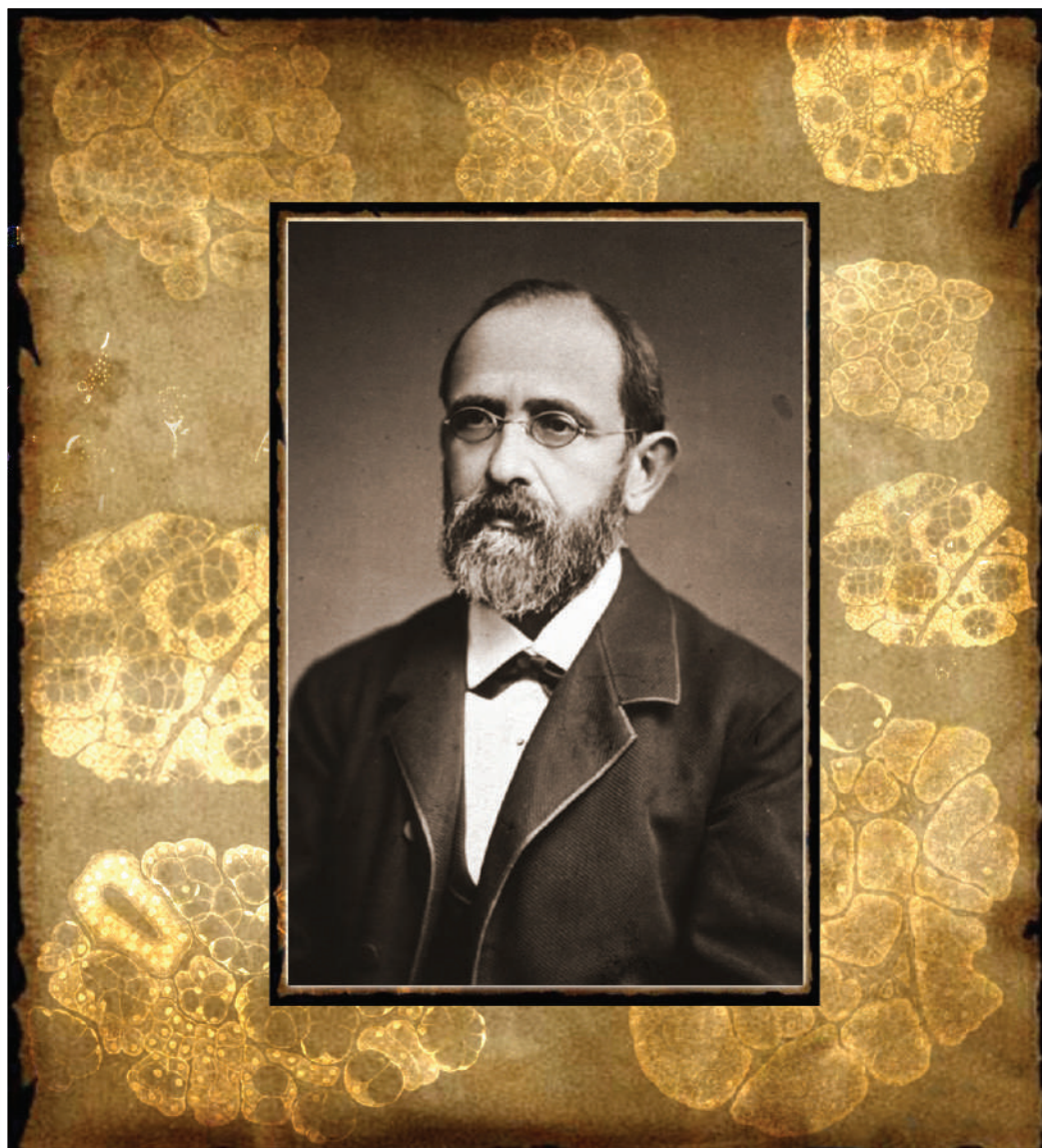


ВІСНИК

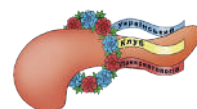
№3 (64)
СЕРПЕНЬ 2024

КЛУБУ ПАНКРЕАТОЛОГІВ

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



УКРАЇНСЬКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГІВ



UKRAINIAN
PANCREATIC CLUB



IAP
INTERNATIONAL
ASSOCIATION
OF PANCREATOLOGY

**ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ:
ЩОДО МЕХАНІЗМІВ РОЗВИТКУ
І ПРОГРЕСУВАННЯ, ЯКІ ВРАХОВУ-
ЮТЬСЯ У ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ
ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ**

Д. О. Гонцарюк, Т. М. Христинч

**CHRONIC PANCREATITIS: THE MECHANISMS
OF DEVELOPMENT AND PROGRESSION
THAT ARE TAKEN INTO ACCOUNT DURING
TREATMENT AND REHABILITATION**
D. O. Hontsariuk, T. M. Hristych

**АЛКОГОЛЬНА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ
ТА АЛКОГОЛЬНИЙ ПАНКРЕАТИТ:
ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ КРИЗЬ ПРИЗМУ
ФАРНЕЗОЇДНОГО Х-РЕЦЕПТОРА**
Н. Б. Губерґріц, Т. Л. Можина, Н. В. Беляєва

**ALCOHOLIC LIVER DISEASE
AND ALCOHOLIC PANCREATITIS:
LOOKING AT THE PROBLEM THROUGH
THE LENS OF THE FARNESOID X-RECEPTOR**
N. B. Gubergrits, T. L. Mozhyzna,
N. V. Byelyayeva

**ОГЛЯД РЕКОМЕНДАЦІЙ AGA
З ТЕРАПІЇ ЕКЗОКРИННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ
ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ (2023):
ЩО, КОМУ ТА ЯК ПРИЗНАЧАТИ?**
Н. Б. Губерґріц, Т. Л. Можина, Н. В. Беляєва

**REVIEW OF THE AGA GUIDELINES
FOR THE TREATMENT OF EXOCRINE
PANCREATIC INSUFFICIENCY (2023):
WHAT, TO WHOM, AND HOW TO ADMINISTER?**
N. B. Gubergrits, T. L. Mozhyzna,
N. V. Byelyayeva

ТЕТРАМАКС

ЄДИНИЙ ТЕТРАЦИКЛІН В УКРАЇНІ
З ДОЗУВАННЯМ 500 МГ В КАПСУЛІ*



ПРИ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ
ЗАХВОРЮВАННЯХ, СПРИЧИНЕНИХ
ЧУТЛИВИМИ ДО ТЕТРАЦИКЛІНУ
ГІДРОХЛОРИДУ
МІКРООРГАНІЗМАМИ

ЗА
РЕЦЕПТОМ

*згідно з даними СДР «PharmExplorer»
компанії «Proxima Research» станом
на 01.05.2024



ЗНАЙТИ
"ТЕТРАМАКС"
В АПТЕЦІ

ЗАТВЕРДЖЕНО. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №1808 від 18.10.2023. РП № UA/20221/01/01. Дата останнього перегляду. 02.02.2024.

Лікарський засіб **ТЕТРАМАКС (TETRAMAX)**

Склад: діюча речовина: tetracycline hydrochloride; 1 капсула містить тетрацикліну гідрохлориду 500 мг в перерахунку на 100% безводну речовину.

Лікарська форма. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Тетрацикліни. Код АТХ J01A A07. **Клінічні характеристики.**

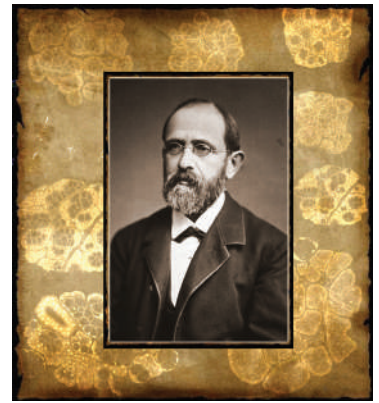
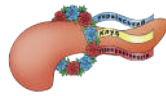
Показання. Лікарський засіб застосовувати при інфекційно-запальних захворюваннях, спричинених чутливими до тетрацикліну гідрохлориду мікроорганізмами. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до тетрацикліну гідрохлориду та до споріднених антибіотиків, місцевоанестезувальних засобів (лідоканін, прокаїні); грибові захворювання, системний червоний вовчак. Вагітність. Період годування груддю. Вік пацієнта до 12 років. Захворювання печінки та нирок з вираженою функціональною недостатністю. Відомо про випадки доброякісної внутрішньочерепної гіпертензії при одночасному застосуванні тетрациклінів з вітаміном А або ретиноїдами, тому їх одночасне застосування протипоказане. **Спосіб застосування та дози.** Тетрациклін слід приймати за 1 годину до або через 2 години після їди, оскільки продукти харчування, зокрема деякі молочні продукти заважають абсорбції. Таблетки слід запивати водою. Дозування і курс лікування визначає лікар індивідуально залежно від характеру та перебігу захворювання. Лікування необхідно продовжувати ще протягом трьох днів після зникнення клінічних проявів захворювання. Дорослі та діти віком від 12 років: Звичайна доза — по 500 мг двічі на день. При тяжких інфекціях доза препарату може бути збільшена до 500 мг 4 рази на день. Максимальна добова доза — 2 г. **Діти.** Дітям віком до 12 років лікарський засіб не застосовувати. **Термін придатності.** 3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник. АТ «ВІТАМІНИ». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 20300, Черкаська обл., м. Умань, вул. Успенська, 31. **Заявник.** ТОВ «АКТІФАРМ». Місцезнаходження заявника. Україна, 02141, м. Київ, вул. О. Мишуги, буд. 10, офіс 212.

Повний варіант інструкції для медичного застосування наведений на сайті www.drlez.com.ua

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ «ТЕТРАМАКС», ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ СЕРЕД МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ НА СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ. ПЕРЕД ЗАСТОСУВАННЯМ УВАЖНО ОЗНАЙОМТЕСЬ З ІНСТРУКЦІЄЮ.



Rudolf Peter Heidenhain (1834–1897) був старшою дитиною з двадцяти двох дітей лікаря *Heinrich Jacob Heidenhain* (1808–1868). Він народився 29 січня 1834 р. у Marienwerder (East Prussia) та помер 13 жовтня 1897 р. у Breslau (Germany). Протягом усього життя він здійснив безліч відкриттів у різноманітних сферах фізіології. Здобувши середню освіту у своєму рідному місті, у віці 16 років він розпочав вивчення природознавства у маєтку недалеко від власної домівки, проте невдовзі захопився медициною та вступив до університету Königsberg. Будучи професором фізіології в Breslau у період 1859–1877 pp., Heidenhain довів, що всі секреторні процеси забезпечуються внутрішньоклітинними механізмами, а не відбуваються суто механічно. Heidenhain був чудовим вченим та відмінним митцем, який точно фіксував гістологічні зміни в клітинах, що пов'язані із секрецією слини, молока, шлункового соку (зверху), кишкових та панкреатичних ферментів, панкреатичного соку у собак (знизу). Heidenhain показав наявність у шлункових залозах двох типів клітин: одні з них виробляють пепсин, а інші — соляну кислоту. Предметом особливого інтересу є визначення ним третього типу невеликих гранульованих жовтих клітин на поверхні залоз шлунку — майже напевно це enteroхромафінні клітини (ECL), відповідно до сучасної термінології. Heidenhain був вченим із унікальним талантом та отримав визнання не лише як величний фізіолог, гістолог, але також як експериментатор, який розробив нові хірургічні методи для досліджень в царині фізіології.

Одобрено Вченою Радою Донецького національного медичного університету МОЗ України, Протокол №8 від 9.04.2024 р.

ЗАСНОВНИКИ:

Громадська організація «Український
Клуб Панкреатологів»

Донецький національний медичний
університет МОЗ України

Свідоцтво

про державну реєстрацію

КВ №15708 – 4180Р

від 08.10.2009

ISSN 2077 – 5067

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

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

ВИДАВЕЦЬ:

ТОВ «РедБіз Лабораторія

Медичного Бізнесу»

Керівник проекту: Труш О. М.

Періодичність: 4 рази на рік

Тираж 2000 прим.

Підписано до друку: 01.08.2024 р.

№ замовлення: 010824/2024

Ціна договірної

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ, ВИДАВЦЯ:

вул. Сим'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. Губергіці (N. B. Gubergits), Одеса, Україна
(ТОВ «Медичний центр «Медікап»)

ЗАСТУПНИКИ ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Д.мед.н., проф. О. А. Бондаренко (O. A. Bondarenko), Львів, Україна
(Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького)

Д.мед.н., проф. І. В. Хомяк (I. V. Khomiak), Київ, Україна
(Національний інститут хірургії і трансплантології

ім. О. О. Шалімова НАМН України)

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР EXECUTIVE SECRETARY

А. М. Агібалов (A. M. Agibalov), Запоріжжя, Україна
(багатопрофільна лікарня «Вітацентр»)

ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ РАДИ EDITORIAL COUNCIL MEMBERS

Д.мед.н., проф. Л. С. Бабінець (L. S. Babinets), Тернопіль, Україна
(Тернопільський державний медичний університет
ім. І. Я. Горбачевського)

Професор А. В. Тепікін, Ліверпуль, Великобританія
(Університет Ліверпуля)

Д.мед.н. К. В. Копчак (K. V. Korchak), Київ, Україна
(Національний інститут раку МОЗ України)

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

К.мед.н., доцент О. В. Швець (O. V. Shvets), Київ, Україна
(Державний науково-дослідний центр

з проблем гігієни харчування МОЗ України)

ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ EDITORIAL BOARD MEMBERS

Д.мед.н., проф. О. Ю. Губська (O. Y. Gubskaya), Київ, Україна
(Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ)

Д.мед.н., проф. А. Е. Дорофєєв (A. E. Dorofeev), Київ, Україна
(Національний університет охорони здоров'я України

імені П. Л. Шупика, Київ)

Д.мед.н., проф. О. О. Дядик (O. O. Dyadyk), Київ, Україна
(Національний університет охорони здоров'я України

імені П. Л. Шупика, Київ)

Д.мед.н., проф. Н. М. Железнякова (N. M. Zheleznyakova), Харків,
Україна (Харківський національний медичний університет)

Д.мед.н., проф. М. М. Карімов (M. M. Karimov), Ташкент, Узбекистан
(Республіканський спеціалізований науково-практичний

медичний центр терапії та медичної реабілітації,
Ташкент, Узбекистан)

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

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

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

К.мед.н., доцент О. О. Супрун (O. O. Suprun), Лиман, Україна
(Донецький національний медичний університет МОЗ України)

Д.мед.н., проф. Г. С. Такташов (G. S. Taktashov), Лиман, Україна
(Донецький національний медичний університет МОЗ України)

Д.мед.н., проф. С. М. Ткач (S. M. Tkach), Київ, Україна
(Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин, Київ)

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

РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ ВИСЛОВАЮЄ ПОДЯКУ СПОНСОРАМ ВИПУСКУ



Зміст

- 5 ПЕРЕДМОВА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА
ЛЕКЦІЇ ДЛЯ ЛІКАРІВ
- 6 Хронічний панкреатит:
щодо механізмів розвитку і проgre-
сування, які враховуються у процесі
лікування та реабілітації
Д. О. Гонцарюк, Т. М. Христинч
- 13 Про способи профілактики
і запобіжного лікування уражень
жовчного міхура та жовчовивідних
шляхів, які доцільно використовувати
у процесі реабілітаційних заходів
Д. О. Гонцарюк, Т. М. Христинч, М. В. Патратій
- ОГЛЯДИ
- 18 Гепатопанкреатичний синдром:
фокус на муковісцидоз
Н. Б. Губерґрітц, О. В. Цис, Н. В. Беляєва
- 29 Алкогольна хвороба печінки
та алкогольний панкреатит:
погляд на проблему крізь призму
фарнезоїдного X-рецептора
Н. Б. Губерґрітц, Т. Л. Можина, Н. В. Беляєва
- 43 Огляд рекомендацій AGA
з терапії екзокринної недостатності
підшлункової залози (2023):
що, кому та як призначати?
Н. Б. Губерґрітц, Т. Л. Можина, Н. В. Беляєва
- 51 Особливості розвитку хронічного
панкреатиту на тлі системних
захворювань сполучної тканини
(ревматичних захворювань)
Т. М. Христинч, Д. О. Гонцарюк
- ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
- 60 Якість життя хворих
на хронічний панкреатит, поєднаний
з гастроєзофагеальною рефлюксною
хворобою та ожирінням
О. А. Гомозова, Н. В. Беляєва
- МЕДИЧНИЙ АРХІВ
- 63 Функціональні захворювання
підшлункової залози
О. Я. Губерґрітц
- НЕ ТІЛЬКИ ПАНКРЕАТОЛОГІЯ
- 68 Псевдогени L1 еритроцитарної
фракції крові у хворих
із злоякісними пухлинами
Ю. В. Думанський, О. В. Кайряк
- 74 Робот-асистуючі операції в дитячій хірургії:
реалії та перспективи застосування
*Р. П. Кліманський, О. Є. Чернишова,
С. О. Жаріков, В. В. Махнік,
Д. М. Синепупов, Р. Г. Гаращенко*

Contents

- PREFACE FROM THE EDITOR-IN-CHIEF
- LECTURES
- Chronic pancreatitis: the mechanisms of development and progression that are taken into account during treatment and rehabilitation**
D. O. Hontsariuk, T. M. Hristych
- Methods of prevention and preventive treatment of lesions of the gallbladder and bile tract that can be used in the process of rehabilitation**
D. O. Hontsariuk, T. M. Hristych, M. V. Patrati
- REVIEWS
- Hepatopancreatic syndrome: focus on cystic fibrosis**
N. B. Gubergrits, O. V. Tsys, N. V. Byelyayeva
- Alcoholic liver disease and alcoholic pancreatitis: looking at the problem through the lens of the farnesoid X-receptor**
N. B. Gubergrits, T. L. Mozhyzna, N. V. Byelyayeva
- Review of the AGA guidelines for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency (2023): what, to whom, and how to administer?**
N. B. Gubergrits, T. L. Mozhyzna, N. V. Byelyayeva
- Features of the onset of chronic pancreatitis associated with systemic connective tissue diseases (rheumatic diseases)**
T. M. Hristych, D. O. Hontsariuk
- ORIGINAL RESEARCH
- Quality of life in patients with chronic pancreatitis combined with gastroesophageal reflux disease and obesity**
O. A. Gomozova, N. V. Byelyayeva
- MEDICAL ARCHIVE
- Functional pancreatic diseases**
O. Ya. Gubergrits
- NOT ONLY PANCREATOLOGY
- L1 pseudogenes of the erythrocyte blood fraction in patients with malignant tumors**
Yu. V. Dumansky, O. V. Kayryak
- Pediatric robot-assisted surgery: realities and prospects for use**
R. P. Klimanskyi, O. Ye. Chernyshova, S. O. Zharikov, V. V. Makhnyk, D. N. Sinepupov, R. H. Harashchenko

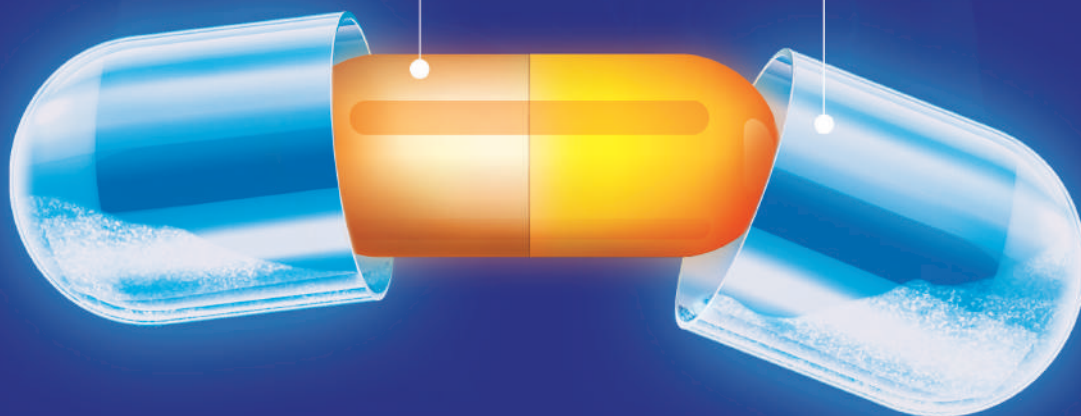
ПАНЖЕСТ®

PANGEST

Працює у лужному рН*

Працює у кислому рН*

КАПСУЛА В КАПСУЛІ*



Комплекс із 8 ферментів нетваринного походження*

*Інструкція з використання дієтичної добавки Панжест
Реклама дієтичної добавки. Не є лікарським засобом. Декларація про відповідність продукції вимогам українського законодавства у галузі харчових продуктів від 04.08.2021. Виробник: AORA Хелс С.Л. Ц/Фарадей 7, 28049 Мадрид, Іспанія/AORA HEALTH S.L. C/Faraday 7, 28049 Madrid, Spain для АТ «Фармак», Україна. УКР/ПРОМО/12/2021/ДД/ПНТ/ДМ/002





РОЗУМНА МЕДИЧНА
ДОПОМОГА

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



ЛІДЕРСТВО В УКРАЇНІ
ЗА КІЛЬКІСТЮ РОДИННИХ
ТРАНСПЛАНТАЦІЙ ПЕЧІНКИ*



**БЕЗОПЛАТНА
ТРАНСПЛАНТАЦІЯ**
ПЕЧІНКИ ДОРΟΣЛИМ ТА ДІТАМ
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 Договору клініки «Оберіг»
із Національною службою здоров'я України

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





Дорогі колеги!

Журнал відкривається розділом «Лекції для лікарів». У цьому розділі опубліковано дві лекції професора Т. М. Христич та її учнів. Перша лекція присвячена патогенезу хронічного панкреатиту, який необхідно знати лікарю під час вибору тактики лікування та реабілітації пацієнтів. Друга лекція включає інформацію про профілактику захворювань жовчних шляхів для реабілітації хворих на біліарний панкреатит.

У розділі «Огляди» розміщено дві важливі, на наш погляд, та докладні статті. Насамперед ми хотіли звернути увагу на забутий термін «гепатопанкреатичний синдром». Це поняття включає низку патогенетичних варіантів, один з яких — муковісцидоз. Багато лікарів вважають, що це захворювання виключно дитячого віку, причому існує думка, що уражаються легені та підшлункова залоза, а про значне ураження печінки знають недостатньо. Ось тому ми і вирішили глибше висвітлити проблему муковісцидозу, звернувши увагу не лише на підшлункову залозу, а й на печінку.

Другий огляд присвячений здавалося б добре вивченій проблемі алкогольного ураження печінки та підшлункової залози, тобто ще одному варіанту гепатопанкреатичного синдрому. Проте відкриваються нові аспекти патогенезу, зокрема роль фарнезоїдного X-рецептора.

Безумовно, найважливішим у цьому номері Вісника є огляд рекомендацій Американської гастроентерологічної асоціації з терапії зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози. Ось-ось буде опубліковано відповідні європейські рекомендації, які ми представимо нашим читачам найближчим часом.

Важливу інформацію надала професор Т. М. Христич — про особливості хронічного панкреатиту при системних захворюваннях сполучної тканини.

Доцент О. А. Гомозова із співавт. представила результати свого дослідження про якість життя пацієнтів із хронічним панкреатитом у поєднанні з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою на тлі ожиріння.

Ми продовжуємо публікувати статті у розділі «Медичний архів» і вважаємо, що незважаючи на те, що деякі відомості застаріли, але принциповий підхід та інтерпретація даних залишаються актуальними та повчальними.

У розділі «Не тільки панкреатологія» опубліковано дві статті наших колег із Донецького національного медичного університету МОЗ України. Статті висвітлюють питання онкології та дитячої хірургії. Ці статті також, безперечно, цікаві лікарям.

Бажаю всім колегам благополуччя та всього найкращого!

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

Хронічний панкреатит: щодо механізмів розвитку і прогресування, які враховуються у процесі лікування та реабілітації

Д. О. Гонцарюк¹, Т. М. Христинч²

¹Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

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

Ключові слова: хронічний панкреатит, мальнутриція, мальабсорбція, окисний стрес, хронічне системне запалення низьких градацій, синдром кишкової проникності, дисбіоз

Хронічний панкреатит (ХП) через різноплановий патогенез характеризується різноманітною клінічною картиною. Симптоматика може змінюватися внаслідок ускладнень та супутньої патології захворювання. У механізмі розвитку і прогресування значення має рефлюкс жовчі в протоки підшлункової залози (ПЗ); підвищення внутрішньопротокового тиску; підсилена продукція секретину, холецистокініну та інших інтестинальних пептидів; утворення білкових пробок у протоках ПЗ, що викликає їх obturaцію. Виділяються такі ланки патогенезу: порушення нормального метаболізму ацинарних клітин, концентраційної здатності інгібіторів ферментів у тканині залози; утворення слизу епітелієм проток; стан лужного середовища в тканині залози; порушення нормально відтоку панкреатичного секрету. Недостатній відтік панкреатичного соку в поєднанні з підвищеною концентрацією білка і в'язкістю секрету зумовлює його преципітацію з утворенням «білкових пробок», які частково або повністю obturують різні відділи панкреатичних проток, викликаючи виражений абдомінальний біль. Тому для ефективності лікувального та реабілітаційного процесу важливими є особливості розвитку і прогресування ХП.

Метою огляду було розкрити важливі патогенетичні механізми розвитку і прогресування ХП, що впливають на клінічний перебіг, лікування і прогноз захворювання.

Вважається, що до розвитку гострого або хронічного рецидивуючого панкреатиту призводить гіпертензія або стриктура великого сосочка дванадцятипалої кишки (ДПК) та біліарні конкременти, які блокують головну панкреатичну протоку [2]. Блокувати протоку можуть пухлини ПЗ (карциноми, кісти, ендокринні пухлини), а також пухлини великого дуоденального сосочка, стеноз головної панкреатичної протоки (внаслідок перенесеного некротизуючого

панкреатиту). Відповідну роль грає мутація гена катіонічного трипсиногену (*SPINK1*) і панкреатичного інгібітора трипсину, що видозмінює перебіг хвороби, можливо за рахунок зниження порогу реалізації дії інших генетичних факторів навколишнього середовища [6] та інших механізмів. Слід зазначити роль активації ферментів, які сприяють клітинному пошкодженню, індукції активності лізосомальних ферментів і ліпідпероксидази, підвищенню рівня вільних радикалів кисню. За цих умов при загостреннях і атаках у хворих на панкреатит передчасно активуються панкреатичні проферменти. Їх активація створює умови для деструкції клітин паренхіми, прогресування фіброзу і розвитку обструкції (вона є вторинною відносно процесів розвитку локального фіброзування) [13].

Фіброз зумовлений неспроможністю механізмів самозахисту органу. Існують дві лінії захисту, які регулюють цей процес. *Перша лінія* — це панкреатичний секреторний інгібітор трипсину, який блокує активність трипсину, і рівні його залишаються низькими. У випадках надмірної активації трипсиногену властивість інгібітора трипсину виснажується, запускається каскад активації гастроінтестинальних ферментів. *Друга лінія* захисту представлена трипсином, який гідролізує зв'язок, що з'єднує дві кулеподібні ділянки в рецепторі 122Н, N291 (за рахунок механізму зворотного зв'язку). Припускається, що саме передчасна активація трипсину є головним механізмом у розвитку панкреатиту (і його рецидивів). Тому є виправданою терапія, спрямована на блокування активації трипсину та інших протеолітичних ферментів.

В останнє десятиліття у механізмах розвитку панкреатитів значення приділяється *синдрому імунної відповіді на пошкодження*, який має гострий і хронічний перебіг.

При хронічному перебігу такі процеси часто перебігають латентно, тому синдром зміненої імунної відповіді став носити назву «*синдром хронічного системного запалення низьких градацій (синдром низькоінтенсивної хронічної запальної відповіді)*». Латентному перебігу сприяють механізми, які перешкоджають аутолізу тканини ПЗ [23]. До них відносять продукцію ферментів ПЗ у неактивній формі; відокремлення процесів продукції ферментів у залозі та їх активації у ДПК; локалізація ферментів у зимогенних гранулах ацинарних клітин (що перешкоджає виходу ферментів у цитоплазму). Значення має низька концентрація іонів кальцію в цитоплазмі ацинарних клітин (що знижує активацію трипсиногену); секреція SPINK 1; продукція альфа-1-антитрипсину, альфа-2-макроглобуліну в печінці (які зумовлюють зв'язування активованих панкреатичних ферментів у крові та перитонеальній рідині). Запалення у таких випадках перебігає латентно і морфологічно відповідає моноцитарно-інфільтративному типу. Загострення клінічно може не проявлятися завдяки наявності розповсюдженого фіброзу (навіть недифузного) і атрофії залози, обмеження розвитку оксидативного процесу й активації трипсину (за недостатності трипсиногену). У загостренні і в ремісії мононуклеари виділяють фібронектин, унаслідок чого фіброзуючий процес персистує. Це формує як екзокринну, так і ендокринну недостатність залози залежно від локалізації імунного запалення [14].

В. М. Yoo et al. (2005) вважають, що у розвитку хронічного системного запалення окисні процеси є пусковими моментами, що порушують захисну функцію антиоксидантної системи (АОС) [27]. Роль компонентів антиоксидантного захисту неоднозначна на різних етапах розвитку запального процесу. На висоті загострення (запалення) провідна роль належить плазмовим компонентам АОС, зокрема церулоплазміну, який набуває здатності нейтралізувати перекиси, що в надлишку накопичуються в умовах гострофазової відповіді, і корелює із рівнем інших гострофазових маркерів (С-реактивний білок — СРБ, інтерлейкін (ІЛ) 6 — ІЛ-6). У регуляції процесу пероксидації на другій лінії захисту (у період зниження інтенсивності запального процесу) беруть участь мембранні антиоксиданти [25]. Третя лінія захисту представлена глутатіонзалежними ферментами. Лікарська стратегія стосується саме підсилення дії глутатіонзалежної ланки антиоксидантного захисту шляхом призначення препаратів, які підсилюють дію ендогенного відновленого глутатіону.

Посилення процесів пероксидації при ХП пов'язане з аутолізом паренхіми ПЗ, гіпоксією, ішемією органу, стресовим впливом, дефіцитом антиоксидантів. У таких випадках виникає «хвибне» коло: гіпоксія призводить до подальшої активації процесів пероксидації ліпідів та окисної модифікації білків, збільшення модифікованої атерогенної фракції ліпопротеїдів, інгібування ферментів антиоксидантного захисту, що і надалі зумовлює посилення гіпоксичних та ішемічних змін в органах і тканинах [3]. Нерегульована модифікація білків та втрата їхньої біологічної активності, а також поява патологічних

метаболітів викликає метаболічну (ендогенну) інтоксикацію організму, зумовлюючи безліч внутрішньоклітинних змін, зокрема апоптоз. При панкреатичних атаках затримка або послаблення процесів, регулюючих апоптоз, може сприяти розповсюдженню аутолітичного процесу. Ступінь нагромадження вторинних метаболітів визначає перебіг захворювання, розвиток його ускладнень і прогноз [7]. У таких випадках виникає доцільність у використанні протийнтоксикаційної терапії.

За тяжкого перебігу ХП в центроацинарних клітинах виявляються ІЛ-8 і ядерний антиген мРНК-ENA78. При латентному перебігу і середній тяжкості ХП алкогольної етіології в ацинарній тканині експресується протеїн хемотаксису моноцитів 1 — месенджер мРНК у центроацинарних клітинах, ендотеліоцитах, фібробластах, макрофагах, Т-лімфоцитах (що може не супроводжуватися клінічними проявами), іноді і в нервах (що спонукає до наростаючого характеру абдомінального болю і потребує диференціації з раком ПЗ). Тяжкість перебігу ХП залежить від ступеня інтоксикації та неспецифічного захисту і специфічної імунної відповіді. Ступінь інтоксикації визначає також стадія дисбіозу тонкої й товстої кишки [11].

Інтерес викликала доповідь англійських вчених у 2017 р. на 49-й зустрічі Європейського клубу панкреатологів. У доповіді, яка носила назву «Системне запалення та його вплив на якість життя», вони показали зв'язок рівня прозапальних цитокінів крові з різними симптомами захворювання та якістю життя у 220 пацієнтів. За їхніми даними, високі рівні ІЛ-6 у крові асоціювали з інтенсивністю болю, зниження рівня ІЛ-8 поєднувалося зі зниженням фізичного та соціального функціонування, порушенням когнітивних властивостей. Підвищення рівня ІЛ-16 асоціювалось з більш високою частотою нудоти, блювання, зниження апетиту. Алкогольна етіологія корелювала з підсиленням почуття провини. Зниження індексу маси тіла асоціювалось з достовірним погіршенням загального здоров'я.

Первинним механізмом синдрому малоінтенсивної хронічної системної запальної реакції може бути постійно підвищена концентрація СРБ, а також інших білків (що реагують на запалення або пошкодження із певною активністю), які контролюються ІЛ-6, ІЛ-1 та фактором некрозу пухлини α . Зв'язування СРБ із хроматином активує систему комплементу і знищує ядра, блокує продукцію медіаторів запалення, порушує процес регуляції функції імунокомпетентних клітин, призводячи через апоптоз до фіброзу тканини ПЗ. Пропорційно концентрації СРБ (вторинного месенджера запалення) в плазмі крові відбувається активація клітин пухкої сполучної тканини, що мають характер індивідуальної імунної відповіді. Вважається, що при цьому СРБ-пентамер та СРБ-мономер виконують різну фізіологічну (або патофізіологічну) функцію, мають різну біологічну активність і значення в проявах клінічної симптоматики, зокрема і в мінімізації запальних симптомів і синдромів. Вони можуть реалізовувати прозапальну активність різними шляхами (швидким і повільним). Зважаючи

на це, можна припустити, що патогенез латентного перебігу ХП зумовлюється повільним шляхом розвитку низькоінтенсивного запалення і може визначати особливості симптоматики захворювання. Значний індивідуальний розкид концентрації СРБ залежить від особливостей генної регуляції. Доказом можуть бути дослідження гомозиготних фенотипів ТТ, СС і гетерозиготного фенотипу ТС. Аналіз результатів засвідчив, що при варіанті СС (порівняно з гомозиготним фенотипом ТТ) рівень ІЛ-6 був у 2 рази вищим, а фактору некрозу пухлини α — в 4 рази вищим, що засвідчує гострий перебіг запального процесу, а відтак і захворювання. Концентрація СРБ значно підвищувалася при фенотипі ТТ. На думку авторів, саме генетично детерміновані особливості регуляції СРБ визначають індивідуальні риси відповіді імунної ланки при впливі ендогенного або екзогенного патогенного фактору. Здібність СРБ взаємодіяти з клітинами імунної системи, які визначають характер сили імунної відповіді, відіграє значну роль у хронізації і прогресуванні панкреатиту. У процесі персистування хронічного локального запалення імунного генезу роль вільних радикалів полягає також у активації синтезу молекул адгезії клітин на поверхні моношару і вихід клітин гематогенного походження (моноцитів, нейтрофілів і лімфоцитів) із внутрішньосудинного середовища у тканини *per diapedesis*, підтримуючи латентний характер запалення. У таких випадках перебіг ХП клініцистами трактується як нестійка або стійка клінічна ремісія [17].

У патогенезі ХП важливого значення надається наявності *ентеропанкреатичного синдрому*, який виникає на тлі зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, дисбіозу тонкої, товстої кишки. При ХП за ферментної недостатності порушується глибина травлення у ДПК та інших відділах тонкої кишки. Гідроліз харчових нутрієнтів під дією тонкокишкових та панкреатичних ферментів є недостатнім, що зумовлює надходження до товстої кишки недостатньо перетравлених білків. Внаслідок активується протеолітична мікрофлора, яка забезпечує активацію процесів гниття, утворення великої кількості токсичних речовин (аміаку, меркаптопуринів, індолу, скатола). Формується дисбіоз з розвитком хронічного низькоінтенсивного запалення, зниження противірусного та протипухлинного імунітету, гіповітамінозу. Так, ранні клінічні симптоми гіповітамінозу В₁ і В₆ з боку травної системи проявляються зниженням апетиту, нудотою, запорами. З боку нервової системи клінічними симптомами виступають головний біль, дратівливість, ослаблення пам'яті, сонливість [10, 12]. Покращити стан пацієнта у таких випадках можна призначенням Магній В₆, седативним препаратами (зокрема фітопрепаратами).

У частини хворих на ХП (наприклад, при ХП алкогольного генезу) підвищується проникність кишки через порушення кишкового бар'єру, що сприяє транслокації ліпополісахаридів грамнегативних ентеробактерій у загальний кровотік, викликаючи порушення кишкового гомеостазу, епітеліального бар'єру тощо. Вважається, що кишковий бар'єр — це складна багатошарова система, що умовно складається із

зовнішнього фізичного бар'єру (слизова оболонка кишечника, шар слизу), внутрішнього функціонального (переважно клітинного) та імунологічного бар'єру (імунні клітини, що містяться у власній пластинці, та секретовані ними імуноглобуліни). Взаємодія між цими шарами дозволяє підтримувати нормальну проникність, що визначається у здорових людей без ознак інтоксикації, запалення або порушення функцій кишечника [9]. Слідом за підвищенням проникності кишки ушкоджується тканина печінки та легень. Підтвердженням такому висновку є експериментальні дослідження, які засвідчують утворення крупних везикул, наявність незрілих зимогенних гранул, різке розширення ендоплазматичного ретикулулу ацинарних клітин [5]. Через дисбіоз кишечника може змінюватися метаболізм. Роботи останніх десятиліть показали, що кишкові бактерії при ХП можуть ініціювати ожиріння, інсулінорезистентність (ІР) завдяки активності ліпополісахаридів, що може викликати запальний процес шляхом утворення комплексу CD14 із Toll-рецепторами, а саме з TLR4. Зниження кількості TLR4 зменшує ожиріння, яке викликається ІР. Дефіцит TLR2 сприяє розвитку діабетичних васкулопатій, діабетичної нефропатії [1]. Саме у таких випадках функція мікробіоти важлива як функція «метаболічного органу», який впливає на енергетичний гомеостаз і контроль за масою тіла, що потребує відповідного аналізу (для відповідної тактики лікування). При цьому харчування є ключовим механізмом моделювання кишкового мікробіому, що важливо для формування стратегії медичної реабілітації хворих із ожирінням. Це є важливим моментом у роботі медичної спільноти, оскільки при розвитку ХП з давністю до 3 років розвивається глікемія натще, від 3 до 5 років — частіше встановлюється порушення толерантності до глюкози. Якщо термін перебігу ХП перевищує 5 років, може розвинути «панкреатогенний» цукровий діабет (ЦД). При збільшенні тривалості захворювання спостерігається збільшення проценту розповсюдженості даного типу ЦД. Значення у патогенезі може набувати недостатність зовнішньої секреції ПЗ та порушення терміну взаємодії між гідролізом нутрієнтів, їх абсорбцією, що викликає тяжкі зміни в обміні речовин при ХП. Порушується толерантність до глюкози та часто виявляється ЦД типу 2 або «панкреатогенний» (ЦД типу 3с) [16].

Існують дослідження, які підтверджують, що поєднання ХП з ожирінням та ЦД типу 2 призводить до більш тяжкого перебігу захворювань через інтенсивність хронічного системного низькоінтенсивного запалення, ІР та атерогенну дисліпідемію. Ранні прояви метаболічного синдрому, зростання стадії ожиріння та розвиток атеросклеротичних процесів і неклінічних форм ішемічної хвороби серця відбуваються і в осіб молодого віку [6]. Вже у підлітковому віці ми можемо говорити про множинність захворювань на тлі ожиріння (зокрема і неалкогольної жирової хвороби печінки та ПЗ, тим більше у людей віком від 30 років). У даної групи пацієнтів встановлений зв'язок із підвищенням вмісту атерогенних ліпідних фракцій у плазмі крові, особливо холестерину

ліпопротеїдів низької щільності у носіїв Del/Del-генотипу гена Apo-B у порівнянні з такими у носіїв Ins/Ins та Ins/Del генотипів. Наявність Del-алеля (Ins/Del, Del/Del генотипи) підвищує ризик гіпертонічної хвороби у 3,75 раза, анемічного синдрому — у 4,50 раза, хронічного некалькульозного холециститу — у 2,69 раза [15]. Гастроентерологу у таких випадках лікувальні та реабілітаційні заходи необхідно погоджувати із такими спеціалістами: ендокринологом, кардіологом і сімейним лікарем.

За фіброзу ПЗ та порушення терміну взаємодії між гідролізом нутрієнтів, їх абсорбцією виникає *трофологічна недостатність*, що може підтримувати персистенцію хронічного системного запалення і викликати тяжкі порушення обміну речовин з акцентом на недостатність такої амінокислоти, як таурин. Ця амінокислота підвищує холесекреторну функцію та кон'югацію токсичних жовчних кислот, попереджає набрякові процеси у печінці шляхом затримки калію внутрішньоклітинно та сприяє репарації шляхом участі у синтезі білку. Тобто у хворих із ХП і трофологічним синдромом дефіцит таурину порушує гідроліз жирів, білків і визначає ступінь мальдигестії (у випадку значної панкреатичної недостатності перебіг захворювання стає тяжчим). Ба більше дефіцит даної амінокислоти негативно впливає і на психічний стан хворих, що має неабиякий вплив на якість життя пацієнтів. Доцільним при цьому є призначення препаратів, які мають у своєму складі амінокислоту таурин.

За трофологічного синдрому гальмується синтез інгібіторів трипсину, ензимів, зимогенів. Але це не виключає інтрапанкреатичну активацію ферментів та атаку панкреатиту, що погіршує перебіг, тяжкість захворювання, інтенсифікує формування синдрому мальабсорбції. Ступінь трофологічної недостатності корелює з вираженістю гіпотрофії ендокринного апарату ПЗ та рівнем секреції інсуліну (*ЦД при цьому стає незворотним*). Типовим результатом перебігу ХП із тривалим анамнезом, будь-якої етіології (наприклад, після перенесеного постнекротичного гострого панкреатиту, станів після резекції) є мальдигестія (абсолютний дефіцит секреції панкреатичних ферментів) із подальшим формуванням синдрому трофологічної недостатності (мальнутриції). Синдром характеризується дисбалансом між потребами організму та надходженням поживних речовин, що спостерігається при недостатньому споживанні їх з їжею, порушенні утилізації в організмі, надмірній втраті/витраті, а також комбінації зазначених причин [24, 25]. Клінічна маніфестація очевидної мальнутриції може запізнюватися на місяці і роки від моменту появи перших симптомів ХП, збігаючись з виснаженням депо нутрієнтів після тривалого періоду субклінічного або асимптомного перебігу [15]. Недостатнє харчування при ХП може бути наслідком сукупності екзокринної, ендокринної недостатності, хронічного абдомінального болю, постійного вживання алкоголю, затримки спорожнення шлунку та порушення метаболічних процесів [20].

Відомо, що мальнутриція впливає на функціонування та відновлення кожної системи й органів у всьому організмі. У таких тканинах, як м'язи,

жирова тканина та кістки, організмом використовуються функціональні резерви, сприяючи змінам у структурі тіла, розвитку саркопенії та остеосаркопенії (що вважається ризиком летальності) [26]. Зменшення маси серцевого м'яза, дефіцит мікроелементів (цинку, магнію) та електролітів, яке відбувається у пацієнтів із ХП і синдромом мальнутриції, сприяє зниженню серцевого викиду, що має відповідний вплив на функцію нирок завдяки зниженню ниркової перфузії та швидкості клубочкової фільтрації. Дефіцит цинку впливає на формування ендокринної недостатності ПЗ, ЦД, а магнію, крім порушення функціональної здатності міокарду, — на зростання психологічних розладів, що впливає на якість життя. Порушена функція діафрагми та дихальних м'язів знижує тиск при кашлі та відхаркуванні секрету, затримуючи одужання від інфекцій дихальних шляхів у таких хворих (або може бути проявом гастроєзофагеальної хвороби стравоходу, кили діафрагмального отвору стравоходу). До змін кишкового кровотоку, архітектоніки ворсинок і до порушення апарату, який контролює стан кишкової проникності, призводить хронічне недоїдання. Товста кишка при цьому втрачає здатність реабсорбувати воду та електроліти, що може викликати діарею, яка пов'язана з високим рівнем смертності і серйозним недоїданням у пацієнтів із ХП. Також порушується імунна функція, підвищуючи ризик інфікування через порушення клітинно-опосередкованого імунітету, функцій цитокінів, комплекменту та фагоцитів, що у хірургічних пацієнтів із ХП і недостатнім харчуванням призводить до уповільненого загоєння ран [21]. Негативні психосоціальні наслідки, такі як апатія, депресія, тривога та нехтування собою, є важливою складовою мальнутриції та мальабсорбції. У дослідженні Kheder et al. було встановлено, що з погляду на показники якості життя група пацієнтів із ХП мала вищі показники за інструментом скринінгу депресії HADS. Спостерігалось значне зниження якості життя за шкалою PANQOL. Це дослідження показало, що майже одна третина пацієнтів із ХП страждає від мальнутриції та мальабсорбції, що є причиною високого рівня депресії, синдрому втоми та низької якості життя. У таких випадках призначення адеметіоніну поряд із замісною ферментною терапією багатьма спеціалістами вважається доцільним [8, 18].

В осіб із ХП основою мальнутриції є мальабсорбція жиру, яка корелює з трьома основними патогенетичними факторами: первинний дефіцит нутрієнтів, панкреатична мальдигестія та мальабсорбція, гіперметаболізм, що визначає тяжкість трофологічної недостатності [19, 20]. Розвиток дефіциту поживних речовин та нутритивної недостатності — дуже часте явище при ХП, на яке звертається мало уваги на ранніх етапах розвитку захворювання (як пацієнтами, так і лікарями). Це певною мірою пояснюється досить складним механізмом розвитку мальнутриції при даному захворюванні, що включає, крім мальдигестії та мальабсорбції, різноманітні обмеження в харчуванні, особливо при постпрандіальному посиленні болю, при специфіці раціону харчування (наприклад, при частих атаках, зумовлених хронічним алкоголізмом) [4, 22].

Лікарська тактика та стратегія у даному випадку спрямовуються на навчання пацієнтів правильному відбору продуктів харчування, їх обробці, режиму приймання їжі та призначення оптимальної замісної ферментної терапії, достатньої для конкретного перебігу ХП у пацієнта. Оцінка замісної ферментної терапії проводиться за динамікою клінічних симптомів мальдигестії (про ефективність свідчать зникнення стеатореї, зменшення або зникнення метеоризму, стабілізація або збільшення маси тіла) та покращення нутритивного статусу пацієнтів [19].

