тварин з повною відсутністю КМ, або утримували в умовах відсутності лише вибраних патогенних бактерій [34]. Виявилось, що миші, повністю позбавлені мікроорганізмів, були максимально чутливі до стресу: рівень адренкортикотропного гормону, кортикостерону після дії стресового фактора був значно вищим, ніж у тварин із частково збереженою КМ та звичайних мишей [34].

Крім цього, рівень експресії нейротрофічного фактора головного мозку в корі та гіпокампі у безмікробних мишей значно знижувався порівняно з іншими тваринами. Таким чином, в умовах відсутності КМ різко зменшувався вміст нейротрофіну, що відповідає за проліферацію та виживання холінергічних, серотонінергічних та дофамінергічних нейронів, що асоціювалося зі зниженням пластичності нейронів та порушенням утворення нейронів,

зниженням когнітивних функцій. Цікаво, що надзвичайна реакція на стрес у безмікробних тварин нівелювалася шляхом бактеріальної реколонізації: для заселення кишечника використовували *Bifidobacterium infantis* [34].

Така здатність бактерій впливати на стан ЕНС і ЦНС, позитивно впливати на психічне здоров'я сьогодні ретельно досліджується, а живі мікроорганізми, що опосередковують цю дію, отримали назву психобіотиків [11, 12, 25]. Психобіотики здатні продукувати або посилювати вироблення КЛЖК, нейромедіаторів, гормонів, ентероендокринних та протизапальних цитокінів, поліпшуючи функціональний стан ЦНС шляхом синтезу нейромедіаторів: адреналіну, норадреналіну, серотоніну, дофаміну, γ -аміномасляної кислоти (ГАМК), ацетилхоліну (табл. 1).

Таблиця 1. Представники КМ, здатні синтезувати нейротрансмітери [11, 23, 25, 29]

Види/родини	Нейромедіатор
<i>Bacillus, Escherichia, Saccharomyces</i>	Серотонін, норадреналін
<i>Candida, Bacillus, штами Escherichia, Enterococcus, Streptococcus</i>	Дофамін, норадреналін, серотонін
<i>Streptococcus, Achromobacter xylosoxidans, Lactococcus, Lactobacillus, Escherichia, Enterococcus, Candida</i>	Серотонін
<i>Lactobacillaceae</i>	Ацетилхолін
<i>Bifidobacterium infantis</i>	Триптофан
<i>Bifidobacterium, Lactobacillaceae</i>	ГАМК

ГАМК є основним гальмівним нейромедіатором, який допомагає регулювати сон, пам'ять, рухову активність, розслаблення м'язів та діє як протизапальний засіб. Нестача ГАМК («гормону щастя») асоційована з розвитком тривоги, депресії, аутизму, нападів паніки, епілепсії, хвороби Паркінсона, головного болю, хвороби Хантінгтона, когнітивних порушень, хвороби Альцгеймера [29]. Серотонін є одним із метаболітів незамінної амінокислоти триптофану; як гальмівний нейромедіатор він допомагає регулювати сон, апетит, пам'ять, температуру тіла, емоційний стан, поведінку, моторику кишечника, секрецію рідини слизовою оболонкою кишечника і скорочення м'язів [29]. Дефіцит серотоніну вважається одним із факторів, що викликають схильність до порушення цілісності міжклітинних контактів між ентероцитами, вісцеральної гіперчутливості, СПК [29].

Відносно нещодавно описаний один із можливих механізмів, завдяки яким психобіотики здійснюють свій вплив на ЕНС та ЦНС у межах осі «мікробіота — кишечник — головний мозок». Припускають, що психобіотики синтезують бактеріальні позаклітинні мікровезикули (БПМВ) (рис. 4), які можуть всмоктуватись із ШКТ, проникати в головний мозок, доставляючи в ЦНС свій внутрішньоклітинний вміст. Згідно з цією гіпотезою, будь-які психобіотичні бактерії, як грампозитивні, так і грамнегативні, утворюють БПМВ [6]. БПМВ є сферичними органелами



Рис. 3. Вплив КМ на розвиток головного мозку: зміни нейрогенезу у безмікробних мишей [34].

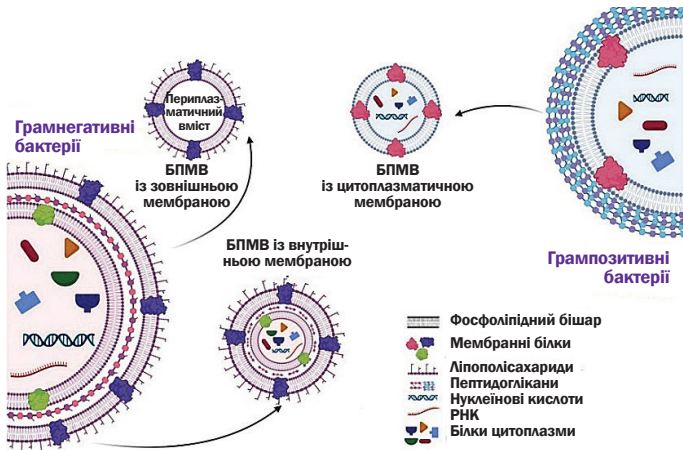


Рис. 4. Біогенез та характеристики, вміст БПМВ [6].

з бішаровою мембраною, які відокремлюються від мембран бактерій і мають діаметр усього 20–400 нм [6]. БПМВ можуть містити різні «вантажі»: ліпополісахариди, патоген-асоційовані молекулярні патерни (РАМР), ДНК, РНК, сигнальні молекули, білки, ферменти, токсини. БПМВ також експресують різні білки на своїй зовнішній мембрані, аналогічні білкам, що експресуються на поверхні бактерії, яка їх утворює та скидає [6]. Структура та вміст БПМВ відрізняються залежно від вихідної бактеріальної клітини, а також впливу внутрішнього середовища, що також визначає фармакологічний ефект, який матимуть мікровезикули [6]. Точний механізм, за допомогою якого бактерії сортують вміст мікровезикули, поки залишається неясним.

Грамнегативні бактерії утворюють БПМВ із подвійною зовнішньо-внутрішньою мембраною

шляхом випинання мембрани живих бактеріальних клітин, при цьому формуються «класичні» мікровезикули, а ендолізін-індукований лізис призводить до загибелі вихідної бактерії. При цьому утворюються два типи мікровезикул: перші мають подвійну мембрану, оскільки містять фрагменти зовнішньої та внутрішньої клітинної мембрани батьківських бактерій, мікровезикули другого типу містять лише фрагменти зовнішньої мембрани бактерій, мають один шар та переважно периплазматичний вміст материнської клітини. Механізм біогенезу БПМВ у грампозитивних бактерій дещо інший: мікровезикули формуються завдяки селективній деградації пептидоглікану клітинної стінки в результаті «баблінгу» — процесу, при якому материнська бактеріальна клітина вибухає і гине з утворенням мікровезикул.

БПМВ, сформовані психобіотиками, транспортуються по ЕНС, перетинають гематоенцефалічний бар'єр і надходять у головний мозок (рис. 5) [6]. Вважається, що БПМВ психобіотиків, регулюючи епігенетичні фактори, посилюють експресію нейротрофічних молекул, поліпшують серотонінергічну нейротрансмісію і, ймовірно, забезпечують астроцити гліколітичними ферментами, що сприяє розвитку нейропротекторних механізмів [6]. Саме у такий спосіб, завдяки впливу БПМВ, нині пояснюють поліпшення пластичності нейронів, а також нейропротекторну та антидепресивну дію психобіотиків.

Основний шлях транспортування БПМВ полягає у прямому перетині гематоенцефалічного бар'єра; інші шляхи включають транспорт блукаючого нерва і міграцію лейкоцитів. БПМВ, синтезовані психобіотиками, мають антидепресивну дію, опосередковану

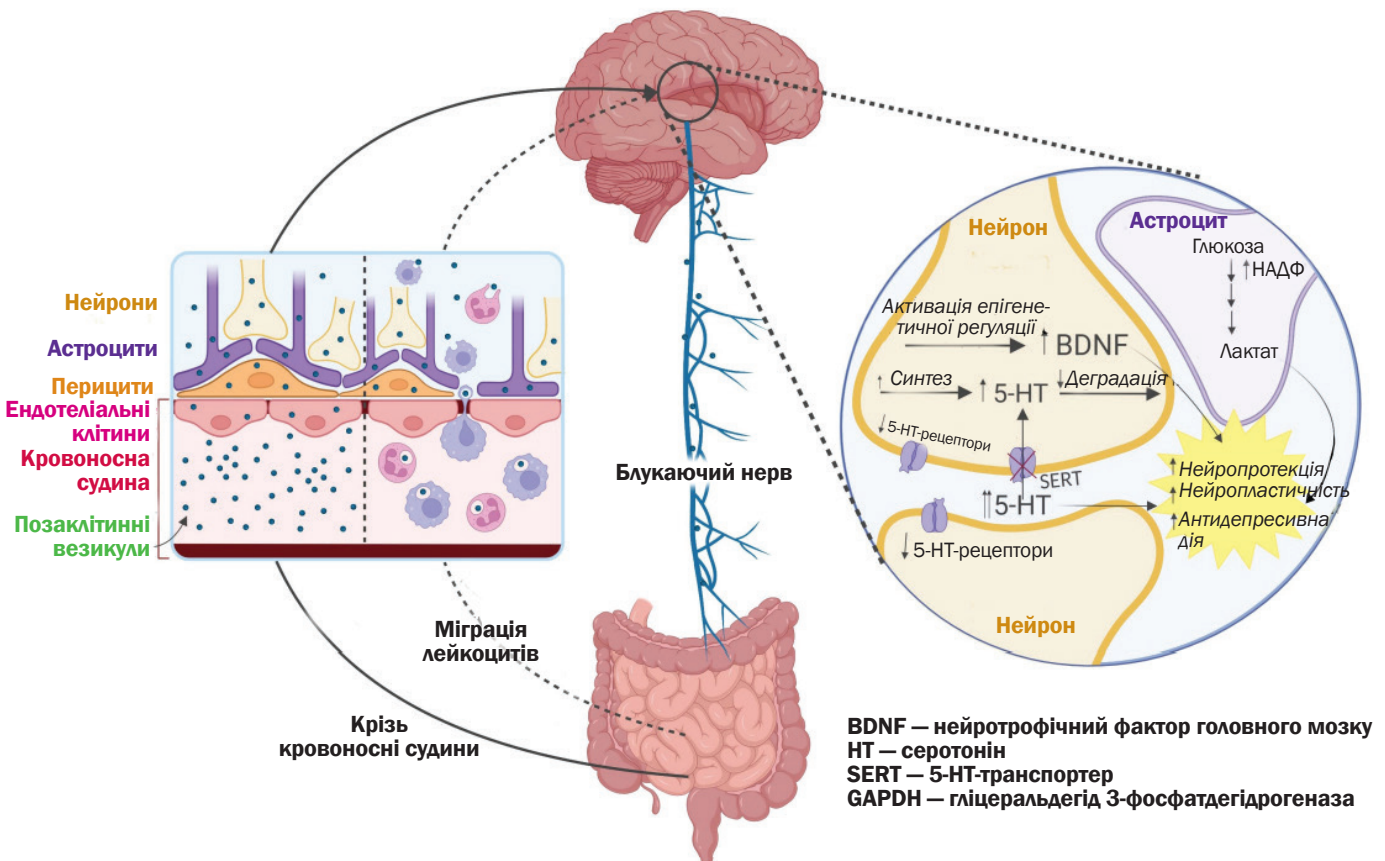


Рис. 5. Шляхи поширення та дія БПМВ на головний мозок [6].