Таким чином, розвиток і прогресування симптоматики та клінічного перебігу ХП залежить від

інтенсивності пероксидації ліпідів і білків, активності антиоксидантної ланки захисту, інтенсивності системного хронічного запалення низьких градацій, ступеня дисбіозу кишечника, порушення проникності слизового бар'єру тонкої кишки, стадії мальнутриції та мальабсорбції. На прогноз перебігу захворювання впливають саркопенія, остеосаркопенія, гіповітаміноз (особливо групи вітамінів В і D), недостатність цинку (що може впливати на прогресування ендокринної недостатності ПЗ), магнію (що насамперед впливає на психологічний стан пацієнта, а також на функцію серцевого м'яза).

Література:

1. Антоненко А. В., Берегов Т. В. Вплив генетичного поліморфізму на розвиток гепатоцелюлярної карциноми у пацієнтів з жировою хворобою печінки, асоційованою з метаболічним синдромом. *Огляд літератури. Сучасна гастроентерологія*. 2021. № 5–6 (121–122). С. 64–69.
2. Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: сполучення із захворюваннями гастродуоденальної зони. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2015. № 2. С. 48–52.
3. Гонцарюк Д. О., Федів О. І. Запалення, інсулінорезистентність, ендотеліальна дисфункція за коморбідності хронічного панкреатиту та ішемічної хвороби серця, корекція лікування. Чернівці: БДМУ, 2016. 196 с.
4. Гонцарюк Д. О., Христин Т. М. Про особливості харчування пацієнтів із хронічним панкреатитом у ремісії. *Вісник клубу панкреатологів*. 2019. № 1 (42). С. 36–40.
5. Гонцарюк Д. О., Христин Т. М., Кулачек В. Т. Значущість дисбіозу та його особливості при поєднанні з хронічним панкреатитом. *Вісник клубу панкреатологів*. 2021. № 2 (51). С. 44–50.
6. Губергріц Н. Б., Беляєва Н. В., Клочков О. Є., Лукашевич Г. М., Фоменко П. Г. Новини світової панкреатології (за матеріалами спільної зустрічі Міжнародної Асоціації Панкреатологів та Комітету раку підшлункової залози Китайської протиракової асоціації, Китай, Шанхай, 27–29 серпня 2015 р.). *Вісник клубу панкреатологів*. 2016. № 1. С. 5–15.
7. Губергріц Н. Б., Беляєва Н. В., Зубов А. Д., Лукашевич Г. М., Фоменко П. Г. Новини світової панкреатології (за матеріалами об'єднаної зустрічі Міжнародної Асоціації Панкреатологів, Японського панкреатологічного товариства, Азіатсько-Тихоокеанської асоціації панкреатологів, Сендей, Японія, серпень 2016 р.). *Вісник клубу панкреатологів*. 2017. № 1. С. 5–12.
8. Губергріц Н. Б., Беляєва Н. В. Обміркований вибір ферментного препарату: як зробити? *Вісник клубу панкреатологів*. 2023. № 4 (61). С. 39–48.
9. Губська О. Ю., Прикащикова Г. І. Інестинальна проникність pro et contra. *Здоров'я України. Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія*. 2022. № 3–4 (65–66). С. 6–7.
10. Диня Ю. З. Клініко-патогенетичні особливості ураження кишечника у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. *Сучасна гастроентерологія*. 2021. № 5–6 (121–122). С. 30–36.
11. Фадєєнко Г. Д., Гріднев О. Є., Кушнір І. Е., Чернова В. М., Соломенцева Т. А., Нікіфорова Я. В., Куріна О. Г. Вплив ендотоксемії на розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки. *Сучасна гастроентерологія*. 2021. № 5–6 (121–122). С. 5–11.
12. Ферфецька К. В., Гонцарюк Д. О., Піц Л. О., Піц В. А. Про особливості корекції дисбіозу кишечника при хронічному панкреатиті (огляд літератури). *Вісник клубу панкреатологів*. 2023. № 1 (58). С. 12–18.
13. Христин Т. М. Хронічний рецидивуючий панкреатит у період гострої атаки та синдром системної запальної відповіді: патогенетичні та клінічні аспекти. *Сучасна гастроентерологія*. 2009. № 4. С. 14–17.
14. Христин Т. М., Гонцарюк Д. О. Етіологічні фактори, що формують хронічний панкреатит. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 3 (35). С. 20–27.
15. Христин Т. М., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит за коморбідного перебігу з метаболічним синдромом: механізми розвитку. *Вісник клубу панкреатологів*. 2019. № 2 (43). С. 15–19.
16. Христин Т. М., Гонцарюк Д. О. Варіанти перебігу панкреатиту при цукровому діабеті (можливі патогенетичні механізми). *Сучасна гастроентерологія*. 2020. № 1. С. 60–67.
17. Христин Т. М., Телекі Я. М., Гонцарюк Д. О., Оліник О. Ю., Жигульова Е. О. Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості розвитку поєднання деяких захворювань та методи медикаментозної корекції (друге видання, перероблене та доповнене). Чернівці, 2022. 584 с.
18. Хомин Г. О., Бабінець Л. С. Імунотропні ефекти включення комбінації гепатопротекторів до комплексної терапії хронічного панкреатиту у поєднанні із хронічним вірусним гепатитом С. *Вісник клубу панкреатологів*. 2023. № 2 (59). С. 4–8.
19. Afghani E., Sinha A., Singh V. K. An overview of the diagnosis and management of nutrition in chronic pancreatitis. *Nutr. Clin. Pract.* 2014. Vol. 29, No 3. P. 295–311.
20. Duggan S. N. Negotiating the complexities of exocrine and endocrine dysfunction in chronic

- pancreatitis. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2017. Vol. 76, No 4. P. 484–494.
21. Jacek R., Plewka M., Kujawski K. Nutrition and malnutrition in chronic pancreatitis. *Journal of Food Science & Technology*. 2018. Vol. 3, No 5.
 22. Kucheryavyy Y. A., Andreev D. N. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *J. Nutr. Ther.* 2014. Vol. 3. P. 122–132.
 23. Lewis M. P., Lo S. K., Reber P. U., Patel A., Gloor B., Todd K. E., Toyama M. T., Sherman S., Ashley S. W., Reber H. A. Endoscopic measurement of pancreatic tissue perfusion in patients with chronic pancreatitis and control patients. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2000. Vol. 51, No 2. P. 195–199.

УДК 616.37-002.2-036.1-07-08

doi: 10.33149/vkr.2024.03.01

UA Хронічний панкреатит: щодо механізмів розвитку і прогресування, які враховуються у процесі лікування та реабілітації

Д. О. Гонцарюк¹, Т. М. Христинч²

¹Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

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

Ключові слова: хронічний панкреатит, мальнутриція, мальабсорбція, окисний стрес, хронічне системне запалення низьких градацій, синдром кишкової проникності, дисбіоз

У статті представлено механізми, які визначають клінічну картину і тяжкість перебігу хронічного панкреатиту. До них віднесено інтенсивність окисних процесів (інтенсивність пероксидації ліпідів і білків), активність антиоксидантної ланки захисту, інтенсивність системного хронічного запалення низьких градацій, порушення проникності слизового бар'єру тонкої кишки, ступінь дисбіозу кишечника. Автори звертають увагу на значення мальнутриції та мальабсорбції у перебігу хронічного панкреатиту, оскільки синдром характеризується дисбалансом між потребами організму та надходженням поживних речовин з їжею і може бути наслідком сукупності екзокринної, ендокринної недостатності, хронічного абдомінального болю, постійного вживання алкоголю, затримки спорожнення шлунку та порушення метаболічних процесів. Симптоматика з'являється через місяці (а може і роки) від появи перших симптомів хронічного панкреатиту. Підкреслюється, що мальнутриція і мальабсорбція впливають на функціонування та структуру м'язів, жирової тканини та кісток і призводять до розвитку саркопенії та остеосаркопенії (що вважається ризиком летальності). Крім того, зменшення маси серцевого м'яза, дефіцит мікроелементів (цинку і магнію) та електролітів, які відбуваються у пацієнтів із ХП із синдромом мальнутриції, призводять до зниження серцевого викиду, ниркової перфузії та швидкості клубочкової фільтрації. Дефіцит цинку впливає на формування ендокринної недостат-

24. Maev I. V., Kucheriavyi Iu. A. Sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniu khronicheskogo pankreatita. *Klin. meditsina*. 2013. Vol. 9. P. 10–16.
25. Martinchik A. N., Maev I. V., Petukhov A. B. (eds.). Pitanie cheloveka (osnovy nutritsiologii). M.: GOU VUNMTs MZ RF, 2002.
26. Saunders J., Smith T. Malnutrition: causes and consequences. *Clinical Medicine*. 2010. Vol. 10, No 6. P. 624–627.
27. Yoo B. M., Oh T. Y., Kim Y. B., Yeo M., Lee J. S., Surh Y. J., Ahn B. O., Kim W. H., Sohn S., Kim J. H., Hahm K. B. Novel antioxidant ameliorates the fibrosis and inflammation of cerulean-induced chronic pancreatitis in a mouse model. *Pancreatology*. 2005. Vol. 5, No 2–3. P. 165–176.

ності підшлункової залози, цукрового діабету, а дефіцит магнію, крім порушення функціональної здатності міокарду, — на зростання психологічних розладів, що впливає на якість життя. Вказується на значення порушень функції діафрагми та дихальних м'язів, кишкового кровотоку, архітектоніки ворсинок, кишкової проникності, втрати здатності товстої кишки реабсорбувати воду та електроліти. У хірургічних пацієнтів із ХП і наявністю мальнутриції уповільнюється загоєння ран через порушення у діяльності імунної системи. Крім того, розвивається апатія, депресія, тривога та нехтування собою, що значно знижує якість життя.

EN Chronic pancreatitis: the mechanisms of development and progression that are taken into account during treatment and rehabilitation

D. O. Hontsariuk¹, T. M. Hristych²

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

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

Key words: chronic pancreatitis, malnutrition, malabsorption, oxidative stress, low-grade chronic systemic inflammation, intestinal permeability syndrome, dysbiosis

The article reveals the mechanisms that determine the clinical picture and severity of chronic pancreatitis. These include the intensity of oxidative processes (peroxidation of lipids and proteins), the activity of the antioxidant defense system, the intensity of low-grade chronic systemic inflammation, impaired permeability of the mucous barrier of the small intestine, and the degree (stage) of intestinal dysbiosis. The authors draw attention to the importance of malnutrition and malabsorption during chronic pancreatitis, since the syndrome is characterized by an imbalance between the body's needs and the supply of nutrients from food and may be a consequence of a combination of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency, chronic pain syndrome, constant alcohol abuse, delayed gastric emptying, and metabolic disorders. Symptoms appear months (or even years) after the first symptoms of chronic pancreatitis. Malnutrition and malabsorption significantly impact the function and structure of muscles, fat, and bone tissue, resulting in the develop-

ment of sarcopenia and osteosarcopenia, which are considered risk factors for mortality. In addition, a decrease in myocardial mass, a deficiency of microelements (zinc and magnesium) and electrolytes in patients with chronic pancreatitis with malnutrition syndrome contribute to a decrease in the ejection fraction, a decrease in perfusion and a decrease in glomerular filtration rate. Zinc deficiency affects the formation of endocrine pancreatic insufficiency and diabetes mellitus, while magnesium deficiency, in addition to impairing the functional ability

of the myocardium, determines the increase in mental disorders, which affects the quality of life. Dysfunction of the diaphragm and respiratory muscles, intestinal circulation, villi architecture, intestinal permeability, and loss of the colon's ability to reabsorb water and electrolytes are significant factors. In surgical patients with chronic pancreatitis and malnutrition, wound healing slows down due to disturbances in the functioning of the immune system. In addition, apathy, depression, anxiety, and indifference develop, which significantly reduces the quality of life.

Про способи профілактики і запобіжного лікування уражень жовчного міхура та жовчовивідних шляхів, які доцільно використовувати у процесі реабілітаційних заходів

Д. О. Гонцарюк¹, Т. М. Христинч², М. В. Патратій¹

¹Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

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

Ключові слова: жовчний міхур, жовчовивідні шляхи, медикаментозне лікування, ЛФК, масаж, бальнеолікування

Патологія біліарного тракту, різноманітність клінічної картини, тривалість перебігу, затяжні загострення зумовлюють часте звертання по медичну допомогу, особливо за дискінезій жовчного міхура (ЖМ), холециститу, жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ). Інтерес до проблеми можна пояснити поєднанням дискінезій із захворюваннями шлунку, дванадцятипалої кишки (ДПК), підшлункової залози, печінки [9]. Дискінезії жовчовивідних шляхів із біліарним сладжем, гіподинамія у поєднанні з нерегулярним прийманням їжі та незбалансованим харчуванням, панкреатичний рефлюкс, такі паразитарні захворювання, як лямбліоз, опісторхоз, амебіаз, аскаридоз, вважаються факторами, які сприяють розвитку захворювань жовчовивідних шляхів [6].

Для ефективності реабілітаційних та профілактичних заходів важливо враховувати, що гіпермоторні біліарні дискінезії часто пов'язані з ваготонією, а гіпомоторні варіанти — з симпатикотонією. У патогенезі дискінезій ЖМ значення має формування морфологічних змін, які спочатку викликають нейрогенну дистрофію у рецепторах нервових клітин і нейронах, а потім у слизовій оболонці та м'язовому шарі ЖМ. З одного боку, дискінезія є основою для розвитку «асептичного запалення» імунного генезу, а з іншого, створює позитивні умови для проникнення у стінку ЖМ інфекції та розвитку інфекційного (бактеріального) запалення [12]. На розвиток і прогресування запального процесу у ЖМ впливають ступінь змін рН жовчі, порушення її колоїдного стану, що змінює склад жовчних кислот у жовчі. Відповідна роль належить порушенням кровопостачання у стінці ЖМ, складу та властивостям самої жовчі, особливо у розвитку калькульозного холециститу, ЖКХ [3, 11].

Значення у розвитку уражень ЖМ мають і дискінезії ДПК [5]. Гіпотонус сфінктера Одді впливає на рефлюкс дуоденального вмісту в загальну жовчну і панкреатичну протоки з розвитком запального процесу у ЖМ, жовчних шляхах і підшлунковій залозі. Вихід жовчі та панкреатичного секрету в ДПК при гіпертонусі ускладнюється, підвищується тиск у загальній жовчній та панкреатичній протоках. Це супроводжується наростанням інтенсивності больового синдрому. Дискінезії відіграють важливу роль у регуляції не тільки тону, але й моторики ДПК, в інтестинальній регуляції процесів травлення холецистостіміном і панкреозиміном, а також можуть супроводжувати холецистит та ЖКХ. При гіпокінетичних (атонічних) дискінезіях виявляється збільшення ЖМ, сповільнення скоротливої функції, застій жовчі. Для гіперкінетичних (спастичних) дискінезій характерним є пришвидшене скорочення ЖМ, зменшення кількості жовчі в ньому, виділення жовчі малими порціями [1]. При обох типах дискінезій порушується робота сфінктерів жовчних проток, надходження жовчі у ДПК [2]. Отже для оптимальної ефективності фізіотерапевтичної та бальнеологічної реабілітації і профілактики важливо визначати варіанти дискінезій, тому що методика їх використання має відповідні особливості. Увагу при цьому необхідно приділяти і дисфункції сфінктера Одді, яка поділяється на біліарну (дисфункція сфінктера холедоха) та панкреатичну (дисфункція сфінктера панкреатичної протоки). Це також є важливим для вирішення тактики надання реабілітаційних заходів медичного спрямування.

Усунення причин, що сприяють застою жовчі і порушенню обміну речовин, є метою профілактики утворення жовчних каменів (як первинної, так

і вторинної профілактики). Насамперед *значення надається дієті*, яка повинна попереджати утворення біліарного сладжу. Рекомендується обмежити прийом продуктів, які містять холестерин (жири тваринного походження) та жирні кислоти (жири, які пройшли термічну обробку при температурі вище 100 °С). Рекомендується 4–6-кратне вживання їжі, додавання харчових волокон у вигляді овочів та фруктів, висівок (їх можна використовувати у вигляді каш, хліба, паєнтованих препаратів). За надлишкової маси тіла пропонуються низькокалорійні дієти, повільне зниження маси тіла. За наявності біліарного сладжу, при дискінезії ЖМ без ознак патологічних змін у самому ЖМ рекомендують застосовувати урсодезоксихолеву кислоту в дозі 10 мг/кг/добу. З метою попередження застою жовчі у цьому періоді призначають жовчогінні засоби: препарати рослинного походження (безсмертник, кукурудзяні рильця, піжму, Холосас, Фітолізин, жовчогінні чаї), мінеральні води та холекінетики (сорбіт, сульфат магнію) [10].

Медикаментозні засоби застосовують за необхідності впливати на характер дискінезій ЖМ. Так, при гіпертонічно-гіперкінетичних дискінезіях можна призначати мебеверин, Ріабал (по 30 мг 3 рази на добу), дротаверин (по 1–2 таблетки 2–3 рази на добу), Метеоспазміл (1 капсула 3 рази на добу упродовж 3 тижнів). При гастралгічній симптоматиці ефективними можуть бути рослинні комбіновані препарати — Гепабене, Галстена. При гіпотонічно-гіпокінетичних дискінезіях рекомендують холеретичні препарати, такі як Хофітол (по 2 таблетки 3 рази на добу перед їдою), Алохол (по 1–2 таблетки 3 рази на добу під час їди). Призначають стимулятори перистальтики (Мотиліум по 10 мг 3–4 рази на добу до прийому їжі), якщо діагностується гіпокінезія [4]. Із фізіотерапевтичних методів широко застосовують синусоїдальні модульовані токи, які мають анальгетичний, протизапальний та трофічний ефект. У цей період розвитку захворювання ефективним способом профілактики вважається і *лікувальна фізична культура* (ЛФК) [13].

Завданням ЛФК є нормалізація діяльності центральної нервової системи, вегетативної нервової системи, підвищення загального тону організму і нейрогуморальної регуляції функцій печінки та жовчовивідної системи; зменшення і ліквідація запального процесу; усунення застою і порушень відтоку жовчі, профілактика біліарного сладжу; покращання кровотоку та лімфообігу і трофічних процесів у печінці та інших органах травлення; зміцнення м'язів живота, активізація функцій травної системи. Мета полягає в тому, щоб адаптувати пацієнта до фізичних навантажень виробничого і побутового характеру. Тобто задачі ЛФК багатофункціональні. Комплекси лікувальної гімнастики складають із загальнорозвиваючих і спеціальних вправ — дихальних, на розслаблення, дренажних і для м'язів живота [8].

Методику ЛФК будують з урахуванням анатомо-топографічного розташування печінки, ЖМ і проток, форми дискінезії жовчовивідних шляхів та інших чинників. Насамперед це стосується вихідних положень, що найбільш вигідні для відтоку жовчі.

Найкращими є положення на лівому боці, в упорі стоячи на колінах, при яких жовч у ЖМ вільно переміщується під впливом сили ваги в бік вивідного протоку і ДПК. Випорожнити ЖМ можна і з положення лежачи на животі за рахунок підвищення тиску в черевній порожнині. Такого результату можна досягнути і в положеннях сидючи та стоячи, застосовуючи нахили, повороти тулуба разом із рухами кінцівками, а також використовуючи дихальні вправи і вправи для м'язів живота. При уповільненні дихальних рухів на вдиху і видиху вправи для м'язів живота допомагають зменшити диспепсичні явища (нудоту, відрижку) та больові відчуття. З метою посилення масажної дії діафрагми на печінку і поліпшення кровообігу в ній застосовують вихідне положення лежачи на правому боці. Особливістю проведення заняття є збільшення часу для відпочинку (2–3 хвилини), що сприяє виділенню жовчі з ЖМ при дискінезії жовчних шляхів. Важливо перед проведенням лікувальної гімнастики надавати пасивний відпочинок протягом 5–7 хвилин. Напередодні рекомендується прогрівати ділянку печінки, що стимулює випорожнення ЖМ під час занять фізичними вправами. Тобто перед ЛФК можна за 30–40 хвилин проводити відповідні фізіотерапевтичні процедури (наприклад, електрофорез із сульфатом магнію, синусоїдальні модульовані токи).

Корисно використовувати *лікувальний масаж* (якщо немає загострення процесу). Він нормалізує діяльність вегетативної нервової системи; ліквідує застій жовчі і попереджає утворення жовчних каменів, стимулює тонус ЖМ при гіпотонічній формі дискінезії та усуває спазм при гіперкінетичному варіанті; покращує крово- та лімфообіг у печінці та інших органах травлення; активізує моторно-евакуаторну функцію (зокрема й кишок). У подальшому з метою розвитку адаптаційних механізмів можна рекомендувати регулярно використовувати лікувальну і ранкову гігієнічну гімнастику, гідрокінезіотерапію, теренкур, піші та лижні прогулянки, катання на велосипеді, ковзанах, плавання, веслування, спортивні та рухливі ігри. Але треба пам'ятати, що *ЛФК протипоказана при інтенсивному абдомінальному болю, частих нападах ЖКХ, загостренні супутніх захворювань травної системи*.

Роль масажу травного тракту при проведенні профілактичних і реабілітаційних заходів трудно переоцінити. Методика масажу при хронічних захворюваннях ЖМ і жовчовивідних шляхів полягає у застосуванні сегментарно-рефлекторного і класичного масажу. Масажують паравертебральні зони спинномозкових сегментів С3–С4, D6–D10, рефлексогенні зони правої половини грудної клітки, ділянку сонячного сплетення, рефлексогенні зони живота, печінки і ЖМ. Масаж печінки проводять кінчиками пальців і долонею, виконуючи ніжні погладження в ділянці органу знизу, ліворуч і праворуч догори; розтирання пальцями під реберним краєм і ніжну вібрацію, підштовхування, стрясання печінки. Масаж ділянки ЖМ при атонії його стінок проводять, використовуючи ніжні циркулярні погладження, розтирання і безперервну вібрацію пальцями, ритмічні неглибокі натискування. Якщо масаж печінки і ЖМ проводиться

після будь-якого перебігу загострення, то він має носити щадний характер.

Щодо масажу *паравертебральних зон спинномозкових сегментів* (D6–D10, C3–C4) використовується площинне, охоплююче і вібраційне погладження; циркулярне розтирання кінчиками пальців, штрихування, гребенеподібне розтирання, пиляння, поздовжня розминка, зрушення, розтягування; вібрація (поплескування, лупцювання поперечно кулаком, рублення). Погладження, розтирання, розминка і вібрація трапецієподібних м'язів; погладження і розтирання ділянки правої лопатки, її кута і внутрішнього краю; граблеподібне погладження і розтирання міжреберних м'язів у ділянці VII–IX ребер справа і у ділянці правої пахової ямки. Значення надається і *масажу шиї*, який включає такі методики: поперечне розминання, розтирання і погладження; щипцеподібне погладження і розминання грудниноключичнососкоподібних м'язів. При масажі *грудної клітки* використовують погладження площинне і охоплююче від білої лінії живота до пахових ямок; розтирання і розминання великих грудних м'язів; погладження і розтирання над- і підключичних зон праворуч і ділянки груднини; вібраційне погладження грудної клітки. Проводять погладження і розтирання реберних дуг. Методика *масажу ділянки червонного сплетення* включає колоподібне погладження, розтирання і переривчасту вібрацію від мечоподібного відростка до пупка. При *масажі живота* необхідно проводити площинне поверхнєве погладження в напрямку справа наліво навколо пупка, ніжне кругове розтирання і штрихування кінчиками пальців шкіри, підшкірної основи та м'язів правої підреберної ділянки. Розминка передньої черевної стінки проводиться, використовуючи поздовжню і поперечну методику, зрушення і розтягування. Масаж правої прямого м'яза живота включає розтирання, розминку, вібрацію. Ніжні малої амплітуди струшування живота в поздовжньому і поперечному напрямках стимулюють кінетичну діяльність і кишкової трубки. При атонії стінок ЖМ рекомендується застосування ніжного площинного циркулярного погладження, розтирання і непереривиста вібрація кінчиками пальців, ритмічні легкі неглибокі натискання. Закінчують масаж погладженням живота і грудної клітки, дихальними вправами. Тривалість процедури: 12–15 хвилин. Курс лікування: 12 процедур, через день.

Як у профілактичних, так і лікувальних заходах щодо дискінезій ЖМ часто *використовується фізіотерапія* [14]. Завдання фізіотерапії полягають у усуненні болю і спазмів, ліквідації запального процесу, створенні глибокої гіперемії (але обережно), покращанні дренажної функції ЖМ, нормалізації фізіко-хімічних властивостей жовчі, покращанні обмінних

процесів і крово- та лімфообігу в черевній порожнині. Метою є загальне зміцнення організму. Застосовують солюкс, грілку, УВЧ-терапію, мікрохвильову терапію, діадинамотерапію, медикаментозний електрофорез, УФО, парафіно-озокеритні та грязьові аплікації, ванни прісні, хвойні, радонові, ванни за Гауффе для верхніх кінцівок, пиття мінеральної води, кишкові промивання, кліматолікування. При гіпокінетичній дискінезії ЖМ призначають електростимуляцію його ділянки та правого грудочеревного нерва з метою рефлекторної стимуляції випорожнення ЖМ, а також його ділянки при атонії стінок ЖМ.

З метою поліпшення моторної функції ЖМ та жовчних проток, фізико-хімічних властивостей жовчі пацієнтам призначається *питне лікування гідрокарбонатно-хлоридно-сульфатно-натрієво-кальцієво-магнієвими водами*. Для полегшення відходу жовчі та зміни її реологічних властивостей застосовуються переважно сульфатно-натрієві, сульфатно-магнієві, гідрокарбонатні і кальцієві води. При гіперкінетичних розладах рекомендуються води малої і середньої мінералізації (Нафтуса, Березівська, Свалевська, Миргородська, Кримський нарзан, карловарська термальна вода тощо) з переважанням іонів гідрокарбонату, сульфату, хлору, натрію, магнію. Тривалість питного курсу становить 3 тижні. Хворим із гастралгічним характером болю та гіпокінетичним характером дискінезії рекомендують пити мінеральну воду середньої мінералізації (Смирновська, Слов'янська, води, які за складом відповідають моршинським мінеральним водам (наприклад, Брусницька у Чернівецькій області)). За умов вираженої гіпотонії ЖМ мінеральні води можна призначати у холодному вигляді [7]. З метою антиспастичного ефекту призначають мінеральну воду з температурою 40 °С за 30–90 хвилин до їди залежно від стану кислотоутворювальної функції (по 150–200 мл 3 рази на добу).

Подальшу профілактику можна проводити, застосовуючи *санаторно-курортне лікування*. *Показаннями* є холецистити (зокрема з невеликими каменями в жовчовивідних шляхах) або доліковування в післяопераційному періоді, а також стан після самостійного виходу або оперативного видалення каменів тощо. *Противпоказаннями* до лікування холециститу на курорті є ЖКХ, що супроводжується частими тривалими нападами з порушенням відтоку жовчі і явним проявом інфекції, а також емпієма ЖМ. В карту санаторного лікування при ЖКХ входять такі процедури: промивання і зрошення кишечника мінеральною водою; мікроклізми з настоями трав; фіточай; бальнеолікування (перлинні ванни з хвойним екстрактом, паровуглекислі ванни); грязелікування; кліматотерапія; ЛФК; масаж. Рекомендований період оздоровлення: 18–21 день.

Література:

1. Бабінець Л. С., Кицай К. Ю. Актуальні питання формування хронічного біліарного панкреатиту. Вісник клубу панкреатологів. 2015. № 4 (29). С. 46–50.
2. Грабовська О. І., Татарчук О. М., Завгородня Н. Ю. Особливості функціональної активності імунної системи, вуглеводний і ліпідний обмін у дітей із біліарною дисфункцією на тлі надмірної маси тіла та ожиріння. Сучасна гастроентерологія. 2021. № 5–6. С. 37–45.
3. Гриднєва С. В. Дисфункція сфінктера Одді після холецистектомії: механізми розвитку і тактика лікування. Сучасна гастроентерологія. 2015. № 3 (83). С. 122–127.
4. Губергріц Н. Б. Перспективи застосування урсодезоксихолевої кислоти в панкреатології. Дільничний лікар. 2016. № 4 (45). С. 44.
5. Губергріц Н. Б., Бєляєва Н. В., Клочков О. Є., Лукашевич Г. М., Рахметова В. С., Фоменко П. Г., Юр'єва А. В., Ярошенко Л. О. Сучасні уявлення про функціональний панкреатичний розлад сфінктера Одді. Вісник клубу панкреатологів. 2019. № 1 (34). С. 30–35.
6. Губергріц Н. Б., Лукашевич Г. М., Голубова О. О., Фоменко П. Г. Холецистектомія та сфінктер Одді: як досягти консенсусу. Сучасна гастроентерологія. 2013. № 1 (69). С. 55–65.
7. Данилаш М. М., Ганинець П. П., Сарканич О. В., Макара Ю. В. Результати комплексного відновного застосування мінеральної води «Лужанська № 7» в хворих на хронічний некалькульозний холецистит. Сучасна гастроентерологія. 2014. № 5 (79). С. 44–48.
8. Жигульова Е. О., Христинич Т. М. Хронічний панкреатит: як впливає лікувальна фізкультура на якість життя пацієнтів. Фітотерапія. Часопис. Вип. 1. 2021. С. 91–92.
9. Степанов Ю. М., Заїченко Н. Г. Хронічний панкреатит: біліарний механізм, чинники та перебіг. Запорізький медичний журнал. 2012. № 1 (70). С. 46–50.
10. Харченко Н. В., Анохіна Г. А., Марухно І. С., Герасименко О. М. Корекція антроподоенальної дисмоторики у хворих з постхолецистектомічним синдромом. Сучасна гастроентерологія. 2013. № 4 (72). С. 12–17.
11. Христинич Т. М. Хронічний панкреатит: значення ураження жовчного міхура та жовчовивідних шляхів у його розвитку. Вісник клубу панкреатологів. 2022. № 2–3 (55–56). С. 48–53.
12. Христинич Т. М. Хронічний холецистит як фактор, що бере участь у розвитку та прогресуванні хронічного панкреатиту. Вісник невідкладної та відновлювальної медицини. 2013. № 14 (2). С. 382–390.
13. Христинич Т. М., Телекі Я. М., Гонцарюк Д. О., Оліник О. Ю., Жигульова Е. О. Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості розвитку поєднання деяких захворювань та методи медикаментозної корекції (2-ге вид., перероб., доп.). Чернівці, 2022. 584 с.
14. Шестакова О., Сладкова П. (ред.). Фізична терапія: підручник. Київ: Чеський центр у Києві, 2019. 272 с.

УДК 616.361/.366-008.6-07-08-084

doi: 10.33149/vkr.2024.03.02

UA Про способи профілактики і запобіжного лікування уражень жовчного міхура та жовчовивідних шляхів, які доцільно використовувати у процесі реабілітаційних заходів

Д. О. Гонцарюк¹, Т. М. Христинич², М. В. Патратій¹

¹Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

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

Ключові слова: жовчний міхур, жовчовивідні шляхи, медикаментозне лікування, ЛФК, масаж, бальнеолікування

У представленій статті автори висвітлюють механізм розвитку дискінезій жовчовивідних шляхів, жовчного міхура, дисфункції сфінктера Одді (як попередніх механізмів розвитку хронічного холециститу, жовчнокам'яної хвороби). Увага приділена ролі реабілітаційних заходів, які вважаються оптимально ефективними. Розглядається значення дієтотерапії, лікувальної фізкультури у профілактиці утворення біліарного сладжу, оскільки він є ознакою калькульозного холециститу. Підкреслюється, що корисно використовувати лікувальний масаж (якщо немає загострення процесу).

Він нормалізує діяльність вегетативної нервової системи; стимулює тонус жовчного міхура при гіпотонічній формі дискінезії та усуває спазм при гіперкінетичному варіанті; ліквідує застій жовчі і попереджає утворення жовчних каменів; покращує крово- та лімфообіг у печінці та інших органах травлення. При ремісії з метою розвитку адаптаційних механізмів автори рекомендують регулярно застосовувати лікувальну і ранкову гігієнічну гімнастику, гідрокінезіотерапію, теренкур, піші й лижні прогулянки, катання на велосипеді, ковзанях, плавання, веслування, спортивні та рухливі ігри. Приводиться методика сегментарно-рефлекторного і класичного масажу травного тракту, методика масажу паравертебральних зон спинномозкових сегментів С3–С4, D6–D10, рефлексогенної зони правої половини грудної клітки, ділянки сонячного сплетення, живота, печінки і жовчного міхура. Автори підкреслюють значення фізіотерапії як у профілактичних, так і лікувальних процесах при дискінезії жовчного міхура. Рекомендуються сольокс, УВЧ-терапія, медикаментозний електрофорез, УФО, парафіно-озокеритні та грязьові аплікації. При гіпокінетичній формі дискінезії жовчного міхура (атонії стінок) пропонується електростимуляція його ділянки та правого грудочеревного нерву. З метою поліпшення моторної функції жовчного міхура та жовчних проток, фізико-хімічних властивостей жовчі автори рекомендують призначати питне лікування гідрокарбонатно-хлоридно-сульфатно-натрієво-кальцієво-магнієвими водами.

EN **Methods of prevention and preventive treatment of lesions of the gallbladder and bile tract that can be used in the process of rehabilitation**

D. O. Hontsariuk¹, T. M. Hristych², M. V. Patrati¹

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

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

Key words: gallbladder, biliary tract, drug treatment, physical therapy, massage, balneotherapy

The authors highlight the mechanisms of dyskinesia of the biliary tract, gallbladder, and sphincter of Oddi dysfunction (as preliminary mechanisms for the development of chronic cholecystitis and cholelithiasis) in the article. The authors focus on the role of rehabilitation measures, which they deem to be optimally effective. The importance of diet therapy and physical therapy in preventing biliary sludge is considered since it is a sign of calculous cholecystitis. The authors emphasize the usefulness of therapeutic massage, provided there is no exacerbation. It normalizes the activity of the autonomic nervous system; stimulates the tone of the gallbladder in the hypotonic form of dyskinesia and eliminates spasm

in the hyperkinetic form; eliminates bile stagnation and prevents the formation of gallstones; and improves blood and lymph flow in the liver and other digestive organs. In order to develop adaptation mechanisms during remission, the authors recommend regular use of therapeutic and morning hygienic exercises, hydrokinesiotherapy, a health path, hiking and skiing, cycling, skating, swimming, rowing, sports, and outdoor games. The authors present the technique of segmental reflex and classical massage of the digestive tract, the paravertebral zones of the spinal segments C3–C4, D6–D10, the reflexogenic zone of the right half of the chest, and the areas of the solar plexus, abdomen, liver, and gall bladder. The authors emphasize the importance of physiotherapy in both preventive and therapeutic processes for gallbladder dyskinesia. Solux, UHF therapy, medicinal electrophoresis, UV irradiation, paraffin-ozokerite and mud applications are administered. The authors recommend electrical stimulation of the gallbladder's area and the right thoracic nerve for the hypokinetic form of gallbladder dyskinesia, which is characterized by atony of the walls. To improve the motor function of the gallbladder and bile ducts and the physicochemical properties of bile, the authors administer a drinking treatment with hydrocarbonate-chloride-sulfate-sodium-calcium-magnesium waters.

Гепатопанкреатичний синдром: фокус на муковісцидоз

Н. Б. Губергриц¹, О. В. Цис², Н. В. Бєляєва^{1,3}

¹Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

²Медичний центр «Інститут клінічної медицини», Київ, Україна

³Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

Ключові слова: муковісцидоз, ураження печінки при муковісцидозі, цироз печінки, літогенез, портальна гіпертензія, урсодезоксихолева кислота, трансплантація печінки

Про ураження підшлункової залози при муковісцидозі (МВ) відомо багато [3, 43], а ось ураження печінки значно менше відоме практичним лікарям, тому в цій статті ми вирішили зосередитися саме на ураженні печінки при МВ (УПМВ).

УПМВ посідає третє місце серед основних причин смертності у пацієнтів із МВ. Хоча більшість пацієнтів із УПМВ є педіатричними пацієнтами, останні дослідження свідчать про наявність «другої хвилі» ураження печінки у дорослому віці. Чітких рекомендацій щодо діагностики УПМВ не існує. Можливості лікування УПМВ залишаються обмеженими, і хоча широко застосовується урсодезоксихолева кислота (УДХК), її довгострокові ефекти, як і раніше, не зрозумілі. Тим, у кого розвивається печінкова недостатність або кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу/шлунка, може допомогти трансплантація печінки або як самостійний метод, або у поєднанні з трансплантацією легень [28].

МВ є найбільш поширеним автосомно-рецесивним генетичним захворюванням у людей європеїдної раси [12, 56], а також одним з найтяжчих і таких, що призводять до смерті [17, 37, 61]. МВ пов'язаний із мутацією в гені, що кодує білок CF трансмембранного регулятора провідності (CFTR) на хромосомі 7 [56]. З розвитком медичної науки тривалість життя пацієнтів із МВ збільшилася з 16 років у 1970 році до 47,7 року у 2016 році [15]. З огляду на таке збільшення тривалості життя позалегеневі прояви, пов'язані з МВ, виявляються дедалі частіше. Хоча основною причиною смерті пацієнтів з МВ, як і раніше, є ускладнення легеневої патології, за якими йдуть ускладнення трансплантації легень, патологія печінки та підшлункової залози була визначена як третя за частотою та значна позалегенева причина смерті цих пацієнтів [15]. У сучасну епоху лікування МВ поширеність УПМВ у таких пацієнтів наближається до 40% [4, 13] і становить від 2 до 5% загальної смертності від МВ [8, 33, 40, 50].

УПМВ добре описано у пацієнтів дитячого віку, а дослідження показують, що у більшості пацієнтів ознаки УПМВ проявляються до статевого

дозрівання [13, 38]. Велике ретроспективне дослідження P. Y. Boelle et al. [6], у якому оцінювалися 3328 пацієнтів з МВ, що народилися після 1985 року, показало, що частота УПМВ підвищувалася приблизно на 1% щороку після 5 років і досягала 10% до 30 років. Фактори ризику, виявлені в цьому дослідженні, включали чоловічу стать, гомозиготність *CFTR* F508del і наявність в анамнезі меконієвого ілеуса [6]. Зі збільшенням тривалості життя все більшу частку пацієнтів з МВ становлять дорослі особи старші за 18 років (52% у 2016 році порівняно з 29% у 1986 році) [15]. Недавнє дослідження, проведене в Клінічному центрі Національних інститутів здоров'я США за участю когорти дорослих пацієнтів, які спостерігалися протягом 24,5 року, показало, що у пацієнтів, які не мали ознак УПМВ у дитинстві, воно розвивається в середньому у 37-річному віці [37].

Патогенез

Ген *CFTR* кодує білок, який знаходиться на апікальній поверхні холангіоцитів та епітелію жовчного міхура (рис. 1) [10, 12]. Білок *CFTR* відповідає за регуляцію вмісту рідини та електролітів у жовчі шляхом збільшення апікальної секреції хлоридів жовчі для створення трансмембранного градієнта Cl^- , який потім може бути використаний для збільшення незалежного від жовчних кислот потоку жовчі через Cl^-/HCO_3^- -канал разом з пасивним рухом води [12, 36]. Це призводить до підвищення плинності жовчі, а також її олужнення. Таким чином, мутації в гені *CFTR* можуть призвести до порушення секреції Cl^- і, отже, до утворення в'язкої жовчі зі зниженою плинністю та лужністю [36, 60]. Хоча механізм розвитку цирозу печінки при МВ досі не зрозумілий, вважається, що саме ці зміни можуть призвести до застою жовчі, що сприяє процесу накопичення токсичних жовчних кислот і посиленню активності інфекційних агентів. Так, біопсія печінки у ранні терміни у педіатричних пацієнтів показала закупорку холангіоцитів слизом [14]. Ці зміни можуть призвести до перидуктального запалення, пошкодження холангіоцитів, проліферації жовчних проток та перипортального фіброзу (рис. 2А) [36]. З цієї причини УПМВ

зазвичай проявляється як холестатичне захворювання печінки з типовим, добре описаним ураженням печінки у вигляді біліарного цирозу, особливо у дитячій популяції та у пацієнтів з більш тяжкими мутаціями (рис. 2В) [12, 18]. На додаток до цих змін недавнє дослідження показало, що *CFTR* регулює залежну від Toll-подібних рецепторів 4 запальну відповідь шляхом інгібування активності клітинного гомолога онкогену саркоми Rous (*Src*), а мутації *CFTR* призводять до самоактивації *Src*, що, у свою чергу, веде до підвищення рівня запальних цитокінів та порушення епітеліального бар'єра [22, 33]. Це, зі свого боку, може сприяти транслокації бактерій у портальну циркуляцію, запаленню та фіброзу печінки [17, 24].

Крім біліарного цирозу, у багатьох пацієнтів із МВ може розвиватися стеатоз печінки (рис. 2С). Тривалий час стеатоз печінки у пацієнтів із МВ пов'язували з дефіцитом поживних речовин, зокрема незамінних жирних кислот [41]. Однак останнім часом стало відомо, що стеатоз у пацієнтів з МВ є багатофакторним явищем і його патогенез подібний до такого в загальній популяції (метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки — МАЖХП і алкоголь-асоційована хвороба печінки). Дослідження на основі анкетування, проведене у Великій Британії, показало, що 83% пацієнтів з МВ вживають алкоголь, причому 13% потрапляють у категорію надмірного вживання, хоча це менше, ніж у загальній популяції, де показник становить 23% [47]. Крім того, пацієнти з МВ не застраховані від ожиріння. Через нераціональність харчування, згідно з щорічним звітом Фонду боротьби з МВ за 2016 рік, середній показник індексу маси тіла (ІМТ) дорослих пацієнтів із МВ за останні 20 років збільшився на 3 кг/м². Серед дорослих пацієнтів 18,3% страждають на ожиріння з ІМТ понад 30 кг/м², причому більшість з них мають мутації МВ, відмінні від F508del [15]. Крім того, дослідження дорослих пацієнтів з МВ показало, що у них, особливо зі збільшенням віку, також розвиваються інші метаболічні фактори ризику, зазвичай пов'язані з МАЖХП, включно з цукровим діабетом або порушеною толерантністю до глюкози та гіпертригліцеридемією [25]. Залишається незрозумілим, чи сприяють ці метаболічні фактори ризику розвитку МАЖХП у пацієнтів з МВ так само, як у загальній популяції [50].

Хоча стеатоз печінки та вогнищевий біліарний цироз печінки часто бувають у пацієнтів дитячого віку з МВ, вогнищевий біліарний цироз печінки не є частотою знахідкою у дорослих пацієнтів з МВ. Результати кількох нещодавно проведених досліджень продемонстрували, що захворювання печінки та портальна гіпертензія, пов'язані з УПМВ, не повною мірою обумовлені розвитком фіброзу або цирозу, а нециротична портальна гіпертензія (НЦПГ) також відіграє певну роль. Дослідження показали, що тільки у 20–27% пацієнтів із МВ, які мають ознаки портальної гіпертензії, цироз був її основною причиною [30, 33]. Портальна гіпертензія у цих пацієнтів була обумовлена НЦПГ, спостерігалися ознаки портальної гіпертензії пресинусоїдального типу через облітеруючу венопатію з фіброзом у гілках ворітної вени, що повністю узгоджується з цим діагнозом [64].

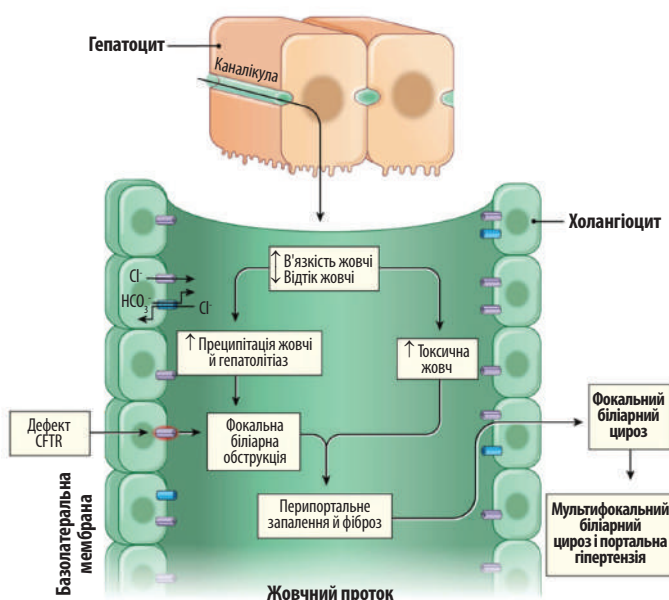


Рис. 1. Схема, що демонструє передбачуваний патогенез захворювань печінки, пов'язаних із МВ. Дефект функціонування трансмембранних регуляторів провідності при МВ (*CFTR*), що експресуються у внутрішньота позапечінкових холангіоцитах, викликає порушення секреції Cl^- через апікальну мембрану, що призводить до зниження потоку жовчі та збільшення її осадування. Далі виникає обструкція проток з наступним перипортальним запаленням, фіброзом та біліарним цирозом. Прогресування захворювання може виявлятися у вигляді мультифокального біліарного цирозу та портальної гіпертензії (за S. Sakiani et al., 2019 [57]).

Результати біопсії печінки, проведеної у пацієнтів з УПМВ, показали ознаки вузлової регенеративної гіперплазії, яка є різновидом НЦПГ та може бути пов'язана з рецидивуючими судинними й інфекційними ускладненнями, а також лікарсько-індукованим ускладненням печінки (рис. 2D) [37, 50].

Зрештою, ще одним значущим станом, що призводить до хронічного ураження печінки у пацієнтів з МВ, є літогенез унаслідок зміни складу жовчі та її застою. Це може призвести до стриктур жовчовивідних шляхів та склерозуючого холангіту, який, зі свого боку, може призвести до вторинного біліарного цирозу. Проспективне дослідження 27 пацієнтів з МВ, проведене за допомогою магнітно-резонансної холангіо-панкреатографії (МРХПГ), показало, що з 9 пацієнтів, які відповідали клінічним, біохімічним або ультразвукографічним критеріям захворювання печінки, усі 9 мали патологічні результати МРХПГ, причому у 5 були ознаки первинного склерозуючого холангіту (ПСХ), а в інших 4 — менш значуща біліарна патологія; у 9 пацієнтів, які не мали ознак захворювання печінки, також було знайдено патологічні зміни (5 — ПСХ та 4 — менш значуща біліарна патологія) [20]. Крім того, недавнє дослідження показало, що 19% пацієнтів із ПСХ мають мутації у *CFTR*, а 50% мають поліморфізми *CFTR* [63].

Клінічна картина та діагностика

Пацієнти з УПМВ можуть мати широкий спектр клінічних проявів: від безсимптомного та незначного

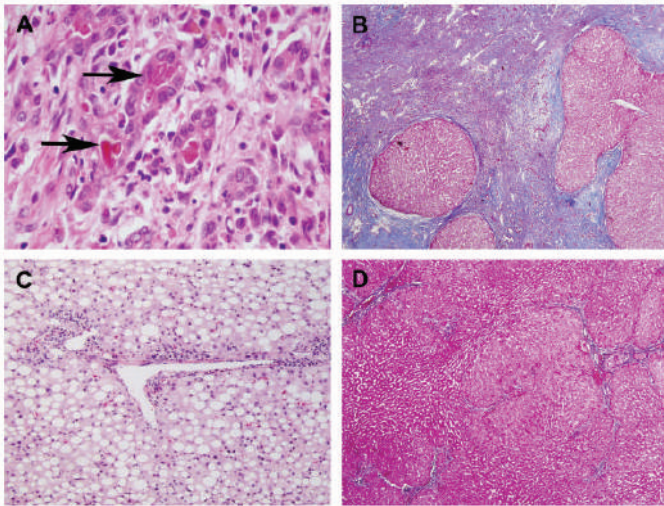


Рис. 2. Гістологічне дослідження печінки: (А) протокова реакція зі стазом жовчі, нейтрофільною інфільтрацією та грануляцією (зазначено стрілками); (В) вугнищеві циротичні зміни; (С) виражений панацінарний стеатоз; (D) вузлова регенеративна гіперплазія (за S. Sakiani et al., 2019 [57]).

підвищення рівня печінкових ферментів, стеатозу та гепатоспленомегалії до ознак декомпенсованого цирозу з портальною гіпертензією, асцитом та варикозною кровотечею. Хоча гепатомегалія та спленомегалія часто наявні у пацієнтів з УПМВ, традиційні фізикальні обстеження зазвичай неточні у виявленні невираженої гепато- та спленомегалії. Підвищені рівні печінкових ферментів також часто спостерігаються у пацієнтів з МВ, але самі собою вони не є визначальними в діагностиці УПМВ. Дослідження показали, що від 53% до 93% пацієнтів з МВ мають відхилення рівнів аспартатамінотрансферази (АсАТ) або аланінамінотрансферази (АлАТ), при цьому більше ніж третина пацієнтів мають відхилення рівня гамма-глутаміл-трансферази (ГГТ) до 21 року життя [33, 41, 65]. Крім того, часті відхилення у печінкових пробах можуть бути пов'язані з численними інфекціями та медикаментами, які приймають пацієнти з МВ. Велике дослідження з оцінки чутливості та специфічності порогових значень АлАТ, що використовуються на сьогодні у дитячих лікарнях для виявлення МАЖХП, вірусних гепатитів В і С, продемонструвало чутливість всього від 32% до 48% та специфічність 92% і 96% у хлопчиків та дівчаток відповідно [58]. Однак S. A. Woodruff et al. [65] показали, що АсАТ понад 1,5 значення верхньої межі норми (ВМН) або ГГТ понад 1,5×ВМН є інформативними предикторами захворювання печінки у пацієнтів з МВ, а F. A. Bode-wes et al. [5] продемонстрували сильну кореляцію між стійко підвищеним рівнем ГГТ та розвитком цирозу печінки протягом 2 років. Тому пацієнти із значним чи постійно підвищеним рівнем біохімічних показників печінки потребують подальшого обстеження для виявлення ознак УПМВ [28]. Пропонований алгоритм оцінки пацієнтів з УПМВ, які мають відхилення у печінкових пробах, наведений на рис. 3.

З розвитком та вдосконаленням методик візуалізації печінки незначні зміни, що виникають на ранніх стадіях УПМВ, стали легше ідентифікуватися.

Недавнє дослідження, у якому було запропоновано систему класифікації, засновану на короткому протоколі магнітно-резонансної томографії (МРТ) без розширених можливостей, продемонструвало чутливість 94,1% та специфічність 84,6% при диференціюванні УПМВ від контрольної групи, при цьому тяжкість захворювання значно відповідала цим результатам [54]. Це дослідження також показало, що показник співвідношення альбумін/білірубін краще, ніж показник Чайлда — П'ю, оцінює тяжкість захворювання печінки у цих пацієнтів.

Примітно, що в цьому дослідженні не було виявлено значних відмінностей у рівнях жиру в печінці у пацієнтів з МВ порівняно з контрольною групою, і це дозволяє припустити, що ці знахідки пов'язані з іншими характеристиками пацієнтів, як-от цукровий діабет в анамнезі або вплив лікарських препаратів. Статистично значущі відмінності між пацієнтами з МВ та контрольною групою були зазначені щодо перипортального жиру, перипортального рівня обміну речовин на дифузійно-зважених зображеннях, аномалій жовчних проток, неоднорідності паренхіми печінки, змін жовчного міхура, перипортального фіброзу [4].

Крім лабораторних маркерів та візуалізаційних методик, для діагностики УПМВ використовуються інші неінвазивні показники стану печінки. Серед них 2 лабораторні маркери — індекс співвідношення АсАТ та тромбоцитів (APRI) та маркер фіброзу FIB-4, які корелюють з наявністю УПМВ, діагностованого при подвійній біопсії печінки, з показниками площі під ROC-кривою помилок (AUROC) — 0,75 для APRI та 0,60 для FIB-4 [39]. Ще одним неінвазивним показником стану печінки, вивченим при УПМВ, є FibroScan. Тоді як граничні значення для УПМВ офіційно ще не встановлено, дослідження M. T. Kitson et al. [35] показало, що жорсткість печінки (ЖП), визначена за допомогою FibroScan, більше ніж 6,8 кПа мала чутливість 76% та специфічність 92% для виявлення УПМВ. Крім того, було показано, що ЖП безпосередньо корелює з тяжкістю УПМВ, що було вірогідніше, ніж APRI з AUROC, — 0,91 проти 0,78 відповідно [1]. Нещодавнє дослідження A. L. Gominon et al. [26] показало, що хоча середній показник ЖП прогресує на 0,23 кПа/рік у пацієнтів з МВ, у тих, у кого розвивається УПМВ, він прогресує набагато швидше (0,94 кПа/рік, $p=0,02$). Автори цього дослідження дійшли висновку, що на додаток до вихідного рівня ЖП для прогнозування розвитку УПМВ можна використовувати швидкість зміни ЖП. Враховуючи зростаючий обсяг літератури, присвяченої вивченню застосування VSTE у пацієнтів з МВ, можна припустити, що щорічне визначення ЖП як скринінговий інструмент у пацієнтів з МВ матиме неабияке клінічне значення.

У зв'язку з наявними труднощами в діагностиці УПМВ, які можуть призвести до затримки початку лікування, пацієнти з МВ повинні проходити скринінг стану печінки зі щорічним фізикальним оглядом, визначенням печінкових ферментів (включно з ГГТ), спостереженням за зниженням кількості тромбоцитів та візуалізацією органів черевної



Рис. 3. Алгоритмічна оцінка УПМВ у пацієнтів з МВ та відхиленнями у печінкових пробах (за S. Sakiani et al., 2019 [57]).

порожнини. У пацієнтів із групи ризику рекомендується проводити неінвазивні вимірювання ступеня фіброзу, включно з VCTE та APRI [28].

Диференційна діагностика

З огляду на широкий спектр захворювань, що входять до переліку УПМВ, нині немає чіткого методу діагностики УПМВ. Біопсія печінки вважається золотим стандартом діагностики УПМВ, але її використання обмежене. У зв'язку з цим для діагностики УПМВ було запропоновано декілька діагностичних критеріїв. Найчастіше використовуються критерії, запропоновані D. Debray et al. [18] у 2011 році, які передбачають наявність як мінімум двох з таких ознак після виключення інших причин захворювання печінки: гепатомегалія або спленомегалія, відхилення показників печінкових проб (вище за ВМН як мінімум при 3 послідовних визначеннях протягом 12 місяців) або ультразвукові ознаки ураження печінки, при цьому біопсія печінки повинна проводитися за наявності будь-яких сумнівів. Ще один широко використовуваний діагностичний підхід був запропонований Фондом боротьби з МВ: запропоновано класифікувати УПМВ як (1) пов'язане з МВ захворювання печінки з клінічними, візуалізаційними, гістологічними або лапароскопічними ознаками цирозу чи портальної гіпертензії; (2) ураження печінки без цирозу, що включає принаймні одну з таких ознак: постійне або періодичне підвищення рівня АсАТ, АлАТ, ГГТ не менше $2 \times$ ВМН, стеатоз або фіброз при гістологічному дослідженні, холангіопатія за даними

візуалізації або результати ультразвукового дослідження (УЗД), не відповідні цирозу, або (3) наявність радіологічних чи біохімічних ознак захворювання печінки на доклінічному етапі до фізикального обстеження [23]. Відносно нещодавно були запропоновані нові діагностичні критерії, засновані на результатах продовженого дослідження, проведеного в Національних інститутах здоров'я США (НИН), у якому поряд із раніше запропонованими критеріями використовувалися неінвазивні маркери печінки, як-от еластографія, APRI і FIB-4 [37]. Було показано, що наведені критерії здатні виявити більше випадків УПМВ порівняно із запропонованими раніше D. Debray et al. (47% проти 22% відповідно), що пов'язано з недооцінкою у попередніх дослідженнях поширеності наявного захворювання. У дослідженні (неопубліковані дані), у якому оцінювалася когорта з 62 пацієнтів з МВ, порівнювали старі критерії (D. Debray) та нові критерії (НИН), і були отримані такі результати: 25,8% та 43,5% пацієнтів відповідали критеріям УПМВ відповідно.

Однак клінічне значення цієї вищої частоти виявлення ще належить визначити. У табл. 1 описані особливості цих діагностичних критеріїв.

Крім різноманітних проявів УПМВ, пацієнти з МВ схильні до ризику інших варіантів хронічної патології печінки. Тому пацієнтів з МВ, у яких спостерігаються відхилення показників печінкових ферментів або патологічні ознаки при візуалізації печінки, слід обстежити щодо інших причин хронічного захворювання

Таблиця 1. Діагностичні критерії УПМВ

	Критерії D. Debray	Критерії NIH	Класифікація Фонду боротьби з МВ
Будь-який із:		Радіологічне підтвердження дифузного захворювання печінки, цирозу чи портальної гіпертензії	Ознаки цирозу або портальної гіпертензії, засновані на будь-якому з таких: <ul style="list-style-type: none"> • фізикальне обстеження • візуалізація • гістологічне дослідження • лапароскопія
	Результати біопсії печінки, типові для УПМВ	Біопсія печінки, типова для УПМВ (виконана з будь-якої причини)	
Хоча б два із:	Гепатомегалія або спленомегалія при фізикальному обстеженні, підтвержені УЗД	Гепатомегалія або спленомегалія під час візуалізації	Залучення печінки без цирозу з хоча б однією ознакою з таких: <ul style="list-style-type: none"> • персистуюче/періодичне підвищення рівня АсАТ, АЛАТ, ГГТ понад 2×ВМН • стеатоз/фіброз при гістологічному дослідженні • холангіопатія при візуалізації • ультразвукові ознаки, відмінні від цирозу
	Підвищення рівня АЛАТ, АсАТ або ГГТ вище за 3×ВМН при послідовному визначенні протягом 12 місяців	Хоча б 2 постійно підвищені рівні АЛАТ, АсАТ, ГГТ або лужної фосфатази понад 2 роки	
	Ультразвукові ознаки УПМВ або портальної гіпертензії		
		Постійно ненормальні показники APRI, FIB-4 або співвідношення АЛАТ/АсАТ	
		Ненормальні показники FibroScan при будь-якому дослідженні	
			Доклінічні ознаки без обстеження, радіологічні чи біохімічні ознаки захворювання печінки

печінки. Оскільки УПМВ найчастіше проявляється переважно холестатичним захворюванням печінки, необхідно виключити такі захворювання, як ПСХ та первинний біліарний холангіт (ПБХ). Крім того, пацієнти повинні бути обстежені на наявність захворювань жовчовивідних шляхів, як-от холедохолітиаз та захворювання, пов'язані з обструктивним процесом; таким пацієнтам може бути показана МРХПГ/МРТ. Лікарське ураження печінки — ще одна важлива етіологічна причина захворювань печінки у цих пацієнтів, яка часто призводить до періодичного чи постійного підвищення функціональних печінкових проб. До таких препаратів належать антибіотики, які добре відомі як фактори лікарсько-індукованого пошкодження печінки, а також нещодавно розроблені препарати, що застосовуються для прямої модуляції білка CFTR, як-от івакафтор та лумакафтор. Ці нові препарати продемонстрували здатність викликати підвищення рівня амінотрансфераз у сироватці крові до 3×ВМН у 25% пацієнтів [42]. Нарешті, всі пацієнти повинні бути обстежені на супутнє зловживання алкоголем (скринінгові опитувальники CAGE), вірусні гепатити А, В і С (серологічні маркери та/або полімеразна ланцюгова реакція), автоімунний гепатит (ANA, ASMA, анти-LKM та загальні імуноглобуліни), хворобу Вільсона (церулоплазмін), целіакію (антитіла до трансглутамінази та/або біопсія слизової оболонки дванадцятипалої кишки), дефіцит альфа-1-антитрипсину (рівень і фенотип A1AT), а також метаболічні фактори ризику розвитку МАЖХП (цукровий діабет або порушена толерантність до глюкози, центральний тип ожиріння, артеріальна гіпертензія,

гіпертригліцеридемія, низький рівень ліпопротеїнів високої щільності) [51].

Лікування

Після встановлення діагнозу УПМВ цілі лікування полягають в усуненні наслідків, пов'язаних з кожним конкретним проявом (особливо з портальною гіпертензією), та у лікуванні, спрямованому на уповільнення прогресування хвороби. Усім пацієнтам з УПМВ необхідно кожні 3–6 місяців проводити моніторинг печінкових ферментів та маркерів, пов'язаних із синтетичною функцією печінки, включаючи коагулограму (протромбіновий час/міжнародне нормалізоване відношення) та альбумін [28].

Портальна гіпертензія. Діагностика та лікування портальної гіпертензії мають вирішальне значення з огляду на можливі тяжкі наслідки, пов'язані з кровотечею із варикозно розширених вен стравоходу чи шлунка. Однак чітких рекомендацій про те, коли і як починати скринінг і як часто його проводити за МВ, не існує. У ретроспективному дослідженні, присвяченому епізодам шлунково-кишкових кровотеч у Лондонському центрі для пацієнтів з МВ, описано 18 пацієнтів з УПМВ, у яких спостерігалися шлунково-кишкові кровотечі, причому середній вік виникнення першої кровотечі становив 20 років (діапазон 9,7–30,9) [27]. Такий широкий віковий діапазон передбачає, що скринінг на портальну гіпертензію повинен проводитися відразу після встановлення діагнозу УПМВ, причому скринінг має бути щорічним [18].

Що стосується того, як слід проводити скринінг, то, хоча транс'югулярне вимірювання печінкового

портального тиску є на сьогодні золотим стандартом у виявленні та кількісній оцінці портальної гіпертензії, цей метод діагностики є інвазивним і не завжди доступним. Ба більше, вимірювання градієнта печінкового венозного тиску погано виявляє пресинусоїдальну портальну гіпертензію, яка часто є компонентом різних захворювань, що входять до спектра УПМВ. Незважаючи на те, що для уточнення та підтвердження цих даних ще потрібні додаткові дослідження, було показано, що кілька неінвазивних маркерів можуть передбачати наявність портальної гіпертензії та варикозного розширення вен стравоходу у пацієнтів з УПМВ. Наприклад, прогресуюче зниження рівня тромбоцитів при лонгitudному спостереженні корелює з наявністю і тяжкістю захворювання печінки та пов'язане з підвищеним ризиком смертності [37]. Кокранівський огляд, присвячений оцінці наявності варикозного розширення вен стравоходу у пацієнтів із захворюваннями печінки та портальною гіпертензією, спричиненими іншими патологіями, крім УПМВ, показав, що співвідношення кількості тромбоцитів та довжинника селезінки є більш точним предиктором, ніж будь-який з окремих показників у дорослих, тоді як інші дослідження припускають, що тільки кількість тромбоцитів може бути більш показовою в педіатричній популяції [11, 16]. У зв'язку з цим Британське товариство дитячої гастроентерології, гепатології та харчування рекомендує проводити скринінгову ендоскопію у пацієнтів з кількістю тромбоцитів менше за $120 \times 10^9/\text{л}$ [16, 32]. Оскільки ці рекомендації були засновані на дослідженнях щодо захворювань печінки, відмінних від УПМВ, необхідні додаткові дослідження для підтвердження цих результатів при УПМВ. Нарешті, результати комп'ютерної томографії, МРТ та УЗД, що вказують на портальну гіпертензію, як-от реканалізація пупкової вени та візуалізація варикозних вен, також дуже корисні для виявлення пацієнтів із портальною гіпертензією [51].

Після встановлення діагнозу портальної гіпертензії верхня ендоскопічна оцінка є методом вибору для визначення наявності варикозного розширення вен стравоходу та шлунка, а скринінг дозволяє виявити варикозне розширення вен до можливої кровотечі. У пацієнтів з варикозними вузлами високого ризику (тобто 2-го або 3-го ступеня) лігування краще, ніж застосування неселективних блокаторів бета-адренорецепторів, з огляду на підвищений ризик легеневих ускладнень у таких пацієнтів. Пацієнти з варикозним розширенням вен стравоходу можуть бути включені до спеціального протоколу, який складається з ендоскопічних маніпуляцій, які проводяться через регулярні проміжки часу до успішного усунення варикозних розширень [16, 33]. З урахуванням супутнього легеневого захворювання пацієнти з МВ схильні до підвищеного ризику при ендоскопічних процедурах і анестезії, ризик загальної анестезії повинен бути зважений щодо ризику кровотечі. На жаль, сьогодні не існує неінвазивного показника, який був би валідований для прогнозування користі від ендоскопічних процедур у пацієнтів з УПМВ, як у випадку рекомендацій Baveno VI для пацієнтів з цирозом іншої

етіології [46]. Однак неінвазивні показники, які розраховуються за інших причин портальної гіпертензії, можуть бути корисними для визначення пацієнтів, яким буде показаний ендоскопічний скринінг.

Пацієнтам, яким недостатньо лише медикаментозного лікування портальної гіпертензії та які мають варикозну кровотечу або інші ускладнення, як-от асцит, гіперспленізм та тяжка тромбоцитопенія, можуть допомогти транспечінкові портосистемні шунти (TIPS), створення хірургічних шунтів, спленектомія або часткова емболізація селезінки. Не існує чіткої думки про те, який із цих методів кращий, це зазвичай залежить від симптомів пацієнта, вихідної анатомії, досвіду лікарів клініки та можливості трансплантації. У дослідженні, проведеному I. Gooding et al. [27], з 38 епізодів варикозної кровотечі у пацієнтів з УПМВ 30 були купіровані ендоскопічно (лігування зондом Блекмора та/або склеротерапія, одному пацієнту знадобилася ін'єкція медичного клею для шлункових варикозно розширених вен), тоді як 2 пацієнтам знадобилися TIPS після невдалого ендоскопічного лікування та 1 пацієнту — хірургічне спленоренальне шунтування після невдалого ендоскопічного лікування. Слід зазначити, що це дослідження було проведено в 2005 році, і значна частина пацієнтів зазнала склеротерапії, а не лігування, яке на сьогодні є кращим варіантом лікування варикозного розширення вен стравоходу. Хоча декompresійні шунти не рекомендуються як первинна профілактика, вони зазвичай є кращим варіантом довгострокової профілактики повторних варикозних кровотеч із стравоходу та шлунка [45].

Лікарська терапія. На жаль, медикаментозні методи лікування, які дають змогу уповільнити прогресування або поліпшити перебіг УПМВ, досі відсутні.

Традиційно після встановлення діагнозу УПМВ пацієнти починають приймати УДХК. Хоча точний механізм її дії, як і раніше, викликає суперечки, УДХК є гідрофільною вторинною жовчною кислотою, яка підвищує плинність і змінює гідрофобність жовчі, а також надає цитопротекторну та антиапоптотичну дію [34, 53]. Більшість даних про застосування УДХК отримано при інших холестатичних захворюваннях печінки, як-от ПСХ та ПБХ, і хоча її ефективність при ПБХ добре доведена, її користь при ПСХ є спірною. Аналогічним чином, у нещодавньому кокранівському огляді, присвяченому пацієнтам з УПМВ, було виявлено, що дані на підтримку застосування УДХК дуже обмежені: переважно це низькоякісні дослідження з відсутністю інформації про довгострокові результати, як-от смерть або необхідність трансплантації печінки [9]. Крім того, у дослідженні P. Y. Voëlle et al. [6] УДХК не запобігала розвитку тяжкого УПМВ. З іншого боку, дослідження C. Van der Feen et al. [62] продемонструвало зниження ЖП, виміряної за допомогою транзиторної еластографії, на 0,70 кПа/рік у пацієнтів з легкою формою захворювання печінки, але не у тих, хто страждає на цироз печінки, пов'язаний з МВ. Користь УДХК при УПМВ ще не доведена, але на сьогодні, з огляду на відсутність альтернативних методів лікування та загальну хорошу переносимість, особливо в низьких та середніх дозах, що

не перевищують 20 мг/кг/добу, більшість пацієнтів з діагнозом УПМВ все ж таки починають приймати цей препарат [13].

Нещодавно були схвалені нові препарати для лікування пацієнтів з МВ, спрямовані безпосередньо на білок CFTR, які демонструють перспективні результати щодо поліпшення функції легень [55]. До них належать івакафтор, модулятор CFTR, що поліпшує транспорт хлоридів через канали CFTR, який доступний з 2012 року, та лумакафтор, який застосовується у поєднанні з івакафтором та підвищує експресію білка CFTR на мембрані. Незважаючи на те, що ці препарати показують хороші результати при інших шлунково-кишкових ускладненнях, пов'язаних з МВ, їх вплив на розвиток та лікування УПМВ не було оцінено в жодному дослідженні [17, 31]. На жаль, специфічні методи лікування УПМВ ще відсутні, і в цій галузі, безумовно, необхідні подальші дослідження. Зараз проводиться клінічне дослідження II фази, у якому оцінюються різні схеми застосування Урсодіолу у пацієнтів з УПМВ (NCT00004315). Крім того, дослідження *in vitro* щодо інгібування Src за допомогою інгібітора кінази показали, що при застосуванні його в комбінації з івакафтором та лумакафтором секреція рідини холангіоцитами відновлюється до норми [21]. Проте клінічні дослідження на цьому етапі ще не проводилися.

Харчування є ключовим елементом ведення пацієнтів з МВ та пов'язане з поліпшенням функції легень і виживаністю дітей з МВ [7]. Мальнутриція при МВ є багатофакторною, включно з недостатністю підшлункової залози, а УПМВ може призвести до мальабсорбції жирів і жиророзчинних вітамінів. Виражена мальнутриція сама собою може сприяти стеатозу печінки, що входить до спектра УПМВ. Тому у таких пацієнтів важливо проводити скринінг та поповнювати запаси жиророзчинних вітамінів. Пацієнти також часто потребують підвищеного споживання калорій (110–200% від рівня загальної популяції) поряд з дотриманням високожирової дієти для досягнення цільових показників у харчуванні [7]. Пацієнтам із недостатністю підшлункової залози необхідна замісна ферментна терапія [7]. На жаль, поки що не доведено, що медикаментозне лікування УПМВ поліпшує нутритивні показники у таких пацієнтів. Однак трансплантація печінки у пацієнтів з УПМВ дозволяла зберегти нутритивний статус. В одному з досліджень було показано незначне підвищення середнього ІМТ через 5 років після трансплантації порівняно з показником до трансплантації (19,6 проти 18,0 кг/м²), хоча різниця не була статистично значущою [19, 51].

Скринінг раку

Незважаючи на відсутність чітких даних про ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми у пацієнтів з УПМВ, якщо у них виявлено прогресуючий фіброз або цироз, їх слід включити до протоколу скринінгу на гепатоцелюлярну карциному з проведенням УЗД кожні 6 місяців відповідно до рекомендацій для цирозів іншої етіології.

Трансплантація

За даними Реєстру пацієнтів із МВ, до 2016 року 1642 пацієнтам із МВ було проведено трансплантацію

органів [15]. Трансплантація легень була найчастішим оперативним втручанням у таких пацієнтів. Пацієнтам з тяжкою портальною гіпертензією, зумовленою УПМВ, із запланованою трансплантацією легень ефективно допомагає одночасно проведена трансплантація печінки та легень [29]. На жаль, більшість досліджень, проведених протягом останнього десятиліття та присвячених комбінованій трансплантації печінки та легень, переважно виходять із досвіду лише одного клінічного центру. Трансплантація тільки печінки проводилася пацієнтам з МВ із печінковою декомпенсацією та проявами портальної гіпертензії (варикозна кровотеча), у яких функція легень була збережена [2, 29]. Вивчення впливу трансплантації печінки на функцію легень показало, що трансплантація печінки не надає ні позитивного, ні негативного впливу на функцію легень, при цьому не спостерігалось різниці у швидкості зменшення форсованого об'єму видиху за першу секунду (FEV1) після трансплантації [49]. Інше дослідження, проведене у Великій Британії, показало, що швидкість зменшення FEV1 була нижчою (–0,74%, $p=0,04$) порівняно з прогнозованим щорічним зменшенням на 3% у пацієнтів з МВ протягом 4 років після трансплантації [19]. Нарешті, ретроспективний аналіз довгострокових результатів у 9 пацієнтів з МВ, які перенесли трансплантацію печінки, проведений в одному клінічному центрі, показав, що трьом з них була потрібна надалі трансплантація легень, а одному – комбінована трансплантація печінки та легень протягом 10 років після первинної трансплантації печінки. Ще 4 пацієнти проходили обстеження для подальшої трансплантації легень [59]. Хоча трансплантація печінки може сповільнити зниження легеневої функції, вона не зупиняє прогресування захворювання, і зрештою пацієнтам також може знадобитися трансплантація легень [51].

На сьогодні немає чітких рекомендацій, які б допомогли визначити, які пацієнти з УПМВ повинні бути кандидатами для трансплантації печінки. Зазвичай пацієнти з УПМВ розглядаються для трансплантації печінки за наявності ознак печінкової декомпенсації, як-от коагулопатія (міжнародне нормалізоване відношення >1,5), асцит, жовтяниця або велика варикозна кровотеча, яка не може контролюватись портосистемним шунтом [40]. Крім того, залишаються розбіжності щодо відповідного віку для трансплантації. Більшість трансплантацій печінки при УПМВ виконується дітям: 79% (182 із 230) трансплантацій печінки у пацієнтів з МВ були виконані дітям у період з 1987 по 2008 рік [2, 23]. Протипоказаннями до ізолюваної трансплантації печінки є активні легеневі інфекції або зниження функції легень, що виражається у FEV1 менше ніж 50%, значний фіброз легень при візуалізації або легенева гіпертензія (>35 мм рт. ст.) [23]. У таких пацієнтів слід розглядати можливість комбінованої трансплантації печінки та легень. Однак частота комбінованих трансплантацій печінки та легень залишається низькою: у період з 1987 по 2008 рік – лише 6% трансплантацій від загальної кількості, а в період з 2005 по 2015 рік у Науковому реєстрі

реципієнтів трансплантатів з усіх причин було зареєстровано лише 50 таких випадків [2, 52]. Пацієнти з МВ, які потребують комбінованої трансплантації печінки та легень, повинні мати ознаки зниження легеневої функції з FEV1 нижче за 40%, а їхній діагноз має бути підтверджений генетичним аналізом. Але можуть допускатися винятки. Пацієнтам старше 18 років присвоюється градація, яка на 3 бали нижча за модель медіанного розподілу термінальної стадії захворювання печінки (MELD) для трансплантації реципієнтам печінки у тій же спеціальній донорській групі. Пацієнтам віком до 12 років, які відповідають вимогам стандартизованих педіатричних показників термінальної стадії захворювання печінки, а також пацієнтам віком від 12 до 17 років присвоюється градація, що дорівнює медіанному показнику MELD при трансплантації для всіх реципієнтів печінки в тій же спеціальній донорській групі [52].

У ретроспективному дослідженні, проведеному на основі бази даних Об'єднаної мережі трансплантації органів, оцінювалися довгострокові результати у пацієнтів з МВ, які перенесли трансплантацію печінки. Хоча ці показники були дещо нижчими, ніж при іншій етіології захворювань печінки, 5-річна виживаність при трансплантації, пов'язаній з УПМВ, була описана як достатня — 85,5% у дітей та 72,7% у дорослих. Що ще важливіше, ці показники були значно кращими, ніж показники 5-річної виживаності у пацієнтів, які залишалися у списку очікування на трансплантацію, з коефіцієнтами ризику 0,33 та 0,25 у дітей та дорослих відповідно [48]. В іншому дослідженні, у якому оцінювалися ізольована трансплантація печінки та комбінована трансплантація печінки й легень, показники 1- та 5-річної виживаності між двома групами суттєво не відрізнялися (80% та 80% проти 83,9% та 75,7% відповідно) [2]. Основними причинами смерті таких пацієнтів були легеневі захворювання (22,7%) та кровотечі (18,2%) [2]. Таким чином,

у пацієнтів з декомпенсованим цирозом печінки або неконтрольованою кровотечею внаслідок портальної гіпертензії, що не піддається хірургічному шунтуванню або TIPS, трансплантація печінки є найбільш підходящим варіантом лікування як окремо, так і в поєднанні з трансплантацією легень.

Висновок

Останніми роками науковий прогрес, пов'язаний із підходами до лікування МВ, привів до вираженого збільшення тривалості життя пацієнтів із МВ навіть порівняно з показниками десятирічної давності. Незважаючи на те, що прогноз для пацієнтів з МВ історично був пов'язаний з погіршенням легеневої функції, нині УПМВ є третьою провідною причиною у структурі смертності пацієнтів та найпоширенішою нелегеневою причиною смерті, пов'язаною з МВ, становлячи до 5% випадків смерті. Донедавна у більшості пацієнтів з УПМВ захворювання виявлялося у дитячому віці, проте останні дані свідчать про можливість «другої хвилі» ураження печінки, яка спостерігається у дорослому віці [37]. Залишається незрозумілим, чи це захворювання печінки є наслідком безпосередньо МВ, чи це результат вторинних впливів, як-от хронічні інфекції, лікарська терапія чи ще не вивчені патологічні процеси. Досі немає єдиного підходу до діагностики УПМВ, особливо з огляду на його неуточнений характер та варіабельність проявів. Були описані різні діагностичні алгоритми, деякі з них включають нові методи візуалізації та неінвазивні показники стану печінки. Необхідні подальші дослідження в цій галузі з огляду на важливість ранньої діагностики. Зараз медикаментозне лікування УПМВ залишається обмеженим і являє собою велику галузь для вивчення. Для пацієнтів з прогресуючим захворюванням трансплантація печінки, окремо або у поєднанні з трансплантацією легень, є найбільш реалістичним підходом до лікування з тривалим виживанням [51].

Література:

1. Aqul A., Jonas M. M., Harney S., Raza R., Sawicki G. S., Mitchell P. D., Fawaz R. Correlation of transient elastography with severity of cystic fibrosis-related liver disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017. Vol. 64. P. 505–511.
2. Arnon R., Annunziato R. A., Miloh T., Padilla M., Sogawa H., Batemarco L., Willis A., Suchy F., Kerkar N. Liver and combined lung and liver transplantation for cystic fibrosis: analysis of the UNOS database. *Pediatr. Transplant.* 2011. Vol. 15. P. 254–264.
3. Beger H. G., Warshaw A. L., Hruban R. H., Büchler M. W. et al. (eds.). *The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery.* 3rd ed. Oxford: Wiley Blackwell, 2018. 1216 p.
4. Bhardwaj S., Canlas K., Kahi C., Temkit M. H., Molleston J., Ober M., Howenstine M., Kwo P. Y. Hepatobiliary abnormalities and disease in cystic fibrosis epidemiology and outcomes through adulthood. *J. Clin. Gastroenterol.* 2009. Vol. 43. P. 858–864.
5. Bodewes F. A., van der Doef H. P., Houwen R. H., Verkaide H. J. Increase of serum gamma-glutamyltransferase associated with development of cirrhotic cystic fibrosis liver disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015. Vol. 61. P. 113–118.
6. Boëlle P. Y., Debray D., Guillot L., Clement A., Corvol H., French CF Modifier Gene Study Investigators. Cystic fibrosis liver disease: outcomes and risk factors in a large cohort of French patients. *Hepatology.* 2019. Vol. 69, No 4. P. 1648–1656.
7. Bolia R., Ooi C. Y., Lewindon P., Bishop J., Ranganathan S., Harrison J., Ford K., van der Haak N., Oliver M. R. Practical approach to the gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. *J. Paediatr. Child Health.* 2018. Vol. 54. P. 609–619.
8. Chatterjee K., Goyal A., Shah N., Kakkera K., Jagana R., Anderson P. Contemporary national trends of cystic fibrosis hospitalizations and comorbidities in the United States. *Adv. Respir. Med.* 2016. Vol. 84. P. 316–323.
9. Cheng K., Ashby D., Smyth R. L. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 9. CD000222.

10. Cohn J. A., Strong T. V., Picciotto M. R., Nairn A. C., Collins F. S., Fitz J. G. Localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human bile duct epithelial cells. *Gastroenterology*. 1993. Vol. 105. P. 1857–1864.
11. Colli A., Gana J. C., Yap J., Adams-Webber T., Rashkovan N., Ling S. C., Casazza G. Platelet count, spleen length, and platelet count-to-spleen length ratio for the diagnosis of oesophageal varices in people with chronic liver disease or portal vein thrombosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 4. CD008759.
12. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2007. Vol. 13. P. 529–536.
13. Colombo C., Alicandro G. Liver disease in cystic fibrosis: illuminating the black box. *Hepatology*. 2019. Vol. 69, No 4. P. 1379–1381.
14. Colombo C., Battezzati P. M., Crosignani A., Morabito A., Costantini D., Padoan R., Giunta A. Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology*. 2002. Vol. 36. P. 1374–1382.
15. Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry 2016 annual data report. Bethesda, Maryland, 2017.
16. Davison S. Assessment of liver disease in cystic fibrosis. *Paediatr. Respir. Rev.* 2018. Vol. 27. P. 24–27.
17. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020. Vol. 109, No 5. P. 893–899.
18. Debray D., Kelly D., Houwen R., Strandvik B., Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J. Cyst. Fibros.* 2011. Vol. 10. P. S29–S36.
19. Dowman J. K., Watson D., Loganathan S., Gunson B. K., Hodson J., Mirza D. F., Clarke J., Lloyd C., Honeybourne D., Whitehouse J. L., Nash E. F. Long-term impact of liver transplantation on respiratory function and nutritional status in children and adults with cystic fibrosis. *Am. J. Transplant.* 2012. Vol. 12. P. 954–964.
20. Durieu I., Pellet O., Simonot L., Durupt S., Bellon G., Durand D. V. Sclerosing cholangitis in adults with cystic fibrosis: a magnetic resonance cholangiographic prospective study. *J. Hepatol.* 1999. Vol. 30. P. 1052–1056.
21. Fiorotto R., Amenduni M., Mariotti V., Fabris L., Spirli C., Strazzabosco M. Src kinase inhibition reduces inflammatory and cytoskeletal changes in DeltaF508 human cholangiocytes and improves cystic fibrosis transmembrane conductance regulator correctors efficacy. *Hepatology*. 2018. Vol. 67. P. 972–988.
22. Fiorotto R., Villani A., Kourtidis A., Scirpo R., Amenduni M., Geibel P. J., Cadamuro M., Spirli C., Anastasiadis P. Z., Strazzabosco M. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator controls biliary epithelial inflammation and permeability by regulating Src tyrosine kinase activity. *Hepatology*. 2016. Vol. 64. P. 2118–2134.
23. Flass T., Narkewicz M. R. Cirrhosis and other liver disease in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013. Vol. 12. P. 116–124.
24. Flass T., Tong S., Frank D. N., Wagner B. D., Robertson C. E., Kotter C. V., Sokol R. J., Zemanick E., Accurso F., Hoffenberg E. J., Narkewicz M. R. Intestinal lesions are associated with altered intestinal microbiome and are more frequent in children and young adults with cystic fibrosis and cirrhosis. *PLoS One*. 2015. Vol. 10. P. e0116967.
25. Georgiopoulou V. V., Denker A., Bishop K. L., Brown J. M., Hirsh B., Wolfenden L., Sperling L. Metabolic abnormalities in adults with cystic fibrosis. *Respirology*. 2010. Vol. 15. P. 823–829.
26. Gominon A. L., Frison E., Hiriart J. B., Vergniol J., Clouzeau H., Enaud R., Bui S., Fayon M., de Ledinghen V., Lamireau T. Assessment of liver disease progression in cystic fibrosis using transient elastography. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018. Vol. 66. P. 455–460.
27. Gooding I., Dondos V., Gyi K. M., Hodson M., Westaby D. Variceal hemorrhage and cystic fibrosis: outcomes and implications for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005. Vol. 11. P. 1522–1526.
28. Grasemann H., Ratjen F. Cystic Fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2023. Vol. 389, No 18. P. 1693–1707.
29. Halldorson J., AlQahtani K. Outcomes of combined liver/lung transplantation for cystic fibrosis using SRTR analysis. *Am. J. Transplant.* 2017. Vol. 17, Suppl. 3. P. 599.
30. Hillaire S., Cazals-Hatem D., Bruno O., de Miranda S., Grenet D., Poté N., Soubrane O., Erlinger S., Lacaille F., Mellot F., Vilgrain V. Liver transplantation in adult cystic fibrosis: clinical, imaging, and pathological evidence of obliterative portal venopathy. *Liver Transpl.* 2017. Vol. 23. P. 1342–1347.
31. Houwen R. H. J., van der Woerd W. L., Slae M., Wilschanski M. Effects of new and emerging therapies on gastrointestinal outcomes in cystic fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2017. Vol. 23. P. 551–555.
32. Jeanniard-Malet O., Duche M., Fabre A. Survey on clinical practice of primary prophylaxis in portal hypertension in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017. Vol. 64. P. 524–527.
33. Kamal N., Surana P., Koh C. Liver disease in patients with cystic fibrosis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2018. Vol. 34. P. 146–151.
34. Kappler M., Espach C., Schweiger-Kabesch A., Lang T., Hartl D., Hector A., Glasmacher C., Griesse M. Ursodeoxycholic acid therapy in cystic fibrosis liver disease — a retrospective long-term follow-up case-control study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 36. P. 266–273.
35. Kitson M. T., Kemp W. W., Iser D. M., Paul E., Wilson J. W., Roberts S. K. Utility of transient elastography in the non-invasive evaluation of cystic fibrosis liver disease. *Liver Int.* 2013. Vol. 33. P. 698–705.
36. Kobelska-Dubiel N., Klinecicz B., Cichy W. Liver disease in cystic fibrosis. *Prz. Gastroenterol.* 2014. Vol. 9. P. 136–141.
37. Koh C., Sakiani S., Surana P., Zhao X., Eccleston J., Kleiner D. E., Herion D., Liang T. J., Hoofnagle J. H., Cherrick M., Heller T. Adult-onset cystic fibrosis liver disease: diagnosis and characterization of an underappreciated entity. *Hepatology*. 2017. Vol. 66. P. 591–601.
38. Lamireau T., Monnereau S., Martin S., Marcotte J. E., Winnock M., Alvarez F. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J. Hepatol.* 2004. Vol. 41. P. 920–925.

39. Leung D. H., Khan M., Minard C. G., Guffey D., Ramm L. E., Clouston A. D., Miller G., Lewindon P. J., Shepherd R. W., Ramm G. A. Aspartate aminotransferase to platelet ratio and fibrosis-4 as biomarkers in biopsy-validated pediatric cystic fibrosis liver disease. *Hepatology*. 2015. Vol. 62. P. 1576–1583.
40. Leung D. H., Narkewicz M. R. Cystic fibrosis-related cirrhosis. *J. Cyst. Fibros.* 2017. Vol. 16, Suppl. 2. P. S50–S61.
41. Lindblad A., Glaumann H., Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology*. 1999. Vol. 30. P. 1151–1158.
42. LiverTox. Cystic fibrosis agents – ivacaftor and lumacaftor. URL: <https://livertox.nlm.nih.gov/lvacaftorLumacaftor.htm> (Last accessed: 23.04.2024).
43. Löhr J.-M., Vujasinovic M. (eds.). *A Primer in Pancreas*. Stockholm: Karolinska Universitetssjukhuset, 2023. 306 p.
44. Marrero J. A., Kulik L. M., Sirlin C. B., Zhu A. X., Finn R. S., Abecassis M. M., Roberts L. R., Heimbach J. K. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018. Vol. 68. P. 723–750.
45. Marti J., Gunasekaran G., Iyer K., Schwartz M. Surgical management of noncirrhotic portal hypertension. *Clin. Liver Dis.* 2015. Vol. 5. P. 112–115.
46. Maurice J. B., Brodtkin E., Arnold F., Navaratnam A., Paine H., Khawar S., Dhar A., Patch D., O’Beirne J., Mookerjee R., Pinzani M. Validation of the Baveno VI criteria to identify low risk cirrhotic patients not requiring endoscopic surveillance for varices. *J. Hepatol.* 2016. Vol. 65. P. 899–905.
47. Mc Ewan F. A., Hodson M. E., Simmonds N. J. The prevalence of “risky behaviour” in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2012. Vol. 11. P. 56–58.
48. Mendizabal M., Reddy K. R., Cassuto J., Olthoff K. M., Faust T. W., Makar G. A., Rand E. B., Shaked A., Abt P. L. Liver transplantation in patients with cystic fibrosis: analysis of United Network for Organ Sharing data. *Liver Transpl.* 2011. Vol. 17. P. 243–250.
49. Miller M. R., Sokol R. J., Narkewicz M. R., Sontag M. K. Pulmonary function in individuals who underwent liver transplantation: from the US cystic fibrosis foundation registry. *Liver Transpl.* 2012. Vol. 18. P. 585–593.
50. Myer H., Chupita S., Jnah A. Cystic fibrosis: back to the basics. *Neonatal. Netw.* 2023. Vol. 42, No 1. P. 23–30.
51. Ong T., Ramsey B. W. Cystic fibrosis: a review. *JAMA*. 2023. Vol. 329, No 21. P. 1859–1871.
52. OPTN/UNOS liver review board policy, 2017. URL: https://optn.transplant.hrsa.gov/media/2085/liver_pcproposal_review_board_policy_201701.pdf (Last accessed: 23.04.2024)
53. Paumgartner G., Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology*. 2002. Vol. 36. P. 525–531.
54. Poetter-Lang S., Stauffer K., Baltzer P., Tamandl D., Muin D., Bastati N., Halilbasic E., Hodge J. C., Trauner M., Kazemi-Shirazi L., Ba-Ssalamah A. The efficacy of MRI in the diagnostic workup of cystic fibrosis-associated liver disease: a clinical observational cohort study. *Eur. Radiol.* 2019. Vol. 29, No 2. P. 1048–1058.
55. Ramsey B. W., Davies J., McElvaney N. G., Tullis E., Bell S. C., Dřevínek P., Griese M., McKone E. F., Wainwright C. E., Konstan M. W., Moss R. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. P. 1663–1672.
56. Rowe S. M., Miller S., Sorscher E. J. Mechanisms of disease: cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352. P. 1992–2001.
57. Sakiani S. *Hepatic Manifestations of Cystic Fibrosis. Liver in Systemic Diseases*. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier, 2019. P. 136–161.
58. Schwimmer J. B., Dunn W., Norman G. J., Pardee P. E., Middleton M. S., Kerkar N., Sirlin C. B. SAFETY study: alanine aminotransferase cutoff values are set too high for reliable detection of pediatric chronic liver disease. *Gastroenterology*. 2010. Vol. 138. P. 1357–1364. e1–2.
59. Sivam S., Al-Hindawi Y., Di Michiel J., Moriarty C., Spratt P., Jansz P., Malouf M., Plit M., Pleass H., Havryk A., Bowen D. Liver and lung transplantation in cystic fibrosis: an adult cystic fibrosis centre’s experience. *Intern. Med. J.* 2016. Vol. 46. P. 852–854.
60. Spirli C., Granato A., Zsemberý Á., Anglani F., Okolicsányi L., LaRusso N. F., Crepaldi G., Strazzabosco M. Functional polarity of Na⁺/H⁺ and Cl⁻/HCO₃⁻ exchangers in a rat cholangiocyte cell line. *Am. J. Physiol.* 1998. Vol. 275. P. G1236–G1245.
61. Strausbaugh S. D., Davis P. B. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin. Chest Med.* 2007. Vol. 28. P. 279–288.
62. van der Feen C., van der Doef H. P., van der Ent C. K., Houwen R. H. Ursodeoxycholic acid treatment is associated with improvement of liver stiffness in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2016. Vol. 15. P. 834–838.
63. Werlin S., Scotet V., Uguen K., Audrezet M. P., Cohen M., Yaakov Y., Safadi R., Ilan Y., Konikoff F., Galun E., Mizrahi M. Primary sclerosing cholangitis is associated with abnormalities in CFTR. *J. Cyst. Fibros.* 2018. Vol. 17. P. 666–671.
64. Witters P., Libbrecht L., Roskams T., De Boeck K., Dupont L., Proesmans M., Vermeulen F., Maleux G., Monbaliu D., Pirenne J., Cassiman D. Liver disease in cystic fibrosis presents as non-cirrhotic portal hypertension. *J. Cyst. Fibros.* 2017. Vol. 16. P. e11–e13.
65. Woodruff S. A., Sontag M. K., Accurso F. J., Sokol R. J., Narkewicz M. R. Prevalence of elevated liver enzymes in children with cystic fibrosis diagnosed by newborn screen. *J. Cyst. Fibros.* 2017. Vol. 16. P. 139–145.

**UA Гепатопанкреатичний синдром:
фокус на муковісцидоз****Н. Б. Губерґріц¹, О. В. Цис², Н. В. Беляєва^{1,3}**¹Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна²Медичний центр «Інститут клінічної медицини», Київ, Україна³Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна**Ключові слова:** муковісцидоз, ураження печінки при муковісцидозі, цироз печінки, літогенез, портальна гіпертензія, урсодезоксихолева кислота, трансплантація печінки

Ураження печінки при муковісцидозі (УПМВ) посідає третє місце серед основних причин смертності у пацієнтів із муковісцидозом (МВ). Хоча більшість пацієнтів із УПМВ є педіатричними пацієнтами, останні дослідження свідчать про наявність «другої хвилі» ураження печінки у дорослому віці.