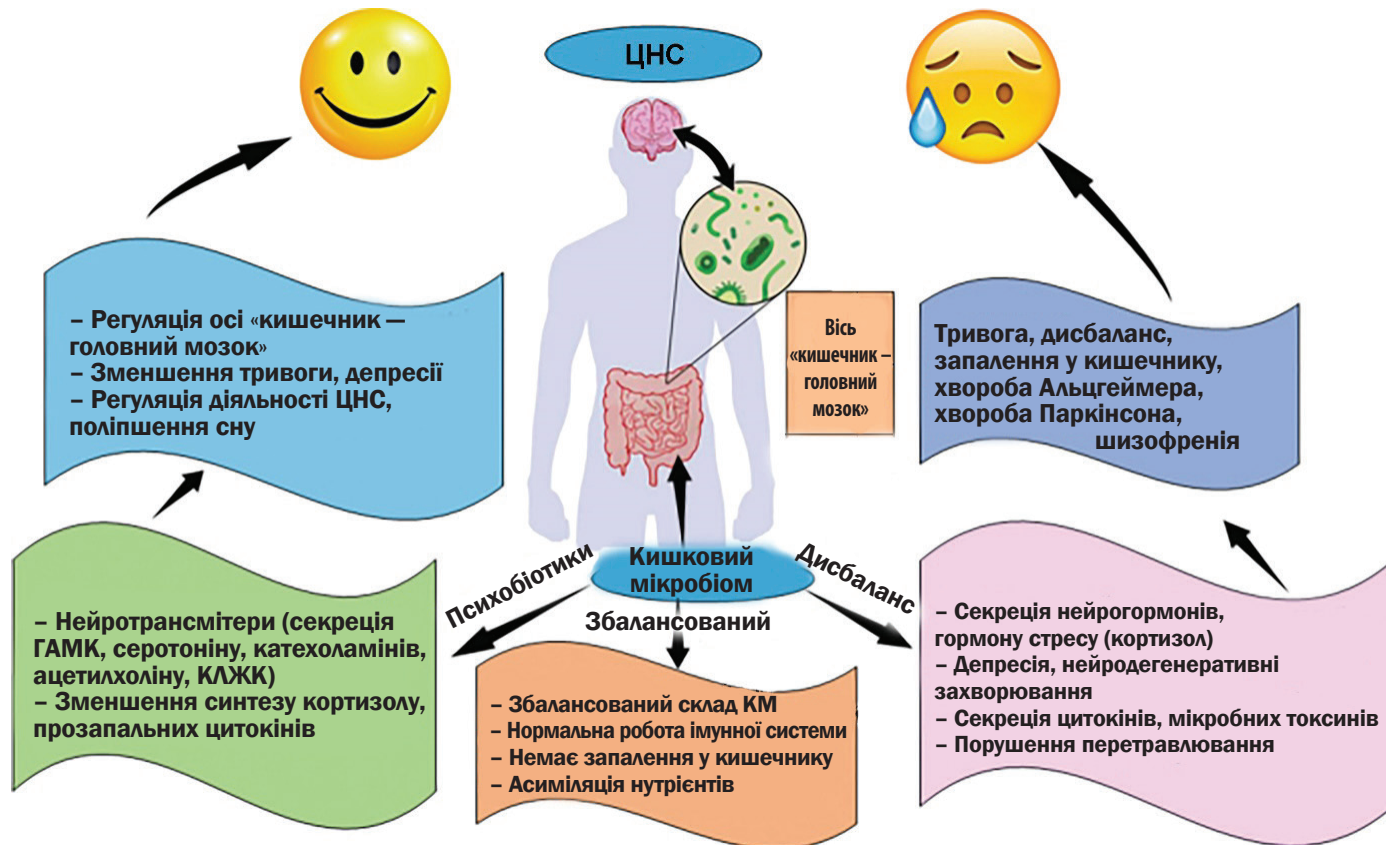


Рис. 6. Вплив психобіотиків на ЦНС [11].

епігенетичною регуляцією нейротрофічних факторів (BDNF), модуляцією експресії серотонінергічної системи, підтримкою астроцитів за допомогою гліколітичних ферментів (гліцеральдегід 3-фосфатдегідрогеназа).

Завдяки таким особливостям психобіотики здатні регулювати емоційний стан людини, захищати від розвитку тривожності, депресії та навіть деяких дегенеративних захворювань (хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера) (рис. 6).

Вплив ЦНС на КМ та виникнення СПК

Головний мозок справляє ключовий вплив на стан ШКТ, оскільки ЦНС незалежно та опосередковано впливає на ЕНС, гастроінтестинальну моторику, секрецію ферментів, склад КМ [11, 12, 25]. Доведено, що стресові подразники здатні вплинути на КМ через аферентні шляхи ЕНС та змінити не лише її склад, але й функціональну активність. Хронічний стрес вважається вагомою причиною виникнення суттєвих змін у складі КМ, розвитку дисбіозу кишечника, а також порушення цілісності кишкового бар'єра, збільшення проникності бактеріальних патогенів та зниження захисної функції кишкового бар'єра [12, 14, 25]. Такі зміни відбуваються одночасно з порушенням перистальтики кишечника, змінами шлунково-кишкової секреції, зниженням регенерації слизової оболонки. Стресіндукована зміна КМ проявляється у вигляді дисбактеріозу, зокрема зменшення популяції корисних пробіотичних бактерій, як-от штами *Lactobacillaceae* та *Bifidobacterium*, що сприяє зростанню чисельності потенційних патогенів (рис. 7) [12, 25].

На тлі хронічного стресу та дисбіозу зменшується кількість КЛЖК, необхідних для дозрівання та

функціонування мікроглії, та метаболітів триптофану, які підтримують роботу астроцитів, що замикає хибне коло та посилює нейрозапалення і знижує нейропластичність (рис. 7).

Сучасні погляди на патогенез СПК, крім впливу стресу, тривоги, депресії, факторів зовнішнього середовища, активації імунної системи, порушення проникності кишкового бар'єра, базуються на взаємодії КМ із ЦНС через вісь «мікробіота – кишечник – головний мозок» завдяки синтезу жовчних кислот, нейромедіаторів, КЛЖК та інших сигнальних факторів [31]. Доведено, що на тлі хронічного стресу відбувається кілька ключових взаємодій: стимуляція симпатичної нервової системи, пригнічення активності блукаючого нерва створюють умови для виникнення дисбіозу, хронічного неінтенсивного запалення у слизовій оболонці кишечника, зміни вісцеральної гіперчутливості та моторної активності кишечника [14]. На рис. 8 наведено сучасний погляд на патогенез СПК з урахуванням впливу КМ, факторів зовнішнього середовища, дієти, впливу антибіотиків та психологічного стану, зокрема депресії, тривоги [31].

Психобіотики в лікуванні СПК

Одночасно зі зміною уявлень про виникнення СПК відбулася модифікація терапевтичних підходів із виділенням ключової ланки терапії у вигляді призначення пробіотиків, точніше психобіотиків. Ефективність їх застосування оцінювалася в численних клінічних та рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД), завдяки чому натеper накопичено великий клінічний досвід, який ретельно проаналізовано та узагальнено у метааналізах, що характеризуються максимальною доказовістю. Слід зазначити, що лише за 2023 р. в електронній базі даних PubMed