Крім біліарного цирозу, у багатьох пацієнтів із МВ може розвиватися стеатоз печінки. Тривалий час стеатоз печінки у пацієнтів із МВ пов'язували з дефіцитом поживних речовин, зокрема незамінних жирних кислот. Однак останнім часом стало відомо, що стеатоз у пацієнтів з МВ є багатофакторним явищем, і його патогенез подібний до такого в загальній популяції (метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки і алкоголь-асоційована хвороба печінки). Дослідження на основі анкетування, проведене у Великій Британії, показало, що 83% пацієнтів з МВ вживають алкоголь.

Ще одним значущим станом, що призводить до хронічного ураження печінки у пацієнтів з МВ, є літогенез унаслідок зміни складу жовчі та її застою. Це може призвести до стриктур жовчовивідних шляхів та склерозуючого холангіту, який, зі свого боку, може призвести до вторинного біліарного цирозу.

Крім лабораторних маркерів та візуалізаційних методик, для діагностики УПМВ використовуються інші неінвазивні показники стану печінки. Серед них два лабораторні маркери — індекс співвідношення аспаратамінотрансферази і тромбоцитів (APRI) та маркер фіброзу FIB-4, які корелюють з наявністю УПМВ, діагностованого при подвійній біопсії печінки.

Після встановлення діагнозу УПМВ цілі лікування полягають в усуненні наслідків, пов'язаних з кожним конкретним проявом (особливо з портальною гіпертензією), та у лікуванні, спрямованому на уповільнення прогресування хвороби. Усім пацієнтам з УПМВ необхідно кожні 3–6 місяців проводити моніторинг печінкових ферментів та маркерів, пов'язаних із синтетичною функцією печінки, включно з коагулограмою.

На жаль, медикаментозні методи лікування, які дають змогу уповільнити прогресування або поліпшити перебіг УПМВ, досі відсутні. Традиційно після встановлення діагнозу УПМВ пацієнти починають приймати урсодезо-

зоксихолеву кислоту. Важливе значення має харчування. Необхідно звертати увагу на лікування портальної гіпертензії (медикаментозне, ендоскопічне, хірургічне). У низці випадків потрібна трансплантація печінки, яка іноді проводиться одночасно з трансплантацією легень.

**EN Hepatopancreatic syndrome:
focus on cystic fibrosis****N. B. Gubergrits¹, O. V. Tsys², N. V. Byelyayeva^{1,3}**¹“Into Sana” Multifield Clinic, Odesa, Ukraine²“Institute of Clinical Medicine” Medical Center, Kyiv, Ukraine³Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine**Key words:** cystic fibrosis, cystic fibrosis liver disease, liver cirrhosis, lithogenesis, portal hypertension, ursodeoxycholic acid, liver transplantation

Cystic fibrosis liver disease (CFLD) is the third leading cause of death among patients with CF. Although the majority of patients with CFLD are pediatric patients, recent research suggests a “second wave” of liver damage in adulthood.

In addition to biliary cirrhosis, many patients with CF may have hepatic steatosis. For a long time, hepatic steatosis in patients with CF was associated with nutritional deficiencies, in particular essential fatty acids. Recently, it was found out that steatosis in patients with CF is a multifactorial phenomenon and follows a similar pathogenesis to that observed in the general population (metabolic-associated fatty liver disease and alcohol-induced liver disease). In the UK, a questionnaire-based study revealed that 83% of CF patients consume alcohol. Another significant condition leading to chronic liver damage in patients with CF is lithogenesis, due to changes in the composition of bile and its stagnation. This can cause biliary strictures and sclerosing cholangitis, which in turn may lead to secondary biliary cirrhosis.

In addition to laboratory markers and imaging techniques, other non-invasive indices of liver health aid in the diagnosis of CFLD. Two laboratory markers, the AST-platelet ratio index (APRI) and the fibrosis marker FIB-4, correlate with the diagnosis of CFLD through a double liver biopsy. Therapy goals for CFLD include addressing the sequelae associated with each specific manifestation, particularly portal hypertension, and slowing the progression of the disease. All patients with CFLD should be monitored every 3–6 months for liver enzymes and markers related to liver synthetic function, including a coagulation profile. Unfortunately, there are still no drug treatments to slow the progression or improve the course of CFLD. Traditionally, doctors administer ursodeoxycholic acid to patients after diagnosing CFLD. Nutrition is important as well. It is necessary to pay attention to the treatment of portal hypertension (drug, endoscopic, and surgical). In some cases, it becomes necessary to perform liver transplantation simultaneously with lung transplantation.

Алкогольна хвороба печінки та алкогольний панкреатит: погляд на проблему крізь призму фарнезоїдного X-рецептора

Н. Б. Губергриц¹, 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: алкогольна хвороба печінки, алкогольний панкреатит, фарнезоїдний рецептор, S-аденозил-метіонін, лікування

*Проти вина не показуй себе хоробрим,
бо багатьох занастало вино
Сірах*

Алкоголь протягом багатьох віків супроводжує людство, і воно знає багато прикладів програшів та поразок самих різних людей у боротьбі з зеленим змієм: як всесвітньо відомі чоловіки та жінки, політики та художники, поети та актори, так і відомі лише невеликому колу осіб — наші сусіди, герої вуличних бійок та поліцейських звітів, навіть неповнолітні діти — не змогли подолати оманливе відчуття свободи та уявного щастя, яке приносить із собою алкогольна залежність. Ми не будемо наголошувати, що від пияцтва страждають діти та сім'ї, розбиваються життя та доля, ми зосередимося лише на змінах, які відбуваються в двох важливих залозах — печінці та підшлунковій залозі (ПЗ) та будемо намагатись зробити це крізь положення діючих міжнародних настанов та сучасні знання щодо ролі фарнезоїдного X-рецептору (Farnesoid X Receptor, FXR) в розвитку та лікуванні алкогольної хвороби.

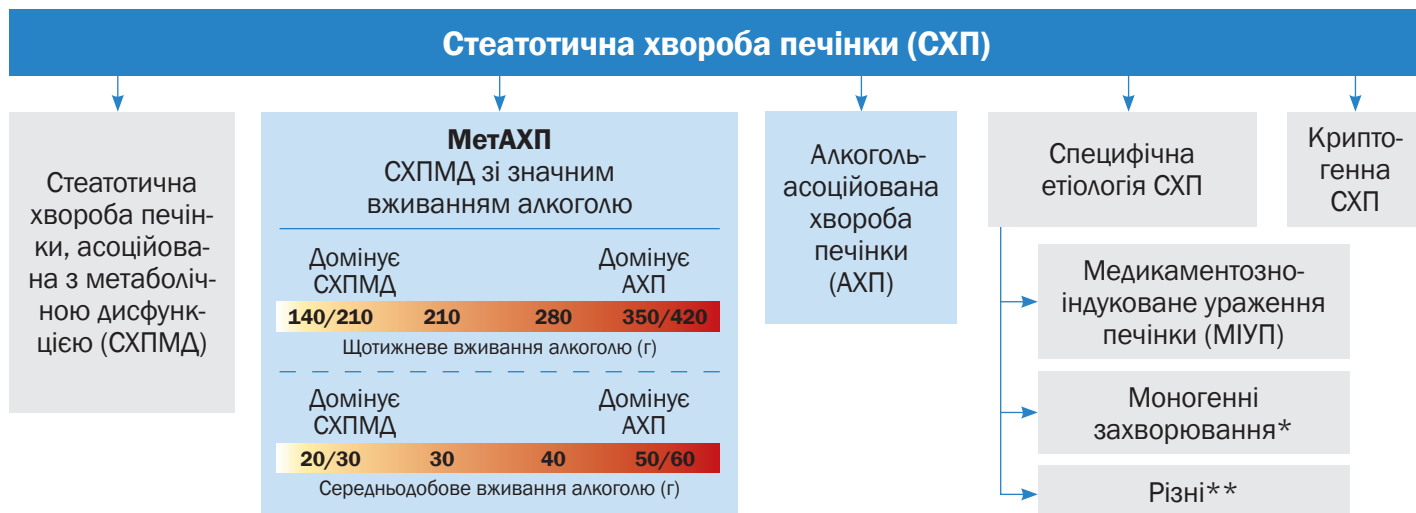
Нова класифікація

Нещодавно в практичну діяльність лікарів гастроентерологів всього світу «увірвались» значні зміни — провідні міжнародні гепатологічні організації визнали необхідним змінити номенклатуру та класифікацію жирової хвороби печінки, що суттєво вплинуло на розуміння етіології, патофізіології та підходів до лікування одразу декількох захворювань. Це питання широко обговорювали на сторінках медичних видань, телеканалів та симпозіумів, але переважно у розрізі неалкогольної жирової хвороби печінки, не приділяючи багато уваги іншій стороні медалі — алкогольному ураженню печінки.

Відповідно до нової класифікації, представленої під час всесвітньої конференції EASL 2023 та розробленої одночасно експертами трьох відомих міжнародних товариств з вивчення захворювань печінки — американського (American Association for the Study of

Liver Diseases, AASLD), європейського (European Association for the Study of the Liver, EASL) та латиноамериканського (Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado, ALEN), нині замість термінів «жирова хвороба печінки» та «неалкогольна жирова хвороба печінки» слід використовувати, відповідно, «стеатотична хвороба печінки» (СХП) та «стеатотична хвороба печінки, асоційована з метаболічною дисфункцією» (СХПМД) (рис. 1) [2]. Термін «алкогольна хвороба печінки» також зазнав змін та був трансформований в «алкоголь-асоційовану хворобу печінки», але аббревіатура цієї патології залишилась незмінною — АХП. Додатково введена нова нозологічна одиниця, яка займає проміжне місце між СХПМД та АХП: вона отримала особливу назву «СХПМД та значне вживання алкоголю», яку скорочують як MetАХП [1]. Причому під високим вживанням алкоголю розуміють щотижневе вживання жінками 140–350 г алкогольних напоїв, чоловіками — 210–420 г (середньодобове вживання 20–50 г для жінок, 30–60 г для чоловіків) (в перерахунку на чистий етанол) [2]. В діючій настанові AASLD чітко не регламентується порогова кількість алкогольних напоїв, необхідна для встановлення діагнозу АХП, цей зв'язок встановлюється на підставі даних спеціалізованих опитувальників AUDIT-C ≥ 4 , AUDIT > 8 [7]. В рекомендаціях EASL/AASLD/ALEN щодо зміни номенклатури СХП наводяться порогові показники вживання алкоголю для MetАХП (рис. 1), можна припустити, що при перевищенні наведених норм споживання (добова — 50/60 г, тижнева — 350/420 г в перерахунку на чистий етанол) слід діагностувати вже АХП [2].

Нова класифікація підкреслює, що одним з проявів АХП є стеатотичне ураження печінки, яке має подібні механізми розвитку та клінічні риси, схожі з СХПМД, MetАХП. Таким чином, виявлення



* — Дефіцит лізосомальної кислоти ліпази, хвороба Вільсона, гіпобеталіпопротеїнемії, спадкові помилки метаболізму.
 ** — Вірус гепатиту С, мальнутриція, целіакія

Рис. 1. Номенклатура СХП [2] (дозы алкоголю вказані в перерахунку на чистий етанол).

інструментальних ознак СХП потребує з'ясування анамнестичних даних щодо характеру, частоти та тривалості вживання алкогольних напоїв, адже стеатоз печінки може бути ознакою не такої розповсюдженої патології як СХПМД, але й іншого, не менш поширеного захворювання, як АХП та МетАХП.

Епідеміологія

Відповідно до настанов EASL, AASLD, ALEN з діагностики та лікування АХП, поширеність цієї патології продовжує швидко зростати в усьому світі [4, 7, 11]. В 2016 р. показник глобального щорічного споживання алкоголю особами у віці ≥ 15 років становив 6,4 л, нині 43% населення земної кулі споживає алкоголь [8]. В Європейському регіоні поширеність різноманітних захворювань, обумовлених вживанням алкоголю, серед чоловіків і жінок оцінюється в 14,8% та 3,5% відповідно; тоді як глобальна поширеність розладів, пов'язаних із вживанням алкоголю, становить 5,1% [8]. Останнім часом констатують зростання глобальної захворюваності на алкогольний гепатит (АГ), особливо серед молоді та жінок: переважно від цієї патології страждають особи, які знаходяться у найбільш продуктивному віці 15–44 років; надзвичайно прикрим є той факт, що регулярне вживання алкоголю в пізньому підлітковому віці підвищує ризик алкоголь-асоційованого цирозу печінки (ЦП) [8]. Невтішні дані наводяться в останньому перегляді статистичних даних щодо глобального тягаря захворювань печінки (2023): експерти визнають алкоголь провідною причиною ЦП в усьому світі, особливо в країнах з високим рівнем доходу, та прогнозують, що в наступні десятиліття слід очікувати на різке зростання АХП-асоційованої смертності через підвищення споживання алкоголю, старіння населення, поширення метаболічних факторів ризику [8]. Нині 60% випадків ЦП в країнах Європи, Північної та Південної Америки обумовлені зловживанням алкоголю. Прискіпливі статистичні розрахунки дозволили стверджувати, що споживання алкоголю підвищує ризик смерті від патології печінки в 260 разів, смертність від серцево-судинної патології — в 3,2 раза, смертність від пухлинної патології — в 5,1 раза [1].

Ми маємо змогу проаналізувати сучасні дані щодо споживання алкоголю та рівня смертності, обумовленої АХП, в Україні. В 2018 р. рівень споживання чистого алкоголю в перерахунку на етанол в нашій країні на душу населення становив 7,5–10,0 л, що було нижче, ніж в багатьох країнах Європи (рис. 2), але вірогідно вище показника глобального споживання алкоголю в 2016 р., який становив 6,4 л [8]. Тоді як рівень смертності від АХП в Україні оцінюється як один з найвищих у світі — він вірогідно перевищує такий в країнах Європи, США, Канаді,

Споживання чистого алкоголю в світі на душу населення (2018) в перерахунку на літри чистого алкоголю

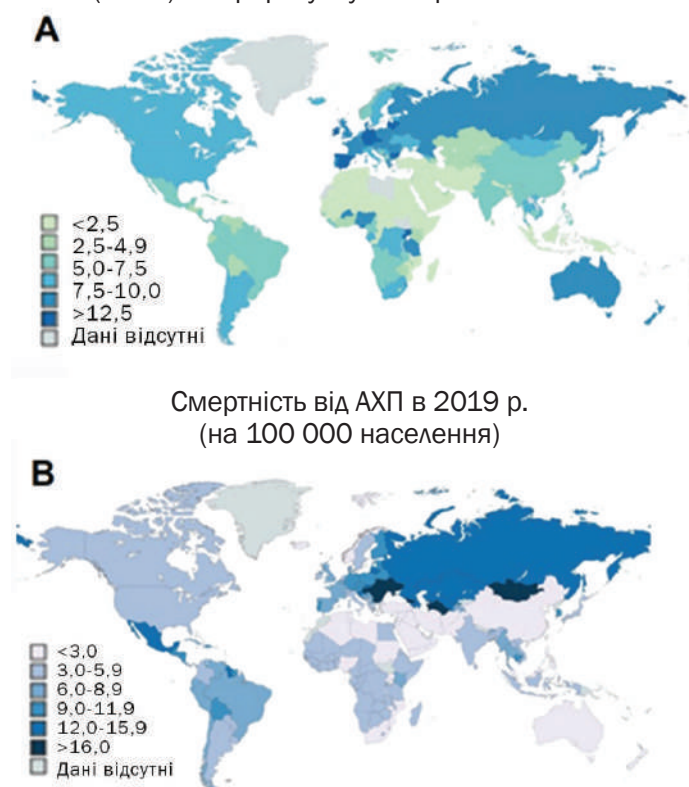


Рис. 2. Глобальне споживання чистого етанолу на душу населення (2018) та смертність, обумовлена АХП (2019) [8].

Бразилії, Австралії, країнах Індонезії та Африки: в 2019 р. смертність в Україні від АХП становила >16,0 осіб на 100 000 населення [8]. Враховуючи зростання споживання алкоголю під час пандемії COVID-19 в усьому світі, а також емоційний, економічний та соціальний тягар військового та громадського життя під час війни, можна очікувати на подальший стрімкий ріст як споживання алкоголю, так і АХП-обумовленої смертності. Такі невтішні цифри вже вказують на велику проблему, що вже стала загрозою для здоров'я нашої нації та забирає життя великої кількості населення.

Алкоголь та фактори ризику АХП

Медичне суспільство завжди намагалось зрозуміти, чому лише у $\approx 35\%$ осіб, які зловживають алкоголем, розвивається прогресуюча АХП. Тривалі дослідження дозволили встановити ряд факторів, які сприяють виникненню патології та обумовлюють її швидке прогресування. Нині перелік цих факторів гарно відомий: жіноча стать, ожиріння, характер та кількість вживання алкоголю, дієтичні звички, генетична схильність, куріння посилюють дію алкоголю [12]. Схильність жінок до розвитку АХП зазвичай пояснюють статевими особливостями синтезу шлункової алкогольдегідрогенази через вироблення невеликої кількості цього ферменту, більшу частку жиру в організмі та специфічний вплив жіночих статевих гормонів естрогенів. Наявна супутня патологія печінки (хронічний вірусний гепатит В, С) прискорює розвиток фіброзу та усугубляє перебіг захворювання, сприяючи швидкому розвитку гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [12].

Відносно нещодавно перелік факторів ризику АХП поповнений мальнутрицією через підвищення рівня смертності у хворих з недостатністю харчування та швидке прогресування АХП в осіб із гіповітамінозом А, Е, нестачею цинку (рис. 3). Значно поширився перелік факторів генетично-обумовленої схильності до виникнення АГ та прогресування АХП: доведений зв'язок між рівнем експресії генів клаудинів, остеопонтину, селенопротеїну, генів

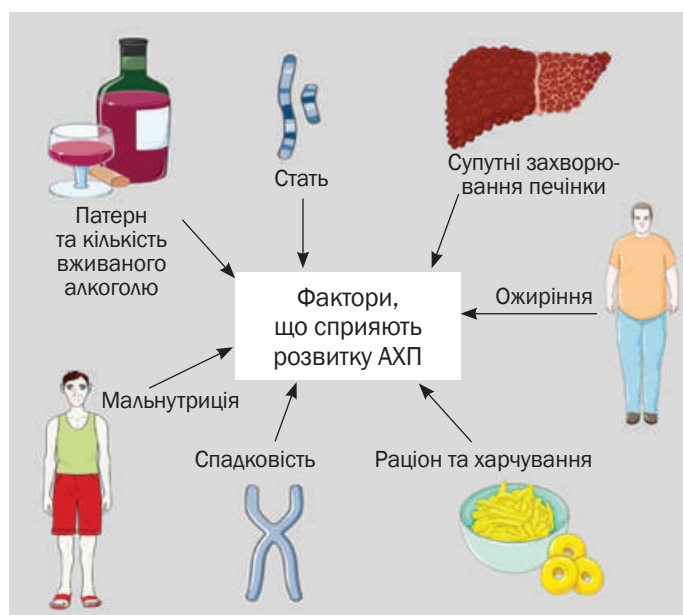


Рис. 3. Фактори, що сприяють розвитку АХП [6].

проліферації жовчних проток, а також підвищення регуляції білків позаклітинного матриксу, медіаторів фіброгенезу, запальних цитокінів, регуляторів апоптозу та носійство ріст-асоційованого онкогену α , гену *PNPLA3* [6].

АХП — це не тільки алкогольний гепатит, це також...

Природний шлях прогресування АХП добре відомий не тільки лікарям, але і самим пацієнтам. Всі добре розуміють, що зворотний розвиток захворювання можливий тільки за умов повної відмови від споживання алкоголю та тільки на стадіях стеатозу печінки та АГ (рис. 4).

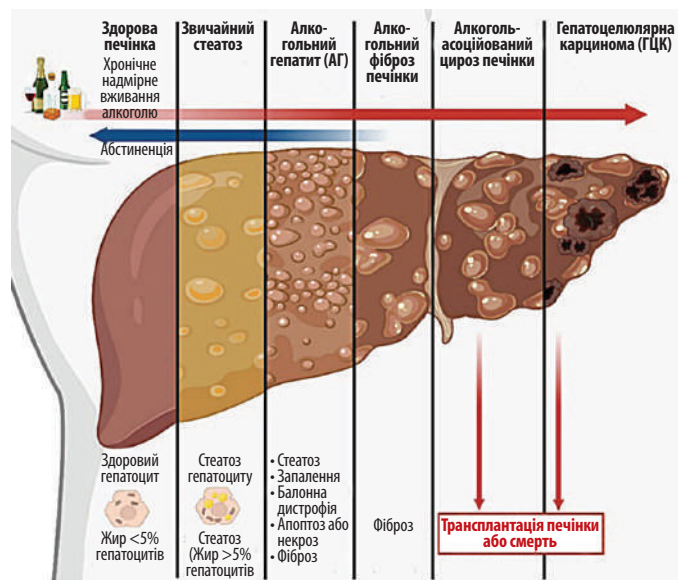
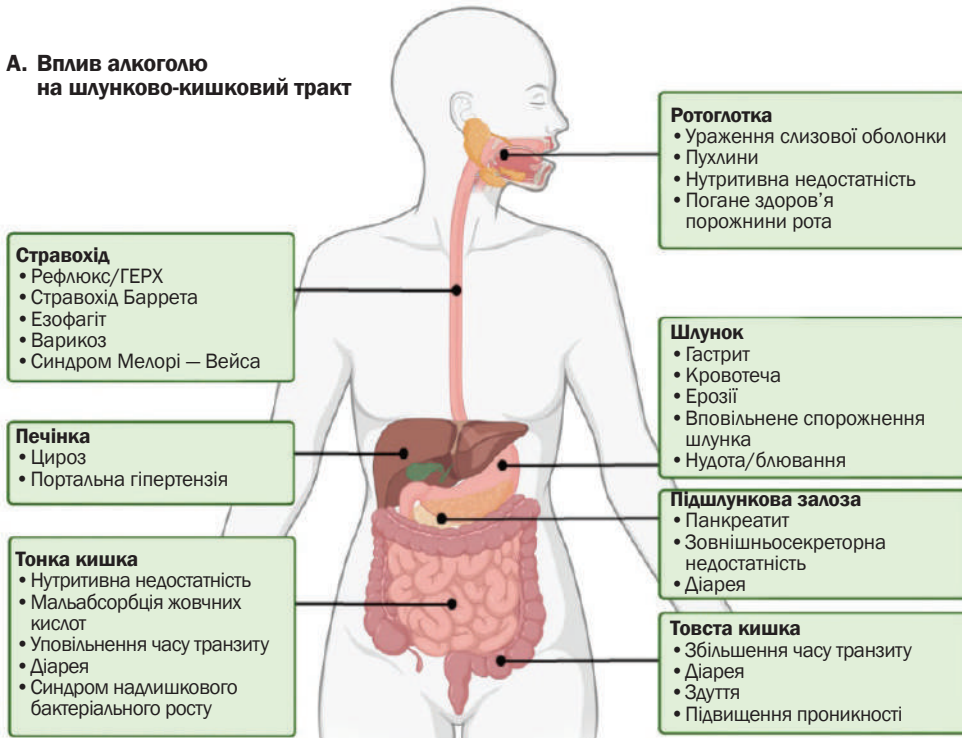


Рис. 4. Природний перебіг АХП [30].

Виникнення фіброзних септ з наступним розвитком ЦП є своєрідною точкою неповернення, коли зворотна трансформація стає маловірогідною [30]. Наступний етап прогресування АХП — розвиток ГЦК — пацієнти часто забувають, вважаючи ЦП самим поганим ускладненням. Інколи вони також забувають, що зловживання алкоголем призводить не тільки до ураження печінки, воно позначається на стані майже усіх органів шлунково-кишкового тракту та впливає на серцево-судинну систему та головний мозок (рис. 5). Енцефалопатія, деменція, периферична нейропатія, репродуктивна дисфункція, імпотенція, саркопенія, остеопенія та остеопороз, алкогольна міопатія, мегалобластна або залізодефіцитна анемія, тромбоцитопенія — зовсім неповний перелік системної негативної дії алкоголю [20].

Найбільш неочікуваною поганою новиною для прихильників алкогольних напоїв стає звістка щодо високої канцерогенної активності спиртного. Інформацію, що алкоголь призводить до виникнення раку печінки, хворі здебільшого сприймають відносно спокійно, але високий ризик інших онкологічних захворювань, які іноді маніфестують значно раніше, ніж ГЦК, виявляється неочікуваним та іноді змушує замислитись над найближчим майбутнім. Найчастіше АХП супроводжують пухлини верхніх відділів травного тракту та дихальних шляхів (порожнини рота, глотки, стравоходу), шлунку та товстої кишки, ПЗ та молочних залоз [1, 5].

A. Вплив алкоголю на шлунково-кишковий тракт



B. Вплив алкоголю на серцево-судинну систему



Рис. 5. Позапечінкові маніфестації АХП [1].

Як свідчать результати опитування, проведеного найбільшою в світі незалежною організацією з дослідження раку Cancer Research UK, 80% респондентів знають, що алкоголь сприяє розвитку раку печінки, але тільки 39% та 18% опитаних,

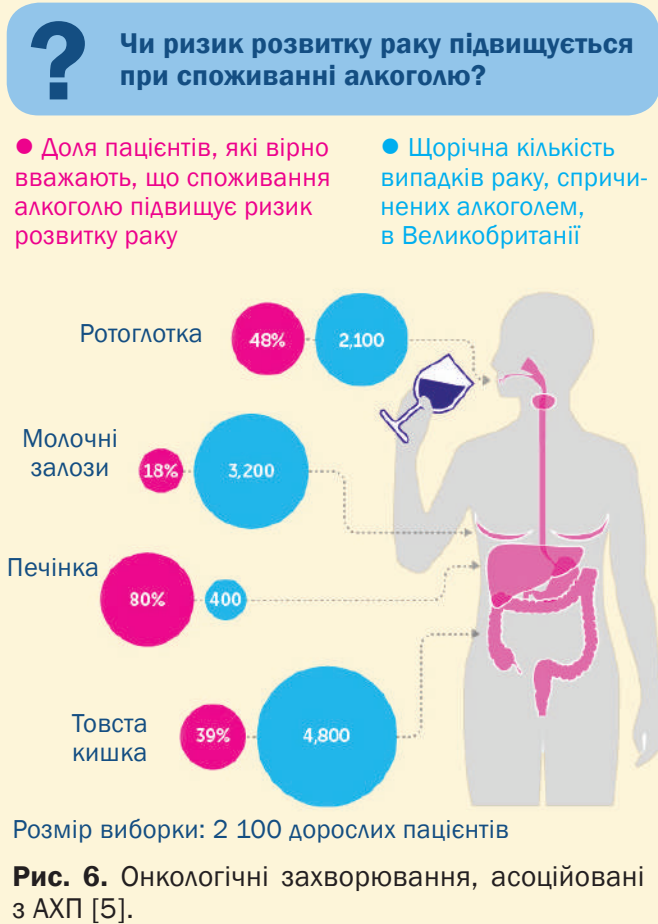
відповідно, усвідомлюють, що споживання спиртного створює умови для виникнення раку товстої кишки та молочних залоз (рис. 6).

Патогенез: коротко про фундаментальні та нові знання

Фундаментальні знання щодо патогенезу АХП залишилися незмінними: ядро цієї патології пов'язане з руйнівною дією етанолу, який після споживання піддається першим метаболічним змінам в кишечнику та надходить в гепатоцити через систему воротної вени. В гепатоцитах, залежно від кількості та тривалості впливу етанолу, в присутності токсичного ацетальдегіду, який утворюється з етанолу за допомогою альдегіддегідрогенази, прогресивно знижується співвідношення нікотинамідаденіндинуклеотид+/нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (НАД+/НАДФ), пошкоджуються мітохондрії та ДНК [12]. Ацетальдегід ковалентно зв'язується з мікротрубочками, що призводить до блокування виведення білків та набряку гепатоцитів; він також зумовлює глибокі зміни, які відбуваються на рівні ДНК у вигляді точкових мутацій, зшивання, одно- та дволанцюгових розривів [12]. Спочатку гепатотоксична дія ацетальдегіду проковує порушення ліпідного обміну через зміну поглинання та виведення ліпідів, активацію синтезу ліпідів *de novo*, окиснення жирних кислот, утворення жирових крапель (рис. 7) [12, 26]. Алкоголь посилює ліполіз адипоцитів, здебільшого через інсулінорезистентність (ІР), підвищуючи рівень циркулюючих незамінних жирних кислот та змінюючи активність ферментів, які регулюють активність ліпідного обміну: зростає експресія білку, який зв'язує регуляторні елементи стеролу 1с (sterol regulatory element binding protein 1c, SREBP1c), та білку, який зв'язує елемент вуглеводної реакції (carbohydrate response element binding protein, ChREBP), знижується експресія рецепторів, що активують проліферацію пероксисом α (PPAR α) [12, 26]. На цьому тлі формується

Алкоголь та обізнаність щодо раку

Пацієнтів просили відповісти на запитання:



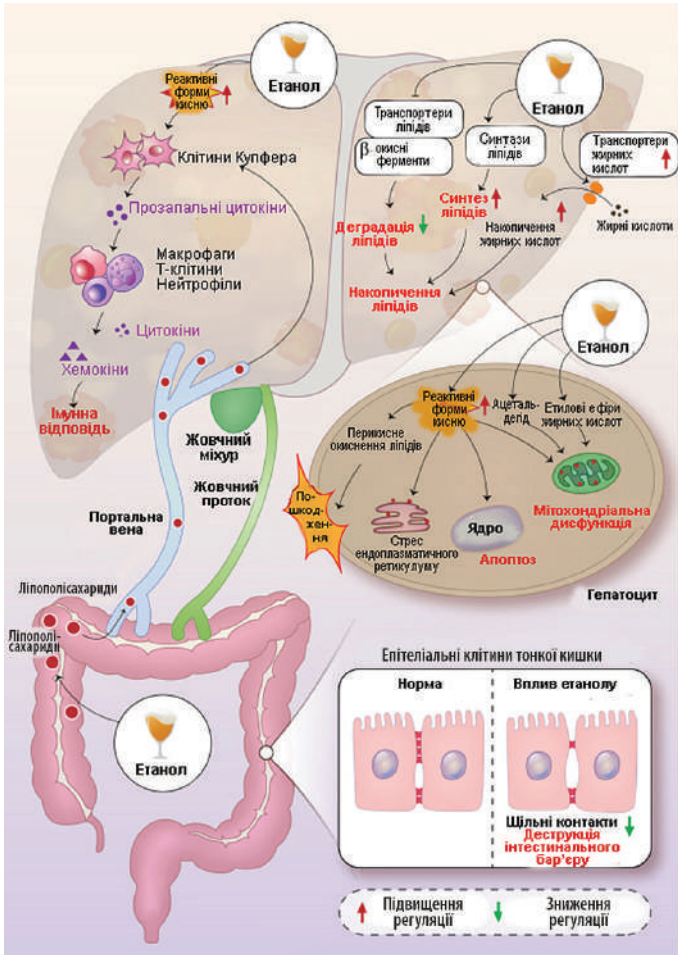


Рис. 7. Ключові патофізіологічні зміни при АХП [31].

алкоголь-індукований стеатоз печінки, інструментальні ознаки якого дуже схожі з СХПД, МетАХП.

На наступній стадії АГ крім порушення ліпідного обміну відбувається активація вродженого імунітету з інфільтрацією паренхіми печінки нейтрофілами,

макрофагами та наступним синтезом великої кількості прозапальних цитокінів та хемокинів (рис. 7). Отанні активують клітини Купфера, зірчасті клітини, що також супроводжується новою хвилею вироблення цитокінів, хемокинів та активацією синтезу колагену [12]. Одночасно відбувається активація набутого імунітету з інфільтрацією печінки CD4⁺ і CD8⁺ Т-клітинами, утворенням активних форм кисню та білкових аддуктів, які стають антигенами для подальших імунних реакцій та призводять до накопичення Т- і В-клітин у печінці [12, 26, 31].

Трансформація гепатиту в алкогольний ЦП супроводжується посиленням вироблення колагену внаслідок вивільнення різноманітних медіаторів, подальшої індукції зірчастих клітин та пошкодження гепатоцитів фіброзною тканиною [12]. Синдром дірявого кишечника, який виникає на тлі зловживання алкоголем, сприяє зростанню кількості бактеріальних ліпосахаридів, що додатково посилює активацію зірчастих клітин, клітин Купфера. Прогресуючі фіброзні зміни призводять до накопичення рубцевої тканини та формування ЦП, який згодом перетворюється на ГЦК через накопичення пошкодження клітин і мутацій ДНК [12, 26, 31].

Алкоголь-індуковані метаболічні зміни: страждає не тільки печінка

Враховуючи системний вплив алкоголю, необхідно підкреслити, що на тлі споживання алкоголю патологічні зміни відбуваються не тільки в печінці (див. вище): різноманітні ураження фіксують у декількох системах, зазвичай в осях «печінка – ПЗ» та «печінка – кишечник», осях «печінка – головний мозок» та «печінка – жирова тканина». Вони призводять до порушення секреторної активності ПЗ, виникнення ІР та збільшення індексу маси тіла, появи ожиріння та зростання ризику розвитку цукрового діабету 2-го типу, артеріальної гіпертензії, синдрому дірявого кишечника, змін особистості та поведінки (рис. 8).

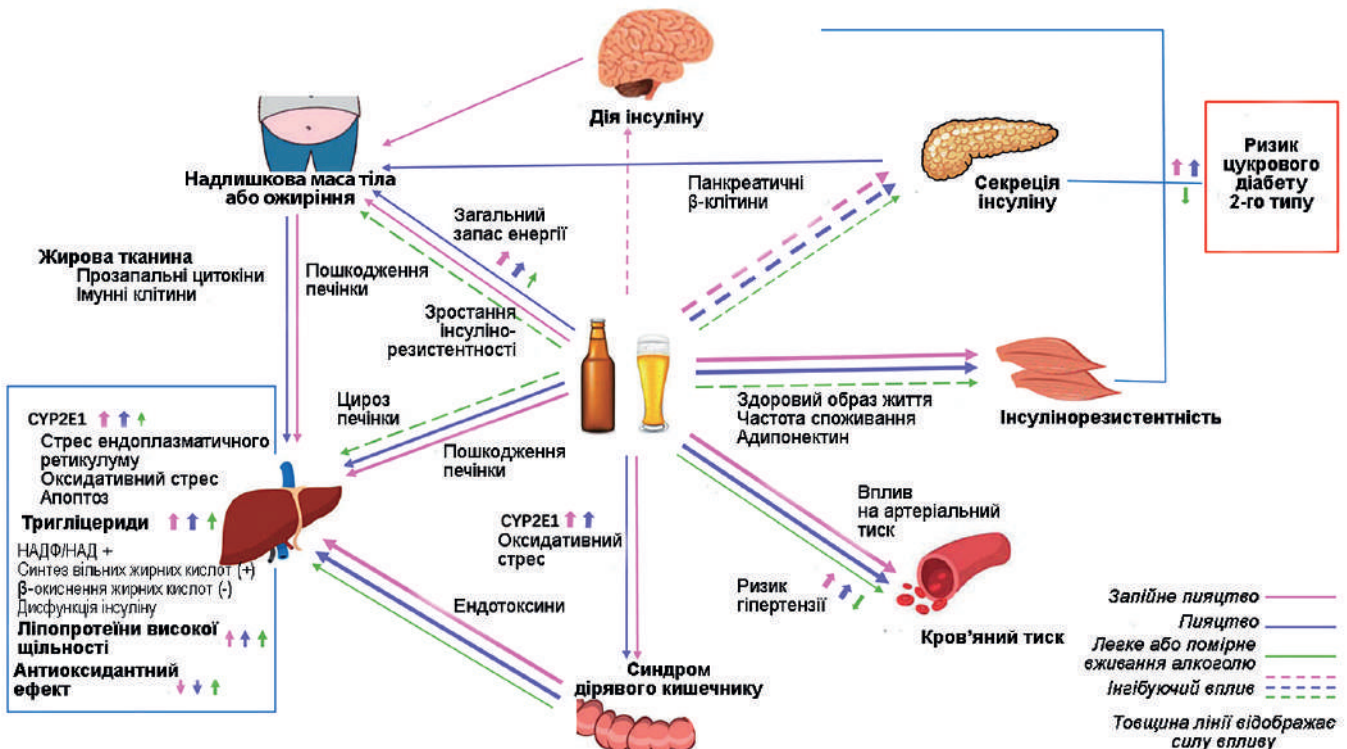


Рис. 8. Зв'язок між споживанням алкоголю та виникненням системних метаболічних дисфункцій [27].

Надмірне вживання алкоголю, запійне пияцтво асоціюються зі збільшенням маси тіла за рахунок зростання загального споживання енергії, порушення периферичних або центральних сигнальних шляхів інсуліну. Легке та помірне споживання алкоголю, вірогідно, дозволяє підтримувати нормальну масу тіла, головним чином завдяки мінімальному зростанню ІР, при підвищенні дози алкоголю зростає ІР та маса тіла. Алкоголь-асоційоване пошкодження печінки позначається на стану кишечника через розвиток синдрому дірявого кишечника, зміни кишкового мікріобіому, розвиток мальнутриції. Зростання рівня тригліцеридів, ліпопротеїнів високої щільності, порушення антиоксидантного захисту створює умови для підвищення артеріального тиску та розвитку артеріальної гіпертензії, кардіоміопатії.

Порушення гомеостазу жовчних кислот

Одним з різновидів метаболічної дисфункції при АХП є патологічні зміни обміну жовчних кислот (ЖК), зокрема їх ентерогепатичної циркуляції. Будучи основними метаболітами холестерину, ЖК синтезуються в печінці та надзвичайно важливі для багатьох фізіологічних процесів: перетравлення, всмоктування та транспортування жиророзчинних поживних речовин. Первинні ЖК переважно виробляються в гепатоцитах з холестерину за участю субодиниць цитохрому P450 (CYP). Описані два шляхи утворення ЖК:

- головний, або «класичний» каскад, який відбувається в печінці, на перших етапах якого окиснення первинних ЖК відбувається за участю CYP7A1 та в підсумку утворюються холева та хенодесоксихолева кислоти;
- альтернативний, або «кислотний» каскад, в якому окиснення ЖК відбувається в інших органах, наприклад нирках та/або головному мозку, та триває за допомогою іншого цитохрому — CYP27A1 з подальшим утворенням хенодесоксихолевої кислоти [3, 30].

Назва першого каскаду «класичний» підкреслює високу специфічність цього шляху для печінки та вказує на існування унікального механізму негативного зворотного зв'язку, який допомагає регулювати утворення ЖК [3]. Під впливом алкоголю патологічних змін зазнають обидва шляхи утворення ЖК та їхня ентерогепатична циркуляція: первинні токсичні ЖК повільніше зв'язуються з таурином і гліцином в печінці, довше перебувають в гепатоцитах, холангіоцитах у гідрофобному стані, пошкоджуючи оточуючі клітини, а після виведення з жовчю в просвіт тонкої кишки легше піддаються дегідроксилюванню і декон'югації з відщепленням гліцину і таурину та утворенням вторинних цитотоксичних ЖК — дезоксихолевої і літохолевої. Вбудовуючись у мембрану мітохондрій, літохолева кислота порушує роботу комплексів I і III електронного транспортного ланцюга, що сприяє продукції реактивних форм кисню, активації перекисного окиснення, ушкодженню різних органів та систем [3, 30]. Також змінюється активність спеціального рецептора, локалізованого в термінальному відділі клубової кишки та необхідного для забезпечення абсорбції 95% гідрофільних ЖК,

повернення їх у порталний кровотік: експресія апікального переносника ЖК (apical bile salt transporter, ABST) знижується, ентерогепатична циркуляція уповільнюється. Таким чином у системний кровотік потрапляє більша кількість ЖК, які активують різноманітні тканинні ядерні та мембранні рецептори, що, зі свого боку, призводить до активації генів-мішеней та реалізації системного токсичного впливу ЖК: виникає та прогресує не тільки запальний процес в печінці, жовчному міхурі, але також розвивається кишковий дисбіоз, кардіометаболічна патологія, печінкова енцефалопатія, утворюються пухлини різноманітної локалізації (рис. 9).

Гомеостаз ЖК крізь призму FXR

Гомеостаз ЖК, тобто регуляцію їх синтезу, поглинання та екскреції, контролюють декілька спеціальних ядерних і поверхневих рецепторів та транспортів, які через сигнальні каскади реалізують їх різноманітні клінічні ефекти. Перелік найбільш важливих ядерних рецепторів ЖК очолює FXR, генетична структура якого кодується двома частинами: FXR α і FXR β , причому останній є нефункціональним аналогом структурного гена, тому він нездатний кодувати білок і його роль поки остаточно не з'ясована [9, 30]. Ген FXR α , зі свого боку, має чотири ізоформи: FXR α 1 і FXR α 2 експресуються в клубовій кишці та надниркових залозах, а FXR α 3 і FXR α 4 — в клубовій кишці та нирках [9, 30]; найвищий рівень експресії FXR зафіксований в гепатоцитах та тонкій кишці, але також підтверджена його експресія в інших позапечінкових органах — серці, білій жировій тканині, легенях, судинах, головному мозку, молочних залозах [3, 33]. Зараз добре вивчена функція FXR в межах вісі «кишечник — печінка», зокрема його роль у синтезі та транспорті ЖК, а також окисненні жирів та їх синтезі *de novo*, в яких велике значення відводиться таким білкам, як короткий гетеродимерний партнер (short heterodimeric partner, SHP), та фактору росту фібробластів (fibroblast growth factor, FGF) (рис. 10).

FXR впливає на обмін ЖК на двох рівнях: стримуючи утворення ЖК в печінці та уповільнюючи активність ентерогепатичної циркуляції. Синтез первинних ЖК контролюється через печінковий шлях

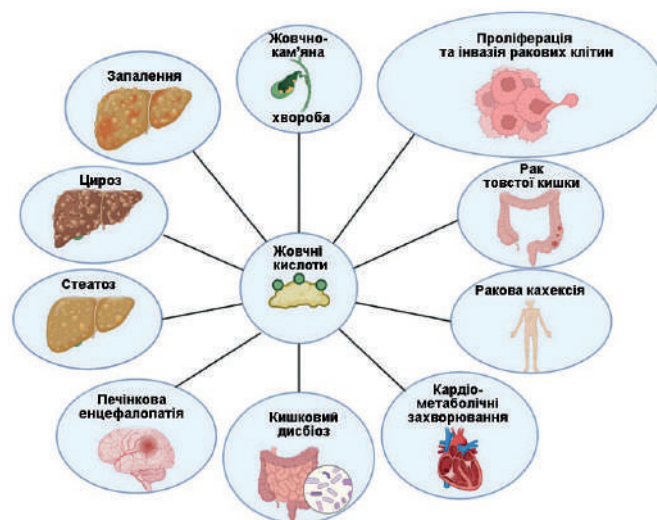


Рис. 9. Роль ЖК у розвитку різноманітної патології [30].

FXR-SHP та кишковий шлях FXR-FGF15/19, обидва з яких пригнічують експресію CYP7A1 та CYP8B1 у класичному каскаді ЖК [9, 30, 33]. FXR контролює enteroгепатичну циркуляцію ЖК через вплив на активність білків-переносників ЖК в кишечнику: ASBT, транспортер органічних розчинних речовин α і β (organic solute transporter α and β , OST- α/β), Na^+ -таурохолат спільно транспортуючий поліпептид (Na^+ -taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP) та експортуючу помпу ЖК (bile salt export pump, BSEP) [33]. Як зазначали вище, головною функцією ASBT є реабсорбція ЖК в термінальному відділі клубової кишки, OST- α/β сприяє резорбції ЖК у верхніх відділах кишечника та захищає кишечник від пошкоджень, спричинених накопиченням ЖК, NTCP сприяє реабсорбції ЖК в портальній системі, полегшуючи захват ЖК гепатоцитами. BSEP являє собою білок, який обмежує швидкість експортування ЖК з гепатоциту в жовчні каналці [9, 30, 33].

FXR регулює ліпідний обмін завдяки впливу на ChREBP, SREBP1c, печінковий рецептор X (liver X receptor, LXR). Печінкові ізоформи FXR, з одного боку, можуть зменшити синтез ліпідів *de novo* через активацію шляху FXR-SHP-SREBP1c, з іншого боку, обумовити пригнічення експресії LXR та зниження експресії ліпогенних генів [9, 30, 33]. На противагу цьому, кишковий пул FXR здатний знижувати печінковий ліпогенез, індукуючи вироблення FGF-15/19 та знижуючи таким чином експресію SREBP1c, пригнічуючи всмоктування ліпідів у кишечнику [33].

Фактично FXR являє собою сигнальний шлях, який з'єднує печінку та тонку кишку та грає важливу роль у координації гомеостазу ЖК, enteroгепатичної циркуляції, обміні ліпідів, адже FXR не тільки регулює експресію генів, які відповідають за синтез ЖК та ліпідів *de novo*, він також контролює циркуляцію ЖК, впливаючи на специфічні білки-транспортери. Під впливом алкоголю відбувається пригнічення активності FXR, що супроводжується виникненням холестазу, уповільненням регенерації гепатоцитів. Зниження експресії FXR зафіксовано також при різноманітній гепатологічній патології: СХП, фіброзі та ЦП, АХП, ГЦК, медикаментозно-індукованому ураженні печінки [13].

Позапечінкові ефекти FXR: у фокусі ПЗ

FXR експресується не тільки в печінці, але й в багатьох інших органах та системах, завдяки чому опосередковуються системні або позапечінкові

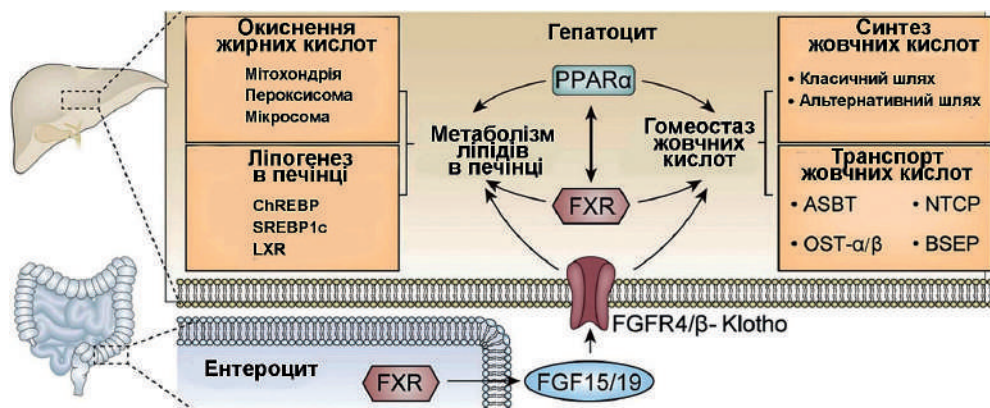


Рис. 10. Вплив FXR на метаболізм жирів та ЖК [33].

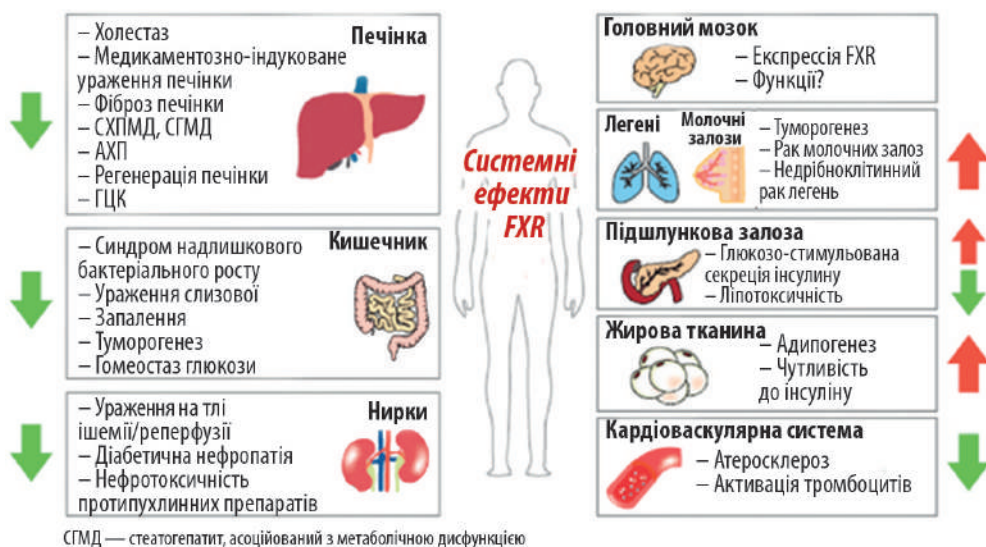


Рис. 11. Печінкові та системні ефекти активації FXR [13].

ефекти цього рецептору (рис. 10). Крім печінки, FXR експресується в тканинах тонкої кишки, нирок, серцево-судинної системи та головного мозку, жировій тканині, ПЗ, завдяки чому FXR вважають «ключовим метаболічним регулятором системного гомеостазу енергії» [13].

В фізіологічних умовах активація FXR в ПЗ супроводжується інгібуванням глюкозо-стимульованої секреції інсуліну та зниженням ліпотоксичності. Зазначені властивості грають важливу роль в патогенезі та прогресуванні АХП: на тлі вживання алкоголю знижується активність FXR, зменшується його гальмуючий вплив на секрецію інсуліну, що призводить до розвитку IP та цукрового діабету (рис. 12).

Висловлюється припущення, що порушення FXR-опосередкованого обміну ЖК може призвести до розвитку гострого панкреатиту [29]. В експериментальній роботі продемонстровано, що FXR регулює експресію аденілатциклази (ADCY8) в β -клітинах ПЗ, тобто зниження активності FXR може призвести до падіння рівня ADCY8, зменшення вмісту АТФ та порушення регуляції основної функції β -клітин – секреції інсуліну у відповідь на стимуляцію глюкозою [16]. В іншій експериментальній роботі доведено, що активація FXR захищає острівці ПЗ людини від ліпотоксичності та гіпертрофії [28], покращує глюкозо-стимульований синтез інсуліну [24].

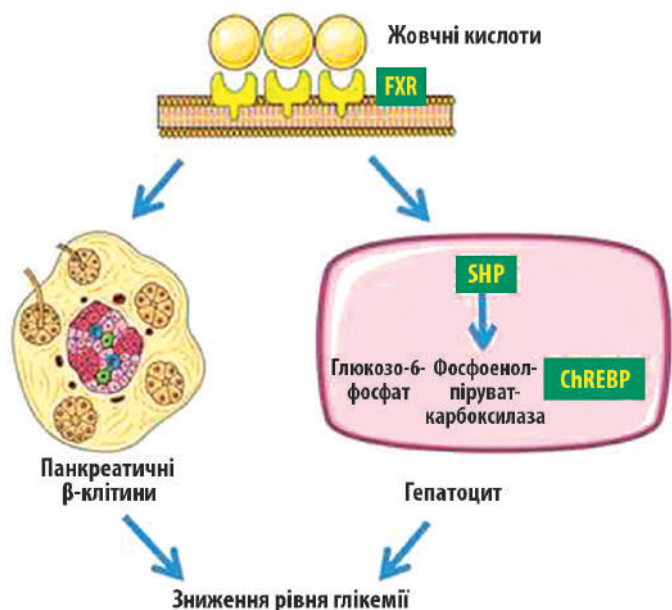


Рис. 12. Роль FXR у регуляції рівня глюкози завдяки впливу на клітини печінки та ПЗ [14].

ЖК активують FXR в β-клітинах ПЗ, що сприяє вивільненню інсуліну та пригнічує вивільнення глюкагону та вироблення глюкози в печінці. Безпосередня взаємодія FXR з ChREBP допомагає підтримувати баланс глюкози за рахунок зниження гліколізу та стимуляції накопичення глікогену після їди [14].

Клінічна діагностика

Перебіг АХП може мати прихований характер: на етапі стеатозу та МетАХП хворі зазвичай або не звертають увагу на деякі зміни свого самопочуття, або нехтують ним. Найбільш тяжкою маніфестацією АХП, якою неможливо знехтувати, є АГ. Тяжкий перебіг АГ асоціюється з високою короткостроковою смертністю до 50% протягом 3 місяців від появи маніфестних клінічних проявів [15].

Клінічний діагноз АГ зазвичай ґрунтується на даних анамнезу, фізикального обстеження та лабораторних аналізів. АГ, особливо гострий, зазвичай проявляється жовтяницею, болем у правій верхній частині живота, нездужанням або втомою, іноді й лихоманкою. Інші симптоми включають асцит, набряки, тахікардію, втрату апетиту та маси тіла, нудоту та сплутаність свідомості. При опитуванні пацієнти зазвичай підтверджують хронічне зловживання алкоголем, але іноді для підтвердження цього факту може знадобитись використання опитувальників AUDIT-C ≥ 4 , AUDIT >8 [7]. Зазвичай перед маніфестацією АГ та появою жовтяниці відбувається вживання алкоголю тривалістю <8 тижнів. Під час лабораторного обстеження констатують підвищення рівнів аспартат-амінотрансферази (АсАТ),

аланінамінотрансферази (АлАТ), співвідношення АсАТ/АлАТ ($>1,5$ норми), гіпербілірубінемію, коагулопатію з подовженим протромбіновим часом, тромбоцитопенію, гіпоальбумінемію та підвищення маркерів запалення з лейкоцитозом, нейтрофілією та зростанням рівня С-реактивного білка (рис. 13) [4, 6, 7].

До цих змін зазвичай приєднуються ознаки супутнього ураження ПЗ, зокрема при гострому АГ, у вигляді гострого панкреатиту (зростання у сироватці крові рівнів загальної та панкреатичної α -амілази, ліпази, панкреатичної еластази 1, фосфоліпази А2, в сечі — трипсиногену II), виразність цих змін може маскуватись проявами АХП або мати однакову інтенсивність.

В деяких випадках гострий АГ дуже нагадує бактеріальні інфекції внаслідок наявності лихоманки, тахікардії, ознак нейтрофільного запалення; тому слід завжди включати гострі інфекційні захворювання в диференціальний діагноз та проводити мікробіологічне дослідження. При підозрі на АГ обов'язково проводять ультразвукове дослідження печінки та ПЗ, щоб виключити іншу нозологічну форму, зокрема непрохідність жовчовивідних шляхів, злоякісні новоутворення печінки, ПЗ або інфекційні ускладнення. Біопсія печінки при АГ вважається корисною для підтвердження діагнозу та має прогностичне значення [4, 7, 11].

Сучасні підходи до лікування АХП

Підходи до терапії АХП регламентують декілька міжнародних настанов: EASL (2018) [11], AASLD (2019) [7], ALEN (2019) [4]. Усі вони мають однакове ставлення щодо базових підходів до лікування АГ — відмова від вживання алкоголю та лікування алкогольної залежності, призначення кортикостероїдів (стартова добова доза — 40 мг преднізолону) як терапії першої лінії тяжкого АГ, внутрішньовенне введення N-ацетилцистеїну протягом 7–10 діб, недоцільність застосування пентоксифіліну через відсутність доказів його ефективності, можливість виконання трансплантації печінки при резистентному перебігу АГ та обов'язковий скринінг ГЦК через значну онкогенність АХП [4, 7, 11]. Основні підходи до діагностики та лікування представлені на рис. 14.

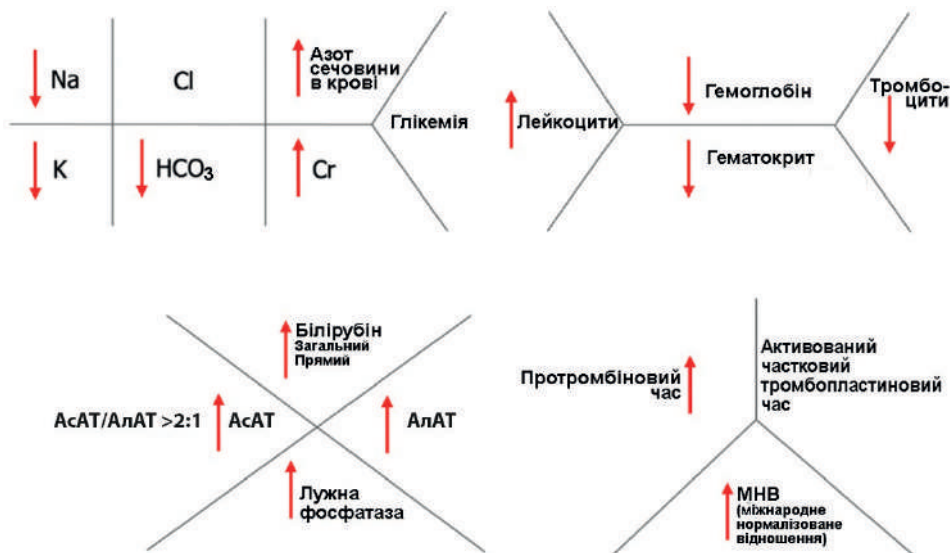


Рис. 13. Типові лабораторні зміни при АГ [6].

Зловживання алкоголем + гостра печінкова дисфункція

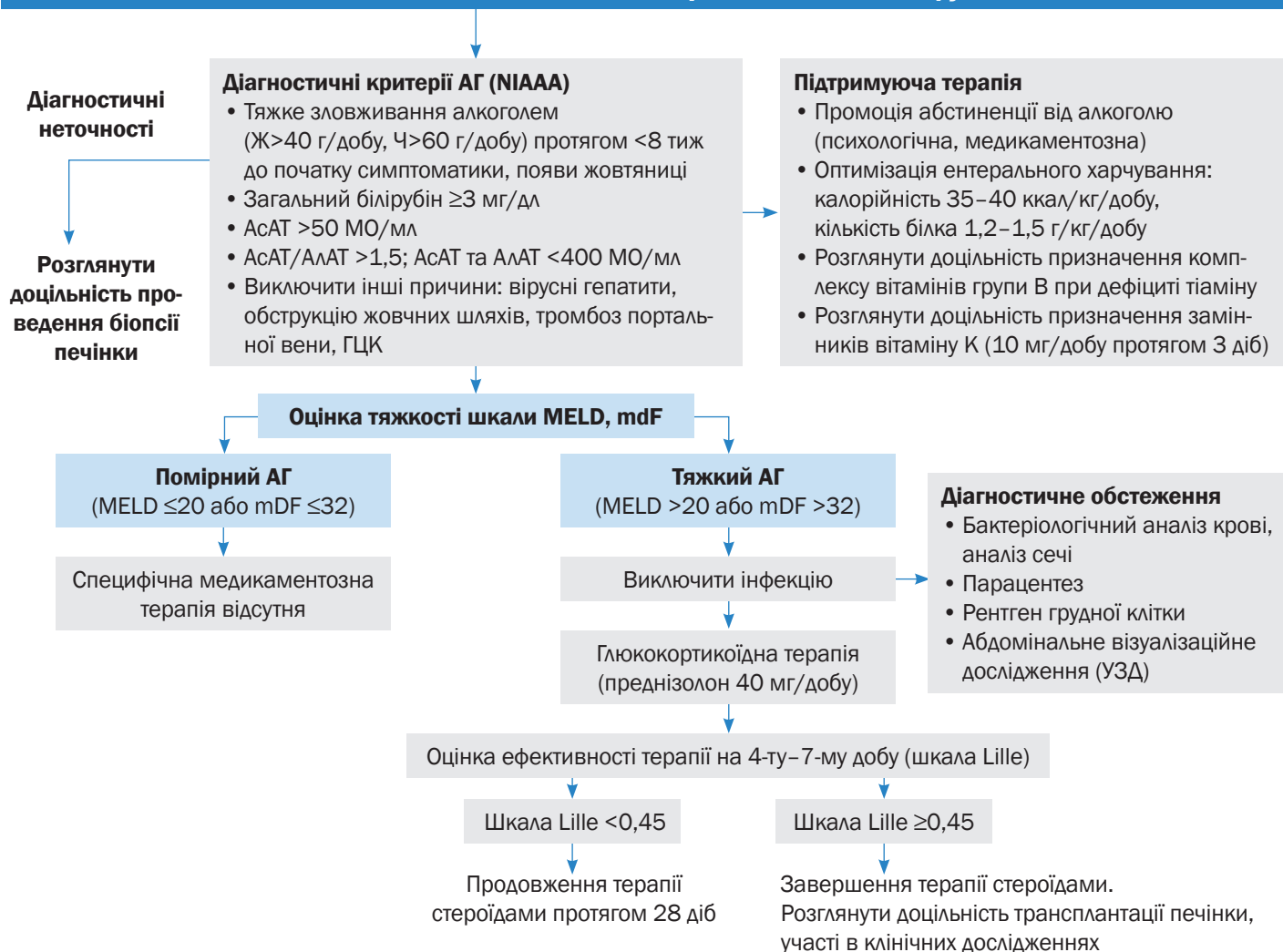


Рис. 14. Алгоритм діагностики та лікування АГ [15].

Примітки. mDF — шкала дискримінантної функції Maddrey, MELD — шкала моделі термінальної стадії захворювання печінки. У клінічній практиці зазвичай значення шкал mDF ≥ 32 або MELD ≥ 20 використовуються для початку лікування стероїдами, а оцінка за шкалою Lille застосовується як контрольний показник для припинення такого лікування.

S-аденозилметіонін (SAM): місце у лікуванні АХП та алкогольного панкреатиту (АП)

Окрім стандартних поглядів на лікування АГ та АХП останнім часом досліджуються нові та перспективні підходи до терапії з застосуванням протизапальних засобів (канакінумаб), модифікації вісі «кишечник — печінка» (за допомогою трансплантації фекальної мікрофлори та бактеріофагів), призначення препаратів, активуючих регенерацію печінки (агоністи IL-22 або гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору) [15]. Особливе значення надається агоністам FXR завдяки їх здатності не тільки покращувати окиснення жирних кислот, стримувати ліпогенез в печінці, поліпшувати синтез та транспортування ЖК, зменшувати глікемію, а також чинити системний вплив: зменшувати ІР та ліпотоксичність в ПЗ, попереджувати енцефалопатію, поліпшувати функціонування кишкового мікробіому.

Нещодавно перелік агоністів FXR поповнився новою речовиною: представлені експериментально обґрунтовані дані щодо наявності у SAM здатності стимулювати FXR. Ця властивість дуже важлива

у розрізі АХП, адже відомо, що алкоголь впливає на кілька етапів метаболізму метіоніну, знижуючи вміст SAM та сприяючи утворенню великої кількості S-аденозилгомоцистеїну, що призводить до пошкодження мітохондрій і стресу ендоплазматичного ретикулуму, прогресування алкоголь-індукованих патологічних процесів [10].

Цікаві результати представили автори експериментальної роботи, в якій шурам лінії Sprague Dawley з альфанафтилізотіоціанат-індукованим внутрішньо-печінковим холестаазом (ВПХ) вводили SAM (60 мг/кг) та досліджували рівень експресії FXR, BSEP, NTCP та білка, асоційованого з численною лікарською резистентністю 2 (multidrug resistance-associated protein 2, Mrp2) [19]. Тварин розділили на декілька груп, в яких застосовували різноманітні способи контролю ефективності SAM: таким чином створили групи «оливкова олія + розчинний SAM», «ВПХ + SAM», «ВПХ + контрольний агоніст FXR», «ВПХ + фізіологічний розчин». Застосування SAM сприяло нівелюванню клініко-лабораторних ознак цитолізу, ВПХ та пом'якшенню дисліпідемії, а також

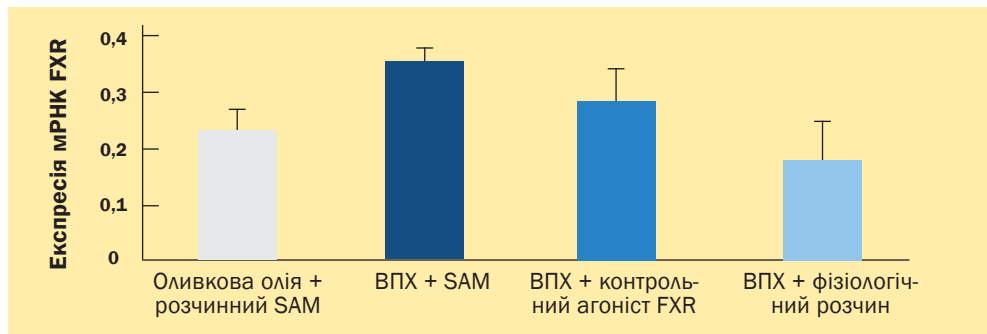


Рис. 15. Вплив SAM на експресію FXR у лабораторних тварин з експериментальним ВПХ [19].

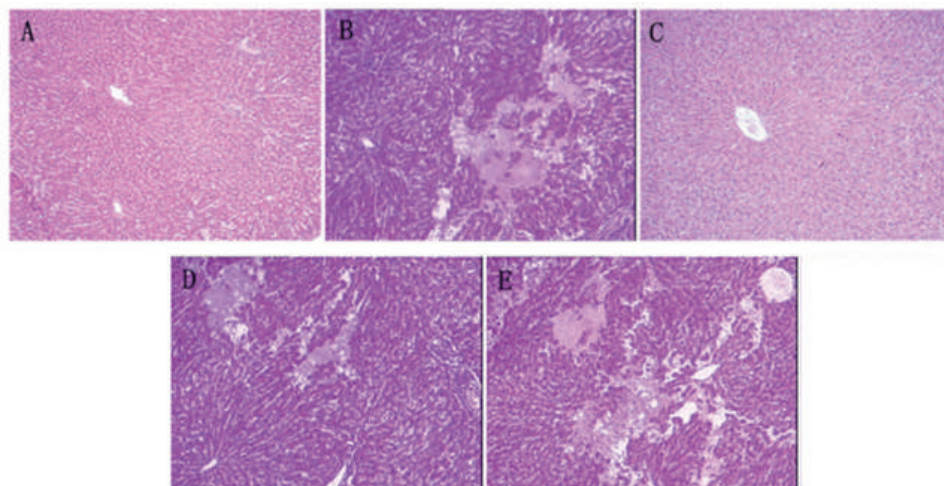


Рис. 16. Гістологічна характеристика печінки лабораторних тварин з експериментальним ВПХ на тлі застосування SAM [19].

Примітки. А: Група «оливкова олія + розчинний SAM»: структура печінкової тканини нормальна, наявні печінкові часточки, печінкові тяжі розташовані радіально; В: група «ВПХ + фізіологічний розчин»: структура печінкових часточок порушена, візуалізується некроз клітин; С: «ВПХ + SAM»: структура печінкових часточок збережена, печінкові тяжі впорядковані, в печінкових клітинах помітні зміни форми вакуолей; D: «ВПХ + контрольний агоніст FXR»: деякі структури печінкових часточок порушені, візуалізується некроз дрібних печінкових клітин; Е: група «ВПХ + диметилсульфоксид»: структура печінкових часточок порушена, некроз гепатоцитів.

забезпечувало вірогідне зростання експресії FXR, BSEP, NTCP, Mrp2 (рис. 15).

Зазначені зміни супроводжувались покращенням гістологічного стану печінки (рис. 16).

Автори дослідження висловили припущення, що саме завдяки таким властивостям SAM здатний нівелювати ознаки ВПХ та може призначатись хворим на гепатит [19].

В іншій експериментальній роботі досліджувався вплив SAM на острівці ПЗ: вчені провокували розвиток тяжкого гострого некротичного панкреатиту двома шляхами: введенням молодим самкам щурів токсичної речовини церулеїн або утриманням тварин на дієті з дефіцитом холіну, але збагаченій етіоніном [18]. Враховуючи факт, що синтез SAM в печінці каталізується специфічними печінковими ферментами (метіонаденозилтрансферазами (MAT)), які кодуються печінково-специфічними (MAT1A) та непечінково-специфічними (MAT2A) генами, вчені дослідили наявність та рівень експресії зазначених генів в ПЗ [18]. Спочатку автори встановили, що обидві

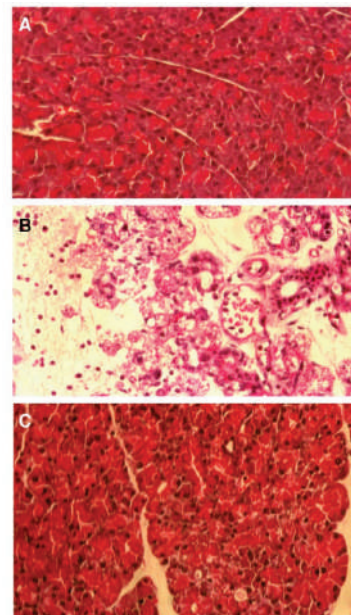


Рис. 17. Додавання SAM сприяє покращенню гістологічної картини ПЗ при гострому панкреатиті [18].

Примітки. А — зразок тканини ПЗ, отриманий у щурів контрольної групи, які перебували на звичайній дієті. В — зразок тканини ПЗ, отриманий у тварин, які протягом 72 годин отримували дієту, збагачену етіоніном. С — зразок тканини ПЗ, взятий у щурів, які протягом 72-годинного перебування на дієті, збагаченій етіоніном, щоденно отримували SAM з розрахунку 15 мг/кг один раз на добу. А, В, С — забарвлення гематоксином та еозином.

форми MAT експресуються не тільки в печінці, але й в здоровій ПЗ, панкреатичних ацинусах експериментальних тварин. Перебування на дієті, збагаченій етіоніном з супутнім дефіцитом холіну, протягом всього 48 годин призвело до зниження рівня SAM на 50%, повного зникнення білка, кодованого MAT1A, та зростання вмісту MAT2A-кодованого білка, а також сприяло розвитку обширних некрозів, набряку, гострої запальної інфільтрації ПЗ, тоді як застосування SAM перед введенням токсичної речовини церулеїну сприяло захисту панкреатичної тканини (рис. 17).

Крім цього, застосування SAM незалежно від типу експериментального гострого панкреатиту — перед інфузією церулеїну або протягом усього часу утримання на дієті, збагаченій етіоніном, — попереджало підвищення рівня амілази в сироватці крові та захищало ПЗ піддослідних тварин в обох групах (рис. 18). Таким чином, введення SAM є доцільним при ураженні печінки та ПЗ.

Важливим фактом є м'яка протипухлинна активність SAM: в експерименті доведено, що одночасне

ГЕПТРАЛ® – РЕЗУЛЬТАТ, ЯКИЙ МОЖНА ПОБАЧИТИ ТА ВІДЧУТИ ВЖЕ НА 7-Й ДЕНЬ ТЕРАПІЇ!^{1,2}



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

Відновлює структуру та функцію печінки^{3,6}

Сповільнює прогресування хронічного гепатиту*⁷**

Ефект може зберігатися до 3-х місяців після прийому⁵

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ГЕПТРАЛ® (HEPTRAL®)

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

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

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

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

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

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

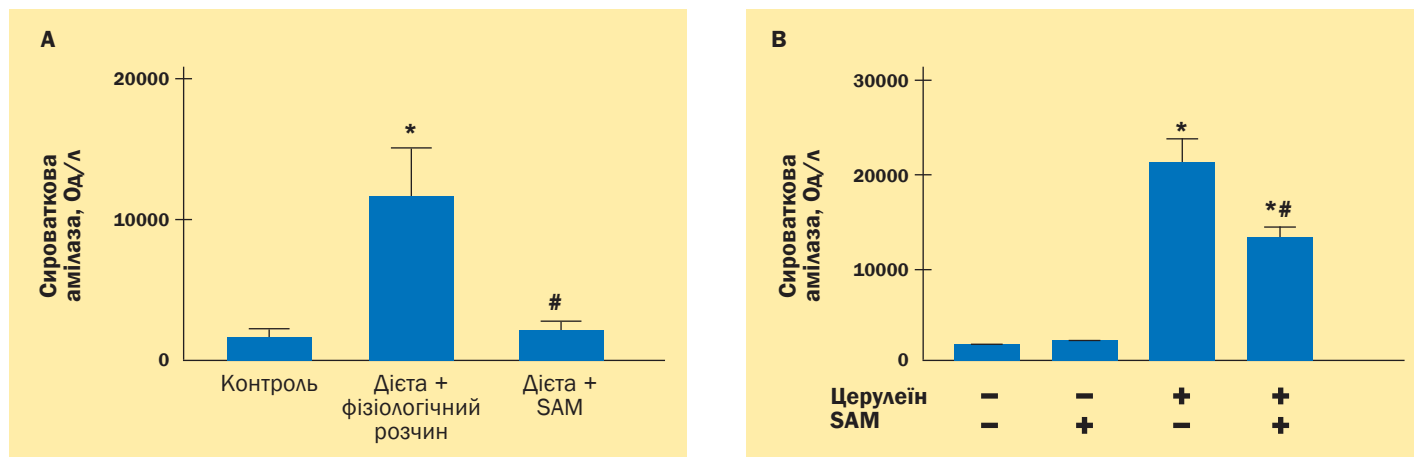


Рис. 18. Введення SAM попереджує зростання рівня сироваткової амілази при гострому панкреатиті [18].
Примітки. А — вміст сироваткової амілази у щурів, які отримували звичайну їжу (контроль) або дієту, збагачену етіоніном, а також тварин, які утримувались на дієті, збагаченій етіоніном, та отримували SAM (15 мг/кг, 1 раз/добу). * — $p < 0,05$ порівняно з контролем. # — $p < 0,05$ порівняно з дієтою, збагаченою етіоніном. В — рівень сироваткової амілази у щурів, яким вводили церулеїн, та у щурів, які перед інфузією церулеїну додатково отримували SAM (5 мг/кг за 10 хв до початку інфузії). * — $p < 0,05$ порівняно з контролем. # — $p < 0,05$ порівняно з церулеїном

застосування SAM з гемцитабіном посилює протипухлинний ефект останнього при раку ПЗ завдяки індукуванню апоптозу, пригніченню інвазії та міграції за рахунок інактивації сигнального шляху JAK2/STAT3 [17].

Слід додати, що SAM володіє ще декількома властивостями, які дуже важливі при лікуванні хворих на АХП та АП: окрім нівелювання ознак ВПХ та зменшення активності цитолізу [21], він має здатність нівелювати депресію [23], покращувати когнітивні здібності [32] та зменшувати патологічну втому при захворюваннях печінки [25] та онкологічних процесах [22]. Такі ефекти препарату дуже необхідні при веденні хворих на АХП, в яких згодом розвивається значна втома, депресія, прогресує когнітивне зниження. Можна припустити, що властива SAM антидепресивна активність [23] та здатність покращувати когнітивні функції здійснюється не лише завдяки інгібуванню окисного стресу та нейрозапалення [32], а також внаслідок впливу на FXR, які розташовані в головному мозку. Поки ми не знайшли літературних даних, які би могли підтвердити наше припущення, але наводимо дані нещодавно опублікованого систематичного огляду, в якому стверджується, що

антидепресивна дія SAM порівнянна такої іміпраміну або есциталопраму [23].

Висновки

Алкогольна хвороба, основними гастроентерологічними проявами якої є АХП, АГ та АП, надзвичайно поширена в світі та Україні та ставить багато викликів перед державою, системою охорони здоров'я, лікарями та пацієнтами. FXR вважають провідним ядерним рецептором, який впливає на гомеостаз ЖК, ліпідів, глюкози, чинить системні ефекти та займає провідне місце в патогенезі АХП. Призначення агоністів FXR з метою нормалізації стану печінки, ПЗ вважається однією з провідних стратегій лікування різноманітних захворювань печінки. Агоністична активність SAM щодо FXR, BSEP, NTCP (основних білків та рецепторів, які беруть участь в патогенезі АХП), а також протизапальні, антихолестатичні, протипухлинні та антидепресивні властивості роблять SAM багатообіцяючим препаратом для лікування MetАХП, АХП, АГ та АП.

«Ніяке тіло не може бути таким міцним, щоб вино не могло зашкодити йому», стверджував Платон, але ми маємо змогу зменшити його деякий системний вплив завдяки абстиненції та препаратам, агоністам FXR (SAM).

Література:

1. Abbas D., Ciricillo J. A., Elom H. A., Moon A. M. Extrahepatic health effects of alcohol use and alcohol-associated liver disease. *Clin. Ther.* 2023. Vol. 45, No 12. P. 1201–1211.
2. American Association for the Study of Liver Diseases; Latin American Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of the Liver. A call for unity: The path towards a more precise and patient-centric nomenclature for NAFLD. *Ann. Hepatol.* 2023. Vol. 28, No 4. P. 101115.
3. Anderson K., Gayer C. P. The pathophysiology of farnesoid X receptor (FXR) in the GI tract: inflammation, barrier function and innate immunity. *Cells.* 2021. Vol. 10, No 11. P. 3206.
4. Arab J. P., Roblero J. P., Altamirano J., Bessone F., Araujo R. C., Higuera-De la Tijera F., Restrepo J. C., Torre A., Urzua A., Simonetto D. A., Abraldes J. G. Alcohol-related liver disease: Clinical practice guidelines by the Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH). *Ann. Hepatol.* 2019. Vol. 18, No 3. P. 518–535.

5. Cancer Research UK. How does the alcohol cause cancer? 2023. URL: <https://blogs.biomedcentral.com/bmcseriesblog/2016/11/30/worrying-gaps-peoples-awareness-alcohol-cancer/> (Last accessed: 06.03.2024).
6. Chaudhry H., Sohal A., Iqbal H., Roytman M. Alcohol-related hepatitis: A review article. *World J. Gastroenterol.* 2023. Vol. 29, No 17. P. 2551–2570.
7. Crabb D. W., Im G. Y., Szabo G., Mellinger J. L., Lucey M. R. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2020. Vol. 71, No 1. P. 306–333.
8. Devarbhavi H., Asrani S. K., Arab J. P., Nartey Y. A., Pose E., Kamath P. S. Global burden of liver disease: 2023 update. *J. Hepatol.* 2023. Vol. 79, No 2. P. 516–537.
9. Ding C., Wang Z., Dou X., Yang Q., Ning Y., Kao S., Sang X., Hao M., Wang K., Peng M., Zhang S. Farnesoid X receptor: from structure to function and its pharmacology in liver fibrosis. *Aging Dis.* 2023.
10. Dunn W., Shah V. Pathogenesis of alcoholic liver disease. *Clin. Liver Dis.* 2016. Vol. 20, No 3. P. 445–456.
11. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J. Hepatol.* 2018. Vol. 69, No 1. P. 154–181.
12. Gao B., Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology.* 2011. Vol. 141, No 5. P. 1572–1585.
13. Han C. Y. Update on FXR biology: promising therapeutic target? *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19, No 7. P. 2069.
14. Hou Y., Zhai X., Wang X., Wu Y., Wang H., Qin Y., Han J., Meng Y. Research progress on the relationship between bile acid metabolism and type 2 diabetes mellitus. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2023. Vol. 15, No 1. P. 235.
15. Kasper P., Lang S., Steffen H. M., Demir M. Management of alcoholic hepatitis: A clinical perspective. *Liver Int.* 2023. Vol. 43, No 10. P. 2078–2095.
16. Kong X., Li B., Deng Y., Ma X. FXR mediates adenylyl cyclase 8 expression in pancreatic β -cells. *J. Diabetes Res.* 2019. Vol. 2019. P. 8915818.
17. Liu Y., Bi T., Liu L., Gao Q., Shen G., Qin L. S-Adenosylmethionine synergistically enhances the antitumor effect of gemcitabine against pancreatic cancer through JAK2/STAT3 pathway. *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2019. Vol. 392, No 5. P. 615–622.
18. Lu S. C., Gukovsky I., Lugea A., Reyes C. N., Huang Z. Z., Chen L., Mato J. M., Bottiglieri T., Pandol S. J. Role of S-adenosylmethionine in two experimental models of pancreatitis. *FASEB J.* 2003. Vol. 17, No 1. P. 56–58.
19. Mao H. Hepatoprotective effect of S-ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis through farnesoid X receptor mechanism in rats. *J. Biomol. Res. Ther.* 2019. Vol. 8. P. 176.
20. Nath P., Anand A. Extrahepatic manifestations in alcoholic liver disease. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2022. Vol. 12, No 5. P. 1371–1383.
21. Nouredin M., Sander-Struckmeier S., Mato J. M. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review. *World J. Hepatol.* 2020. Vol. 12, No 2. P. 46–63.
22. Onorato A., Napolitano A., Spoto S., Incorvaia L., Russo A., Santini D., Tonini G., Vincenzi B. S-adenosylmethionine supplementation may reduce cancer-related fatigue: a prospective evaluation using the FACIT-F questionnaire in colon cancer patients undergoing oxaliplatin-based chemotherapy regimens. *Chemotherapy.* 2021. Vol. 66, No 5–6. P. 161–168.
23. Peng T. R., Cheng H., Wu T. S-Adenosylmethionine (SAMe) as an adjuvant therapy for patients with depression: An updated systematic review and meta-analysis. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2024. Vol. 86. P. 118–126.
24. Popescu I. R., Helleboid-Chapman A., Lucas A., Vandewalle B., Dumont J., Bouchaert E., Derudas B., Kerr-Conte J., Caron S., Pattou F., Staels B. The nuclear receptor FXR is expressed in pancreatic beta-cells and protects human islets from lipotoxicity. *FEBS Lett.* 2010. Vol. 584, No 13. P. 2845–2851.
25. Raikhelson K. L., Kondrashina E. Ademetionine in the treatment of fatigue in liver diseases: a systematic review. *Ter. Arkh.* 2019. Vol. 91, No 2. P. 134–142.
26. Seitz H. K., Moreira B., Neuman M. G. Pathogenesis of alcoholic fatty liver a narrative review. *Life (Basel).* 2023. Vol. 13, No 8. P. 1662.
27. Sun F., Wang B. Alcohol and metabolic-associated fatty liver disease. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2021. Vol. 9, No 5. P. 719–730.
28. Tran Q. T., Sendler M., Doller J., Wiese M., Bolsmann R., Wilden A., Glaubitz J., Modenbach J. M., Thiel F. G., de Freitas Chama L. L., Weiss F. U. Role of bile acids and bile salts in acute pancreatitis: from the experimental to clinical studies. *Pancreas.* 2021. Vol. 50, No 1. P. 3–11.
29. Wan Y. D., Zhu R. X., Pan X. T., Sun T. W. Bile acid supplementation improves murine pancreatitis in association with the gut microbiota. *Front. Physiol.* 2020. Vol. 11. P. 650.
30. Way G. W., Jackson K. G., Muscu S. R., Zhou H. Key signaling in alcohol-associated liver disease: the role of bile acids. *Cells.* 2022. Vol. 11, No 8. P. 1374.
31. Yan C., Hu W., Tu J., Li J., Liang Q., Han S. Pathogenic mechanisms and regulatory factors involved in alcoholic liver disease. *J. Transl. Med.* 2023. Vol. 21, No 1. P. 300.
32. Zhang Y., Ma R., Deng Q., Wang W., Cao C., Yu C., Li S., Shi L., Tian J. S-adenosylmethionine improves cognitive impairment in D-galactose-induced brain aging by inhibiting oxidative stress and neuroinflammation. *J. Chem. Neuroanat.* 2023. Vol. 128. P. 102232.
33. Zhou S., You H., Qiu S., Yu D., Bai Y., He J., Cao H., Che Q., Guo J., Su Z. A new perspective on NAFLD: Focusing on the crosstalk between peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α) and farnesoid X receptor (FXR). *Biomed. Pharmacother.* 2022. Vol. 154. P. 113577.

UA Алкогольна хвороба печінки та алкогольний панкреатит: погляд на проблему крізь призму фарнезоїдного X-рецептора**Н. Б. Губерґріц¹, Т. Л. Можина², Н. В. Бєляєва^{1,3}**¹Медичний центр «Медикап», Одеса, Україна²Центр здорового серця, Харків, Україна³Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна**Ключові слова:** алкогольна хвороба печінки, алкогольний панкреатит, фарнезоїдний рецептор, S-аденозилметіонін, лікування

Відповідно до сучасних статистичних даних, в усьому світі швидко зростає поширеність алкогольної хвороби печінки (АХП), перебіг якої часто супроводжується розвитком алкогольного панкреатиту. Рівень смертності від АХП в Україні оцінюється як один з найвищих у світі — він вірогідно перевищує такий в країнах Європи, США, Канаді, Бразилії, Австралії, країнах Індонезії та Африки, Росії.

Природний шлях прогресування АХП добре відомий і починається зі стеатозу печінки, алкогольного гепатиту та прогресує до цирозу печінки, гепатоцелюлярної карциноми. Токсичний вплив алкоголю відчуває не тільки печінка, несприятливі наслідки спостерігаються майже в усіх органах та тканинах: підшлунковій залозі, головному мозку, серцево-судинній системі, репродуктивних органах, кістковій тканині, органах кровотворення, активації канцерогенезу. Фундаментальні знання щодо патогенезу АХП залишилися незмінними: ядро цієї патології пов'язане з руйнівною дією ацетальдегіду, численних метаболічних змін, зокрема порушення обміну жовчних кислот (ЖК), в тому числі їх ентерогепатичної циркуляції. Фарнезоїдний X-рецептор (FXR), один з найбільш важливих ядерних рецепторів ЖК, впливає на обмін ЖК на двох рівнях: стримуючи утворення ЖК в печінці та уповільнюючи активність ентерогепатичної циркуляції, а також нормалізуючи ліпідний обмін. FXR експресується не тільки в печінці, а також підшлунковій залозі та багатьох інших органах та системах, завдяки чому опосередковуються системні або позапечінкові ефекти. Підходи до терапії АХП регламентують декілька міжнародних настанов: EASL (2018), AASLD (2019), ALEN (2019); окрім стандартів лікування досліджуються нові перспективні підходи до терапії з застосуванням S-аденозилметіоніну (SAM). Агоністична активність SAM щодо FXR, а також до BSEP, NTCP, основних білків та рецепторів, які беруть участь в патогенезі АХП, наявність протизапальних, антихолестатичних, протипухлинних та антидепресивних властивостей роблять

SAM багатообіцяючим препаратом для лікування АХП та алкогольного панкреатиту.

EN Alcoholic liver disease and alcoholic pancreatitis: looking at the problem through the lens of the farnesoid X-receptor**N. B. Gubergrits¹, T. L. Mozhyzna², N. V. Byelyayeva^{1,3}**¹Medycap Medical Center, Odesa, Ukraine²Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine³Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine**Key words:** alcoholic liver disease, alcoholic pancreatitis, farnesoid receptor, S-adenosyl methionine, treatment

Current statistical data show a sharp global increase in alcoholic liver disease (ALD), which is often associated with the onset of alcoholic pancreatitis. According to estimates, Ukraine has one of the highest rates of ALD mortality worldwide; it likely surpasses rates in Europe, the USA, Canada, Brazil, Australia, Indonesia, Africa, and Russia.

The normal course of ALD is well-known and starts with liver steatosis and alcoholic hepatitis, progressing to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Alcohol's toxic effects are not limited to the liver; it has a harmful impact on almost all organs and tissues, including the pancreas, brain, cardiovascular system, reproductive organs, bone tissue, hematopoietic organs, and the stimulation of carcinogenesis. The basic understanding of the pathophysiology of ALD has not changed: the damaging effects of acetaldehyde and other metabolic alterations, such as disturbances in the metabolism of bile acids (BA), including their enterohepatic circulation, are the core of this disorder. One of the most significant nuclear BA receptors, the farnesoid X-receptor (FXR), affects the metabolism of bile acid (BA) on two levels: it limits the synthesis of bile acid in the liver and decreases enterohepatic circulation activity while also restoring normal lipid metabolism. Systemic or extrahepatic effects are mediated by FXR, which is expressed not just in the liver but also in the pancreas and a number of other organs and systems. ALD therapy methods are regulated by several international guidelines, namely EASL (2018), AASLD (2019), and ALEN (2019). In addition to conventional therapy, innovative and promising ways to treat using S-adenosyl methionine (SAM) are being explored. SAM is a promising medication for the treatment of alcoholic pancreatitis and ALD because of its antagonistic activity on FXR, BSEP, and NTCP, the main proteins and receptors involved in ALD pathophysiology. It also has anti-inflammatory, anti-cholestatic, antitumor, and antidepressant qualities.

Огляд рекомендацій AGA з терапії екзокринної недостатності підшлункової залози (2023): що, кому та як призначати?

Н. Б. Губергріц¹, 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: екзокринна недостатність підшлункової залози, рекомендації AGA (2023), діагностика, лікування, кишковорозчинні мікросфери

Нещодавно Американська гастроентерологічна асоціація (AGA) презентувала рекомендації з лікування екзокринної недостатності підшлункової залози (ЕНПЗ) — «Оновлення клінічної настанови з епідеміології, діагностики та лікування ЕНПЗ: експертний огляд» (2023) [3]. Воно було підготовлено та схвалено Комітетом із клініко-практичних оновлень (Clinical Practice Updates Committee, CPUC) Інституту AGA та Керівною радою AGA. На підставі огляду літературних даних та аналізу думок провідних спеціалістів експерти AGA сформулювали 15 положень, але не присвоїли їм формальні оцінки якості доказів або сили сформованих положень через відсутність систематичних оглядів з цього питання. На відміну від діючих європейських [1] та великобританських [2] рекомендацій, американська настанова більш проста, певною мірою мінімалістична та містить декілька суттєвих відмінностей порівняно з відомими міжнародними погоджувальними документами. Пропонуємо нашим читачам ознайомитись з основними положеннями настанови AGA.

ЕНПЗ: від дефініції до клінічних ознак

Настанова AGA починається з дефініції ЕНПЗ, під якою американські експерти пропонують розуміти «розлад, спричинений нездатністю підшлункової залози (ПЗ) забезпечити мінімальний/пороговий рівень специфічних травних панкреатичних ферментів у тонкій кишці, що спричиняє мальдигестію поживних речовин і макроелементів, унаслідок чого виникає їхній значний дефіцит» [3]. І саме з цього моменту можна починати відлік відмінностей у положеннях зазначених настанов: наприклад, європейські експерти, формулюючи визначення ЕНПЗ, підкреслюють, що виникнення цього стану слід очікувати не лише за умов нестачі панкреатичних ферментів, яке віддзеркалює порушення функціонування ацинусів ПЗ, а також на тлі недостатньої секреції бікарбонатів, тобто зміни дуктальної функції залози [1]. Слід зазначити, що найближчим часом будуть

опубліковані нові європейські рекомендації з діагностики та лікування ЕНПЗ.

Експерти AGA підкреслюють, що ЕНПЗ часто не діагностується, отже пацієнти нерідко позбавлені належного лікування, тому пропонують підвищити обізнаність лікарів про цей стан. Тому перші рекомендації AGA окреслюють коло найбільш ймовірних патологій, перебіг яких супроводжується розвитком ЕНПЗ: в першу чергу, це, безумовно, хронічний панкреатит (ХП). «ЕНПЗ розвивається більш ніж у половини пацієнтів з ХП, причому ризик її виникнення зростає зі збільшенням тривалості захворювання та його етіології», — підкреслюють експерти AGA [3]. До факторів ризику вони ЕНПЗ відносять тривале вживання алкоголю, куріння, цукровий діабет, обструкцію протоку ПЗ, атрофію ПЗ та кальцинати основного протоку залози. Зазвичай ЕНПЗ розвивається через 5–10 років після початку ХП. ЕНПЗ супроводжує перебіг гострого панкреатиту (ГП) та рецидивувального ГП, аутоімунного панкреатиту, муковісцидозу, пухлин ПЗ [3]. В кожному випадку причини ЕНПЗ різні (табл. 1).

Експерти AGA підкреслюють, що ЕНПЗ не є самостійним захворюванням, а лише синдромом, який клінічно маніфестує різноманітними ознаками (табл. 2). В осіб з ХП симптоми ЕНПЗ розвиваються поступово, тому спочатку її ознаки виражені слабо порівняно з пізньою стадією ХП. Порушення перетравлення поживних речовин та нестача мікро- та макроелементів, мальабсорбція призводять до виникнення дефіциту жиророзчинних вітамінів А, D, Е і К, нестачі кальцію з виникненням остеопорозу, переломів, втрати маси тіла та саркопенії, зниження якості життя, зростання смертності [3]. Цю думку цілком розділяють європейські та великобританські панкреатологи [1, 2].

Експерти AGA наголошують на необхідності проведення диференціального діагнозу для встановлення причин, які могли призвести до розвитку ЕНПЗ.