Центральна нервова система

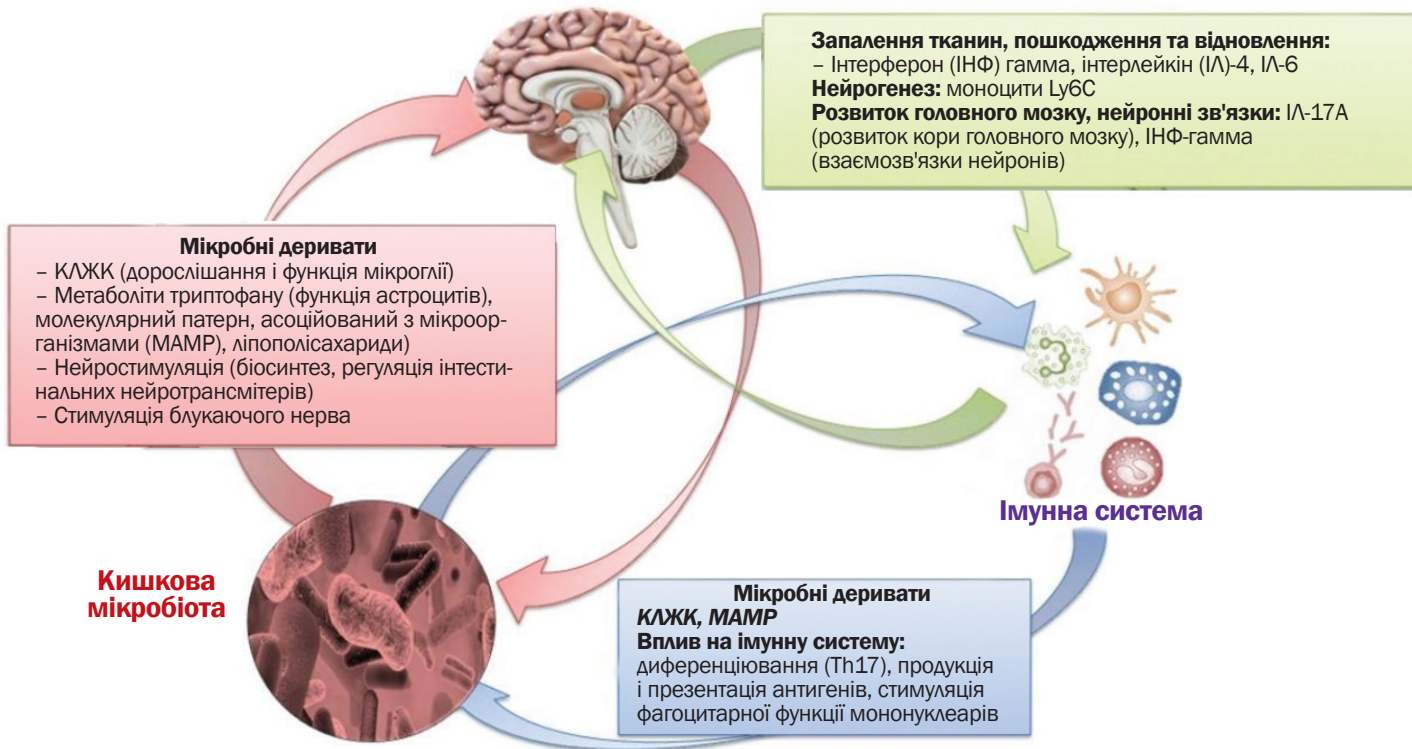
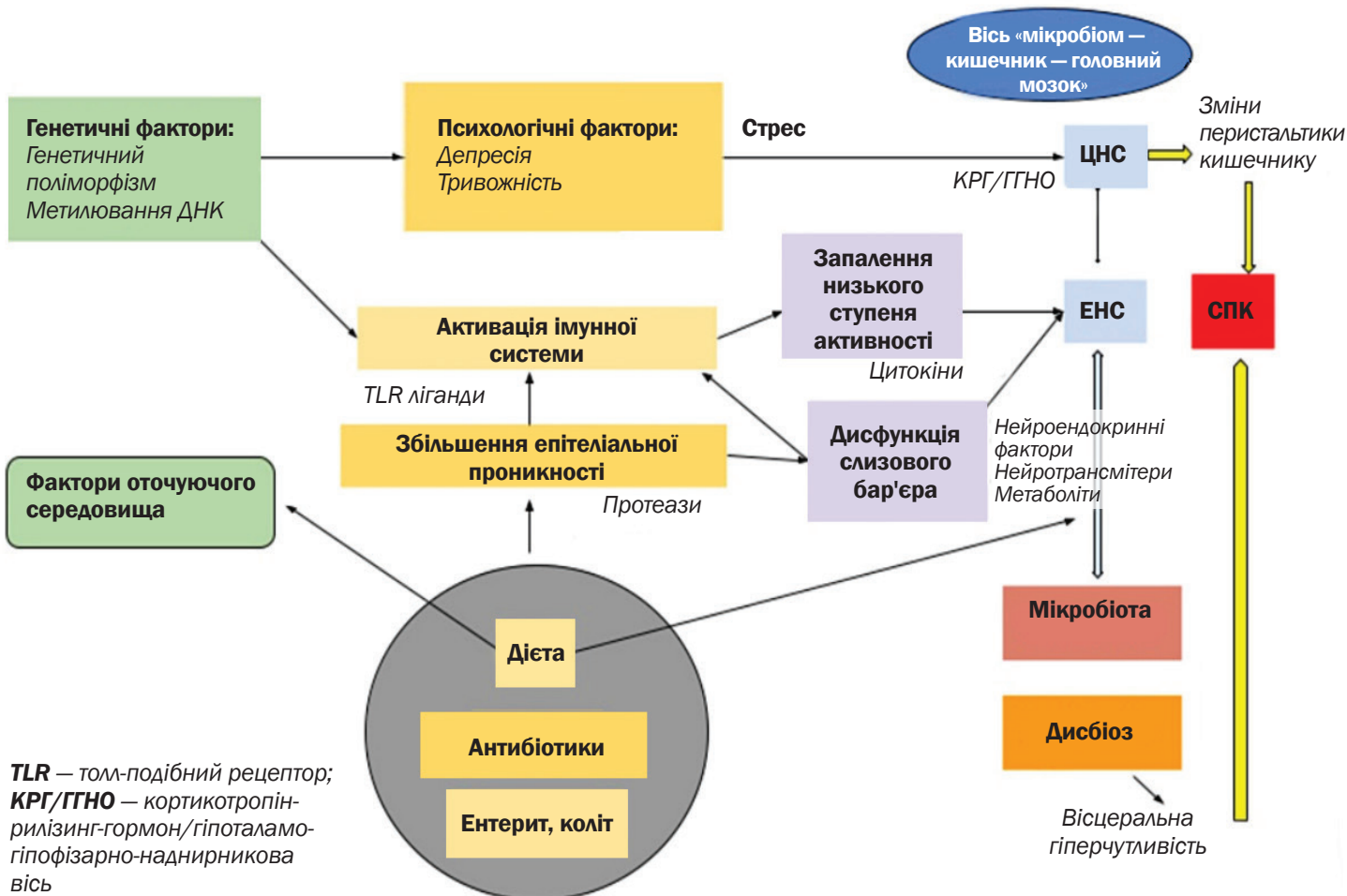


Рис. 7. Взаємозв'язки між КМ, ЦНС та периферичною імунною системою [25].



TLR — тол-подібний рецептор;
 КРГ/ГГНО — кортикотропін-рилізінг-гормон/гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь

Рис. 8. Сучасна модель патогенезу СПК [31].

опубліковано 6 метааналізів та систематичних оглядів, у яких розглядалася ефективність пробіотиків у лікуванні СПК. Тому для обговорення цієї проблеми ми можемо використовувати відомості, отримані у цих роботах.

Метааналіз 52 досліджень, у якому взяли участь хворі на СПК (n=6289), довів, що призначення пробіотиків сприяє збільшенню ймовірності відповіді на призначене лікування (відносний ризик (ВР) 1,64; p<0,00001), а також ймовірності суб'єктивного поліпшення самопочуття (ВР 1,50; p=0,0002), зменшення абдомінального болю (ВР 1,69; p<0,00001) [46]. Найбільш ефективно нівелюють прояви СПК комбіновані пробіотики (ВР 1,41; p=0,0001), біфідобактерії (ВР 1,76; p<0,00001), лактобактерії (ВР 1,97; p=0,0004) та сахароміцети (ВР 1,31; p=0,0004). Призначення комбінованих пробіотиків (ВР 1,31; p=0,005), лактобактерій (ВР 2,22; p=0,04) та біфідобактерій (ВР 1,62; p<0,0001) додатково сприяє суб'єктивному поліпшенню самопочуття хворих на СПК [46]. Автори метааналізу звертають увагу фахівців на дуже важливі клінічні параметри: ефективність пробіотиків у лікуванні СПК зростає за умови застосування достатньої дози бактерій – $\geq 10^9$ КУО/добу (ВР 1,662; p<0,0001), а статистично вірогідний клінічний ефект при правильному виборі пробіотичної формули досягається вже через 4 тижні прийому пробіотиків (ВР 1,72; p<0,00001) [46].

У низці різних метааналізів, опублікованих протягом 2020–2023 рр., доведено, що застосування пробіотиків сприяє поліпшенню стану хворих на СПК: полегшує нівелювання основних проявів СПК [17], зокрема зменшує абдомінальний біль, здуття живота [17, 22, 38, 41], прискорює кишковий транзит [43], сприяє підвищенню частоти випорожнень [39, 43] та поліпшенню їх консистенції [30, 43].

Значна увага приділяється ідентифікації найбільш ефективних штамів пробіотиків/психобіотиків, а також вирішенню питання про те, яким пробіотичним препаратом (моно- або полікомпонентним) слід надавати перевагу. Декілька метааналізів розглядали доцільність та ефективність застосування багатокомпонентних пробіотиків: вони навели переконливі докази, що багатокомпонентні пробіотики здатні ефективно зменшувати ознаки СПК, нівелювати абдомінальний біль (ВР -0,25; 95% ДІ від -0,36 до -0,14; p<0,00001), здуття живота (ВР -0,15; 95% ДІ від -0,27 до -0,03; p=0,01) [26]. Ці дані підтвердили автори іншого метааналізу, констатувавши результативність певних пробіотичних комбінацій [35]. З отриманих даних сформульовано висновок про доцільність використання у лікуванні СПК саме багатокомпонентних пробіотиків [26, 35].

Окремо слід розглянути результати великого метааналізу 104 клінічних досліджень, у якому наводилася якісна та кількісна оцінка даних за допомогою багатофакторного аналізу. У цій роботі визначено найефективніші пробіотичні штами в нівелюванні ознак СПК: ними виявилися *Lactobacillus rhamnosus*, *L. acidophilus* та *B. animalis subsp. Lactis* [9]. Пробиотичні композиції на основі *L. rhamnosus* та *L. acidophilus* мали найвищу ефективність, максимально результативно

поліпшуючи якість життя, зменшуючи здуття живота та абдомінальний біль (рис. 9) [9].

Наведені сильні сторони комбінацій пробіотиків: на осі ОУ зазначено кількість балів, отриману сумішю пробіотиків у вигляді відсоткового зменшення кожного патологічного симптому або відсотку поліпшення якості життя, ефективності терапії.

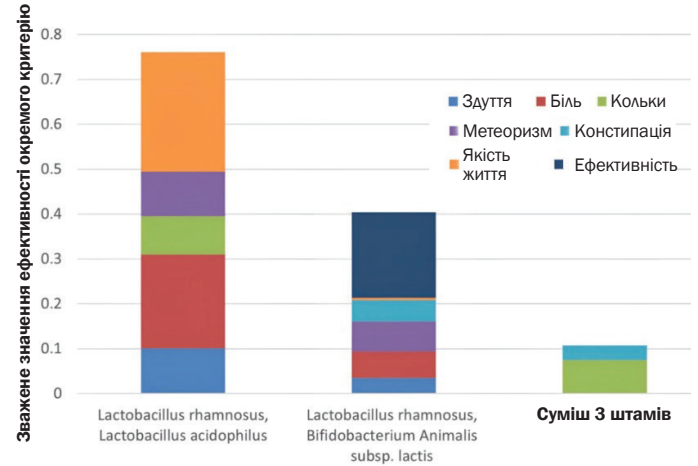


Рис. 9. Переваги застосування деяких штамів при лікуванні СПК [9].