Таблиця 1. ЕНПЗ: типи, патогенетичні механізми, захворювання [3]

Тип ЕНПЗ	Патогенетичний механізм	Захворювання
Втрата паренхіми ПЗ	Зменшення синтезу та секреції ферментів ПЗ	Рак ПЗ. ХП
	Зменшення секреції бікарбонатів	Муковісцидоз. Резекція ПЗ
Інші причини	Обструкція панкреатичного протоку. Зменшення надходження ферментів ПЗ. Зменшення секреції бікарбонатів. Зниження активності ферментів ПЗ в тонкій кишці	Ампулярні пухлини. Стеноз протоку. Рак ПЗ
	Зменшення ендогенної стимуляції (зниження холецистокінін-опосередкованої секреції). Зниження активності ентерокинази (профермент не перетворюється в активну форму)	Резекція дванадцятипалої кишки. Ентеропатії (хвороба Крона, целиакія). Соматостатинома
	Зменшення активності панкреатичних ферментів в тонкій кишці	Неадекватне змішування ферментів ПЗ із жовчю (демпінг-синдром). Постцибулярна асинхронія (синдром короткої кишки, резекція шлунка). Внутрішньопросвітна інактивація (гіперсекреторні стани, гастриннома). Хірургічні реконструкції

Таблиця 2. Клінічні ознаки ЕНПЗ

Гастроінтестинальні симптоми	Системні прояви	
	Мікронутрієнти (дефіцит жиророзчинних вітамінів А, D, Е і К, вітаміну В ₁₂ , мальабсорбція незамінних жирних кислот)	Макронутрієнти (мальдигестія білків, уникнення прийому їжі)
Здуття живота, урчання, метеоризм, осмотична діарея, стеаторея	<ul style="list-style-type: none"> • Проблеми із зором, нічна сліпота (вітаміни А, Е, В₁₂). • Шкірний висип (вітаміни А, В₁₂, незамінні жирні кислоти). • Остеопороз, остеопенія (вітамін D). • Неврологічні прояви (вітаміни Е, В₁₂). • Коагулопатія (вітамін Е). • Анемія (вітамін В₁₂). • Втома, слабкість (вітаміни Е, В₁₂). • Депресія (вітаміни D, В₁₂) 	<ul style="list-style-type: none"> • Незрозуміле зменшення маси тіла. • Саркопенія

Крім різноманітних уражень власне ПЗ (ХП, ГП, аутоімунний панкреатит) необхідно виключити целиакію, синдром надлишкового бактеріального росту, цукровий діабет (за умов його довготривалого перебігу), запальні захворювання кишечника (хвороба Крона); в більш рідкісних випадках ЕНПЗ може розвиватися на тлі дефіциту дисахаридози, хологенної діареї, паразитарних захворювань (лямбліоз) [3]. Перелік захворювань, які супроводжуються розвитком ЕНПЗ, за думкою британських панкреатологів, більш значний: вони пропонують також підозрювати ЕНПЗ у хворих з прогресуючим ураженням нирок, синдромом Шегрена, синдромом подразненого кишечника з домінуванням діареї, алкоголь-асоційованим захворюванням печінки, а також в осіб, інфікованих вірусом імунодефіциту людини [2]. Рекомендації AGA щодо епідеміології та клінічної симптоматики ЕНПЗ наведені у табл. 3

Діагностика ЕНПЗ: сучасне ставлення

Оновлена настанова AGA підкреслює, що сучасна діагностика ЕНПЗ базується на визначенні вмісту фекальної еластази 1 (ФЕ-1) (табл. 4) [3]. Саме цей тест необхідно проводити першочергово через його простоту, неінвазивність та економічну доступність [3].

Експерти зазначають, що найбільш точні результати можна отримати при застосуванні сформованих або напівсформованих калових мас, тоді як проведення аналізу з використанням несформованих, водянистих калових мас може призвести до отримання хибнопозитивних результатів через розведення та зменшення вмісту ФЕ-1 [3]. Аналогічні положення можна знайти в інших настановах, де ФЕ-1 також вважається дослідженням першої лінії [1, 2], але, на відміну від європейських та великобританських експертів, американські спеціалісти використовують зовсім інші порогові значення ФЕ-1 для підтвердження ЕНПЗ. За думкою експертів AGA, обґрунтованою підставою для діагностики ЕНПЗ є вміст ФЕ-1 <100 мкг/г калу, тоді як рівень цього показника 100–200 мкг/г вони вважають сумнівним щодо наявності ЕНПЗ через недостатню чутливість тесту у визначенні легкої ЕНПЗ [3]. Інші сучасні рекомендації дають інакше трактування результатів визначення ФЕ-1: європейські та великобританські експерти рекомендують діагностувати ЕНПЗ при рівні ФЕ-1 <200 мкг/г, а значення <100 мкг/г вважають проявом тяжкої ЕНПЗ [1, 2]. Підставою для діагностування тяжкої ЕНПЗ, згідно з настановою AGA, є вміст ФЕ-1

Таблиця 3. 1. Положення «Оновленої клінічної настанови AGA з епідеміології, діагностики та лікування ЕНПЗ: експертний огляд» (2023) [3]

<p>Рекомендація 1 ЕНПЗ слід підозрювати в пацієнтів із захворюваннями високого ризику, як ХП, рецидивувальний ГП, протокова аденокарцинома ПЗ, муковісцидоз, перенесене оперативне втручання на ПЗ.</p>
<p>Рекомендація 2 Ймовірність ЕНПЗ слід розглянути в пацієнтів із захворюваннями помірною ризику, як патологія дванадцятипалої кишки, включаючи целиакію та хворобу Крона; перенесені оперативні втручання на тонкій кишці; довготривалий цукровий діабет; гіперсекреторні стани (наприклад, синдром Золлінгера — Еллісона).</p>
<p>Рекомендація 3 Клінічні ознаки ЕНПЗ включають стеаторею з діареєю або без неї, втрату маси тіла, здуття живота, надмірний метеоризм, дефіцит жиророзчинних вітамінів і білково-калорійну недостатність.</p>

<50 мг/г [3]. Обмеженість тесту на ФЕ-1 полягає в тому, що він обмежено чутливий до ЕНПЗ легких ступенів. У пацієнтів із високою дотестовою ймовірністю ЕНПЗ (наприклад, стеаторея у пацієнта із встановленим захворюванням ПЗ) лікування за допомогою замісної ферментної терапії (ЗФТ) можна розпочинати без тестування на ФЕ-1.

Експерти AGA поділяють думку інших експертів щодо недоцільності визначення коефіцієнту абсорбції жиру у рутинній практичній діяльності, враховуючи технічні особливості його проведення, необхідність дотримання специфічної дієти протягом 5 діб та рекомендують його виконувати в межах клінічних досліджень [1–3].

На відміну від європейських та великобританських рекомендацій, які передбачають застосування ¹³C-змішаного тригліцеридного дихального тесту як дослідження, альтернативне визначенню ФЕ-1 [1, 2], настанова AGA вважає цей тест «багатообіцяючим», але підкреслює його незначну поширеність у США та недоцільність використання в повсякденній практиці через високу собівартість та необхідність проведення мас-спектрометрії [3].

Провідні панкреатологи мають одностайну думку щодо неможливості діагностування ЕНПЗ за допомогою інструментальних методів досліджень, але підкреслюють, що саме вони — комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія та ендоскопічне ультразвукове дослідження — необхідні для детального обстеження та встановлення причини, яка призвела до виникнення ЕНПЗ [1–3].

Лікування ЕНПЗ: погляд експертів AGA

Експерти AGA наполягають на обов'язковому призначенні ЗФТ одразу після лабораторного підтвердження ЕНПЗ [3]; експерти підкреслюють, що ЗФТ дасть змогу покращити нутритивний статус, попередити виникнення ускладнень (табл. 2), підвищити якість життя, виживаність хворих на рак ПЗ [3] та ХП [1, 2].

Таблиця 4. 2. Положення «Оновленої клінічної настанови AGA з епідеміології, діагностики та лікування ЕНПЗ: експертний огляд» (2023) [3]

<p>Рекомендація 4 Визначення ФЕ-1 — найбільш підходяще ініціальне дослідження; має виконуватися на напівтвердих/твердих зразках калу. Рівень ФЕ-1 <100 мкг/г калу є вагомим доказом наявності ЕНПЗ, а рівень 100–200 мкг/г вважається сумнівним щодо наявності ЕНПЗ. Обмеженість тесту на ФЕ-1 полягає в тому, що він обмежено чутливий до ЕНПЗ легких ступенів. У пацієнтів із високою дотестовою ймовірністю ЕНПЗ (наприклад, стеаторея у пацієнта з встановленим захворюванням ПЗ) лікування за допомогою ЗФТ можна розпочинати без тестування на ФЕ-1.</p>
<p>Рекомендація 5 Визначення ФЕ-1 можна проводити під час замісної терапії ферментами ПЗ.</p>
<p>Рекомендація 6 Аналіз калу на вміст жиру потрібен рідко, але його слід проводити за умов дієти з високим умістом жирів. Кількісне тестування зазвичай є недоцільним для рутинного клінічного використання.</p>
<p>Рекомендація 7 Відповідь на пробну терапію панкреатичними ферментами не є надійним підґрунтям для діагностики ЕНПЗ.</p>
<p>Рекомендація 8 Візуалізаційні методи дослідження (комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія та ендоскопічне ультразвукове дослідження) не здатні ідентифікувати ЕНПЗ, хоча вони відіграють важливу роль у діагностиці доброякісних та злоякісних захворювань ПЗ.</p>
<p>Рекомендація 9 Дихальні тести та прямі функціональні тести для оцінки функції ПЗ є багатообіцяльними, але їхня доступність у США обмежена.</p>

В рекомендаціях AGA підкреслюється, що зараз всі ферментні препарати, які схвалені FDA для корекції ЕНПЗ, мають тваринне походження — вони отримані з ПЗ свиней — тому пацієнтів слід попередити про цей факт заздалегідь до початку ЗФТ, особливо якщо хворі мають єврейське або мусульманське віросповідання.

На відміну від європейської та британської настанов, в яких відсутні торгові назви ферментних препаратів, американські спеціалісти наводять перелік лікарських засобів, які можуть бути призначені пацієнтам (табл. 5). Ми зберегли оригінальний вигляд цієї таблиці, зробивши тільки її переклад та залишивши аутентичний порядок. Очолює перелік ферментних препаратів, рекомендованих AGA для лікування ЕНПЗ, препарат, який випускається у вигляді кишковорозчинних мікросфер під торговою назвою Креон® та зареєстрований в Україні під такою ж назвою. Слід додати, що усі наведені в табл. 5 препарати в США є рецептурними ліками, особливо при застосуванні високих доз.

Надаючи перевагу препаратам у вигляді кишковорозчинних мінімікросфер, експерти AGA припускають

Таблиця 5. Препарати для ЗФТ, схвалені AGA

Торгова назва	Форма випуску	Доступне дозування (в США)
Креон®	Кишковорозчинні мінімікросфери	3000/6000/12 000/24 000/36 000
Зенпел	Кишковорозчинні гранули	3000/5000/10 000/15 000/20 000/25 000/40 000
Панкреаза	Кишковорозчинні мікротаблетки	2600/4200/10 500/16 800/21 000/37 000
Пертзі	Кишковорозчинні мікросфери	4000/8000/16 000/24 000
Віоказ	Таблетки, які не розчинюються в кишечнику	10 444/20 880
Релізорб	Встановлений картридж ліпази	Для ентерального харчування

можливість застосування кишковорозчинних гранул та мікротаблеток та навіть передбачають призначення препаратів без кишковорозчинної оболонки, але підкреслюють, що в такому разі обов'язковим є призначення кислотосупресивних засобів (інгібітор протонної помпи або H₂-блокатор) з метою попередження інактивації ліпази та інших ферментів соляною кислотою шлунка (табл. 6). За думкою AGA, кислотно-знижувальні засоби не потрібні пацієнтам, які приймають препарати, вкриті кишковорозчинною оболонкою, але підтримують додаткове застосування інгібітору протонної помпи або H₂-блокатору з метою покращення ефективності ЗФТ. **«Не слід використовувати безрецептурні комерційно доступні ферменти ПЗ, оскільки вони класифікуються лише як дієтичні добавки. Дозування та ефективність безрецептурних ферментів не стандартизовано та не регламентовано, а отже, корисність і безпека їх застосування невідомі»,** – додають експерти AGA [3].

Ще однією відмінністю американської настанови є декілька нижче дозування ферментних препаратів: в уніфікованих європейських рекомендаціях стартова доза, яку необхідно приймати з основними прийомами їжі, не є фіксованою, вона коливається від 40 000 до 50 000 FIP (одиниць міжнародної фармацевтики) [1], в британських вона визначена однозначно – 50 000 FIP ліпази [2], в рекомендаціях AGA становить лише 40 000 FIP ліпази [3]. Усі експерти мають однакову думку щодо перекусів – під час додаткових прийомів їжі треба приймати половинну дозу ферментного препарату [1–3].

В оновлених рекомендаціях AGA наводиться пояснення вибору саме такого дозування. За думкою експертів цієї організації, основною метою ЗФТ є забезпечення адекватного засвоєння ліпідів для задоволення потреб у макро- та мікронутрієнтах, другорядною метою визнано зменшення стеатореї та кишкових симптомів, виникнення яких може бути спровоковане дієтою (великі порції їжі з високим вмістом жирів). Експерти пояснюють, що вищенаведена рекомендована стартова доза ЗФТ обумовлена фізіологією ПЗ: здорова залоза виробляє приблизно 900 000 FIP ліпази під час звичайного прийому їжі, при цьому майже 90 000 FIP ліпази необхідно для запобігання стеатореї (10% від норми). **У більшості пацієнтів зберігається деяка залишкова функціональна активність ПЗ щодо синтезу панкреатичних ферментів, тому 40 000–50 000 FIP ліпази є «розумним початковим дозуванням»** [3].

Таблиця 6. 3. Положення «Оновленої клінічної настанови AGA з епідеміології, діагностики та лікування ЕНПЗ: експертний огляд» (2023) [3]

Рекомендація 10

Після встановлення діагнозу ЕНПЗ необхідне призначення ЗФТ. Якщо не лікувати ЕНПЗ, це зумовить розвиток ускладнень, пов'язаних із мальабсорбцією жирів і мальнутрицією, що негативно вплине на якість життя.

Рекомендація 11

Всі препарати для ЗФТ отримано зі свиней; вони є однаково ефективними в еквівалентних дозах. Існує потреба в призначенні H₂-блокаторів або інгібіторів протонної помпи при застосуванні ферментних препаратів без кишковорозчинної оболонки.

Рекомендація 12

Препарати ЗФТ слід приймати під час їди з початковою дозою не менше 40 000 ОД ліпази за кожного прийому їжі в дорослих, а також застосовувати половину дози під час перекусів. Подальше дозування можна коригувати залежно від розміру порції та вмісту жиру.

Рекомендація 13

Регулярне вживання добавок і моніторинг рівня жиророзчинних вітамінів є доцільним. Модифікація дієти включає перехід на раціон із низьким/помірним вмістом жирів, частими дрібними прийомами їжі та уникненням надзвичайно низькокалорійних дієт.

Рекомендація 14

Показниками успішної ЗФТ є зменшення стеатореї та пов'язаних із нею шлунково-кишкових симптомів, збільшення маси тіла, м'язової маси, функції м'язів, а також покращення вмісту жиророзчинних вітамінів.

Рекомендація 15

Необхідно контролювати ЕНПЗ, проводити базову оцінку нутритивного статусу (індекс маси тіла, показники якості життя, рівень жиророзчинних вітамінів). Необхідно провести вихідну двоенергетичну рентгеновську абсорбціометрію (ДЕРА) та повторювати її кожні 1–2 роки.

Воно може бути скориговане – підвищуватись при вживанні їжі з високим вмістом жиру та знижуватись при вживанні меншої кількості жиру. Експерти AGA попереджають, що застосування надзвичайно високих доз ферментних препаратів (>120 000 FIP ліпази на один прийом їжі) рідко потрібне [3]; тоді як британські спеціалісти зазначають про «відсутність максимальної дози ЗФТ у дорослих» та налаштовують

лікарів на необхідність пошуку коморбідних захворювань, якщо пацієнт приймає більше 100 000 FIP ліпази на один прийом їжі [2].

Американські спеціалісти наполягають на модифікації способу життя, частому вживанні невеликих порцій їжі з високим вмістом білка, відмові від алкогольних напоїв та тютюнопаління [3]. Одночасно з ЗФТ експерти рекомендують особам з ЕНПЗ призначати додатковий прийом вітамінів (табл. 6), зокрема жиророзчинних, адже доведено, що дефіцит вітамінів D та K асоційований з розвитком остеопатії, переломів у хворих на ХП, недостатність вітаміну А обумовлює погіршення стану сітківки та сприяє виникненню сліпоти.

Провідні панкреатологи світу дотримуються одностайної думки щодо оцінки результативності ЗФТ (табл. 6): її вважають ефективною за умов зменшення ознак ЕНПЗ, асоційованих з мальдигестією (стеаторея, втрата маси тіла, метеоризм), та нормалізації нутритивного статусу, якості життя [1–3]. Поліпшення зазначених показників опосередковано свідчить також про вірні підібрані дози ферментних препаратів. Експерти АГА рекомендують проводити контроль стану ПЗ у стабільних пацієнтів щорічно, але передбачають більш часте обстеження залежно від часу початку лікування та динаміки стану хворого.

Під час моніторингу слід оцінити ключові антропометричні показники (індекс маси тіла, сила кисті, м'язова маса), фізичну активність, провести об'єктивний огляд та лабораторне обстеження: у стабільних пацієнтів щорічно визначати вміст жиророзчинних вітамінів, сироваткових маркерів недостатності харчування (преальбумін, ретинол-зв'язувальний білок), вітамінів B₁ та B₁₂, фолієвої кислоти, селену, цинку, магнію та регулярно проводити скринінг цукрового діабету із визначенням рівня глікозильованого гемоглобіну [3]. Якщо ЕНПЗ виникла на тлі ХП, експерти АГА радять контролювати активність хронічного запалення, визначаючи вміст С-реактивного білку (СРБ) та/або значення модифікованої прогностичної шкали Глазго, яке розраховується на підставі всього двох показників: СРБ та альбуміну [3]. Раніше на підставі вмісту цих показників пацієнтів поділяли на групи низького (нормальний рівень СРБ), середнього (підвищений рівень СРБ, нормальний рівень альбуміну) та високого (підвищений рівень СРБ, низький рівень альбуміну) ризику прогресування

раку, але зараз модифікована прогностична шкала Глазго рекомендована експертами АГА для оцінки системного запалення та нутритивного статусу [3]. Враховуючи велику поширеність метаболічних захворювань кісткової тканини у хворих на ХП, настанова АГА передбачає проведення вихідної оцінки щільності кісткової тканини за допомогою ДЕРА, яку необхідно повторювати кожні 1–2 роки. За умов виявлення остеопенії або остеопорозу до раціону харчування хворого з ЕНПЗ необхідно додати кальційвмісні препарати, вітамін D, рекомендувати регулярні фізичні вправи, за можливості з обтяженням [3].

Резюмуючи усі сформульовані рекомендації, американські експерти наводять алгоритм дії при виявленні ознак ЕНПЗ (рис. 1).

Висновки

Оновлені рекомендації АГА з діагностики, терапії ЕНПЗ (2023) є мінімалістичними, вони мають практичну спрямованість, чітко регламентують усі необхідні дії лікарів з обстеження та лікування хворих. Деякі положення настанови АГА повністю співпадають з відомими європейськими (2017), великобританськими рекомендаціями, деякі значно відрізняються. Американські експерти наполягають на своєчасному діагностуванні та ініціюванні терапії одразу після встановлення діагнозу для зменшення довгострокових наслідків нелікованої ЕНПЗ. Сучасним тестом, достатнім для встановлення ЕНПЗ, експерти АГА вважають ФЕ-1, але застосовують інші порогові значення цього показника для підтвердження ЕНПЗ. Ефективна ЗФТ, основана на призначенні ферментних препаратів тваринного походження, покращує якість життя завдяки контролю симптомів, знижує смертність і захворюваність пацієнтів з ЕНПЗ. На відміну від інших міжнародних настанов, експерти АГА наводять перелік торгових назв ферментних препаратів, рекомендованих FDA для лікування ЕНПЗ, та підкреслюють переваги застосування кишковорозчинних мікросфер та мінітаблеток. Динамічний контроль за станом пацієнтів з ЕНПЗ визнаний необхідним, у стабільних пацієнтів рекомендується його щорічне проведення із визначенням вмісту маркерів хронічного запалення, оцінкою нутритивного статусу, дослідженням вмісту жиру- та деяких водорозчинних вітамінів, мінералів, скринінгом цукрового діабету та визначенням щільності кісткової тканини за допомогою ДЕРА.

Література:

1. Löhr J. M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J., Besselink M., Mayerle J., Lerch M. M., Haas S., Akisik F., Kartalis N., Iglesias-Garcia J., Keller J. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterology Journal*. 2017. Vol. 5, No 2. P. 153–199.
2. Phillips M. E., Hopper A. D., Leeds J. S., Roberts K. J., McGeeney L., Duggan S. N., Kumar R.

Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021. Vol. 8, No 1. P. e000643.

3. Whitcomb D. C., Buchner A. M., Forsmark C. E. AGA Clinical practice update on the epidemiology, evaluation, and management of exocrine pancreatic insufficiency: expert review. *Gastroenterology*. 2023. Vol. 165, No 5. P. 1292–1301.

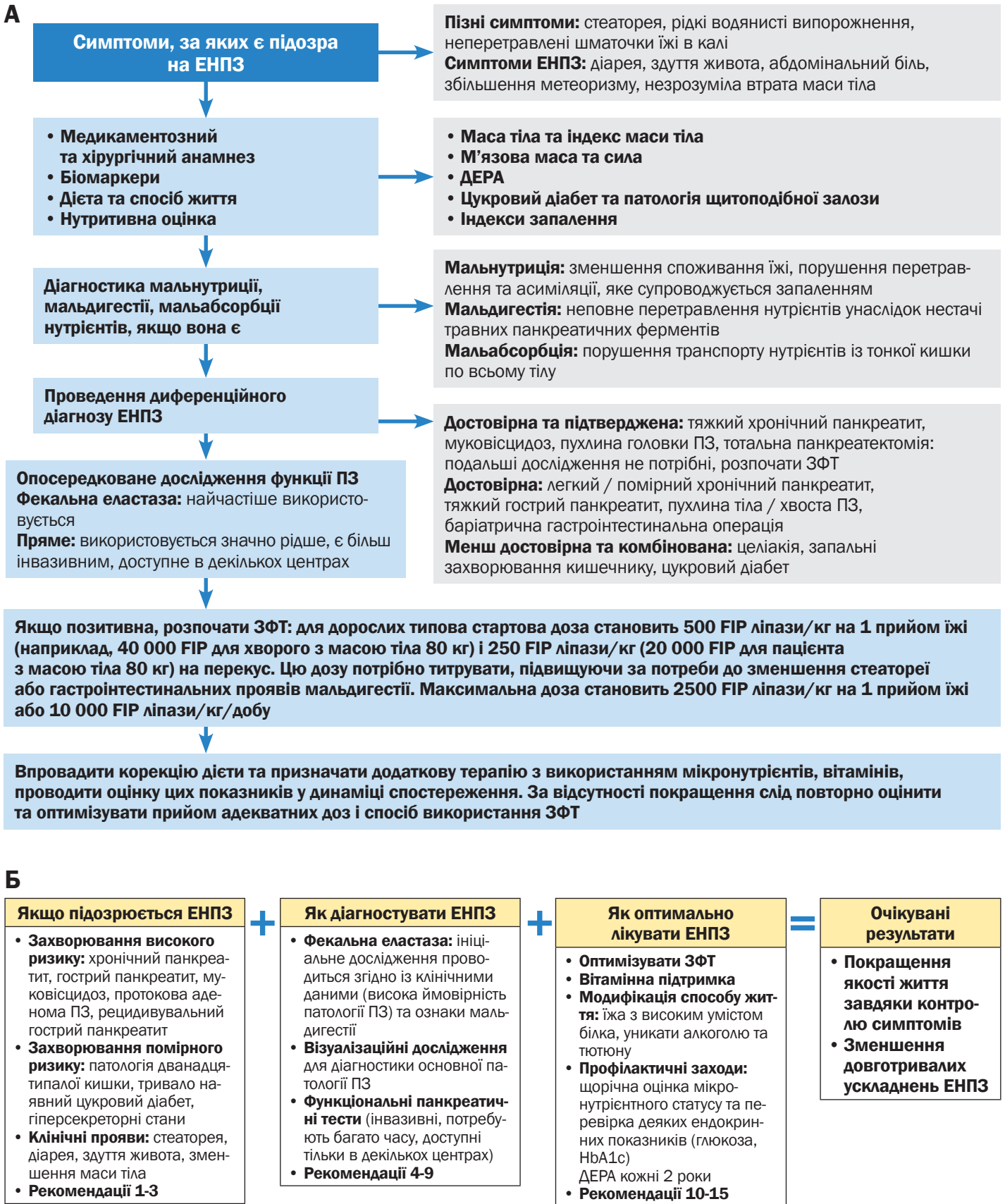


Рис. 1. Алгоритм AGA з діагностики та лікування ЕНПЗ (2023) [3].

Креон®

Панкреатин

КРЕОН МІНІМІКРОСФЕРИ®



Містить панкреатин у **найефективнішій формі випуску**²⁻⁴



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



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



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

Зовнішній вигляд лікарського засобу може відрізнятися від наведеного художнього зображення

ДПК – дванадцятипала кишка

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

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ КРЕОН®

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

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

Лікарська форма. Капсули тверді з гастрорезистентними гранулами.

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

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

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

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

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

Діти. Креон® можна застосовувати дітям.

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

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

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

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

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

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. Абботт Лабораторіс ГмбХ, Німеччина.

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

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

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

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

UKR2289895



UA **Огляд рекомендацій AGA з терапії екзокринної недостатності підшлункової залози (2023): що, кому та як призначати?**

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

¹Медичний центр «Медикап», Одеса, Україна

²Центр здорового серця, Харків, Україна

³Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

Ключові слова: екзокринна недостатність підшлункової залози, рекомендації AGA (2023), діагностика, лікування, кишковорозчинні мікросфери

Нещодавно Американська гастроентерологічна асоціація (AGA) презентувала сучасні рекомендації з лікування екзокринної недостатності підшлункової залози (ЕНПЗ). Воно є відносно мінімалістичним та містить всього 15 положень, які мають суто практичну спрямованість, чітко регламентують дії лікарів під час обстеження та лікування хворих. Деякі положення настанови AGA повністю співпадають з відомими європейськими, великобританськими рекомендаціями, деякі значно відрізняються. Американські експерти наполягають на своєчасному діагностуванні та ініціюванні терапії одразу після встановлення діагнозу для зменшення довгострокових наслідків нелікованої ЕНПЗ. Сучасним тестом, достатнім для встановлення ЕНПЗ, експерти AGA вважають визначення фекальної еластази 1, але застосовують зовсім інші порогові значення цього показника для підтвердження ЕНПЗ. Ефективна замісна ферментна терапія, основана на призначенні ферментних препаратів тваринного походження, покращує якість життя завдяки контролю симптомів, знижує смертність і захворюваність пацієнтів з ЕНПЗ. На відміну від інших міжнародних настанов, експерти AGA наводять перелік торгових назв ферментних препаратів, рекомендованих FDA для лікування ЕНПЗ, та підкреслюють переваги застосування кишковорозчинних мікросфер та мінітаблеток. Стартова доза ферментних препаратів, яку необхідно приймати з основними прийомами їжі, відрізняється від європейських, великобританських рекомендацій: за думкою експертів AGA починати терапію слід з 40 000 ОД ліпази з основними прийомами їжі. Настава AGA вважає необхідним проведення динамічного контролю за станом пацієнтів з ЕНПЗ; у стабільних пацієнтів рекомендується його щорічне проведення із

визначенням вмісту маркерів хронічного запалення, оцінкою нутритивного статусу, дослідженням вмісту жирних та деяких водорозчинних вітамінів, мінералів, скринінгом цукрового діабету та визначенням щільності кісткової тканини.

EN **Review of the AGA guidelines for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency (2023): what, to whom, and how to administer?**

N. B. Gubergrits¹, T. L. Mozhyzna², N. V. Byelyayeva^{1,3}

¹Medycap Medical Center, Odesa, Ukraine

²Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine

³Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine

Key words: exocrine pancreatic insufficiency, AGA guidelines (2023), diagnosis, treatment, enteric-coated microspheres

Recently, the American Gastroenterological Association (AGA) presented updated guidelines for the management of exocrine pancreatic insufficiency (EPI). The guidelines are relatively minimalistic, with only 15 provisions that are purely practical and clearly regulate doctors' actions during the examination and treatment of patients. Some of the statements in the AGA guidelines are fully consistent with widely recognized European and UK recommendations, while others differ significantly. In order to minimize the long-term effects of untreated EPI, American experts insist that therapy must start immediately following a prompt diagnosis. The AGA considers fecal elastase-1 to be an adequate test for diagnosing EPI, but it employs completely different thresholds for confirming EPI. In patients with EPI, effective enzyme replacement therapy utilizing administered enzyme preparations of animal origin improves the quality of life by controlling symptoms and reducing mortality and morbidity. Unlike other international guidelines, AGA specialists present a list of trade names of enzyme products recommended by the FDA for EPI treatment and emphasize the benefits of using enteric-coated microspheres and minitablets. AGA specialists recommend starting therapy with 40,000 USP units of lipase with meals, which contradicts the European and UK recommendations. The AGA guidelines deem dynamic monitoring essential for patients with EPI. Stable patients should undergo annual dynamic monitoring, along with assessments for chronic inflammatory markers, nutritional status, fat- and water-soluble vitamins and minerals, diabetes mellitus screening, and bone density.

Особливості розвитку хронічного панкреатиту на тлі системних захворювань сполучної тканини (ревматичних захворювань)

Т. М. Христин¹, Д. О. Гонцарюк²

¹Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка, Кам'янець-Подільський, Україна

²Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: гострий панкреатит, хронічний панкреатит, ревматоїдний артрит, склеродермія, вузликовий періартеріт, фосфоліпідний синдром, гігантоклітинний артеріт, аутоімунний панкреатит

Під терміном «ревматичні хвороби» (згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я) розуміють різні за походженням групи захворювань, які мають спільні риси і закономірності розвитку, що відносять до системних захворювань сполучної тканини (СЗСТ) з переважно імунологічним механізмом розвитку. До цієї групи хвороб, окрім ревматизму, належить системний червоний вовчак (СЧВ), системна склеродермія, дерматомиозит, системні васкуліти.

До СЗСТ при ревматичних хворобах відносять більшість системних васкулітів. *Системні васкуліти* — це група захворювань, в основі яких лежить генералізоване ураження судин із запаленням і некрозом судинної стінки, що призводить до ішемічних змін в органах та тканинах. Розрізняють *первинні та вторинні васкуліти*. До *первинних* віднесені такі васкуліти, які пов'язані з генералізованим ураженням судин імунного генезу і вважаються самостійними захворюваннями. *Вторинні* васкуліти розвиваються як реакція на інфекцію, інвазію гельмінтами, дію хімічних чинників, радіації та такі, що розвиваються при пухлинах. Крім того, вторинними васкулітами вважають і васкуліти при інших системних захворюваннях (СЧВ, ревматоїдному артриті — РА).

Якщо розглядати етіологічні чинники, то можна виокремити вірусні інфекції (особливо роль вірусів гепатиту В і С), бактеріальні інфекції (стрептококи, хламідії, сальмонели), гіперчутливість до деяких лікарських препаратів, до компонентів тютюну та генетичні чинники (наприклад, хвороба Такаясу).

При системних васкулітах уражаються судини крупного калібру (скроневи артеріт, хвороба Такаясу, неспецифічний аортоартеріт), судини середнього калібру (вузликовий періартеріт), судини дрібного калібру з відкладенням імунних комплексів (васкуліт Шенляйна — Геноха), судини дрібного

калібру без імунних комплексів (гранульоматоз Вегенера тощо).

Серед первинних системних васкулітів із розвитком судинних ускладнень розповсюдженими є васкуліти крупних судин — гігантоклітинний артеріт (ГКА) і хвороба Такаясу. Для них характерним є гранульоматозне ураження аорти або основних її гілок, із переважанням ураження сонних та хребцевих артерій, особливо в осіб віком 50 років і старше. Однак доволі часто скронева артерія уражається у поєднанні з ревматичною поліміалгією, формуванням сліпоти, атеросклерозу із ураженням інтракраніальних, коронарних та судин нижніх кінцівок. Слід підкреслити, що скроневи артеріт (ГКА Хортон) є найчастішим системним васкулітом у 50-річних осіб. Жінки хворіють у 1,5–6 разів частіше, ніж чоловіки.

Якщо про хворобу Такаясу ми отримуємо інформацію із студентського періоду навчання, то ГКА програмою не приділено належної уваги. Встановлено, що частіше за все ГКА перебігає на тлі ревматичної поліміалгії (яка проявляється проксимальним болем, скутістю у м'язах і суглобах плечового та тазового поясу). Це обмежує активні рухи у суглобах, але клінічні прояви швидко можуть зникнути завдяки застосуванню глюкокортикостероїдів (ГКС) (тому що призначається кумулятивна доза препаратів цієї групи). Надзвичайно важливі ГКА-асоційовані зорові порушення, які проявляються головним болем, диплопією або однобічною транзиторною сліпотою через васкуліт *a. ophthalmicae*. Ішемічну зорову нейропатію (ішемію *n. opticus*) виявляють внаслідок наявності зниження гостроти зору, дефектів полів зору, відносного аферентного знічного дефекту, оклюзії артерії сітківки.

При обстеженні таких хворих ми можемо спостерігати незрозумілу лихоманку або анемію, різний пульс на променевих артеріях, різницю пульсу на

артеріях стоп, різний артеріальний тиск на плечових артеріях (ураження правої та лівої підключичних артерій). Наявні переймоподібний біль у руках, судинні шуми (ураження грудних та стегнових артерій), шум аортальної регургіації.

До ускладнень ГКА належать мозкові інсульти (превалюють ішемічні), інфаркт міокарда, судинні аневризми (аневризма аорти спостерігається у кожного 5-го хворого, аневризма та її розшарування — у кожного 8-го хворого, а стенози діагностують у 8% випадків). Наявність аневризм виявилась у пацієнтів із гіперліпідемією та коронарною хворобою серця, а стенози частіше асоціювалися з головним болем, переймоподібним болем у щелепі і прискороною ШОЕ. За локалізацією аневризми аорти перше місце посідає аневризма черевної частини аорти (що може формувати ішемічний панкреатит), потім — грудної частини аорти з розшаруванням у 5,4% випадків (частіше у чоловіків). Серед інших ускладнень можна виділити кандидоз ротової порожнини, остеопороз, оперізуючий лишай, гіпокаліємію, розвиток цукрового діабету. Зважаючи на інформацію про розвиток цукрового діабету, можемо припустити, що у таких пацієнтів під впливом базисної терапії може розвинути лікарський панкреатит або недостатність зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (ПЗ) (попередньо перед цукровим діабетом), що визначається латентним перебігом хронічного панкреатиту (ХП). У таких пацієнтів може розвинути ХП, індукований лікуванням ГКС, оскільки застосування ГКС залишається основною ланкою лікування. При ГКС-терапії ускладнення спостерігаються майже в 90% випадків і включають цукровий діабет, остеопороз, глаукому, катаракту, серйозні інфекції, швидке прогресування атеросклерозу, неконтрольовану артеріальну гіпертензію. Медикаментозний панкреатит може викликати й застосування азатіоприну, метотрексату (синтетичний хіміопрепарат), тим більше, що їх застосовують разом із ГКС з метою зниження їхньої дози, ризику загострень самої хвороби.

Вторинні васкуліти відіграють значну роль у патогенезі СЗСТ, вони супроводжуються запаленням судинної стінки [1]. Ключову роль при цьому відіграють підвищена експресія молекул адгезії із активацією лейкоцитів та ендотеліальних клітин, депонування циркулюючих імунних комплексів у стінці судин, вироблення антитіл до ендотеліальних клітин, базальних мембран капілярів [12]. Тому частим проявом є васкулітна нейропатія. Вона характеризується гострим/підгострим болем, який носить характер пульсуючого або ниючого, слабкістю, парестезіями, втратою чутливості у місці іннервації. Поступово розвивається мультифокальна нейропатія або множинний мононеврит. Це відбувається поряд із такими симптомами, як міалгії, артралгії, втрата маси тіла, респіраторні порушення, гематурія, висипні елементи, абдомінальний біль [20].

У зв'язку з тим, що часто клінічні прояви не є специфічними через латентний перебіг ХП, практичні лікарі недостатньо знайомі з особливостями симптоматики, що заважає своєчасній діагностиці і призводить до ускладнень і летального результату.

Основою патогенезу панкреатиту при СЗСТ також вважають васкуліт ПЗ [29]. Найбільша кількість випадків артеріїту судин ПЗ при колагенозах була описана Т. Yoshimine (1987). Так, при вузликовому періартеріїті частота некротизуючого артеріїту панкреатичних судин досягає 60%. К. Suda виявляв зміни інтрапанкреатичних артерій дрібного і середнього калібру у 71% випадків. При СЧВ, за даними різних авторів, частота артеріїту дуже різнилась: показники варіюють від 6,2%, 7,4% до 53% [23]. При РА частота артеріїту судин ПЗ досягає 50%, при системній склеродермії — 17% [28].

У клінічній картині при системних васкулітах спостерігаються певні симптоми (симптоми хронічного системного запалення — лихоманка, слабкість, нездужання, прискорення ШОЕ), швидко прогресуюче порушення функції внутрішніх органів, анемія, тромбоцитоз, гострі неврологічні симптоми, психози. Крім того, характерними є ураження судин дрібного калібру, сечовий синдром, геморагічні висипки, кровохаркання, задишка.

Так, для васкуліту Шенляйна — Геноха характерні симетрична петехіальна висипка/пурпура, яка локалізується частіше на ногах, артралгії або артрити, абдомінальний больовий синдром, сечовий, іноді нефротичний синдроми.

Гранульоматоз Вегенера частіше характеризується ураженням ЛОР-органів і нижніх дихальних шляхів, легенів (інфільтрати з розпадом), нирок (гломерулонефрит).

За наявності абдомінального болю часто виникає необхідність виключення панкреатитів, хоча (за літературними даними) бувають вони не так часто. Тим не менш недостатність уваги до їх виникнення може призвести до летального результату. Тому ми зупинимось на деяких механізмах розвитку панкреатитів за системних васкулітів.

Морфологічні зміни при вузликовому періартеріїті стосуються розвитку деструктивно-продуктивного або продуктивного панваскуліту середніх і дрібних артерій, формування дрібних аневризм мезентеріальних судин. Це призводить до мікроінфарктів тканини ПЗ. Не виключається розвиток геморагічного панкреатиту внаслідок деструктивних і деструктивно-продуктивних васкулітів і тромбоваскулітів [16]. Можливий розрив цих аневризм, кровотечі з панкреатичних судин. Однак частіше основним механізмом патогенезу і гострого панкреатиту, і ХП при вузликовому періартеріїті є ураження дрібних і середніх артерій ПЗ. У стромі залози визначаються вогнищеві інфільтрати, переважно з лімфоцитів і макрофагів, а також із плазмочитів. Цікаво, що на тлі атрофії і фіброзу ацинарної тканини острівці Лангерганса нерідко залишаються збереженими (припускається, що завдяки оптимальній васкуляризації). З розвитком атрофії ПЗ може спостерігатися навіть гіперплазія і гіпертрофія клітин острівців.

Клінічна картина панкреатиту при вузликовому періартеріїті класична. Деякі автори зазначають можливість зміни симптомів основного захворювання за типом калейдоскопа, коли більш-менш часті епізоди панкреатичних атак змінюються домінуванням

симптомів ураження інших органів і систем, розвитком панкреатогенного діабету [30]. У деяких випадках клінічна картина панкреатиту взагалі маскується під ураження інших органів і систем, а в 45% випадків він перебігає субклінічно. Симптоми панкреатичної атаки зазвичай розвиваються за високої активності основного захворювання, тоді як в неактивній фазі спостерігаються явища недостатності зовнішньосекреторної функції ПЗ.

При *гранульоматозі Вегенера* в ПЗ виявляють судинно-гранульоматозні зміни, внаслідок яких утворюються екстравазати, некротичні фокуси, вогнища атрофії, поля склерозу. У тяжких випадках поряд із васкулітами і тромбоваскулітами дрібних і найдрібніших артерій і вен виявляють деструктивні і деструктивно-продуктивні капілярити, які призводять до геморагічної інфільтрації і некрозу тканини ПЗ. Вкрай рідко зміни набувають поширеного характеру, розвивається деструкція паренхіми залози. Зазвичай процес у ПЗ виражений слабо, функція залози не порушується, клінічна картина ХП розвивається рідко.

При *хворобі Шенляйна – Геноха* вважається, що зміни у структурі ПЗ мінімальні або спостерігаються поодинокі дрібні підкапсульні геморагії. Рідше можливі вогнищеві васкуліти (венуліти і капілярити). Найчастіше ураження перебігає субклінічно. Рідко формуються поширені деструктивні і деструктивно-продуктивні мікрovasкуліти, які призводять до розвитку тяжкого панкреатиту. Диференційна діагностика у цих випадках складна, оскільки біль у животі, лихоманка, лейкоцитоз, прискорення ШОЕ взагалі характерні для абдомінальної форми хвороби Шенляйна – Геноха.

Слід зазначити, що при тромботичній тромбоцитопенічній пурпурі в ПЗ рідко розвиваються геморагічні і вогнищево-некротичні зміни. В усіх відділах виявляють мікроангіотромбози і тромбомікрovasкуліти. Рідше знаходять ангіотромбози, деструктивно-продуктивні та продуктивні васкуліти і тромбоваскуліти дрібних артерій і вен.

Клінічно можливий розвиток симптомів цукрового діабету, ХП. При розвитку гострого панкреатиту проводять загальноприйнятту терапію цього захворювання.

При таких ревматичних захворюваннях, як СЧВ, системна склеродермія, РА, необхідним є дослідження зовнішньосекреторної функції залози, наприклад за допомогою фекального еластазного тесту (з огляду на атрофію паренхіми і фіброз ПЗ).

Більшість авторів підкреслюють, що при ревматичних захворюваннях уражаються переважно артерії головки ПЗ у порівнянні із судинами тіла і хвоста залози. Зазвичай навколо ураженої артерії визначаються дрібні некрози і крововиливи, можливий тромбоз артерій, але масивний некроз паренхіми ПЗ не розвивається. Хронічний вовчаковий панкреатит, як і банальний, супроводжується кальцифікацією ПЗ, формуванням псевдокіст [19]. При цьому прогресує зовнішньосекреторна панкреатична недостатність, тому доцільно визначати показники фекального еластазного тесту і призначати оптимальну замісну ферментну терапію (Креон), нерідко у високих дозах.

При СЧВ можливі кілька варіантів ураження ПЗ (якщо розглядати з погляду на етіологічні моменти). Це може бути специфічний вовчаковий (аутоімунний) гострий панкреатит або ХП, лікарський панкреатит (викликаний кортикостероїдами, азатіоприном, 6-меркаптопурином або тіазидними діуретиками), вірусний панкреатит (зокрема цитомегаловірусний), банальний панкреатит (алкогольний, біліарний та ін.). Можливі інфаркти ПЗ внаслідок тромбозів у рамках антифосфоліпідного синдрому [31].

Гострий вовчаковий панкреатит може бути першим проявом СЧВ або розвиватися впродовж першого року після встановлення діагнозу (в 44% випадків панкреатит діагностують саме в ці терміни). Частота гострого вовчакового панкреатиту становить 4,5–12,5%. Вік пацієнтів — 12–56 років (в середньому 24–27 років); можливий розвиток панкреатиту при ювенільному СЧВ [10, 14, 32]. Співвідношення чоловіків і жінок дорівнює 3:26 (88% жінок). Зазвичай панкреатит розвивається за високої активності СЧВ (84% випадків). Крім високої активності СЧВ, розвиток панкреатиту асоціюється з паротитом [18], гіпертригліцеридемією, психічними порушеннями, плевритом і анемією [17].

У клінічній картині найчастішим симптомом панкреатиту є абдомінальний біль (88%), рідше блювання (67%). Майже в усіх хворих спостерігається «ухилення» ферментів у кров (97%). Особливістю вовчакового панкреатиту є низька інформативність ультразвукового дослідження (всього 45%) і комп'ютерної томографії (КТ) (24%) [21]. Можливий тяжкий перебіг панкреатиту, розвиток ускладнень — формування рідинних колекторів, псевдокіст з їх розривом, псевдоаневризми із кровотечами [9, 20].

Летальність при гострому вовчаковому панкреатиті при призначенні кортикостероїдів — 20%, а без них — 61% [21]. Отже вкрай важливо розібратися, чи є панкреатит вовчаковим (у цьому випадку необхідно призначати кортикостероїди) або лікарським (тоді необхідно пам'ятати, що кортикостероїди можуть бути його причиною). Слід зауважити, що кортикостероїди й азатіоприн відносяться до I класу лікарських препаратів, які можуть викликати розвиток лікарського панкреатиту [27] (за ймовірністю виникнення). Тобто ризик медикаментозного панкреатиту при СЧВ високий.

Стосовно перебігу панкреатиту у пацієнтів із РА, то він має класичну картину. Крім класичного, буває аутоімунний панкреатит (АІП), який вперше був описаний саме при даному захворюванні.

Хоча при РА артерії інтрапанкреатичних судин спостерігається у половині випадків, частота зниження рівня фекальної еластази 1 становить лише 4%. При використанні більш чутливих тестів для оцінки зовнішньосекреторної функції ПЗ частота панкреатичної недостатності виявляється вище. Так, A. D'Ambrosi et al. (1998) при виконанні у хворих секретин-церулейнового тесту виявили зниження його результатів у 30% випадків, а при поєднанні основного захворювання з вторинним синдромом Шегрена — у 58,3% випадків. Вторинний синдром Шегрена поєднується з АІП у чверті випадків, але не є його

причиною [22, 24]. При вторинному синдромі Шегрена можливе підвищення рівня панкреатичних ферментів і СА-19-9 в крові. Виявлено поєднання вторинного синдрому Шегрена зі склерозуючим холангіопанкреатитом і ретроперитонеальним фіброзом, інтерстиційною пневмонією [4].

За хвороби Шегрена морфологічні зміни у ПЗ вивчені більш детально. К. J. Bloch et al. (1965) проаналізували 62 випадки цих змін [18]. Найбільш типовими були атрофія і дезорганізація паренхіми залози, ділянки заміщення ацинарної тканини васкуляризованою сполучною тканиною, виражена клітинна інфільтрація, онкоцитарні зміни в частині ацинусів [11]. R. Nakamura et al. (1981) при дослідженні шести ПЗ, отриманих при аутопсії у пацієнтів з хворобою Шегрена, також описали атрофію ацинусів, онкоцитарні зміни ацинарних і протокових клітин, інтерстиційний фіброз ПЗ, ектазію ацинусів із формуванням еозинофільних «корків», жирову інфільтрацію паренхіми. Показано, що при хворобі Шегрена формуються антитіла до карбоангідрازی II, яка міститься в цитоплазмі протокового епітелію багатьох екзокринних залоз [8]. Хвороба Шегрена часто поєднується зі склерозуючим холангіопанкреатитом, що останнім часом вважається основним симптомом АІП [18]. Але варто зауважити, що нейропатичні симптоми можуть бути першими, що ускладнює діагностику. Нейропатична симптоматика випереджає клінічні симптоми хвороби Шегрена у 40% випадків. Існують різні форми периферичної нейропатії (сенсорна атаксична, больова сенсорна без сенситивної атаксії, нейропатія трійчастого нерву, множинні черепні нейропатії, радикуло-нейропатії тощо). Ці симптоми супроводжуються поступово наростаючою м'язовою слабкістю у згиначах і розгиначах стоп, часто спостерігається пурпурна висипка, високий ризик виникнення лімфоми [26].

Саме при синдромі Шегрена був описаний АІП у хворого з РА. Це особлива форма панкреатиту, який клінічно часто проявляється механічною жовтяницею з морфологічними змінами структури ПЗ (що часто сприймається як пухлина органу), а також із гарною відповіддю на кортикостероїди. Характерною гістологічною картиною є лімфоплазмоцитарна інфільтрація з фіброзом залози. Виділяють два типи АІП. *Перший тип* є одним із варіантів маніфестації системної аутоімунної відповіді при IgG4-асоційованому захворюванні. Виявляється підвищення концентрації IgG4 у сироватці крові з одночасно перебігаючим фіброзним запальним процесом і в інших органах (жовчних шляхах, печінці, слинних і слізних залозах, заочеревинному просторі, аорті, органах середостіння, у нирках, сечовому міхурі, у щитоподібній залозі, легенях, центральній нервовій системі, передміхуровій залозі, лімфатичних вузлах). *Другий тип* є захворюванням, яке стосується тільки ПЗ.

Слід зауважити, що клінічна картина і першого, і другого типу часто є такою при раку ПЗ. Але при АІП частіше спочатку виникає безбольова жовтяниця, механічного генезу (у 30–50% випадків), вона зумовлюється компресією жовчних шляхів збільшеною голівкою або склерозуючим холангітом. Інтенсивність жовтяниці може змінюватися або вона може

зникати. Абдомінальний біль при цьому має слабку інтенсивність. Іноді пацієнти звертаються по медичну допомогу за наявності вираженої зовнішньосекреторної недостатності або цукрового діабету.

При лабораторному дослідженні встановлюють гіпербілірубінемію, підвищення рівня ферментів, які вказують на холестаза, гіпергаммаглобулінемію, підвищення рівня IgG або IgG4, СА 19-9 (особливо при ураженнях жовчних шляхів). Доволі часто виявляють аутоантитіла до карбоангідрازی II, лактоферину, гладких м'язів, антимітохондріальні, антинуклеарні антитіла, ревматоїдний фактор.

Візуалізуючі методи дослідження вказують на дифузні або вогнищеві зміни у ПЗ. При ультразвуковому дослідженні, КТ, магнітно-резонансній томографії (МРТ) дифузна форма характеризується збільшенням розмірів, порушенням архітекtonіки органу, що має назву «ковбасоподібна ПЗ». У 10–40% пацієнтів на КТ, МРТ виявляють тканину із зниженою щільністю (що визначається як сумка), яка розташована по краях залози. Цей симптом вважається специфічним для АІП. При динамічній КТ і МРТ виявляють уповільнення сигналу паренхіми ПЗ. Псевдокісти не характерні, трапляються кальцинати. Вогнищеву форму АІП важко диференціювати з раком залози. При ендоскопічній ультрасонографії разом із збільшенням розмірів, зменшенням ехогенності характерні гіперехогенні включення, які відповідають стиснутим протокам. За допомогою ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії виявляються множинні звуження вірсунгіанової протоки і невеликі (<5 мм) розширення протоки більш проксимально до місця звуження. Ці ознаки найменш характерні для раку залози. Диференційну діагностику також необхідно проводити з раком жовчних шляхів, первинним цирозом печінки, алкогольним ХП, лімфомами, метастазами раку нирки у ПЗ [5, 6].

Оскільки у даному інформаційному періоді АІП відносять до групи IgG4-залежних захворювань (IgG4-33), вважаємо доцільним надати невелику довідку. IgG4-33 виділено в окрему нозологічну одиницю близько 10 років тому. У 2012 р. прийнято уніфіковану номенклатуру IgG4-33, запропоновано діагностичні критерії [15, 25]. IgG4-33 уражає осіб середнього та старшого віку (50–70 років), хоча виникає й у дітей. Хворіють переважно чоловіки. Процес насамперед локалізується у панкреатобіліарній системі. Гендерні відмінності менш виражені у пацієнтів із залученням слинних залоз. Рівень IgG4-33 підвищений при синдромі Шегрена, СЧВ, РА (у 46%), причому підвищений рівень часто корелює з активністю захворювання. Підвищення рівня IgG4-33 буває також при раку ПЗ, еозинофільному гранульоматозі з поліангіїтом, саркоїдозі, а також у здоровій популяції [25].

Морфологічними ознаками IgG4-33 є щільний лімфоцитарний інфільтрат з високим вмістом IgG4⁺-плазматичних клітин, спіралеподібний фіброз, флебіт з облітерацією просвіту судин. Можливими є флебіт без облітерації з підвищеним вмістом еозинофілів. При кількісному визначенні IgG4⁺-плазматичних клітин їх повинно бути більше 10 або індекс IgG4⁺/IgG⁺ повинен бути більшим за 40.

Хвороба вражає майже усі системи органів, приблизно у 40% вражається одна система. Існує перелік захворювань з клінічною та морфологічною картиною IgG4-33. Це злоякісні утворення (лімфома, саркома, рак ПЗ, холангіокарцинома), саркоїдоз, СЗСТ (СЧВ, РА), васкуліти (гранульоматоз із поліангіїтом, ГКА, артеріїт Такаясу), гістіоцитоз (лангергансоклітинний гістіоцитоз тощо) [7].

Симптоматика варіює залежно від локалізації, починається з набряку слинних та слізних залоз, лімфатичних вузлів, згодом розвивається обструкція проток ПЗ, сечоводів. Клінічна картина може проявлятися наявністю дисфункції органів (гіпофізарна недостатність, ниркова недостатність) і виникненням невідкладних станів (гострий аортальний синдром, пахіменінгіт, панкреатит).

Для остаточного підтвердження наявності IgG4-33 існують такі критерії, як рівень IgG4, гістологічне та імуногістохімічне дослідження, симптоматика порушень слізних та слинних залоз, паравертебральні м'якотканинні пучки у грудній клітці, дифузне збільшення ПЗ і капсулоподібний обідок зі зниженою щільністю, потовщення ниркової миски, м'яких тканин або їх поєднання. У заочеревинному просторі слід виділити такі критерії: дифузне потовщення стінки черевної частини аорти, м'якотканинні структури навколо клубових артерій або аорти нижче відходження ниркових артерій. Для встановлення діагнозу необхідно набрати щонайменше 19 балів [7].

При таких захворюваннях, як РА, системна склеродермія та СЧВ, виробляються антитіла, які можуть атакувати фосфоліпіди клітинних мембран (особливо при СЧВ — у 70% випадків). На тканини організму ці антитіла впливають токсично. Крім того, приєднуючись до стінок судин, тромбоцитів, вони сприяють тромбозам. У 1994 р. цей синдром було названо антифосфоліпідним, а на честь англійського ревматолога Х'юза, який вперше його описав, назвали синдром його ім'ям (синдром Х'юза).

Слід вказати, що *антифосфоліпідний синдром* частіше спостерігається при СЧВ, як асоційований з іншими хворобами. Він може бути первинним (не асоційованим із іншими захворюваннями). Часто синдром розвивається, але не виявляється (тоді він діагностується як серонегативний). Основним патогенетичним механізмом вважається протромботична дія антифосфоліпідних антитіл, а саме вовчакового антикоагулянта, антикардіоліпідних антитіл до β_2 -глікопротеїну. Тим не менш антитіл до фосфоліпідів є багато, серед них, наприклад, є антитіла до факторів згортання крові, антитіла до протикоагулянтів тощо.

Клінічна картина антифосфоліпідного синдрому різноманітна, вона залежить від розміру уражених судин, швидкості тромбозу судин, функціонального призначення (артерії, вени), місця розташування (легені, серце, печінка, ПЗ, нирки тощо). Для тромбозів дрібних судин характерний легкий перебіг, симптоми проявляються повільно, імітуючи хронічні захворювання (гепатит, хворобу Альцгеймера). Зі свого боку, при швидкому процесі відриву тромбу розвивається катастрофічний перебіг, який має летальний результат. Отже катастрофічний антифосфоліпідний

синдром розвивається швидко впродовж декількох днів або тижня, включає лихоманку, задуху, біль у животі, периферичні набряки, пурпурні висипки на шкірі, порушення свідомості, дихальну, серцеву, ниркову недостатність. Може діагностуватися гемолітична анемія, тромбоцитопенія та інші прояви синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. Смертельні випадки реєструються у 50%.

Таким чином, симптомокомплекс, разом із клінічною картиною панкреатиту, включає рецидивуючі тромбози (як венозні, так і артеріальні), акушерську патологію (синдром втрати плоду). Переважає венозний тромбоз нижніх кінцівок, значно рідше — вен шиї, верхніх кінцівок або вісцеральних вен. Щодо артеріального тромбозу, то він частіше локалізується у судинах головного мозку. Тромбоз судин внутрішніх органів може перебігати безсимптомно або малосимптомно.

Якщо процес відбувається у легеневому руслі, то виникає легенева емболія, легенева гіпертензія тромботичного генезу, тромбоз дрібних судин. Якщо уражується серце, то відбувається потовщення і порушення функцій клапанів (мітрального, рідше — аортального), можуть бути наявними вегетації на клапанах (що свідчить про бактеріальний ендокардит, який викликає цереброваскулярні ускладнення), тромбоз коронарних судин. Із органів травлення пошкоджується стравохід, шлунок, кишечник (через ішемічні процеси), виникають тромбози селезінки, ПЗ, наднирників.

Тромбоз у печінковому руслі може перебігати у вигляді синдрому Бадда — Кіарі або тромбозу дрібних вен. Якщо процес локалізується у ниркових судинах, то виникає інфаркт нирки, злоякісна артеріальна гіпертензія, виражена протеїнурія, еритроцитурія та невисока концентрація креатиніну у плазмі крові. Крім того, зауважимо, що може бути тромбоз очних судин, шкірні прояви аж до виразок і некротичних змін, симптоми змін опорно-рухового апарату (рідко — асептичний некроз кістки). Але часто у жінок в анамнезі виявляють неможливість виношування дитини, прееклампсію, плацентарну недостатність, затримку росту плода та хибнопозитивну реакцію Вассермана [3].

Критеріями, які можуть допомогти лікарю у діагностиці на першому етапі, будуть вік (до 40 років при тромбозах у анамнезі або інфаркт міокарда у чоловіка), якщо у молодої жінки було два і більше викиднів, а гінекологи не можуть встановити причину. До критеріїв можна віднести виявлення симптомів тромбозу кишечника, які виникають після прийому значної за об'ємом їжі (характеризуються вони стискаючим болем у животі). Крім того, значення має тромбоцитопенія без наявності гематологічної хвороби.

ХП також має певні особливості при склеродермії. *Системна склеродермія* (системний склероз) — це аутоімунний розлад, який характеризується високою захворюваністю та смертністю. Найпоширенішим місцем ураження вважається шлунково-кишковий тракт, причому гастроінтестинальні ураження часто є маркером несприятливого прогнозу і ризику смерті, особливо за синдромом мальабсорбції [2]. Симптоми

включають ураження стравоходу, формування гастропарезу, синдрому надлишкового бактеріального росту, порушення моторики усієї травної трубки аж до нетримання калу. Патогенетичні ланки залишаються недостатньо вивченими. У літературних джерелах вказують припущення щодо впливу наявності антитіл до 3-го типу мускаринових рецепторів (МЗР – антиміоентеральні нейрональні антитіла), анти-U3 RNP і анти-U11/U12 RNP.

Загальноприйнято, що при системній склеродермії ураження шлунково-кишкового тракту проявляються змінами у судинному руслі, порушенням клітинного імунітету і надмірним фіброзуванням. Судинний механізм полягає в ушкодженні ендотеліальних клітин, що сприяє вивільненню молекул адгезії та продукції активних радикалів кисню. Пригнічується вазодилатація, а вазоконстрикція при цьому сприяє ішемії, накопиченню запальних клітин і макрофагів M2 (які індують фібротичний процес у позаклітинному матриці). Порушення вродженого та адаптивного імунітету завдяки специфічним аутоантитілам формують легеневу гіпертензію, порушують моторику шлунково-кишкового тракту (через недостатність ацетилхолінового механізму скорочення гладком'язових клітин) та ушкоджують нирки. Відповідну роль у патогенезі змін моторики шлунково-кишкового тракту відіграє вироблення патогенних антитіл (антиміоентеральних нейрональних антитіл проти МЗР). При системній склеродермії ці аутоантитіла сприяють нейронним та міогенним дисфункціям (зокрема з боку сфінктеру Одді, що може бути причиною виникнення гострого перебігу ХП через дисфункцію сфінктера). Клітинно-опосередковані імунні прояви залежать від цитокін-опосередкованої активації фібробластів, асоційованих з інтерлейкіном 4 та 13, та інтерферону-гамма. При цьому CD4⁺ Т-лімфоцити та Th2-хелпери індуюють фіброз через звільнення профібротичних цитокінів, а також мають прямий вплив на фібробласти. Фібробласти перетворюються на міофібробласти. Міофібробласти починають виробляти надлишкову кількість колагену I та III типів. Кінцевим результатом є порушення процесу поширення нервового сигналу і скорочення тканин. При цьому виникають вегетативні дисфункції і порушення моторики травного тракту, формується больовий синдром або зовнішньосекреторна недостатність ПЗ.

При системній склеродермії розвивається фіброз ПЗ із васкулітом дрібних артерій або зміни по типу підгострого панкреатиту з наявністю крововиливів, вогнищевих некрозів (у половині випадків). Характерним вважається виражений фіброз і атрофія паренхіми ПЗ, перидуктальний фіброз з лімфоплазмозитарною інфільтрацією і пошкодженням еластичних волокон стінок панкреатичних проток [13]. Водночас деякі автори вважають, що для системної склеродермії фіброз ПЗ не є характерною ознакою [2].

Склеродермічний панкреатит перебігає з мінімальною інтенсивністю болю або взагалі без нього, замість того домінує симптоматика ферментної панкреатичної недостатності. Недостатність може бути

дуже тяжкою і вимагати призначення високих доз Креону. Через відсутність або слабку вираженість больового синдрому панкреатит при системній склеродермії часто діагностують лише на секції. Але є інший варіант перебігу у вигляді гострого панкреатиту. Больові напади при цьому супроводжуються ферментною недостатністю або постійним неухильним зниженням екзокринної функції, діарейним синдромом при кожній новій атаці (у 33–61% випадків), мальабсорбцією. Такі ускладнення, як панкреонекроз, гострий геморагічний панкреатит, ХП, при системній склеродермії частіше за все зумовлені ураженнями сфінктера Одді, його стенозом.

Доведено тісний зв'язок між мультифокальним склерозом і АП. Так, Т. Kamisawa et al. (2003) провели імуногістохімічне дослідження шести ПЗ, отриманих при її резекції, а також однієї ПЗ, отриманої при аутопсії. Для порівняння були досліджені ПЗ десяти хворих з алкогольним ХП (операційний матеріал). В усіх випадках був АП із стенозом екстрапанкреатичної частини загальної жовчної протоки, дифузною лімфоплазматичною інфільтрацією, фіброзом, атрофією паренхіми ПЗ, облітеруючим флебітом панкреатичних вен, залученням порталльної вени. Клітини, що входять в інфільтрат, були переважно CD4- або CD8-позитивними Т-лімфоцитами і IgG4-позитивними плазматичними клітинами. В аналогічний запальний процес були залучені також перипанкреатична тканина, екстрапанкреатична частина загальної жовчної протоки, жовчний міхур, слинні залози, лімфатичні вузли. У жодному разі при алкогольному панкреатиті подібних змін не було [13].

Отже при склеродермії залучення ПЗ може проявлятися як гострим панкреатитом, так і ХП без болю, але із наростаючою зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ або ХП із вираженим абдомінальним болем.

При *ревматизмі* зміни ПЗ вивчалися лише у поодиноких роботах. При дослідженні панкреатичної секреції у більшості хворих на ревматизм концентрація ферментів у дуоденальному вмісті зазвичай була нормальною. Порушення стосувалися головним чином ферментної активності у крові. Так, патологічні показники секреції трипсину були виявлені у 29% хворих. Найчастіше були змінені показники ліпази (у 54% випадків вони виявилися патологічними), що відповідало зниженню концентрації ферменту. Незначні порушення були виявлені при дослідженні продукції амілази, причому найчастіше спостерігалось тривале зниження концентрації ферменту.

В активній фазі ревматизму, особливо за високої активності ферментів, можливий розвиток типової панкреатичної атаки. У неактивній фазі ревматизму були виявлені зміни показників ліпази (у 10–11% випадків), а показники продукції бікарбонатів, трипсину, амілази мало відрізнялися від таких у практично здорових осіб. Показники ферментної активності після лікування змінювалися значно рідше. Зазначена фазність цих змін залежала від активності основного захворювання, тобто спочатку спостерігалася гіперсекреція, яка потім змінювалася на гіпосекрецію із подальшою нормалізацією екзокринної функції ПЗ у неактивній фазі захворювання. В активній фазі був

наявний феномен «ухилення» ферментів у кров. У деяких випадках спостерігався розвиток зовнішньо-секреторної недостатності ПЗ. При повторних ревматичних атаках страждала й ендокринна функція (у 15% випадків — частіше при яскраво вираженому суглобовому синдромі). Безпосередньо після лікування порушення ендокринної функції ПЗ виявлялися значно рідше, а у неактивній фазі захворювання вони не виявлялися взагалі [6].

У літературі обговорюється можливість існування ревматичного діабету. За даними деяких авторів, ревматизм може бути провокуючим фактором, який сприяє більш значному прояву наявного раніше компенсованого цукрового діабету. Слід враховувати також роль застосування кортикостероїдів у маніфестації цукрового діабету за ревматичної атаки. Якщо ж

гіперглікемія, навпаки, зменшується при лікуванні кортикостероїдами, то слід думати про ревматичні ураження ендокринних структур ПЗ. Метаболічні порушення бувають при багатьох ревматичних захворюваннях. Так, знижена толерантність до глюкози спостерігається у 7–74% пацієнтів, гіперхолестеринемія та тригліцеридемія — у 50–75% осіб, артеріальна гіпертензія — у 25–50% випадків [4].

Таким чином, діагностика панкреатиту при СЗСТ дуже складна. Його прояви маскуються ураженням інших органів. Наявність більш чутливих методів діагностики, їх доступність може надати можливість виявляти симптоми панкреатиту раніше, що сприятиме призначенню оптимального лікування, поліпшить прогноз, якість життя та виживаність таких пацієнтів.

Література:

1. Головач І. Ю., Єгудіна Є. Д. Васкулітна нейропатія: проблеми клініко-діагностичної верифікації при системних та несистемних васкулітах. *Український ревматологічний журнал*. 2019. № 1. С. 20–29.
2. Головач І. Ю., Єгудіна Є. Д. Ураження шлунково-кишкового тракту при системній склеродермії: діагностично-лікувальні аспекти. *Сучасна гастроентерологія*. 2019. № 2. С. 99–113.
3. Губергріц Н. Б., Беляєва Н. В., Клочков О. Є., Лукашевич Г. М., Фоменко П. Г. Гастроентерологія: важкі хворі. Київ: РедБіз Лабораторія Медичного Бізнесу, 2019. 492 с.
4. Коваленко В. М., Борткевич О. П. Коморбідність: визначення, можливі напрямки діагностики та лікування. *Український ревматологічний журнал*. 2019. № 3. С. 33–44.
5. Христин Т. М., Темерівська Т. Г., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: сучасний погляд на етіологію, патогенез, клініку, лікування та медичну реабілітацію хворих на хронічний панкреатит: навч.-метод. посіб. Чернівці, 2018. 172 с.
6. Христин Т. М., Телекі Я. М., Гонцарюк Д. О., Оліник О. Ю., Жигульова Е. О. Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості розвитку поєднання деяких захворювань та методи медикаментозної корекції (2-ге вид., перероб. та доп. Чернівці, 2022. 584 с.
7. Яременко О. Б., Коляденко Д. І., Петелицька Л. Б. IgG4-залежне захворювання: стан проблеми й опис клінічного випадку. *Український ревматологічний журнал*. 2019. № 1. С. 10–19.
8. Akahane S., Takei Y., Horiuchi A., Kawa S., Nishimori I., Ikeda S. A primary Sjogren's syndrome patient with marked swelling of multiple exocrine glands and sclerosing pancreatitis. *Intern. Med.* 2002. Vol. 41, No 9. P. 749–753.
9. Cairoli E., Pérez G., Briva A., Cancela M., Alonso J. Fatal acute pancreatitis complicated by pancreatic pseudocysts in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.* 2010. Vol. 30, No 5. P. 675–678.
10. Campos L. M., Omori C. H., Lotito A. P., Jesus A. A., Porta G., Silva C. A. Acute pancreatitis in juvenile systemic lupus erythematosus: a manifestation of macrophage activation syndrome? *Lupus*. 2010. Vol. 19, No 14. P. 1654–1658.
11. Fukui O., Okazaki K., Yoshizawa H., Ohashi S., Tamaki H., Kawasaki K., Matsuura M., Asada M., Nakase H., Nakashima Y., Nishio A. A case of autoimmune pancreatitis associated with sclerosing cholangitis, retroperitoneal fibrosis and Sjögren's syndrome. *Pancreatology*. 2005. Vol. 5, No 1. P. 86–91.
12. Jennette J. C. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin. Experim. Nephrol.* 2013. Vol. 65, No 1. P. 1–11.
13. Kamisawa T., Funata N., Hayashi Y., Tsuruta K., Okamoto A., Amemiya K., Egawa N., Nakajima H. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut*. 2003. Vol. 52, No 5. P. 683–687.
14. Kumagai K., Tamano M., Kojima K., Maeda C., Tomimaga K., Hashimoto T., Akima T., Nakano M., Sugaya T., Shimoda M., Kubota K. A case of acute pancreatitis with systemic lupus erythematosus. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 2010. Vol. 107, No 2. P. 278–284.
15. Lang D., Zwerina J., Pieringer H. IgG4-related disease: current challenges and future prospects. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2016. Vol. 12. P. 189–199.
16. Li L., Neogi T., Jick S. Giant cell arteritis and vascular disease — risk factors and outcomes: a cohort study using UK Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology*. 2017. Vol. 56, No 5. P. 753–762.
17. Makol A., Petri M. Pancreatitis in systemic lupus erythematosus: frequency and associated factors — a review of the Hopkins Lupus Cohort. *J. Rheumatol.* 2010. Vol. 37, No 2. P. 341–345.
18. Matsuda M., Hamano H., Yoshida T., Gono T., Uehara T., Kawa S., Ikeda S. I. Seronegative Sjögren syndrome with asymptomatic autoimmune sclerosing pancreatitis. *Clin. Rheumatol.* 2007. Vol. 26, No 1. P. 117–119.
19. Melamed N., Molad Y. Spontaneous retroperitoneal bleeding from renal microaneurysms and pancreatic pseudocyst in a patient with systemic lupus erythematosus. *Scand. J. Rheumatol.* 2006. Vol. 35, No 6. P. 481–484.
20. Myung D. S., Kim T. J., Lee S. J., Park S. C., Kim J. S., Kim J. C., Yoon W., Lee S. S., Park Y. W.

- Lupus-associated pancreatitis complicated by pancreatic pseudocyst and central nervous system vasculitis. *Lupus*. 2009. Vol. 18, No 1. P. 74–77.
21. Neshet G., Breuer G. S., Temprano K., Moore T. L., Dahan D., Baer A., Alberton J., Izbicki G., Hersch M. Lupus-associated pancreatitis. *Semin. Arthritis Rheum*. 2006. Vol. 35, No 4. P. 260–267.
 22. Nishimori I., Tamakoshi A., Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J. Gastroenterol*. 2007. Vol. 42, Suppl. 18. P. 6–8.
 23. Odaira C., Koizumi M., Fujiwara A. A study of pancreatic injury in patients with SLE (in Japanese). *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 1987. Vol. 84. P. 2722–2730.
 24. Pickartz T., Pickartz H., Lochs H., Ockenga J. Overlap syndrome of autoimmune pancreatitis and cholangitis associated with secondary Sjögren's syndrome. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2004. Vol. 16, No 12. P. 1295–1299.
 25. Sebastian A., Sebastian M., Misterska-Skóra M., Donizy P., Halon A., Chlebicki A., Lipiński A., Wiland P. The variety of clinical presentations in IgG4-related disease in Rheumatology. *Rheumatol. Int*. 2018. Vol. 38, No 2. P. 303–309.
 26. Sène D., Jallouli M., Lefaucheur J. P., Saadoun D., Costedoat-Chalumeau N., Maisonobe T., Diemert M. C., Musset L., Haroche J., Piette J. C., Amoura Z. Peripheral neuropathies associated with primary Sjögren syndrome: immunologic profiles of nonataxic sensory neuropathy and sensorimotor neuropathy. *Medicine*. 2011. Vol. 90, No 2. P. 133–138.
 27. Singh S. Drug induced pancreatitis might be a class effect of statin drugs. *JOP*. 2005. Vol. 6, No 4. P. 380–381.
 28. Suda K. (ed.). *Pancreas — Pathological Practice and Research*. Basel, 2007. 318 p.
 29. Tian X. P., Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J. Gastroenterol*. 2010. Vol. 16, No 24. P. 2971–2977.
 30. Ungprasert P., Upala S., Sanguankeo A., Warrington K. J. Patients with giant cell arteritis have a lower prevalence of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Mod. Rheumatol*. 2016. Vol. 26, No 3. P. 410–414.
 31. Vyas A., Kadikoy H., Haque W., Abdellatif A. Catastrophic antiphospholipid syndrome presenting as ischemic pancreatitis in systemic lupus erythematosus. *JOP*. 2009. Vol. 4, No 5. P. 566–569.
 32. Xu D., Yang H., Lai C. C., Li P., Zhang X., Yang X. O., Zhang F. C., Qian J. M. Clinical analysis of systemic lupus erythematosus with gastrointestinal manifestations. *Lupus*. 2010. Vol. 19, No 7. P. 866–869.

УДК 616.37-002.2-036-02:616.018.2-002.77

doi: 10.33149/vkr.2024.03.06

UA Особливості розвитку хронічного панкреатиту на тлі системних захворювань сполучної тканини (ревматичних захворювань)

Т. М. Христинч¹, Д. О. Гонцарюк²

¹Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка, Кам'янець-Подільський, Україна

²Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: гострий панкреатит, хронічний панкреатит, ревматоїдний артрит, склеродермія, вузликовий періартеріїт, фосфоліпідний синдром, гігантоклітинний артеріїт, аутоімунний панкреатит

У статті автори висвітлили деякі етіологічні, патогенетичні ланки розвитку панкреатитів, морфологічних особливостей і симптоматики з боку підшлункової залози (ПЗ) на тлі ревматичних захворювань. Підкреслюється, що частіше за все гострий або хронічний панкреатит розвивається завдяки васкулітам. Представлено механізми розвитку при вузликовому періартеріїті (поліартеріїті), системному червоному вовчаку, ревматоїдному артриті. Вказана частота зустрічальності некротизуючого артеріїту панкреатичних судин при вузликовому періартеріїті (60%); при системному червоному вовчаку показники варіюють від 6,2–7,4% до 53%; при ревматоїдному артриті частота артеріїту судин ПЗ досягає 50%, при системній склеродермії — 17%. Зміни інтрапанкреатичних артерій дрібного і середнього калібру бувають в 71% випадків.

Представлено механізм розвитку та особливості симптоматики аутоімунного панкреатиту, його типів, діагностичного пошуку, диференційної діагностики. Особливістю перебігу є наявність як гострого, так і хронічного панкреатиту, вказується на можливість інфаркту ПЗ внаслідок тромбозів у рамках антифосфоліпідного синдрому.

Розбирається особливість уражень ПЗ при склеродермії, вона характеризується пошкодженням структури і функції багатьох органів і систем травлення. Відбувається це через зміни у судинному руслі, порушення клітинного імунітету і надмірне фіброзування за рахунок CD4⁺ Т-лімфоцитів та Th2-хелперів (вони індукують фіброз через звільнення профібротичних цитокінів, а також справляють прямий вплив на фібробласти). При цьому виникають вегетативні дисфункції і порушення моторики травного тракту, значення має дисфункція сфінктера Одді. Формується больовий синдром або зовнішньосекреторна недостатність ПЗ.

Автори детально представили особливості морфологічних змін залози при вузликовому періартеріїті. Вони стосуються розвитку деструктивно-продуктивного або продуктивного панваскуліту середніх і дрібних артерій. У стромі залози визначаються вогнищеві інфільтрати, переважно з лімфоцитів і макрофагів, а також із плазмоцитів. Клінічна картина панкреатиту класична. Симптоми панкреатичної атаки зазвичай розвиваються за високої активності основного захворювання, тоді як в неактивній фазі спостерігаються явища функціональної недостатності ПЗ. Акцентується увага на значенні васкулітів крупних судин при гігантоклітинному артеріїті.

EN Features of the onset of chronic pancreatitis associated with systemic connective tissue diseases (rheumatic diseases)

T. M. Hristych¹, D. O. Hontsariuk²

¹Kamyanets-Podilsky Ivan Ohienko National University, Kamyanets-Podilsky, Ukraine

²Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: acute pancreatitis, chronic pancreatitis, rheumatoid arthritis, scleroderma, periarteritis nodosa, antiphospholipid syndrome, giant cell arteritis, autoimmune pancreatitis

In the article, the authors outlined some etiological and pathogenetic links in the onset of pancreatitis, morphological features, and variants of symptoms of the pancreas associated with rheumatic diseases. It is emphasized that, more often than not, acute or chronic pancreatitis occurs in connection with vasculitis. We presented the mechanisms of development in periarteritis nodosa, systemic lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis. Necrotizing arteritis of pancreatic vessels occurs with a frequency of 60% in periarteritis nodosa, ranging from 6.2–7.4 to 53% in systemic lupus erythematosus, 50% in rheumatoid arthritis, and 17% in scleroderma. Changes in intrapancreatic arteries of small and medium caliber occur in 71% of cases.

We presented the mechanisms of development, symptoms, types, diagnostic search, and differential diagno-

sis of autoimmune pancreatitis. A feature of the course is the presence of both acute and chronic pancreatitis, indicating the possibility of pancreatic infarction due to thrombosis as part of the antiphospholipid syndrome.

We analyzed the unique characteristics of pancreatic injury in scleroderma, which include damage to the structure and function of multiple organs and digestive systems. Changes in the vascular bed, problems with cellular immunity caused by CD4⁺ T lymphocytes and Th2 helper cells, and excessive fibrosis are all to blame. They cause fibrosis by releasing profibrotic cytokines and also have a direct effect on fibroblasts. In this case, dysfunctions and disturbances in the motility of the digestive canal occur; sphincter Oddi dysfunction is of great importance. This leads to the formation of pain syndrome or exocrine pancreatic insufficiency.

The authors revealed in detail the features of morphological changes in the pancreas in periarteritis nodosa. The changes are associated with either destructive-productive or productive panvasculitis of the medium and small arteries. Lymphocytes, macrophages, and plasma-cytes primarily determine focal infiltration in the gland's stroma. We observed a clinical picture of classic pancreatitis. Symptoms of pancreatic attack appear with high activity of the underlying disease, while in the inactive phase, functional failure of the pancreas occurs. Attention is focused on the significance of vasculitis of large vessels in giant cell arteritis.

Якість життя хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та ожирінням

О. А. Гомозова¹, Н. В. Бєляєва^{2,3}

¹Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

²Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

³Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

Ключові слова: якість життя, фізичне здоров'я, психічне здоров'я, хронічний панкреатит, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, ожиріння

Одне з перших місць за частотою серед захворювань органів травлення посідає патологія підшлункової залози (ПЗ) [5]. Збільшується кількість вперше встановлених діагнозів хронічного панкреатиту (ХП) у людей працездатного віку, захворювання розвивається у молодшого контингенту пацієнтів, ніж у 1990-ті роки, характеризується часто рецидивуючим перебігом, зазвичай стійким до лікування [3]. Крім того, ХП рідко перебігає ізольовано і, як правило, поєднується з іншими захворюваннями внутрішніх органів, особливо органів травлення, зокрема з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) [2]. Проблема ХП залишається актуальною протягом багатьох років у зв'язку не лише з високою частотою цього захворювання, але й з поліетіологічністю, складнощами діагностики, недостатньою ефективністю лікування. ХП належить до передракових захворювань, причому рак ПЗ розвивається переважно при прогресуванні морфологічних змін залози у разі неефективного, неправильного лікування. При цьому можливий розвиток інших ускладнень ХП, що потребують хірургічного втручання та підвищують летальність [3].

ГЕРХ — також одне з найпоширеніших серйозних захворювань органів травлення, здатна, як і ХП, значно погіршити якість життя, що в міру прогресування призводить до появи небезпечних ускладнень, зокрема стравоходу Барретта, а пізніше і аденокарциноми стравоходу. ГЕРХ у загальній популяції спостерігається у 20,0% випадків і має тенденцію до зростання поширеності [1].

У зв'язку зі значною поширеністю ожиріння в усьому світі воно стало серйозною загрозою для громадського здоров'я внаслідок значного зростання ризику супутніх захворювань, зокрема захворювань органів травлення [4]. Так, доведено, що при ожирінні ризик розвитку ХП підвищений, а при ХП, що розвинувся

на тлі ожиріння, захворювання має несприятливий перебіг, гірше піддається терапії, вищі частота ускладнень і ризик раку ПЗ. За наявності ожиріння підвищений ризик розвитку і ГЕРХ, причому стравохід Барретта та рак стравоходу розвиваються з більшою ймовірністю [1].

Незважаючи на часте поєднання ХП, ГЕРХ та ожиріння, патогенез такої комбінованої патології не вивчений, не з'ясовано особливості клінічної картини, не розроблено лікування. Якості життя хворих на ХП присвячені поодинокі дослідження [4], але якість життя при поєднанні ХП з іншими захворюваннями органів травлення та ожирінням не вивчалася.

Мета дослідження: вивчити якість життя хворих на ХП у поєднанні з ГЕРХ та ожирінням.

Матеріали та методи

Обстежено 108 хворих на ХП у стадії загострення у поєднанні з ГЕРХ та аліментарно-конституційним ожирінням. Ожиріння I ступеня (індекс маси тіла (ІМТ) 30,0–34,9 кг/м²) діагностували у 66 (61,1%) хворих, II ступеня (ІМТ 35,0–39,9 кг/м²) — у 32 (29,6%) хворих, III ступеня (ІМТ 40,0 кг/м² і більше) — у 10 (9,3%) хворих.

Діагноз ХП верифікували відповідно до клінічних, лабораторних та інструментальних даних, а діагноз ГЕРХ встановлювали після проведення езофагогастродуоденоскопії та виявлення пептичного езофагіту.

Для оцінки якості життя використовували опитувальник SF-36.

До контрольної групи увійшли 30 практично здорових осіб, відповідних за статтю та віком обстеженим хворим.

Результати

У пацієнтів із поєднаною патологією під час надходження до клініки виявилися вірогідно зниженими

всі показники, які стосуються характеристики фізичного здоров'я (рис. 1). Найбільш зниженим був показник болю. У хворих він становив $19,5 \pm 2,8$ бала (у здорових — $72,2 \pm 1,9$ бала; $p < 0,05$). Значно знижений був також показник загального здоров'я. У пацієнтів цей показник виявився зниженим до $33,2 \pm 1,8$ бала, а в контрольній групі — $70,2 \pm 0,8$ бала ($p < 0,05$). Показник фізичного функціонування у хворих був знижений до $32,4 \pm 2,1$ бала, а показник рольового фізичного функціонування — до $29,5 \pm 2,3$ бала, тоді як у здорових осіб ці показники становили відповідно $75,7 \pm 2,1$ бала та $71,8 \pm 2,8$ бала (в обох випадках $p < 0,05$).

Із показників, що характеризують психічне здоров'я, найбільш зниженим був показник життєздатності. У хворих із поєднаними захворюваннями цей показник становив лише $27,3 \pm 1,2$ бала, а в контрольній групі — $74,8 \pm 2,4$ бала ($p < 0,05$). Дійсно, у хворих спостерігалися явища астенизації, канцерофобії, емоційної лабільності, іпохондрії, депресії, які, ймовірно, і вплинули на показник життєздатності та інші показники психічного здоров'я за шкалою SF-36. Проте вивчення психосоматичних порушень не було нашим завданням. Але висловлене вище припущення підтверджується також зниженням показника психологічного здоров'я, який в обстежених хворих становив $20,7 \pm 0,9$ бала (у контрольній групі — $73,5 \pm 1,6$ бала; $p < 0,05$). Наші хворі нерідко висловлювали думки про неможливість продовження роботи на колишньому робочому місці, складнощі щодо самообслуговування та виконання простих побутових дій. Це, ймовірно, позначилося на зниженні показників соціального функціонування та рольового емоційного функціонування, які у пацієнтів становили $29,5 \pm 1,7$ бала та $32,0 \pm 2,0$ бала (у контрольній групі відповідно $74,5 \pm 1,8$ бала та $73,7 \pm 2,1$ бала; $p < 0,05$).

Література:

1. Беловол А. Н. (ред.). Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: пищеводные, внепищеводные проявления и коморбидность. Киев, 2014. 376 с.
2. Христинич Т. М., Телекі Я. М., Гонцарюк Д., Оліник О. Ю., Жигульова Е. О. Хронічний панкреатит: клініко-патогенетичні особливості розвитку поєднання деяких захворювань та методи медикаментозної корекції. Чернівці, 2022. 584 с.

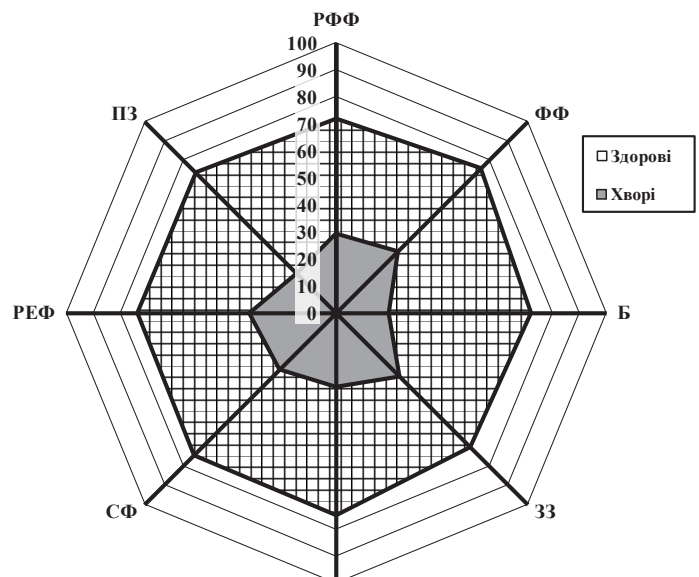


Рис. 1. Показники якості життя в обстежених хворих і практично здорових осіб за результатами опитувальника SF-36.

РФФ — показник рольового фізичного функціонування; ФФ — показник фізичного функціонування; Б — показник болю; ЗЗ — показник загального здоров'я; Ж — показник життєздатності; С — показник соціального функціонування; РЕФ — показник рольового емоційного функціонування; ПЗ — показник психологічного здоров'я.

Висновок. У хворих з ХП на тлі ГЕРХ та ожиріння вірогідно знижено показники якості життя, що характеризують як фізичне, так і психічне здоров'я.

Перспективи дослідження полягають в оцінці впливу різних варіантів лікування на якість життя хворих з поєднаною патологією.

3. 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.
4. Khanna D., Welch B. S., Rehman A. Pathophysiology of Obesity. Last Update: October 20, 2022. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
5. Löhr J.-M., Vujasinovic M. (eds.). A Primer in Pancreas. Stockholm: Karolinska Universitetssjukhuset, 2023. 306 p.

UA **Якість життя хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з гастро-езофагеальною рефлюксною хворобою та ожирінням**

О. А. Гомозова¹, Н. В. Беляєва^{2,3}

¹Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

²Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

³Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

Ключові слова: якість життя, фізичне здоров'я, психічне здоров'я, хронічний панкреатит, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, ожиріння

Одне з перших місць за частотою серед захворювань органів травлення посідає патологія підшлункової залози (ПЗ). Збільшується кількість вперше встановлених діагнозів хронічного панкреатиту (ХП) у людей працездатного віку, захворювання розвивається у молодшого контингенту пацієнтів, ніж у 1990-ті рр., що характеризується часто рецидивуючим перебігом, нерідко стійким до лікування. Крім того, ХП рідко перебігає ізольовано і зазвичай поєднується з іншими захворюваннями внутрішніх органів, особливо органів травлення, зокрема з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ). Доведено, що при ожирінні ризик розвитку ХП підвищений, а при ХП, що розвинувся на тлі ожиріння, захворювання має несприятливий перебіг, гірше піддається терапії, вищі частота ускладнень і ризик раку ПЗ. За наявності ожиріння підвищений ризик розвитку ГЕРХ, причому стравохід Барретта та рак стравоходу розвиваються з більшою ймовірністю.

У статті автори наводять результати обстеження 108 хворих на ХП у стадії загострення у поєднанні з ГЕРХ та ожирінням. До контрольної групи увійшли 30 практично здорових осіб, відповідних за статтю та віком обстеженим хворим. При аналізі результатів опитувальника SF-36 було показано, що у хворих із поєднаною патологією суттєво знижені показники фізичного та психічного здоров'я, особливо показники за шкалами болю, загального здоров'я, життєздатності, психологічного здоров'я, соціального та рольового емоційного функціонування. З показників, що характеризують психічне здоров'я, найбільш зниженим був показник життєздатності. У хворих із поєднаними захворюваннями цей показник становив лише 27,3±1,2 бала, а в контрольній групі — 74,8±2,4 бала (p<0,05). Дійсно, у хворих спостерігалися явища астенизації, канцерофобії, емоційної лабільності, іпохондрії, депресії, які, ймовірно, і вплинули на показник життєздатності та інші показники психічного здоров'я за шкалою SF-36.

Перспективи дослідження полягають в оцінці впливу різних варіантів лікування на якість життя хворих із поєднаною патологією.

EN **Quality of life in patients with chronic pancreatitis combined with gastroesophageal reflux disease and obesity**

O. A. Gomozova¹, N. V. Byelyayeva^{2,3}

¹Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

²“Into Sana” Multifield Clinic, Odesa, Ukraine

³Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine

Key words: quality of life, physical health, mental health, chronic pancreatitis, gastroesophageal reflux disease, obesity

One of the most common diseases of the digestive system is the pathology of the pancreas. The number of newly diagnosed cases of chronic pancreatitis (CP) in people of working age is increasing; compared to the 1990s, a younger patient cohort is experiencing the disease's development. It is often resistant to therapy and has a recurrent course. Moreover, CP rarely manifests alone and typically coexists with other organ diseases, particularly those of the digestive system, such as gastroesophageal reflux disease (GERD). It has been proven that obesity raises the risk of developing CP, and with CP that develops against the background of obesity, the disease has an unfavorable course, is less responsive to therapy, has a higher incidence of complications, and increases the risk of pancreatic cancer. In addition to increasing the risk of esophageal cancer and Barrett's esophagus, obesity also raises the chance of GERD.

The authors present the survey results of 108 patients with acute CP, GERD, and obesity in the article. The control group included 30 almost healthy individuals who were the same age and sex as the examined patients. Analyzing the SF-36 questionnaire data revealed that indices of both physical and mental health, particularly those related to pain, general health, vitality, mental health, social, and role-emotional functioning, were significantly reduced in patients with combined pathology. The vitality index showed the greatest reduction among the indices that characterize mental health. This index was only 27.3±1.2 in patients with concomitant diseases and 74.8±2.4 (p<0.05) in the control group. Indeed, the patients had asthenia, cancerophobia, emotional lability, hypochondria, and depression, which probably affected the vitality index and the SF-36 scale's other indices of mental health.

The prospects of the study are to evaluate the impact of various treatment options on the quality of life of patients with comorbidity.

Функціональні захворювання підшлункової залози

О. Я. Губерґріц

Донецький державний медичний інститут ім. М. Горького

Розділ опубліковано в книзі Губерґріц О. Я. *Хронічні захворювання підшлункової залози*. Київ: Здоров'я, 1971. С. 51–59.

Успіхи функціональної діагностики підшлункової залози, а також накопичений останнім часом багатий клінічний матеріал свідчать про можливість функціональних розладів підшлункової залози без грубих анатомічних змін у ній (М. М. Губерґріц, М. І. Лепорський, G. Katsch, M. Gulzow, E. Schmidt та ін.).

Функціональні розлади або захворювання підшлункової залози можна поділити на дві великі групи: первинні і вторинні. При первинних неможливо встановити, принаймні клінічно, якісь причини, що лежать в основі уражень інших органів травлення або навіть фізіологічних систем, тоді як умовою для виникнення вторинних функціональних розладів є різні захворювання травного апарата, зокрема печінки, жовчних шляхів, шлунку і кишечника. Крім того, вторинні функціональні розлади підшлункової залози можуть виникнути при захворюваннях серцево-судинної системи, нирок, системи дихання, крові.

Первинні функціональні розлади

При функціональних розладах підшлункової залози велике значення має панкреатична недостатність різного ступеня, зумовлена переважно порушеннями зовнішньосекреторної діяльності підшлункової залози. Особливо великого значення для виявлення такої функціональної панкреатичної патології набуває дослідження в динаміці зовнішньосекреторної і частково інкреторної діяльності цього важливого органу.

Тепер немає можливості навести якісь достовірні дані про частоту таких функціональних захворювань (розладів) підшлункової залози. Вони, очевидно, не є рідкістю, але в більшості випадків їх не розпізнають через необізнаність у цьому питанні практичних лікарів. До цього слід додати, що здійснення спеціальних досліджень функціонального стану підшлункової залози і досі має певні труднощі навіть у багатьох клініках, що, природно, обмежує можливості виявлення таких захворювань.

Згідно з G. Katsch і M. Gulzow, при функціональних захворюваннях підшлункової залози можна виявити три ступені її недостатності. До першого ступеня панкреатичної недостатності відносять випадки, коли її прояви спостерігаються тільки при спеціальних навантаженнях, які виявляють відсутність

резервних можливостей підшлункової залози. До другого ступеня треба віднести ті випадки, коли ознаки панкреатичної недостатності виступають на фоні звичайного харчування і пов'язані, як ми вважаємо, з гіпохілією підшлункової залози. Нарешті, третій ступінь панкреатичної недостатності, очевидно зумовлений ахілією підшлункової залози, проявляється вираженими розладами при недотриманні хворими спеціальних дієтичних режимів, а іноді і незалежно від цього.