В іншому метааналізі 81 РКД (n=9253) підтверджена висока ефективність *L. acidophilus* у зменшенні тяжкості СПК порівняно з плацебо, а також продемонстрована здатність *Bacillus coagulans* MTCC 5856 і *B. coagulans Unique IS2 co5a5 cerevisia* CNCM поліпшувати форму калових мас згідно з Бристольською шкалою при СПК з діареєю [45]. Ще один метааналіз наводить дані щодо відносно високої результативності комбінованих пробіотиків, особливо якщо в їх складі наявні лактобактерії (ВР 1,74; 95% ДІ 1,22–2,48) і біфідобактерії (ВР 1,76; 95% ДІ 1,01–3,07) [44].

З'явилися також вагомі докази, що пояснюють результативність психобіотиків на молекулярному рівні: нещодавно опублікований метааналіз 20 досліджень констатував, що застосування пробіотиків у хворих із супутньою депресією сприяє збільшенню концентрації нейротрофічного фактора головного мозку (стандартизована середня різниця (ССР) 0,37; 95% ДІ 0,07–0,68; p=0,02) та оксиду азоту (ССР 0,97; 95% ДІ 0,58–1,36, p=0,0001), зниженню рівня С-реактивного білка (ССР -0,47; 95% ДІ 0,75... -0,19; p=0,001) [32].

Всесвітня настанова WGO та мультиштамний пробіотик Лактіале® Мульти

У 2023 р. медичному співтовариству представлена оновлена настанова Всесвітньої гастроентерологічної організації (World Gastroenterology Organisation, WGO), у якій наведено нові дані про ефективність різних пробіотичних штамів у лікуванні різних гастроентерологічних захворювань, зокрема СПК [18]. Експерти WGO значно розширили список пробіотиків із переконливою доказовою базою. На сьогодні для лікування СПК рекомендовані різні штами лактобактерій (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. delbrueckii*, штам *bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. salivarius*), біфідобактерій (*B. bifidum. longum*),

палички (*Bacillus coagulans*), сахароміцети (*Saccharomyces boulardii*, *Sac. cerevisiae*), а також *Streptococcus thermophilus*, *Escherichia coli* як монопробіотичних препаратів, а також у складі комбінованих пробіотичних сумішей [18].

Вказана оновлена настанова WGO (2023) цікава ще одним фактом: у ній наводяться дані про ефективність мультиштамного пробіотика Bio-Kult® [18] компанії ADM Protexin Ltd. (в Україні представлений під торговою назвою Лактіале® Мульти, АТ «Фармак») [1]. Спочатку пробіотик Bio-Kult® був синтезований англійською компанією Probiotics International Ltd. і пройшов усі доклінічні та клінічні випробування, підтвердив свою ефективність та безпеку в лікуванні СПК та успішно використовувався на практиці. Надалі право на його промотування придбала компанія «Фармак», випустивши на вітчизняний фармацевтичний ринок препарат Лактіале® Мульти. Склад Лактіале® Мульти повністю ідентичний пробіотику Bio-Kult®: український пробіотик має такий самий склад основних компонентів, представлений 14 штамами пробіотичних бактерій: *Bacillus subtilis*, біфідобактеріями (*B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*), лактобактеріями (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. helveticus*, *L. salivarius*), а також *Lactococcus lactis* та *Streptococcus thermophilus* [1]. Слід зазначити, що до складу Лактіале® Мульти входять штами, що продемонстрували найбільшу ефективність у лікуванні СПК: *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* [9, 45], а також пробіотики, рекомендовані WGO для корекції цієї патології (*B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, *L. plantarum*, *L. helveticus*, *Lactococcus lactis*, *Str. thermophilus*) [18].

Багатокомпонентний склад Лактіале® Мульти, у якому домінують лакто- та біфідобактерії, дозволяє очікувати на наявність у препараті здатності нормалізувати роботу ЕНС та ЦНС завдяки штамам, що сприяють синтезу таких нейромедіаторів, як серотонін та норадреналін (*Bacillus subtilis*), дофамін, норадреналін (*Str. thermophilus*), ГАМК, триптофан (біфідо- та лактобактерії; табл. 1), а також класифікувати його як психобіотик. Крім того, у кожній капсулі Лактіале® Мульти міститься сумарна доза $2,0 \times 10^9$ КУО пробіотичних мікроорганізмів, що забезпечує загальну добову дозу $4,0 \times 10^9$ КУО [1], яка, на думку експертів WGO, є необхідною для ефективного нівелювання симптоматики СПК [18].

Наведемо результати нещодавно опублікованого РКД, у якому аналізувалася ефективність та безпека прототипу Лактіале® Мульти у лікуванні СПК [21]. Згідно з дизайном цього РКД, у випробуванні взяли участь хворі на СПК з переважанням діареї (діагноз встановлювали згідно з Римськими критеріями III) віком 18–55 років ($n=380$), яких рандомізували для прийому мультиштамного пробіотика (2 капсули 2 рази на добу; $n=181$) або плацебо ($n=179$) протягом 16 тижнів [21]. Як первинну кінцеву точку використовували динаміку тяжкості захворювання, яку оцінювали за допомогою опитувальника IBS-Severity Scoring System (IBS-SSS), а також опитувальника IBS-QoL, використаного для аналізу якості життя пацієнтів. Доведено, що прийом прототипу Лактіале®

Мульти сприяв вірогідному зменшенню вираженості абдомінального болю згідно зі шкалою IBS-SSS порівняно з плацебо (відповідно 69% vs 47%; $p<0,001$; рис. 10). Частка пацієнтів, які оцінювали свої симптоми як помірні та тяжкі, знизилася зі 100% на початку дослідження до 14% у групі пробіотика; цей показник у групі плацебо становив 48% ($p<0,001$).

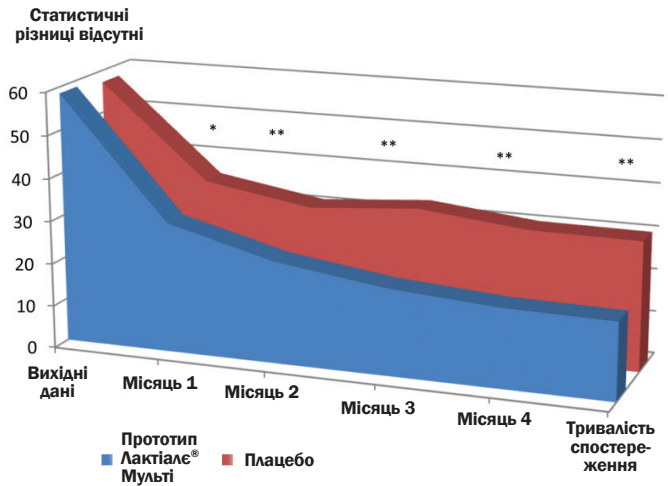


Рис. 10. Ефективність прототипу Лактіале® Мульти у нівелюванні абдомінального болю згідно зі шкалою IBS-SSS [21]. Примітки: * — $p=0,002$; ** — $p<0,001$.

Застосування мультипробіотика сприяло зменшенню кількості дефекацій в основній групі порівняно з плацебо ($p<0,05$). Крім полегшення симптомів, застосування мультиштамного пробіотика компанії ADM Protexin Ltd. Лактіале® Мульти АТ «Фармак» сприяло поліпшенню якості життя і таких параметрів опитувальника IBS-QoL, як соціальні реакції, взаємини, уникнення їжі, дисфорія, сексуальна дисфункція, неспокій щодо стану здоров'я (у всіх випадках $p<0,05$) [21]. Терапія мультипробіотиком добре переносилася і не викликала будь-яких серйозних побічних дій.

Таким чином, Лактіале® Мульти можна вважати психобіотиком, ефективність та безпека якого в лікуванні СПК доведена в РКД [18], а доцільність його застосування у лікуванні СПК підтримана експертами WGO [18].

Висновки

СПК є функціональною патологією, поширеність якої останнім часом значно збільшилася в нашій країні, що супроводжується зростанням кількості хворих чоловічої статі та переважанням психоемоційного фактора в генезі захворювання. Виникнення СПК є результатом дисфункції двоспрямованого шляху, відомого як вісь «пробіотики — кишечник — головний мозок». Мікробні спільноти, що населяють кишечник, беруть активну участь у забезпеченні гастроінтестинального здоров'я, а також у формуванні та підтримці психічного здоров'я. Одним з ключових факторів, що визначають успішне функціонування осі «пробіотики — кишечник — головний мозок», є пробіотики, зокрема психобіотики, що синтезують низку нейротрансмітерів і нейромедіаторів. Деякі пробіотичні штами/суміші одночасно надають позитивний вплив на стан ЕНС та ЦНС,

нівелюючи ознаки СПК та зменшуючи стрес, трижовність, депресію, поліпшуючи когнітивні функції та сон. Пробиотик Лактіале® Мульти з доведеною ефективністю та безпекою містить 14 пробіотичних штамів, які сприяють поліпшенню стану хворих на СПК, зменшенню абдомінального болю та поліпшенню якості життя пацієнтів. Пробиотик Лактіале®

Література:

1. Лактіале-Мульти. Інструкція. URL: <https://tabletki.ua/Лактіале-Мульти/1025488/> (дата звернення: 03.01.2024).
2. Нагурна Я. В. Перший досвід вивчення поширеності синдрому подразненого кишечника в окремих районах західного регіону України. *СГ*. 2014. № 3 (77). С. 27–31.
3. Скрипник І. М., Криворучко І. Г., Гопко О. Ф. Вплив *Bifidobacterium infantis* 35624 на клінічний перебіг синдрому подразненого кишечника залежно від фенотипу: результати локального неінтервенційного проспективного епідеміологічного дослідження «СПК-Контроль». *СГ*. 2020. № 4 (113). С. 13–21.
4. Almario C. V., Sharabi E., Chey W., Lauzon M., Higgins C. S., Spiegel B. M. Prevalence and burden of illness of Rome IV irritable bowel syndrome in the United States: Results from a nationwide cross-sectional study. *Gastroenterology*. 2023. Vol. 165, No 6. P. 1475–1487.
5. Arnaout A. Y., Nerabani Y., Douba Z., Kassem L. H., Arnaout K., Shabouk M. B., Zayat H., Mayo W., Bezo Y., Arnaout I., Yousef A. The prevalence and risk factors of irritable bowel syndrome (PRIBS study) among adults in low- and middle-income countries: A multicenter cross-sectional study. *Health Sci. Rep.* 2023. Vol. 6, No 10. P. e1592.
6. Bleibel L., Dziomba S., Waleron K., Kowalczyk E., Karbownik M. S. Deciphering psychobiotics' mechanism of action: bacterial extracellular vesicles in the spotlight. *Front. Microbiol.* 2023. Vol. 14. P. 1211447.
7. Bolen B. Irritable Bowel Syndrome in U.S. Veterans, 2023. URL: <https://www.verywellhealth.com/ibs-in-veterans-1944720> (Last accessed: 03.01.2024).
8. Bubeck M., Becker C., Patankar J. Guardians of the gut: influence of the enteric nervous system on the intestinal epithelial barrier. *Front. Med (Lausanne)*. 2023. Vol. 10. P. 1228938.
9. Ceccherini C., Daniotti S., Bearzi C., Re I. Evaluating the efficacy of probiotics in treatment using a systematic review of clinical trials and multi-criteria decision analysis. *Nutrients*. 2022. Vol. 14, No 13. P. 2689.
10. Chen D., Zhang Y., Huang T., Jia J. Depression and risk of gastrointestinal disorders: a comprehensive two-sample Mendelian randomization study of European ancestry. *Psychol. Med.* 2023. P. 1–13.
11. Choudhary S., Shanu K., Devi S. Psychobiotics as an Emerging Category of Probiotic Products. In: Kothari V., Kumar P., Ray S. (eds.). *Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Postbiotics*. Singapore: Springer, 2023. P. 361–391.
12. Dahiya D., Nigam P. Biotherapy using probiotics as therapeutic agents to restore the gut microbiota to relieve gastrointestinal tract inflammation, IBD, IBS and prevent induction of cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24, No 6. P. 5748.
13. Diao Z., Xu W., Guo D., Zhang J., Zhang R., Liu F., Hu Y., Ma Y. Causal association between psycho-psychological factors, such as stress, anxiety, depression, and irritable bowel syndrome: Mendelian randomization. *Medicine (Baltimore)*. 2023. Vol. 102, No 34. P. e34802.
14. Dudzińska E., Grabrucker A., Kwiatkowski P., Sitarz R., Sienkiewicz M. the importance of visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome-plant metabolites in IBS treatment. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023. Vol. 16, No 10. P. 1405.
15. Facts about IBS. URL: <https://aboutibs.org/what-is-ibs/facts-about-ibs/#:~:text=Facts%20about%20IBS,older%20adults%20suffer%20as%20well> (Last accessed: 03.01.2024).
16. Fossey M., Serdyuk A., Markovska A. Ukraine war: conflict-related PTSD is putting strain on an already underfunded mental health system, 2023. URL: <https://theconversation.com/ukraine-war-conflict-related-ptsd-is-putting-strain-on-an-already-underfunded-mental-health-system-199629> (Last accessed: 03.01.2024).
17. Goodoory V. C., Khasawneh M., Black C., Quigley E. M., Moayyedi P., Ford A. C. Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2023. Vol. 165, No 5. P. 1206–1218.
18. Guarner F., Sanders M. E., Szajewska H., Cohen H., Eliakim R., Herrera C., Karakan T., Merenstein D., Piscoya A., Ramakrishna B., Salminen S. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics. World Gastroenterology Organization, February 2023. URL: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2023.pdf> (Last accessed: 03.01.2024).
19. Irritable Bowel Syndrome. War Related Illness and Injury Study Center. URL: <https://www.warrelatedillness.va.gov/warrelatedillness/education/healthconditions/irritable-bowel-syndrome.asp> (Last accessed: 03.01.2024).
20. IBS Facts and Statistics. URL: <https://aboutibs.org/what-is-ibs/facts-about-ibs/#:~:text=Facts%20about%20IBS,older%20adults%20suffer%20as%20well> (Last accessed: 03.01.2024).
21. Ishaque S. M., Khosruzzaman S., Ahmed D., Sah M. P. A randomized placebo-controlled clinical trial of a multi-strain probiotic formulation (Bio-Kult®) in the management of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol.* 2018. Vol. 18, No 1. P. 71.
22. Konstantis G., Efstathiou S., Pourzitaki C., Elisavet K., Georgios G., Michail C. Efficacy and safety of probiotics



ЛАКТИАЛЕ® МУЛЬТИ

мультиштамний пробіотик для нормалізації мікрофлори кишечника!¹

Лактіале Мульти містить 14 запатентованих компанією ADM Protexin Ltd. штамів пробіотичних бактерій з доведеною ефективністю^{1,2}

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



ЛАКТИАЛЕ® МУЛЬТИ

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

1. Інструкція з використання дієтичної добавки Лактіале Мульти

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

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

- in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials using ROME IV criteria. *Clin. Nutr.* 2023. Vol. 42, No 5. P. 800–809.
23. Maiuolo J., Gliozzi M., Musolino V., Carresi C., Scarno F., Nucera S., Scicchitano M., Oppedisano F., Bosco F., Ruga S., Zito M. C. The contribution of gut microbiota – brain axis in the development of brain disorders. *Front. Neurosci.* 2021. Vol. 15. P. 616883.
 24. Michel K., Kuch B., Dengler S., Demir I. E., Zeller F., Schemann M. How big is the little brain in the gut? Neuronal numbers in the enteric nervous system of mice, Guinea pig, and human. *Neurogastroenterol. Motil.* 2022. Vol. 34, No 12. P. e14440.
 25. Montagnani M., Bottalico L., Potenza M., Charitos I. A., Topi S., Colella M., Santacroce L. The cross-talk between gut microbiota and nervous system: a bidirectional interaction between microorganisms and metabolome. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24, No 12. P. 10322.
 26. Niu H. L., Xiao J. Y. The efficacy and safety of probiotics in patients with irritable bowel syndrome: Evidence based on 35 randomized controlled trials. *Int. J. Surg.* 2020. Vol. 75. P. 116–127.
 27. Oka P., Parr H., Barberio B., Black C. J., Savarino E. V., Ford A. C. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 5, No 10. P. 908–917.
 28. Oroojzadeh P., Bostanabad S. Y., Lotfi H. Psychobiotics: the influence of gut microbiota on the gut-brain axis in neurological disorders. *J. Mol. Neurosci.* 2022. Vol. 72, No 9. P. 1952–1964.
 29. Ross K. Psychobiotics: Are they the future intervention for managing depression and anxiety? A literature review. *Explore (NY)*. 2023. Vol. 19, No 5. P. 669–680.
 30. Shang X., E F. F., Guo K., Li Y. F., Zhao H. L., Wang Y., Chen N., Nian T., Yang C. Q., Yang K. H., Li X. X. Effectiveness and safety of probiotics for patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of 10 randomized controlled trials. *Nutrients*. 2022. Vol. 14, No 12. P. 2482.
 31. Shrestha B., Patel D., Shah H., Hanna K. S., Kaur H., Alazeh M. S., Thandavaram A., Channar A., Purohit A., Venugopal S. The role of gut-microbiota in the pathophysiology and therapy of irritable bowel syndrome: A systematic review. *Cureus*. 2022. Vol. 14, No 8. P. e28064.
 32. Sikorska M., Antosik-Wójcicka A., Dominiak M. Probiotics as a tool for regulating molecular mechanisms in depression: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24, No 4. P. 3081.
 33. Skowron K., Budzyńska A., Wiktorczyk-Kapischke N., Chomacka K., Grudlewska-Buda K., Wilk M., Walecka-Zacharska E., Andrzejewska M., Gospodarek-Komkowska E. The role of psychobiotics in supporting the treatment of disturbances in the functioning of the nervous system – a systematic review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23, No 14. P. 7820.
 34. Sudo N., Chida Y., Aiba Y., Sonoda J., Oyama N., Yu X. N., Kubo C., Koga Y. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J. Physiol.* 2004. Vol. 558, Pt 1. P. 263–275.
 35. Sun J. R., Kong C. F., Qu X., Deng C., Lou Y. N., Jia L. Q. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Saudi J. Gastroenterol.* 2020. Vol. 26, No 2. P. 66–77.
 36. Tarar Z. I., Farooq U., Zafar Y., Gandhi M., Raza S., Kamal F., Tarar M. F., Ghouri Y. A. Burden of anxiety and depression among hospitalized patients with irritable bowel syndrome: a nationwide analysis. *Ir. J. Med. Sci.* 2023. Vol. 192, No 5. P. 2159–2166.
 37. Trzeciak P., Herbet M. Role of the intestinal microbiome, intestinal barrier and psychobiotics in depression. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, No 3. P. 927.
 38. van der Geest A. M., Schukking I., Brummer R., van de Burgwal L. H., Larsen O. F. Comparing probiotic and drug interventions in irritable bowel syndrome: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Benef. Microbes*. 2022. Vol. 13, No 3. P. 183–194.
 39. van der Schoot A., Helander C., Whelan K., Dimidi E. Probiotics and synbiotics in chronic constipation in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Nutr.* 2022. Vol. 41, No 12. P. 2759–2777.
 40. Wang X., Tang R., Wei Z., Zhan Y., Lu J., Li Z. The enteric nervous system deficits in autism spectrum disorder. *Front. Neurosci.* 2023. Vol. 17. P. 1101071.
 41. Wang Y., Chen N., Niu F., Li Y., Guo K., Shang X., E F., Yang C., Yang K., Li X. *Int. J. Colorectal Dis.* 2022. Vol. 37, No 11. P. 2263–2276.
 42. Wang Z., Peng Y., Chen M., Peng L., Huang Y., Lin W. The prevalence of irritable bowel syndrome after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection and their association: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J. Clin. Med.* 2023. Vol. 12, No 5. P. 1865.
 43. Wen Y., Li J., Long Q., Yue C. C., He B., Tang X. G. The efficacy and safety of probiotics for patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis based on seventeen randomized controlled trials. *Int. J. Surg.* 2020. Vol. 79. P. 111–119.
 44. Xie C. R., Tang B., Shi Y., Peng W. Y., Ye K., Tao Q. F., Yu S. G., Zheng H., Chen M. Low FODMAP diet and probiotics in irritable bowel syndrome: A systematic review with network meta-analysis. *Front. Pharmacol.* 2022. Vol. 13. P. 853011.
 45. Xie P., Luo M., Deng X., Fan J., Xiong L. Outcome-specific efficacy of different probiotic strains and mixtures in irritable bowel syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Nutrients*. 2023. Vol. 15, No 17. P. 3856.
 46. Zhang W. X., Shi L. B., Zhou M., Wu J., Shi H. Y. Efficacy of probiotics, prebiotics and synbiotics in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J. Med. Microbiol.* 2023. Vol. 72, No 9. P. 001758.

**UA Синдром подразненого кишечника:
сучасний погляд на епідеміологію,
патофізіологію та лікування крізь
призму кишкового мікробіому****Н. Б. Губергриц¹, Т. Л. Можина², Н. В. Бєляєва^{1,3}**¹Медичний центр «Медикап», Одеса, Україна²Центр здорового серця, Харків, Україна³Чорноморський національний університет імені Петра Могилы, Миколаїв, Україна**Ключові слова:** синдром подразненого кишечника, ентеральна нервова система, кишкова мікробіота, вісь «мікробіота — кишечник — головний мозок», психобіотики

Синдром подразненого кишечника (СПК) є функціональною патологією, поширеність якої останнім часом значно збільшилася в нашій країні, що супроводжується зростанням кількості хворих чоловічої статі та переважанням психоемоційного фактора в патогенезі захворювання. Виникнення СПК є наслідком дисфункції двоспрямованого шляху, відомого як вісь «пробіотики — кишечник — головний мозок». Мікробні спільноти, що населяють кишечник, беруть активну участь у забезпеченні гастроінтестинального здоров'я, а також у формуванні та підтримці психічного здоров'я.

Одним із ключових факторів, що визначають успішне функціонування осі «пробіотики — кишечник — головний мозок», визнані пробіотики, зокрема психобіотики, що синтезують низку нейротрансмітерів та нейромедіаторів. Припускають, що психобіотики продукують бактеріальні позаклітинні мікровезикули, які можуть всмоктуватись із шлунково-кишкового тракту, проникати в головний мозок, доставляючи в центральну нервову систему свій внутрішньоклітинний вміст та покращуючи функцію нейронів, ймовірно, вони також забезпечують астроцити гліколітичними ферментами, що сприяє нейропротекції. Деякі пробіотичні штами/суміші одночасно позитивно впливають на стан ентеральної та центральної нервових систем, нівелюючи ознаки СПК та зменшуючи стрес, тривожність, депресію. У статті наведені доказові дані найвищого рівня — метааналізів та систематичних оглядів, які підтверджують ефективність та безпечність застосування пробіотиків у лікуванні СПК, а також розкривають молекулярні механізми дії психобіотиків.

Пробіотик Лактіале® Мульти, створений на основі прототипу з доведеною ефективністю та безпекою, містить 14 пробіотичних штамів, які сприяють поліпшенню стану хворих на СПК, зменшенню абдомінального болю та поліпшенню якості життя пацієнтів. Пробіотик Лактіале® Мульти теоретично здатний поліпшувати психоемоційний стан пацієнтів завдяки наявності мікроорганізмів, які синтезують різні нейромедіатори. Пробіотик Лактіале® Мульти можна вважати першим вітчизняним психобіотиком із доведеною ефектив-

ністю, непрямо рекомендованим експертами World Gastroenterology Organisation для лікування СПК.

**EN Irritable bowel syndrome:
a modern perspective on epidemiology,
pathophysiology, and treatment
through the lens of the gut microbiome****N. B. Gubergrits¹, T. L. Mozhyina², N. V. Byelyayeva^{1,3}**¹Medycap Medical Center, Odesa, Ukraine²Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine³Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine**Key words:** irritable bowel syndrome, enteric nervous system, gut microbiota, microbiota — gut — brain axis, psychobiotics

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional pathology, the prevalence of which has recently increased significantly in our country, with a corresponding rise in the number of male patients and the predominance of the psycho-emotional factor in the genesis of the disease. The development of IBS is a consequence of the dysfunction of a bidirectional pathway known as the “probiotics — gut — brain” axis. Microbial communities inhabiting the intestines take an active part in ensuring gastrointestinal health as well as in the formation and maintenance of mental health.

Probiotics, in particular psychobiotics that synthesize several neurotransmitters and neuromediators, are recognized as one of the key factors determining the successful functioning of the “probiotics-gut-brain” axis. It is suggested that psychobiotics produce bacterial extracellular microvesicles that can be absorbed from the gastrointestinal tract, enter the brain, deliver their intracellular contents to the central nervous system, improve neuronal function, and probably also provide astrocytes with glycolytic enzymes that contribute to neuroprotection. Some probiotic strains/mixtures simultaneously have a positive effect on the state of the enteric and central nervous systems, reducing the symptoms of IBS and reducing stress, anxiety, and depression. The article presents evidence of the highest level — meta-analyses and systematic reviews — that confirm the efficacy and safety of the use of probiotics in IBS treatment and reveal the molecular mechanisms of action of psychobiotics.

Probiotic Lactiale® Multi, based on a prototype with proven efficacy and safety, contains 14 probiotic strains that help improve the condition of patients with IBS, reduce abdominal pain, and improve the quality of life of patients. Probiotic Lactiale® Multi is theoretically able to improve the psycho-emotional state of patients due to the microorganisms that synthesize various neurotransmitters. Probiotic Lactiale® Multi can be considered the first national psychobiotic with proven effectiveness, indirectly recommended by World Gastroenterology Organisation experts for the treatment of IBS.

Кістковий мозок та метастазування пухлин: взаємодія «пухлина — організм»

О. В. Кайряк

Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: метастазування, тромбоцити, емпериполезис, трансцитоз, інтегрини

Вступ

Останніми роками вчені дізналися несподівані факти про добре відомі клітини крові, а саме про тромбоцити. Про зв'язок між наявністю пухлини та тромбозом відомо ще з XIX ст. після доповіді французького лікаря Armand Trousseau у 1865 р. [5]. Але чому існує така закономірність та як це здійснюється, стало відомо в останнє десятиріччя нашого часу. А на деякі запитання відповідей немає й досі.

Тромбоцити, або кров'яні пластинки, є найменшими з клітин крові. Крім того, вони не мають ядра, тому вважалось, що вони не мають нуклеїнових кислот. Виробляються тромбоцити в кістковому мозку, відшнуровуючись від поліплоїдних клітин, які мають назву мегакаріоцити. Мегакаріоцити є найбільшими клітинами серед усіх клітин гемопоєзу. Вражає, що поряд з диплоїдними клітинами в нашому організмі існують поліплоїди, які нормально функціонують та не малігнізуються. Життєвий цикл мегакаріоцита триває близько 10 днів. Час вироблення тромбоцитів активованими мегакаріоцитами триває 25 годин, потім мегакаріоцит гине. Клітини з більшою кількістю наборів хромосом більш інтенсивно виробляють тромбоцити.

«Функційні обов'язки» мегакаріоцитів виходять за рамки утворення тромбоцитів. З'ясувалось, що ці клітини мають toll-like рецептори, тобто пов'язані з вродженим імунітетом. Вони у разі необхідності продукують цитокіни, мають противірусні властивості і створюють сприятливі умови для функціонування плазматичних та стовбурних клітин — так звані «ніші».

Емпериполезис

Детальніше вивчення кісткового мозку виявило дуже цікаве явище, яке має назву емпериполезис. Це явище було описане у 1956 р. при взаємодії лімфоцитів з іншими клітинами. Термін походить від кількох грецьких слів (*em* — всередині, *peri* — навкруги, *polemai* — блукати) і описує блукання однієї клітини всередині іншої [10]. Від інших варіантів клітинної взаємодії емпериполезис відрізняється деякими рисами. По-перше, клітина-гість знаходиться всередині вакуолі, утвореної клітиною-хазяїном. По-друге, мембрана вакуолі губить щільність

і клітина-гість знаходиться всередині цитоплазми клітини-хазяїна. По-третє, можливий обмін протеїнами, нуклеїновими кислотами, уривками мембран та цитоплазматичними органелами між обома клітинами. Клітина-гість залишає клітину-хазяїна без будь-яких ушкоджень. Тривалість емпериполезису в середньому дорівнює 30 хвилинам (10–40 хвилин) [4]. В більш пізніх працях зафіксовано два варіанти емпериполезису — швидкий та повільний. При швидкому емпериполезисі клітина-гість виходить з клітини-хазяїна за лічені хвилини, а при повільному затримується до години та більше. При повільному варіанті клітина-гість затримується навколо ядра, що може бути пов'язано з позичанням РНК у клітини-хазяїна [9]. Але можливий і зворотній варіант, коли відбувається позичання РНК у транзиторної клітини-гостя. Емпериполезис спостерігається у кістковому мозку людини в фізіологічних умовах у 1–6%. При стресі відсоток емпериполезису зростає. Підвищена кількість клітин в емпериполезисі реєструється при тривалому запаленні та хворобах, пов'язаних з кістковим мозком. Крім нейтрофілів, у середину мегакаріоцитів мігрують макрофаги та лімфоцити, але в меншому відсотку, ніж нейтрофіли. Це явище спостерігають у всіх досліджених ссавців (кішки, собаки, пацюки, миші, мавпи, людини), що свідчить про еволюційну затребуваність процесу. Може, в далекій давнині, коли тільки почала з'являтися багатоклітинність, інтерналізовані клітини ховались у великих клітинах від згубних факторів середовища.

Крім мегакаріоцитів, емпериполезис спостерігається в гепатоцитах. Вважають, що інтерналізація аутореактивних Т-клітин може бути одним з механізмів підтримання ауто толерантності [3]. Це припущення виникло по аналогії з фактом існування в тимусі епітеліальних клітин-няньок, які здійснюють негативну селекцію аутологічних дозріваючих лімфоцитів. Одна клітина-нянька здатна піклуватися про 200 лімфоцитів, які знаходяться у неї всередині. Клітина-нянька має епітеліальне походження, експресує цитокератини, але поряд з ними має представництво HLA II, що є типовим тільки для імункомпетентних клітин [6].

Завдяки емпериполезису здійснюється хронізація вірусних процесів, зокрема вірусних гепатитів [8, 17]. Більш вірогідно віднести це явище до клітинного канібалізму, бо CD8⁺ має велику кількість літичних ферментів, завдяки яким здійснює в реальному часі імунний нагляд, розпізнаючи та вбиваючи пошкоджені клітини.

Ідея про невідповідний характер органоспецифічного метастазування бере начало в сюжетах Євангелія, а саме у притчі про ґрунт та насіння, і пов'язана з прізвиськом видатного онколога минулого S. Paget [15]. В наш час з'ясувалося, що метастазуванню передують формування премоетастатичних ніш, які полегшують розвиток макрометастазів. Але якими чинниками здійснюється органоспецифічне метастазування, до недавнього часу вважалося загадковою проблемою. Метастатичні ніші формуються завдяки екстраклітинним везикулам, зокрема і екзосомам. Екзосоми є найменшими за розміром екстраклітинними везикулами (30–100 нм), їхній вантаж упакований у ліпідну мембрану, на поверхні якої знаходяться тетраспаніни та інтегрини [7]. В середині екзосом знайшли протеїни, усі види РНК та ДНК. В екзосомах знайшли ретротранспозони L1 та ALU. Кількість цих послідовностей збільшується при пухлинному зростанні [1]. Якщо вони з'являються у нових місцях геному, це призводить до мутацій і росту генетичної нестабільності, тому їх вважають своєрідними пухлинними маркерами.

Інтегрини: адресна пошта до тканин

Інтегрини відносять до молекул адгезії, завдяки яким тканини та органи багатоклітинного організму не розсипаються на клітини та міжклітинну речовину. Завдяки принципу комплементарності вони визначають міжклітинну взаємодію та кооперацію клітин одну з одною і з міжклітинною речовиною. Інтегрини є творцями тканинної архітектури, тому що вони зв'язують компоненти міжклітинного матриксу з цитоскелетом. Ці молекули здатні проводити інформацію в двох напрямках — з клітини до міжклітинного середовища та навпаки — з міжклітинного середовища до клітини. Важливою особливістю інтегринів є здатність їх субодиниць до взаємодії однієї з одною в різноманітних комбінаціях, що забезпечує вибірковість взаємодії з тим чи іншим лігандом. Інтегрини складаються з α - та β -ланцюгів, комбінація яких створює велику кількість варіантів молекул. До нашого часу у ссавців ідентифіковано 18 α - і 8 β -ланцюгів, які можуть формувати 24 варіанти інтегринів на клітинній поверхні. З'ясована ще одна важлива деталь: представництво інтегринів є тканинспецифічним [18].

Для тромбоцитів характерно представництво α IIb β 3 молекул у невеликій кількості в клітині, яка знаходиться у стані спокою і лавиноподібно зростає при їх активації [14]. Крім β 3 (α IIb β 3, α V β 3), на тромбоцитах знайдено також інтегрини з β 1-мотивом α 2 β 1 (collagen receptor), α 5 β 1 (fibronectin receptor) та α 6 β 1 (laminin receptor) [14]. Для виконання своєї головної функції — гемостазу — кров'яні пластинки повинні змінити форму, тому при

активації повинне бути чітке з'єднання між мембраною та цитоскелетом. Це з'єднання здійснюється завдяки білку під назвою талін. Усі інтегрини мають зовнішній, трансмембранний та цитоплазматичний регіони. Часто кажуть про цитоплазматичний хвіст інтегрину (tail). Тому протеїн, який з'єднує хвіст інтегрину з актиновим цитоскелетом, назвали таліном. З'єднання таліна з хвостами інтегринів викликає їх конформацію і є активаційним сигналом. Талін з'єднується як з α -, так і з β -ланцюгами інтегринів. Іншим протеїном, без якого не здійснюється активація тромбоцитів, є кіндлін 3. Миші з нокаутованим геном кіндліну 3 демонструють летальність після народження, пов'язану з анемією та геморагіями. Одним з найбільш вагомих учасників активаційного каскаду тромбоцитів є мала ГТФаза Rap1b. Цей протеїн належить до Ras родини і регулює інтегрини з β 1-, β 2-, β 3-мотивами [14]. Активаційні сигнали збуджують Rap1b, він приєднує гуанідинтрифосфат і таким чином активується (Rap1b — GTP). Активована молекула підштовхує талін до мембрани, де він з'єднується з хвостом β 3-інтегрину, що змінює його конформацію. Кіндлін 3 приєднується до таліна, збільшуючи міцність з'єднання його з цитоплазматичним хвостом інтегрину [11]. Рентгеноструктурний аналіз показав, чим відрізняється активована форма інтегрину від інтактної. Умовно в інтегриновому гетеродимері виокремлюють голову, тіло та ноги. Активний центр знаходиться в голові структури. Неактивований інтегрин поводить себе як «бідний родич»: α - та β -ланцюги притиснуті одне до одного, голова лежить біля мембрани, тіло зігнуто, ніби інтегрин комусь вклоняється. Активований інтегрин нагадує моряка на палубі судна з високо піднятою головою: його ноги широко розставлені, тулуб випрямлений, а голова готова до прийняття сигналів [2].

Як було зазначено вище, інтегрини демонструють тканинну специфічність, що має безпосереднє значення в процесі метастазування. Відомо про роль інтегринів в метастазуванні, коли вони знаходяться на поверхні екзосом і беруть участь у формуванні премоетастатичних ніш, визначаючи майбутню локалізацію метастазів [7]. На етапі подолання гематотканинного бар'єру циркулюючим пухлинним клітинам важливо причепитись до активованого ендотелію. Це з'єднання здійснюється завдяки молекулам адгезії, зокрема і інтегринам. Як з'ясувалося, до активації ендотелію причетні нейтрофіли [12]. Нейтрофіли використовують ще один механізм в метастазуванні, а саме нейтрофільні пастки (NET)s. Нейтрофільні пастки є особливою формою клітинної загибелі, при якій вміст ядра сукупно з цитоплазмою викидається клітиною в оточуюче середовище, утворюючи сітку. Цей тип клітинної загибелі найчастіше виникає при запаленні, але його спостерігали і в пухлинах. Відкриття нетозу і його зв'язку з запаленням та метастазуванням підтверджує теорію корифея світової онкології Рудольфа Вірхова. У цих сітках заплутуються тромбоцити, і такий механізм тромбоутворення полегшує зв'язування циркулюючих пухлинних клітин

з активованим ендотелієм. Ці наукові уявлення теоретично обґрунтовують факт тривалого призначення антитромботичних препаратів з метою профілактики прогресування злоякісних пухлин.

Емпериоплезис спостерігається не тільки в нормі. Яку роль це явище відіграє при злоякісних новоутвореннях?

Досі наукова спільнота вважає виникнення тромбів при метастазуванні випадковим стохастичним процесом. Так це чи ні? Можна припустити, що метастазування не є випадковим.

Відомо, що в нейтрофілах ідентифікували нуклеїнові кислоти пухлинного походження. В процесі емпериоплезису мегакаріоцит отримує ці РНК від нейтрофілу і далі передає тромбоцитам. Тромбоцити, отримавши частини мембрани нейтрофіла від мегакаріоцита, за принципом комплементарності залишаються в тій ділянці дистантного органу, де є запалення і є споріднені мембранні антигени. Таким чином може здійснюватися один з варіантів органоспецифічного метастазування (відстрочене метастазування). Проміжним органом при цьому є кістковий мозок.

Завдяки хомінгу до кісткового мозку потрапляють В-лімфоцити пам'яті [16]. Ці лімфоцити вже здійснили свою функцію при первинній імунній відповіді. Якщо зустріч з антигеном буде повторною, буде розвинена вторинна імунна відповідь. Вторинна імунна відповідь скорочена в часі в порівнянні з первинною завдяки тому, що вже існує прекомітований

до цього антигену клон. В лімфоцитах цього клону вже відбулась молекулярна перебудова ланцюгів і селекція, тому на ці події лімфоцитам не потрібно витрачати час. Але до вторинної зустрічі з антигеном залишкам клону потрібно десь переховуватись. І кістковий мозок якнайкраще відповідає вимогам «імунологічної схованки», де знаходяться клітини пам'яті до вторинного контакту з антигеном. До кісткового мозку з периферії потрапляють не тільки В-, а й Т-лімфоцити. Т-лімфоцити належать до аутореактивних клонів. При порівнянні нормальних мишей і звірят, хворих на цукровий діабет I типу, було з'ясовано, що Т-лімфоцити при цукровому діабеті потрапляють до лімфатичних вузлів підшлункової залози та кісткового мозку [13].

Таким чином, при метастазуванні злоякісних пухлин нуклеїнові кислоти пухлинної природи з нейтрофілами, макрофагами, В-клітинами пам'яті та екзосомами пухлинної природи потрапляють до кісткового мозку. Завдяки цьому мегакаріоцит отримує притаманні пухлині нуклеїнові кислоти. Згодом мегакаріоцит передає цю поєднану з пухлиною інформацію тромбоцитам, які поширюють її макроорганізмом. Ми пропонуємо ще один можливий шлях розвитку метастатичної хвороби, а саме опосередкований кістковим мозком, де можуть роками та десятиріччями переховуватись гемопоетичні клітини, до яких раніше потрапили пухлиноасоційовані нуклеїнові кислоти, спроможні до злоякісної трансформації або активації росту метастазів.

Література:

- Balaj L., Lessard R., Dai L., Cho Y. J., Pomeroy S. L., Breakefield X. O., Skog J. Tumour microvesicles contain retrotransposon elements and amplified oncogene sequences. *Nat. Commun.* 2011. Vol. 2, No 1. P. 180.
- Bennett J. S., Berger B. W., Billings P. C. The structure and function of platelet integrins. *J. Thromb. Haemost.* 2009. Vol. 7, Suppl. 1. P. 200–205.
- Benseler V., Warren A., Vo M., Holz L. E., Tay S. S., Le Couteur D. G., Breen E., Allison A. C., van Rooijen N., McGuffog C., Schlitt H. J. Hepatocyte entry leads to degradation of autoreactive CD8 T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* Vol. 108, No 40. P. 16735–16740.
- Cunin P., Nigrovic P. A. Megakaryocyte emperipolesis: a new frontier in cell-in-cell interaction. *Platelets.* 2020. Vol. 31, No 6. P. 700–706.
- D'Ambrosi S., Nilsson R. J. Platelets and tumor-associated RNA transfer. *Blood.* 2021. Vol. 137, No 23. P. 3181–3191.
- Guyden C. J., Martinez M., Chilukuri V. E. R., Reid V., Kelly F., Samms M. O. Thymic nurse cells participate in heterotypic internalization and repertoire selection of immature thymocytes; their removal from the thymus of autoimmune animals may be important to disease etiology. *Current Molecular Medicine.* 2015. Vol. 15, No 9. P. 828–835.
- Hoshino A., Costa-Silva B., Shen T. L., Rodrigues G., Hashimoto A., Tesic Mark M., Molina H., Kohsaka S., Di Giannatale A., Ceder S., Singh S. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature.* 2015. Vol. 527, No 7578. P. 329–335.
- Hu Y., Jiang L., Zhou G., Liu S., Liu Y., Zhang X., Zhao S., Wu L., Yang M., Ma L., Wang X. Emperipolesis is a potential histological hallmark associated with chronic hepatitis B. *Curr. Mol. Med.* 2015. Vol. 15, No 9. P. 873–881.
- Huang F. Y., Cunin P., Radtke F. A., Darbousset R., Grieshaber-Bouyer R., Peter A., Nigrovic P. A. Neutrophil transit time and localization within the megakaryocyte define morphologically distinct forms of emperipolesis. *Blood Advances.* 2022. Vol. 6, No 7. P. 2081–2091.
- Humble J. G., Jayne W. H. W., Pulvertaft R. J. V. Biological interaction between lymphocytes and other cells. *Br. J. Haematol.* 1956. Vol. 2. P. 283–294.
- Janus-Bell E., Mangin P. H. The relative importance of platelet integrins in hemostasis, thrombosis and beyond. *Haematologica.* 2023. Vol. 108. P. 1734–1747.
- Leach J., Morton J. P., Sansom O. J. Neutrophils: Homing in on the myeloid mechanisms of metastasis. *Molecular Immunology.* 2019. Vol. 110. P. 69–76.

13. Li R., Perez N., Karumuthil-Melethil S., Vasu C. Bone marrow is a preferential homing site for autoreactive T-cells in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2007. Vol. 56, No 9. P. 2251–2259.
14. Nieswandt B., Varga-Szabo D., Elvers M. Integrins in platelet activation. *J. Thromb. Haemost.* 2009. Vol. 7, Suppl. 1. P. 206–209.
15. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Lancet*. 1889. Vol. 133, No 3421. P. 571–573.

УДК 612.419:616-006-033.2

doi: 10.33149/vkr.2024.02.09

UA **Кістковий мозок та метастазування пухлин: взаємодія «пухлина — організм»**

О. В. Кайряк

Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: метастазування, тромбоцити, емпериполезис, трансцитоз, інтегрини

Поєднання тромбозу та прогресії злоякісних пухлин є добре відомим фактом. Проте вичерпної відповіді на питання, чому спостерігається така закономірність, немає. Тромбоцити, або кров'яні пластинки, відшнуровуються в кістковому мозку від мегакаріоциту, поліплоїдної клітини, що містить до 64 наборів гаплоїдних хромосом людини. Мегакаріоцити функціонують не тільки як кровотворні клітини, а й клітини, що беруть участь у вродженому імунитеті. У другій половині ХХ ст. було відкрито явище, яке отримало назву емпериполезис. При емпериполезисі спостерігається співіснування клітин: клітина-гість фагоцитується клітиною-хазяїном, та її лізису немає, і вона залишає господарську клітину неушкодженою. У цьому явищі можливий взаємний обмін внутрішньоклітинним вмістом. Емпериполезис спостерігається у кістковому мозку людини в нормі у 4–6%. Емпериполезис збільшується при стресі та хронічному запаленні. Крім нейтрофілів, «гостями» мегакаріоциту є макрофаги та лімфоцити. Крім емпериполезису, передача інформації пухлинної природи клітинам-прогениторам кісткового мозку здійснюється позаклітинними везикулами. Далі інформація передається тромбоцитам, що сприяють утворенню тромбу, що полегшує адгезію як екзосом, так і циркулюючих пухлинних клітин. Адресна доставка екзосом та лімфоцитів у тканину-мішень здійснюється молекулами адгезії — інтегринами. Вони визначають як міжклітинну взаємодію, так і кооперацію паренхіми зі стромою. Інтегрини є творцями тканинної архітектури, оскільки вони пов'язують компоненти міжклітинного матриксу з цитоскелетом. Ці молекули здатні передавати інформацію двоспрямовано — з клітини в міжклітинне середовище і навпаки — з навколишнього середовища в клітину.

Таким чином, при метастазуванні злоякісних пухлин нуклеїнові кислоти пухлинної природи з нейтрофілів,

16. Paramithiotis E., Cooper M. D. Memory B lymphocytes migrate to bone marrow in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997. Vol. 94, No 1. P. 208–212.
17. Sierro F., Tay S. S., Warren A., Le Couteur G. D., McCaughan W. G., Bowen G. D., Bertolino P. Suicidal emperipolesis: a process leading to cell-in-cell structures, T cell clearance and immune homeostasis. *Curr. Mol. Med.* 2015. Vol. 15, No 9. P. 819–827.
18. Takada Y., Ye X., Simon S. The integrins. *Genome Biology*. 2007. Vol. 8. P. 1–9.

макрофагів, екзосом та В-клітин пам'яті потрапляють у кістковий мозок. Завдяки цьому мегакаріоцит отримує властиві пухлинні нуклеїнові кислоти. Надалі мегакаріоцит передає цю інформацію тромбоцитам. Ми пропонуємо ще один можливий шлях розвитку метастазування, а саме опосередкований кістковим мозком, де можуть роками та десятиліттями перебувати клітини, пов'язані з гемопоезом, до яких раніше потрапили нуклеїнові кислоти, здатні здійснити злоякісну трансформацію або активувати зростання метастазів.

EN **Bone marrow and tumor metastasis: tumor — organism interaction**

О. V. Kajryak

Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Key words: metastasis, platelets, emperipolesis, transcytosis, integrins

The combination of thrombosis and the progression of malignant tumors is a well-known fact. However, the reason for this observed pattern remains unclear. The megakaryocyte, a polyploid cell containing up to 64 haploid sets of human chromosomes, detaches platelets in the bone marrow. Megakaryocytes function not only as hematopoietic cells but also as cells involved in innate immunity. Researchers discovered a phenomenon called emperipolesis in the second half of the 20th century. During emperipolesis, cell coexistence is observed: the host cell phagocytoses the guest cell without lysing it, allowing for the mutual exchange of intracellular contents. With this phenomenon, mutual exchange of intracellular contents is possible. Emperipolesis occurs normally in human bone marrow in 4–6% of cases and increases in stress and chronic inflammation. Besides the neutrophils, the “guests” of the megakaryocyte are macrophages and lymphocytes. In addition to emperipolesis, extracellular vesicles transmit tumor information to bone marrow progenitor cells. Next, the information is transmitted to platelets that contribute to the formation of a blood clot, facilitating the adhesion of both exosomes and circulating tumor cells. Targeted delivery of exosomes and lymphocytes to the target tissue is carried out by adhesion molecules — integrins. They determine both intercellular interaction and cooperation between the parenchyma and the stroma. Integrins are the creators of tissue architecture, as they connect components of the intercellular matrix

with the cytoskeleton. These molecules are capable of transmitting information bidirectionally — from the cell to the intercellular environment and vice versa — from the environment to the cell.

Thus, during metastasis of malignant tumors, nucleic acids of a tumor nature from neutrophils, macrophages, exosomes, and memory B cells enter the bone marrow. Due to this, the megakaryocyte receives

tumor-specific nucleic acids. The megakaryocyte subsequently transmits this information to platelets. We suggest another way that metastasis might start: it could be through the bone marrow, where cells involved in hematopoiesis can stay for years or even decades. These cells may have received nucleic acids that can turn them into cancer cells or start metastases growing.



ЄВРОПЕЙСЬКА МЕРЕЖА МЕДИЧНИХ ЛАБОРАТОРІЙ



Call-центр для лікарів: 044 390 12 27

Call-центр для клінік: 044 247 70 03

(вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора)



КРЕАЗИМ – КРЕАТИВНИЙ ЕНЗИМ!

Мікрогранули менше 2 мм в кислотостійкій оболонці,
які розміщені в капсулі*

Як працює КРЕАЗИМ

Діє швидко завдяки мікрогранулам менше 2 мм, які рівномірно перемішуються з шлунковим вмістом та евакуюються в ДПК*

Кислотостійка оболонка мікрогранул дозволяє зберегти 100% активності ферментів*

Велика площа контакту з шлунковим вмістом наближує дію КРЕАЗИМА до фізіологічної*

Ферменти вивільняються та починають діяти тільки в **тонкому кишківнику** при pH 5,5*

Містить симетикон*



- **ПОКРАЩУЄ** травлення
- **ДІЄ** швидко та фізіологічно
- **БЕЗ** лаурилсульфат натрію



* Інструкція по препарату Креазим

Інформація для фахівців охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції. Лікарська форма. Капсули тверді, кишковорозчинні. **Склад:** Креазим 10 000: 1 капсула містить панкреатину в кишковорозчинних гранулах з ферментативними активностями не менше 10 000 ОД ліпази, 8 000 ОД амілази, 600 ОД протеази; Креазим 20 000: 1 капсула містить панкреатину в кишковорозчинних гранулах з ферментативними активностями не менше 20 000 ОД ліпази, 16 000 ОД амілази, 1 200 ОД протеази; симетикон. **Фармакотерапевтична група.** Засоби замісної терапії, що застосовуються при порушеннях травлення, включаючи ферменти. Поліферментні препарати. Р. П. UA/2822/01/01, Р. П. UA/2822/01/02. **Показання:** хронічний панкреатит, панкреатектомія, обструкція панкреатичної чи загальної жовчної протоки, синдром Швахмана-Даймонда, інші захворювання, що супроводжуються екзокринною недостатністю підшлункової залози. **Протипоказання:** гіперчутливість до компонентів препарату, гостре запалення підшлункової залози на ранніх етапах; загострення хронічного панкреатиту. **Побічні реакції:** біль у животі, метеоризм, запор, зміни характеру випорожнень, діарея, блювання і нудота; реакції гуперчутливості, включаючи бронхоспазм; шкірні алергічні реакції. **Виробник:** ПрАТ «Технолог». **Місцезнаходження виробника:** 20300, Україна, м. Умань Черкаської обл., вул. Мануїльського, 8. **Маркетинг:** Аутсорсингова компанія «Rost Group», м. Київ, вул. Жилианська, 29, www.rostgroup.com.ua