Слід зазначити, що ще у 1912 р. M. Einhorn запропонував інший розподіл вираженості функціональних розладів підшлункової залози, який ґрунтується на результатах вивчення її зовнішньосекреторної (ферментативної) діяльності. Але якщо M. Einhorn і ряд інших авторів (E. Schmidt, K. Glassner та ін.) вважали можливим обґрунтовувати свої міркування про види і ступені вираженості панкреатичної недостатності тільки секрецією нею трипсину, то тепер, природно, ґрунтуватись на результатах вивчення виділення самого тільки панкреатичного ферменту неможливо. Проте не можна не відзначити в принципі правильного розподілу функціональних розладів зовнішньосекреторної діяльності на такі чотири групи, з яких перші дві, очевидно, не зумовлюють якихось розладів у системі травлення: 1) еухілія (тобто нормальна секреція ферментів залозою); 2) гіперхілія (про яку ми далі говоритимемо докладніше); 3) гіпохілія; 4) ахілія. Таким чином, ця класифікація виділяє в основному два види секреторних розладів залози: гіпохілію та ахілію. При цьому, погоджуючись з думкою М. І. Лепорського та ін., можна вважати, що «панкреатична ахілія тільки як функціональний розлад діяльності залози не спостерігається». З іншого боку, вивчення якісного співвідношення секреції ферментів підшлункової залози дало підстави деяким дослідникам, зокрема М. М. Губерґріцу, висунути поняття про диспанкреатизм, коли поряд з розладом секреції одного або двох ферментів підшлункової залози концентрація в соку підшлункової залози решти ферментів виявляється незмінною.

Ось чому ми вважаємо більш доцільним поділяти функціональні розлади підшлункової залози, що ґрунтуються на стані зовнішньосекреторної діяльності її,

на такі три групи: 1) гіперпанкреатизм, значення якого поки що остаточно не з'ясовано; 2) гіпопанкреатизм (включаючи порівняно рідкі випадки панкреатичної ахілії); 3) диспанкреатизм. Що ж до гіперпанкреатизму, то якщо питання про зовнішню секрецію підшлункової залози, зокрема продукцію ферментів, недостатньо вивчене, цього не можна сказати про гіперпанкреатизм відносно інкреторної діяльності залози, яка зводиться до підвищення продукції інсуліну, — про так званий гіперінсулінізм. Існування гіперінсулінізму тепер ніхто не заперечує і його клініка досить добре вивчена, що значною мірою полегшує розпізнавання цього функціонального розладу на підставі тільки клінічних симптомів.

Гіпопанкреатизм і диспанкреатизм. У клініці основного значення набувають розлади зовнішньосекреторної діяльності підшлункової залози (гіпопанкреатизм, панкреатична гіпохлілія), які проявляються у зменшенні виділення усіх трьох ферментів або одного чи двох із них при незмінній концентрації решти (диспанкреатизм).

Клінічно недостатність зовнішньосекреторної діяльності підшлункової залози проявляється загальною слабкістю різного ступеня, зниженням життєвого тону, який позначається на працездатності людини.

Одним з найважливіших симптомів названих розладів є періодична поява рідкого або найчастіше кашкоподібного маслянистого калу. Багато хворих засвідчують саме такий кашкоподібний, мазеподібний кал, кількість якого завжди або часто значна. Рідше в калі виявляються рештки незасвоєної або погано перетравленої їжі. Усі ці явища посилюються при більших чи менших порушеннях дієти, особливо при зловживанні жирною їжею. Нерідко хворі відзначають виділення кашкоподібного мазеподібного калу, який прилипає до дна унітазу і не відразу змивається водою.

Проте слід мати на увазі, що нерідко у хворих бувають запори і густий кал, що періодично може змінюватись кашкоподібним калом і проносами.

Деякі хворі відзначають неприємні відчуття невідзначеного характеру, в тому числі здуття, переливання, бурчання у верхньому відділі черевної порожнини і в колопупкової ділянці у зв'язку з відхиленнями від звичайного харчування. Слід також відзначити втрату ваги, рідше схуднення; проте дуже часто буває тільки помірне зменшення підшкірно-жирового шару. У деяких хворих порушується апетит: він звичайно погіршується аж до анорексії, у багатьох випадках буває відраза до жирної, смаженої їжі, яка викликає почуття легкої нудоти, що іноді з'являється навіть при вигляді і запаху таких страв.

При об'єктивному обстеженні хворих поряд з деяким зниженням загального живлення часто спостерігається незначна блідість видимих слизових оболонок і шкірних покривів. Останні при тяжких формах панкреатичної недостатності можуть бути сухими, лущитись, що пов'язано з виникненням гіповітамінозу В внаслідок погіршення засвоєння вітамінів у кишечнику.

При огляді язика часто виявляють, що він обкладений незначним сіруватим нальотом з відбитками

зубів по краях. G. Katsch і M. Gulzow засвідчують можливість розвитку глоситу, який виражається в почервонінні і набряканні сосочків.

Порівняно рідко буває непостійний помірно виражений метеоризм. При пальпації живота виявляється періодичне бурчання сліпої кишки, рідше незначна чутливість у колопупкової ділянці, очевидно, зумовлена вторинними змінами з боку тонкого кишечника (Ю. В. Ліневський).

Великого значення для виявлення панкреатичної недостатності набувають методи вивчення ферментів підшлункової залози та копрологічне дослідження. Зокрема, в отриманому соку підшлункової залози одночасно відзначають зниження вмісту всіх трьох ферментів (гіпопанкреатизм) або вибірково одного, двох із них (диспанкреатизм). При повній панкреатичній ахілії, функціональний характер якої викликає заперечення, відзначають різке пригнічення секреції усіх трьох ферментів, іноді аж до повної відсутності їх у соку підшлункової залози.

Поряд з цим слід сказати і про часто спостережуване зменшення концентрації діастази в крові і сечі, що певною мірою може допомогти у диференціюванні панкреатичної гіпохлілії та ахілії від функціональних захворювань, зумовлених органічними чинниками, при яких, особливо при панкреатичній ахілії, спричиненій механічними перешкодами, а також при хронічних панкреатитах (без вираженого склерозу залози) концентрація ферментів у крові і сечі може виявитись не тільки не зміненою, але навіть підвищеною.

У хворих з недостатнім виділенням підшлунковою залозою ферментів, з панкреатичною ахілією значних розладів травлення може і не бути, що, очевидно, пов'язано з замісною функцією інших органів травлення і, насамперед, із збільшенням концентрації тонкокишкових ферментів — спостерігається наростання в тонкому кишечнику концентрації ентерокинази і лужної фосфатази (Ю. В. Ліневський). Привертає увагу кашкоподібний кал у великій кількості мазеподібної консистенції, рідше з маслянистим блиском і наявністю решток неперетравленої їжі; випорожнення дуже смердючі. Мікроскопічним вивченням калу можна виявити креаторею, стеаторею та амілорею, причому ступінь вираженості їх може бути різним, а паралелізм у наявності всіх трьох видів патології — зовсім не обов'язковий.

При дослідженні крові на пізніх стадіях захворювання виявляють гіпопротеїнемію, гіпохолестеринемію, іноді певне зниження рівня калію. Нарешті, за допомогою спеціальних методів можна уточнити розлади в балансі вітамінів групи В і частково С. В літературі описано гіперхромну анемію (ми звичайно встановлювали гіпохромне недокрів'я). Треба сказати про нахил таких хворих до артеріальної гіпотонії, яка супроводжується загальними явищами (запаморочення, слабкість).

Щодо інкреторних розладів підшлункової залози, зокрема інсулярного гіпопанкреатизму, його клініка маскується різноманітною картиною цукрового діабету або періодичними гіперглікемічними станами.

Перебіг зовнішньосекреторної панкреатичної недостатності звичайно характеризується періодами

погіршення і компенсації. У багатьох випадках функціональні розлади минають; можливо, це пов'язано з компенсаторною функцією інших ланок травного апарата. В усякому разі клінічні ознаки захворювання зникають, а оскільки надалі хворих спеціально не обстежують для визначення функціонального стану підшлункової залози, то немає можливості вирішити питання: чи безслідно минають ці функціональні розлади підшлункової залози.

Але нерідко періоди тимчасового благополуччя можуть змінюватись посиленням зовнішньосекреторної недостатності залози. У таких випадках знову розвивається комплекс клінічних явищ, що були у хворих при першому зверненні їх за медичною допомогою.

Разом з тим не можна не вказати на ту обставину, що в деяких хворих, у яких спочатку захворювання розцінювалось як функціональне, надалі виявляється ряд додаткових клінічних ознак, що дають можливість діагностувати хронічний панкреатит. Усе це, звісно, дуже ускладнює проведення чіткої межі між суто функціональними та органічними (хронічний панкреатит) захворюваннями підшлункової залози. Ось чому багато клініцистів справедливо відзначають не тільки труднощі розпізнавання функціональних захворювань підшлункової залози, але й неможливість часом диференціювати їх від органічних, зокрема хронічних, панкреатитів з м'яким перебігом.

Гіперпанкреатизм. Функціональні розлади підшлункової залози можуть також зумовлювати посилення її зовнішньосекреторної та інкреторної діяльності (так званий гіперінсулінізм).

Проте якщо синдром гіперінсулінізму з клінічного погляду досить чітко окреслений і для його розпізнавання є певні підстави, то цього не можна сказати про гіперферментію.

Разом з тим, як показали спостереження Є. Б. Закржевського, В. А. Шатерникова, Н. Bartelheimer (1960), Н. Schon, В. Ressler, N. Henning, 1961, U. Ritter (1959, 1961) та ін., нерідкі випадки підвищення функціональної зовнішньосекреторної діяльності підшлункової залози. Зокрема, результати спостережень, які здійснювались у нашій клініці (Є. М. Нечаєв), дають підстави твердити, що розлади панкреатичної секреції характеру гіперферментії трапляються і самостійно, і особливо в початковій фазі розвитку ряду захворювань травної системи: гастриту, виразкової хвороби, хронічних хвороб жовчних шляхів і т. д. Але в усіх цих випадках якихось характерних для гіперсекреції підшлункової залози клінічних симптомів установити не вдається. Та все ж цей факт цікавий сам по собі, бо свідчить про те, що підшлункова залоза, як і інші секреторні органи (та й не тільки секреторні), може при патології не тільки послаблювати, але й посилювати свою діяльність. Щодо цього можна провести деяку аналогію з добре вивченими секреторними розладами шлунку. За спостереженнями Є. Б. Закржевського, В. А. Шатерникова, М. Gulzow, U. Ritter та ін., а також співробітників нашої клініки, секреторний гіперпанкреатизм нерідко є однією з початкових ознак хронічного панкреатиту. Так, обстежуючи 75 хворих на хронічний

панкреатит, Є. М. Нечаєв у 14 з них встановив підвищення концентрації в соку підшлункової залози її ферментів. Це в основному було при легкому перебігу хронічного панкреатиту. Останнім часом це підтверджено дослідженнями О. К. Голубенка.

Що ж до гіперінсулінізму, то його виникнення здебільшого зумовлене органічними захворюваннями підшлункової залози, переважно новоутвореннями острівцевого апарата (інсулома).

Вторинні функціональні розлади

Вторинні розлади функції підшлункової залози в основному стосуються зміни її зовнішньосекреторної діяльності. Вони насамперед спостерігаються при різних захворюваннях травної системи: гастритах (А. О. Кожевїна, Я. С. Циммерман), виразковій хворобі (А. О. Кожевїна, Є. М. Нечаєв, В. В. Трусів, Я. С. Циммерман), хронічних хворобах печінки і жовчних шляхів (Г. О. Заславська, Є. М. Нечаєв, Я. С. Циммерман), кишечнику (Ю. В. Ліневський, Є. М. Нечаєв, П. П. Мельников та ін.). Але такі розлади зовнішньосекреторної діяльності підшлункової залози можуть виникнути при різних захворюваннях серцево-судинної системи, колагенозах, хворобах органів дихання, системи крові, нирок, ендокринної патології, загальних розладах живлення, зокрема при аліментарній дистрофії, гіповітамінозах, деяких хронічних професійних інтоксикаціях і т. д. (Б. Д. Боревська, А. М. Карепанов, В. О. Ніколаєва, В. В. Певчих, Л. Є. Лейнов, Ю. А. Мірошник, П. М. Ніколаєва, Є. М. Шкловська, Т. Б. Варфоломеева, І. О. Белослудцев, І. І. Баренбойм, В. С. Спиридонова, В. В. Трусів, Р. В. Баженова, А. І. Клейнер).

Однак треба мати на увазі, що при всіх цих захворюваннях розлади зовнішньосекреторної діяльності підшлункової залози можуть мати не тільки функціональний характер. У деяких випадках вони зумовлені початком органічних змін.

Лікування функціональних розладів

При функціональних розладах підшлункової залози, вторинно зумовлених основним захворюванням травної системи і ураженням інших систем організму, насамперед потрібне здійснення відповідної терапії основного захворювання. У багатьох випадках ці заходи сприяють нормалізації порушеної діяльності підшлункової залози, принаймні вони зупиняють прогресування панкреатичної недостатності.

Основою лікування функціональних розладів підшлункової залози є лікувальне харчування. Зважаючи на те, що ці розлади тривалі, дуже важливо організувати вивчення в динаміці зовнішньосекреторної діяльності залози, зокрема результатів копрологічних досліджень, що дають можливість встановити, який інгредієнт їжі хворий найгірше засвоює. Знаючи це, лікар має можливість «маневрувати» в рамках звичайної дієти для хворих з хронічними ураженнями підшлункової залози.

Найчастіше в їжі різко обмежують жири, допускаючи тільки ті з них, які найлегше засвоюються (вершкове масло, рафінована маслинова та соняшникова олія) і які вживають у натуральному вигляді. Із вуглеводів хворим рекомендуються ті, що найлегше засвоюються: цукор, мед, варення, компоти, крупи

(манна, рис), борошняні вироби (лапша, вермішель), білий хліб і т. д. Потрібні також вітаміни (фруктові соки, терті яблука тощо). Організація харчування нерідко ускладнюється тим, що деякі хворі мають загальне знижене живлення. У таких випадках, так само як і при поганому засвоєнні білкової їжі, треба застосовувати гемотрансфузії, переливання плазми та білкових замінників її. У низці випадків доцільно призначати внутрішньовенне введення 20–40% розчину глюкози з попередніми підшкірними ін'єкціями 6–8 од. інсуліну. Це показано при розладах інкреторної діяльності підшлункової залози, які характеризуються аліментарною гіперглікемією, зокрема наявністю двогорбої глікемічної кривої при пробі за Штаубом — Трауготтом.

Коли є підозра на гіперінсулінізм, який проявляється приступами гіпоглікемічних станів (раптовий сильний апетит, слабкість, пітливість тощо), введенню глюкози ні в якому разі не повинна передувати ін'єкція інсуліну. При обезводнюванні хворих потрібне підшкірне або внутрішньовенне введення розчинів кухонної солі.

Доцільно при зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози призначати замісну терапію, зокрема давати при кожному прийманні їжі Панкреатин, Панкреон (1 г). При шлунковій ахілії корисно призначати натуральний або штучний шлунковий сік (розведена соляна кислота і пепсин).

Останнім часом позитивні наслідки дає і застосування гангліоблокуючих препаратів, котрі, як це довів наш співробітник В. В. Трусов, у багатьох випадках нормалізують раніше знижену секрецію підшлункової

залози. При неефективності названих терапевтичних заходів показано обережне призначення кортикостероїдів, які, відповідно до досліджень, здійснених нашим співробітником В. В. Певчих, часто відновлюють зовнішньосекреторну діяльність підшлункової залози. Зокрема, при послабленій зовнішньосекреторній діяльності підшлункової залози доцільно спробувати призначення преднізолону спочатку в дозах 15–20 мг на добу (3–4 таблетки), поступово зменшуючи їх до 5–10 мг; курс розрахований на 10–15 днів.

Позитивні результати можуть бути при застосуванні Димедролу, Дипразину, Супрастину та інших антигістамінних препаратів. Певного значення набувають фізіотерапевтичні методи, спрямовані на посилення зовнішньосекреторної діяльності підшлункової залози. Тут насамперед показані тривала діатермія та індуктотермія на ділянку підшлункової залози, оліготермічні дози УВЧ-терапії і т. д.

Дослідження, які здійснив А. М. Карепанов, показали, що під впливом одноразових процедур індуктотермії та УВЧ майже у трьох чвертей обстежених спостерігалось наростання панкреатичної секреції (за концентрацією карбонатної лужності), а в половини з них підвищувалась ферментативна активність соку. В той же час у теплових дозах ці процедури більш ніж у половини хворих пригнічували зовнішньосекреторну діяльність підшлункової залози та ферментативну активність соку.

Нарешті, у зв'язку з виникненням при недостатності підшлункової залози гіповітамінозів групи В і частково С потрібне додаткове парентеральне введення цих вітамінів.

УДК 616.37-008.6

doi: 10.33149/VKP.2024.03.08

UA Функціональні захворювання підшлункової залози

О. Я. Губергриц

Донецький державний медичний інститут ім. М. Горького

Розділ опубліковано в книзі Губергриц О. Я. *Хронічні захворювання підшлункової залози*. Київ: Здоров'я, 1971. С. 51–59.

EN Functional pancreatic diseases

O. Ya. Gubergrits

Donetsk State Medical Institute n. a. M. Gorky

The section is published in the book by Gubergrits O. Ya. *Chronic pancreatic diseases*. Kyiv: Zdorov'ye, 1971. P. 51–59.

Шановні колеги, читачі
журналу «Вісник Клубу Панкреатологів»!



Видавництво «РедБіз»
пропонує до вашої уваги книжкову новинку

ПАНКРЕАТОЛОГИЯ: ТРУДНЫЕ БОЛЬНЫЕ

Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич, О. Є. Клочков,
Т. Л. Можина, К. М. Бородій, Н. В. Беляєва,
під загальною редакцією професора,
доктора медичних наук **Н. Б. Губергриц**

Рік видання — 2021.
400 ст.

Присвята

Автори присвячують свою працю світлій пам'яті видатного вченого-гастроентеролога, геніальної і благородної людини — **Якова Сауловича Циммермана**. Схиляємося перед його широким кругозором, високою інтелігентністю, порядністю, принциповістю, чесністю, винятковими моральними принципами.

У монографії детально описано і проаналізовано власні складні клінічні спостереження пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою підшлункової залози, хворобою Гіппеля — Ліндау, муковісцидозом з переважанням ураження підшлункової залози у вигляді атак гострого панкреатиту у молодій жінки, з ідіопатичним рецидивуючим панкреатитом на тлі дисплазії сполучної тканини, з множинним спленозом черевної порожнини в поєднанні з макроамілаземією, з синдромом Шмідта (автоімунним поліендокринним синдромом), з паранеопластичними дерматологічними проявами при патології підшлункової залози, зі стресовим панкреатитом. Всі клінічні спостереження супроводжуються докладним описом сучасних уявлень про захворювання, зокрема описано етіологію, патогенез, діагностику, лікування відповідно до міжнародних поглядів і консенсусів. В описі кожного пацієнта проведено логічне обґрунтування діагнозу від безпосереднього обстеження до попереднього діагнозу, інтерпретації даних додаткових обстежень, диференціальної діагностики, остаточного діагнозу і лікування. Представлено результати візуалізації, в ряді випадків — гістологічного дослідження, які отримані в описаних пацієнтів.

Окрема глава присвячена патології підшлункової залози у видатних особистостей (монархів, полководця, художників, письменників). У монографії вміщено історії хвороби Олександра Македонського, Петра Першого, Н. В. Гоголя, Ф. Шопена, Л. Бетховена та ін.

Книга багато ілюстрована. Використаний повнокольоровий друк.

Монографія є корисною сімейним лікарям, терапевтам, гастроентерологам, хірургам, ендоскопістам, лікарям променевої діагностики, студентам старших курсів медичних вишів, інтернам.

**З питань придбання звертайтеся до редакції за телефоном 050 500 67 03,
пишіть на пошту redmed.dm@gmail.com.**

**Вартість 500 грн. Доставка по Україні «Новою поштою».
ТЕЛЕФОНУЙТЕ, ЗАМОВЛЯЙТЕ!**

Псевдогени L1 еритроцитарної фракції крові у хворих із злоякісними пухлинами

Ю. В. Думанський¹, О. В. Кайряк²

¹Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна

²Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: злоякісні пухлини, некодуючі послідовності ДНК, псевдогени L1, хіміорезистентність, молекулярно-генетичні критерії ефективності хіміотерапії

Вступ

Злоякісні пухлини, на жаль, не втрачають лідируючих позицій в структурі захворюваності в переважній більшості країн світу. Водночас розкид результатів лікування онкологічних хворих при ідентичних поширеності, віці, гістологічному варіанті пухлини і тактиці лікування часто значний. Тому останнім часом спостерігається тенденція до пошуку молекулярно-генетичних особливостей, які можуть істотно впливати як на перебіг захворювання, так і на результат лікування, що проводиться, у онкохворих. Водночас ці дослідження вимагають значних фінансових витрат, деякі з них не виправдовують покладених на них надій, бо препарати, що розробляються, виявляються малоефективними при застосуванні в клініці.

Якщо ретроспективно простежити розвиток хіміотерапії, то вимальовується закономірність між відкриттями в галузі молекулярної генетики і появою нових лікарських препаратів, що поповнюють арсенал засобів протипухлинної терапії. Незважаючи на існуючі успіхи як в дослідженнях з біології пухлинного зростання, так і в лікуванні пацієнтів, наразі існує безліч невирішених проблем.

Метою роботи є пошук молекулярно-генетичних критеріїв безпосередньої ефективності хіміотерапії і чинників, що впливають на зміну спектру циркулюючих нуклеїнових кислот регуляторної природи в організмі хворого.

Матеріал та методи

Обстежено 31 пацієнта із злоякісними пухлинами різних локалізацій, зокрема раком молочної залози T1-3N0-2M0-1 — 12, яєчників T3cN2-3M0 — 2, меланою T1-4N0-2M0-1 — 6, товстої кишки T2-3N1-2M — 3, шлунка T4N3M0 — 3, легені T2N2M1 — 2, тіла матки T1N0M0 T2N2M0 — 1, гортані T2N0M0 — 2. Кров для дослідження забиралася до початку лікування або до початку одного з етапів лікування. Серед обстежених хворих 21 було проліковано з приводу прогресування пухлинного

процесу на етапі прояву рецидивів або метастазів. Ефект від хіміотерапії оцінювався згідно з критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я: повна або часткова регресія, стабілізація процесу та прогресування. Ретроспективно були сформовані групи з відповіддю на лікування (повна або часткова регресія) — 9 та з відсутністю результатів лікування — 12. Хворі, які отримували хіміотерапію в ад'ювантному режимі без ознак продовження хвороби протягом 5 років, віднесені також до першої групи. У сформованих групах оцінювали наявність або відсутність послідовностей, отриманих в результаті ампліфікації з праймерами 5' і 3' L1.

Кров для дослідження забиралася з ліктьової вени в кількості 2,5 мл в пробірку, що містить Трилон Б. Виділення нуклеїнових кислот з 100 мкл еритроцитів здійснювали шляхом лізису клітин розчином, що містить гуанідинтіоціанат, сорбції нуклеїнових кислот на 100 мкл щільно подрібненого стерильного скла, з наступним триразовим відмиванням сольовим буфером, що містить етанол. З сорбенту нуклеїнові кислоти витягали шляхом інкубації зі 100 мкл деіонізованої бідистильованої води на шейкері при кімнатній температурі протягом 10 хв. Заключним етапом виділення нуклеїнових кислот було центрифугування протягом 1 хв при 14 000 обертів на центрифугі «Еппендорф». Супернатант, в якому зосередились нуклеїнові кислоти, відбирався та розфасовувався для зручності подальшої роботи в кількості, необхідній для постановки 1 проби полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у чисті автоклавовані пробірки «Еппендорф» по 5 мкл. Виділені нуклеїнові кислоти зберігалися при температурі -20°C . ПЛР проводилася на програмованому термоциклері «Applied Biosystems». Праймери ПЛР синтезовані ЗАТ «Синтол». Були використані праймери для ділянок 5' та 3' елемента LINE1. Режим ампліфікації був такий: гарячий старт, денатурація при 95°C 40 с, відпал праймерів при 58°C 40 с, елонгація при 72°C 60 с (15 циклів), 95°C — 40 с, 55°C — 40 с,

74 °C — 60 с. Продукти ПЛР-ампліфікації розділяли на 1,5% агарозному гелі, пофарбованому бромистим етидієм. Для оцінки величин продуктів ПЛР використовували маркери молекулярної маси ДНК. Електрофорез проводили при напрузі струму 5 В/см протягом 30 хв у камері для електрофорезу, заповненій боратним буфером, підігрітим до 37 °C. Візуалізацію гелів проводили в ультрафіолетовому світлі на транслюмінаторі, документували шляхом фотозйомки.

Статистичну обробку результатів здійснювали шляхом використання критерію Вілкоксона [6].

Результати та обговорення

У всіх випадках повної чи часткової регресії нами зареєстровано кілька фрагментів ДНК в еритроцитарній фракції периферичної крові під час проведення ПЛР з праймерами до 3' ділянки L1. Молекулярна маса фрагментів становила від 500 п. н. до 2000 п. н. В одному випадку (хвора Е., Са яєчників ТЗсNxM0) до початку хіміотерапії фрагменти були відсутні, але з'явилися до початку 3-го курсу хіміотерапії. Клінічно до 3-го курсу хіміотерапії у хворої не спостерігалися ознаки асцити (дані ультразвукового дослідження), та у проєкції великого сальника раніше пальпований пухлинний конгломерат не визначався. Виявлення ДНК в еритроцитарній фракції крові здавалося б парадоксом, оскільки еритроцити людини є без'ядерними клітинами. Проте у підручнику з генетики, автором якого є І. Гершкович [4], виданому 1968 р. видавництвом «Наука», наводиться факт наявності ДНК в еритроцитах: «У мембранах еритроцитів людини була виявлена двониткова ДНК (L. Philipson, O. Zetterqvist, 1964). Ця ДНК має молекулярну вагу близько 1 000 000, вміст Г+Ц становить у ній приблизно 39–42%. Її однорідність, а також можливе і високе співвідношення А+Т/Г+Ц дозволяє вважати, що це не просто випадково адсорбована ДНК». Абзацом нижче наведено висловлювання Т. М. Sonneborn (1963): «Важке завдання майбутнього полягає у визначенні... того, яким чином специфічне всмоктування, орієнтація та активація мігруючих молекул призводять до зримого морфогенезу та стабільної клітинної організації, що визначається генетично».

Феномен позаклітинних нуклеїнових кислот останнім часом привертає увагу фахівців, які працюють у галузі онкології та акушерства. З'явився навіть термін «рідка біопсія» [5, 21, 22]. Методи дослідження позаклітинних нуклеїнових кислот приваблюють малоінвазивністю і можуть бути використані для моніторингу перебігу пухлинної хвороби та проведення скринінгу з метою формування груп ризику онкопатології [9].

Позаклітинні нуклеїнові кислоти відіграють вирішальну роль у пухлинній прогресії, забезпечуючи такі аспекти біології пухлинного росту, як висока здатність до інвазії, метастазування, «поневолення» імунної системи та переорієнтація її діяльності з підтримки зростання нормальних тканин на поширення пухлини. Гарною ілюстрацією цього положення є робота М. Yang et al. [30]. Спільна трансфекція пухлинних клітин miR223, напрацьованої активними макрофагами, та позаклітинних везикул

пухлинної природи збільшували інвазивний потенціал клітин-донорів. У піонерських роботах Р. Anker et al. показана здатність лімфоцитів до прижиттєвого викиду нуклеїнових кислот [12]. В імунології в 1970–80 рр. склалося уявлення, що імунна відповідь неможлива без клітинної кооперації та передачі інформації між клітинами [3]. Месенджерами міжклітинних взаємодій імунної відповіді є нуклеїнові кислоти [11]. До теперішнього часу цей напрямок трансформувався в поняття інформаційного обміну між різними тканинами, що формують багатоклітинний організм. Безумовно, провідні позиції у регуляції диференціювання соматичних нелімфоїдних тканин належать імунній системі, однією з функцій якої є підтримка клітинного та тканинного гомеостазу макроорганізму [2, 3]. Загальновідомо, що основними складовими гомеостазу тканин є апоптоз і проліферація, баланс між якими визначає гармонію тканинної архітектури.

На цей час ми далекі від повного розуміння законів функціонування геному в нормі та при патології. Проте починають вимальовуватись окремі закономірності, що дозволяють виявити перспективні напрямки подальших досліджень. Використовуючи аналогічні поняття з інших галузей природничих наук, у молекулярній біології останніх років з'явився термін «темна матерія геному», яким позначають РНК послідовностей, що не кодують, з невідомою або мало вивченою функцією. Зміна парадигми в оцінці ролі некодуючих послідовностей ДНК від «сміттевої» [23] до регуляторної [17] переорієнтувала пріоритети досліджень у галузі молекулярної біології від оцінки вкладу окремих генів у той чи інший патологічний процес до вивчення некодуючих послідовностей геному.

L1 є однією з затребуваних послідовностей, що повторюються, в геномі людини, становлячи близько 18% від усіх некодуючих геномних структур [18]. Найбільший рівень експресії L1 у людини спостерігається у ранньому ембріогенезі. Одним з шляхів регуляції активності гену є ступінь його метилювання: чим вона вище, тим менш активним є ген. Ступінь метилювання L1, що визначає активність транскрипції послідовності у трофобласті, значно нижча, ніж у деяких зрілих тканинах (лімфоцитах). Кількість копій L1 становить приблизно 500 000 на геном. Тим не менш, функціонально активними є близько 100 L1 послідовностей. Не може бути, щоб 499 900 неактивних в геномі послідовностей L1 не були потрібні для реалізації клітинних фізіологічних процесів.

Характерною рисою неактивних копій L1 є їх усиченість із 5' кінця. Насправді такі усичені копії L1 є псевдогенами функціонально активного транскрипта. Якщо раніше псевдогени розглядалися як «вмираючі гени» [10], що є «сировиною для еволюції», то в останнє десятиліття з'явилися роботи, що показали участь псевдогенів у регуляції генної активності. Псевдогени є джерелом ендегенних малих РНК [20], можуть служити санлейсерами шляхом сорбції на ДНК функціонально активного гена-попередника таргетних ендегенних антисмислових РНК, оскільки

саме з псевдогенів часто переписуються антисмислові транскрипти [25]. Антисмислові транскрипти L1 можуть служити також як довгі некодуєчі РНК, задіяні в імпринтингу і моноалельній експресії. Крім того, псевдогени здатні адсорбувати на себе пул ендогенних регуляторних міРНК, тим самим підвищуючи експресію батьківського гена. Щодо функції псевдогенів L1 на рівні організму, можна припустити таке: усічені з 5' кінця псевдогени L1 довжиною до 2000 п. н. зберігають активність ендонуклеази. Ендогенні ендонуклеази здійснюють розривання молекули нуклеїнової кислоти, без чого неможливі такі життєво важливі процеси як редуплікація, рекомбінація, репарація, апоптоз [1]. У геномі людини налічується близько 3500 копій лівого сегмента L1 і 100 000 — правого, де локалізується відкрита рамка зчитування для ендонуклеази та ревертази [8]. Ендонуклеази мають різну специфічність відносно до одониткової, двониткової, метильованої або неметильованої нуклеїнової кислоти. Органом, у якому найрідше розвиваються епітеліальні злоякісні пухлини у ссавців, є дванадцятипала кишка. У вмісті дванадцятипалої кишки дуже висока концентрація ДНКаз і РНКаз, що виділяються підшлунковою залозою. Концентрація позаклітинних нуклеїнових кислот у біологічних рідинах зворотно пропорційна вмісту як екзо-, так і ендонуклеаз [24]. Але для виконання своєї функції ендонуклеази мають бути викинуті із клітини. 3' послідовність виконує «важливі регуляторні функції на посттранскрипційному та трансляційному рівнях експресії еукаріотичних генів, беручи участь у процесингу мРНК, контролюючи їх стабільність і локалізацію транскриптів в клітині» [7]. Цілком ймовірно, що усічені з 5' кінця фрагменти L1, нездатні до транспозицій внаслідок зміненої структури 5' ділянки, але маючи послідовність, що кодує ендонуклеазу, будучи «викинутими» з клітини і осів на поверхні еритроцитів, розрізають на дрібніші фрагменти позаклітинні нуклеїнові кислоти, що мають меншу імуногенність і здатні здійснити при попаданні в клітину-мішень таргетний сайленсінг репортерного гена за механізмом, аналогічним малим ендогенним РНК. Іншим припущенням може бути те, що ендонуклеази подрібнюють пухлинну нуклеїнову кислоту до фрагментів, здатних активувати вроджений та набутий імунітет, індукуючи імунну відповідь. Так звучить один із заключних акордів у фузі під назвою ГОМЕОСТАЗ.

Традиційно експансія повномірних L1 у геномі при злоякісних утвореннях фахівцями розцінюється як несприятливий прогностичний фактор, що посилює генетичну нестабільність шляхом підвищення рівня рекомбінацій, делецій, інсерцій [16, 29]. Повномірний L1 містить 5'UTR, дві відкриті рамки зчитування (ORF1 і ORF2). «Життєвий цикл» L1 повтор можна розбити на 3 періоди.

Перший крок здійснюється РНК полімеразою 2, що використовує промотор L1 для транскрипції РНК.

Зворотна транскриптаза, як і більшість полімераз, потребує РНК-затравки з вільним 3'ОН кінцем. Ретровірус використовують як РНК-затравку одну з молекул транспортної РНК [10]. Важливою

особливістю вторинної структури РНК-затравки є наявність ділянок «петля на стеблі», а в петлі обов'язковою умовою є наявність одного або кількох неканонічних нуклеотидів [8], що показують відмінність цієї структури від шпильок, задіяних у процесингу мікроРНК. Таким чином ферментам процесингу мікроРНК показується, що це не їхній субстрат. До вільного 3'ОН кінця РНК-затравки ревертаза приєднує дезоксирибонуклеотиди, утворюючи (–) ланцюг ДНК, який термінується на 5' кінці РНК матриці. Потім слідує звільнення від РНК.

У другому періоді життєвого циклу з РНК L1 транслуються 2 протеїни: ORF1p, що має здатність зв'язуватися з одонитковою РНК, і ORF2p, що має властивості ендонуклеази та зворотної транскриптази. Водночас в авторитетному посібнику з молекулярної генетики [8] є фраза, що, незважаючи на наявність двох відкритих рамок зчитування в L1, білки, які кодуються даною послідовністю, не ідентифіковані. Показано також, що продукт ORF1 має функцію шаперону по відношенню до нуклеїнової кислоти [29].

У третьому періоді здійснюється зворотна транскрипція в таргетну ДНК з консенсусною послідовністю ДНК-господаря 5'TTTTAA3', причому 3' гідроксильна група використовується як праймер зворотної транскрипції [26].

У численних дослідженнях нуклеїнових кислот, виділених як безпосередньо з тканини пухлини пацієнтів, так і при використанні ліній клітинних культур, що перевиваються, показано підвищення активності транспозицій L1 [7]. Послідовності, що повторюються, регулюють активність структурних генів шляхом появи альтернативних промоторів, сайтів термінації транскрипції та сплайсингу. Вбудовування мобільних елементів у нових ділянках ДНК призводить до порушення роботи структурних генів та асоційоване з генетичними синдромами.

Інсерції L1 відіграють певну роль у пухлинній прогресії, оскільки здатні активувати онкогени та інактивувати гени-онкосупресори. Lee et al. описали 183 інсерції L1 у клітинах пухлин простати, товстої кишки та яєчників. Гіпометилування промотору L1 описано при мієломній хворобі, хронічному мієлоїдному та хронічному лімфолейкозі. Гіпометилування L1 послідовності описано як один із доклінічних проявів пухлинної хвороби при колоректальному раку, наслідком чого є порушення «правильної» генної експресії, характерної для епітелію товстої кишки [27]. Гіпометилування L1 зареєстровано також при уротеліальному та гепатоцелюлярному раку [19, 28], раку передміхурової залози [13], ендокринних варіантах пухлин підшлункової залози та карциноїдних пухлинах [14]. Генетичну нестабільність клітини L1 індукують шляхом гомологічної та негомологічної рекомбінацій, делецій, транслокацій. При дослідженні рівня метилування 48 зразків нормальної та пухлинної тканини, взятих у пацієнтів з недрібноклітинним раком легені, виявлено достовірно значуще зниження рівня метилування L1 та ALU повторів у пухлинній тканині порівняно з нормою, причому більш виражене зниження рівня метилування характерне для повторів L1. Гіпометилування

повторів обох типів корелювало з виразністю генетичної нестабільності [15].

Обмеження генетичної нестабільності

Традиційно «викидання» частини генетичного матеріалу з клітини спостерігається при диференціюванні імуноткомпетентних клітин, коли відбувається реорганізація геному при V(D)J реаранжуванні. Ця модифікація має цікаву особливість: делеція частини VJ спейсера запобігає реаранжуванню інших імуноглобулінових генів, тобто забороняє в цій клітині стан генетичної нестабільності. Здавалося б, природа могла вирішити проблему конструювання РНК зрілого гена імуноглобуліну шляхом сплайсингу. Можливо, такі варіанти й існували в минулому, але літопис скам'янілостей не зміг зафіксувати цієї події і довести її до наших днів. Проте відбір підтримав такий варіант диференціювання, у якому відбувається делеція частини V(D)J спейсера. У спейсері може бути послідовність для генів, розташованих по ходу транскрипції з функцією репресора. Делетована послідовність спейсера може використовуватися як довга некодуєча РНК, що здійснює імпринтинг, так і для процесингу ендегенних малих РНК, що праймують антисмисловою нитку при синтезі фрагментів Оказакі. Важливою умовою адекватного функціонування клітини є асиметричне метилювання смислової та антисмислової ниток молекули ДНК. Саме ця умова забороняє проліферацію. Малі РНК екранують антисмисловою нитку при нанесенні малюнка метилювання підтримуючою метилтрансферазою під час редуплікації, тим самим обмежуючи рівень проліферації. Проліферація можлива лише у разі нанесення метилазою симетричного візерунка метилому.

Література:

1. Александрович Н. И., Ванюшин Б. Ф. Ендонуклеази та апоптоз у тварин. *Успіхи біологічної хімії*. 2012. № 52. С. 63–96.
2. Бабаєва А. Г. Ще раз про морфогенетичну, або будівельну функцію лімфоцитів. *Вісник рос. академії природничих наук*. 2010. № 4. С. 70–74.
3. Вершигора А. Є. Основи імунології. Київ: Вища школа, 1980. 503 с.
4. Гершкович І. Генетика. М.: Наука, 1968. 698 с.
5. Кондратова В. М., Ботезату І. В., Шелепов В. П., Ліхтенштейн А. В. Позаклітинні нуклеїнові кислоти як маркери пухлинного росту. *Рос. біотерапевтичний журнал*. 2013. № 12 (3). С. 3–10.
6. Мінцер О. П., Угаров Б. М., Власов В. В. Методи обробки медичної інформації. Київ: Вища школа, 1982. 160 с.
7. Патрушев Л. І., Коваленко Т. Ф. Функції некодуєчих послідовностей геному ссавців. *Успіхи біологічної хімії*. 2014. № 54. С. 39–102.
8. Сінгер М., Берг П. Гени та геноми (у двох томах). М.: Світ, 1998. 1 – 376 с. 2 – 391 с.
9. Тамкович С. М., Власов В. В., Лактіонов П. П. Циркулюючі ДНК крові та їх використання у медичній діагностиці. *Молекулярна біологія*. 2008. № 42 (1). С. 12–23.
10. Хесін Р. Б. Непостійність геному. М.: Наука, 1985. 472 с.
11. Чумак А. А. Роль «іmunної РНК» у процесах імунітету та алергії при туберкульозі. *Імунологія та алергія*. Київ, 1979. С. 17–21.
12. Anker P., Stroun M., Maurice P. A. Spontaneous release of DNA by human blood lymphocytes as shown in an vitro system. *Cancer Res*. 1975. Vol. 35, No 9. P. 2375–2382.
13. Cho N. Y., Kim B. H., Choi M., Yoo E. G., Moon K. S., Cho Y. M., Kim D., Kang G. H. Hypermethylation of CpG island loci and hypomethylation of LINE-1 and ALU repeats in prostate adenocarcinoma and their relationship to clinicopathological features. *J. Pathology*. 2007. Vol. 211, No 3. P. 269–277.
14. Choi I. S., Estecio M. R., Nagano Y., Kim D. H., White J. A., Yao J. C., Issa J. P., Rashid A. Hypomethylation of LINE-1 and ALU in well-differentiated neuroendocrine tumors (pancreatic endocrine tumors and carcinoid tumors). *Mol Pathology*. 2007. Vol. 20, No 7. P. 802–810.
15. Daskalos A., Nikolaidis G., Xinarianos G., Savvari P., Cassidy A., Zakopoulou R., Kotsinas A., Gorgoulis V., Field J. K., Liloglou T. Hypomethylation of retrotransposable elements correlates with genomic instability in

- non-small cell lung cancer. *Int. J. Cancer*. 2009. Vol. 124. P. 81–87.
16. Goodier J. L., Cheung L. E., Kazazian H. H. Mapping the LINE1 ORF1 protein interactome reveals associated inhibitors of human retrotransposition. *Nucleic Acids Research*. 2013. Vol. 41, No 15. P. 7401–7419.
 17. International human genome consortium. Initial sequencing an analysis of the human genome. *Nature*. 2001. Vol. 409. P. 860–921.
 18. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of human genome. *Nature*. 2004. Vol. 431. P. 931–945.
 19. Jurgens B., Schmitz-Drager B. J., Schulz W. A. Hypomethylation of L1 LINE-1 sequences prevailing in human urothelial carcinoma. *Cancer Res*. 1996. Vol. 56. P. 5698–5703.
 20. Kalyana-Sundaram S., Kumar-Sinha Ch., Shankar S., Robinson D. R., Wu Yi-Mi, Cao X., Asangani I. A., Kothari V., Prensner J. R., Lonigro R. J., Iyer M. K., Barrette T., Shanmugam A., Dhanasekaran S. M., Palanisamy N., Chinnaiyan A. M. Expressed pseudogenes in the transcriptional landscape of human cancers. *Cell*. 2012. Vol. 149, No 7. P. 1622–1634.
 21. Lo Y., Chan K., Sun H., Chen E. Z., Jiang P., Lun F. M., Zheng Y. W., Leung T. Y., Lau T. K., Cantor C. R., Chiu R. W. Maternal plasma DNA sequencing reveals the genome-wide genetic and mutational profile of the fetus. *Science Translational Medicine*. 2010. Vol. 2. P. 61ra9.1
 22. Majer S., Bauer M., Magnet E., Strele A., Giegerl E., Eder M., Lang U., Pertl B. Maternal urine for prenatal diagnosis — an analysis of cell-free fetal DNA in maternal urine and plasma in the third trimester. *Prenat. Diagn*. 2007. Vol. 27. P. 1219–1223.
 23. Orgel L., Crick F. Selfish DNA: the ultimate parasite. *Nature*. 1980. Vol. 284. P. 604–607.
 24. Redzic J. S., Balaj L., Kristan E., van der Vos K. E., Breakefield X. O. Extracellular RNA mediates and marks cancer progression. *Semin. Cancer Biol*. 2014. Vol. 28. P. 14–23.
 25. Roberts T. C., Morris K. V. Not so pseudo anymore: pseudogenes as therapeutic targets. *Pharmacogenomics*. 2013. Vol. 14, No 16. P. 2023–2034.
 26. Rodic N., Burns K. H. Long interspersed element-1 (LINE-1): passenger or driver in human neoplasms? *PLOS Genetics*. 2013. Vol. 9. e1003402, P. 1–5.
 27. Suter C. M., Martin D. I., Ward R. L. Hypomethylation of retrotransposons in colorectal cancer and adjacent normal tissue. *Int. J. Colorectal Dis*. 2004. Vol. 19. P. 95–101.
 28. Takai D., Yagi Y., Habib N., Sugimura T., Ushijima T. Hypomethylation of LINE-1 retrotransposon in human hepatocellular carcinomas, but not in surrounding liver cirrhosis. *Japan. J. Clin. Oncol*. 2000. Vol. 30. P. 306–309.
 29. Xue B., He L. An expanding universe of the non-coding genome in cancer biology. *Carcinogenesis*. 2014. Vol. 35, No 6. P. 1–8.
 30. Yang M., Chen J., Su F., Yu B., Su F., Lin L., Liu Y., Huang J. D., Song E. Microvesicles secreted by macrophages shuttle invasion-potentiating microRNAs into breast cancer cells. *Mol. Cancer*. 2011. Vol. 10. P. 1–13.

УДК 616-006,6:616.155.1:575.162

doi: 10.33149/VKP.2024.03.09

UA Псевдогени L1 еритроцитарної фракції крові у хворих із злаякісними пухлинами

Ю. В. Думанський¹, О. В. Кайряк²

¹Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна

²Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: злаякісні пухлини, некодуючі послідовності ДНК, псевдогени L1, хіміорезистентність, молекулярно-генетичні критерії ефективності хіміотерапії

Вступ. На жаль, злаякісні пухлини продовжують лідувати у всьому світі у структурі захворюваності та смертності поряд із патологією серцево-судинної системи. Існує чітка кореляційна залежність між відкриттями у галузі молекулярної біології та появою нових лікарських препаратів. Тому виявлення нових критеріїв чіткості та резистентності дозволить індивідуалізувати лікування пацієнтів.

Метою роботи є пошук молекулярно-генетичних критеріїв безпосередньої ефективності хіміотерапії та параметрів, що впливають на спектр циркулюючих нуклеїнових кислот регуляторної природи в організмі хворого.

Матеріал та методи. Обстежено 31 хворого на злаякісні пухлини різних локалізацій. Нуклеїнові кислоти із фракції еритроцитів виділяли на дрібнодисперсному склі. ПАР проводили з праймерами до 5' та 3' ділянок L1.

Результати та обговорення. Наведено дані про реєстрацію 3' фрагментів псевдогенів L1 в еритроцитарній фракції периферичної крові всіх онкохворих, що відповіли на хіміотерапію повною або частковою регресією. Вперше висловлена гіпотеза про молекулярний механізм диференціювання соматичних клітин, зокрема і пухлинних (лікувальний патоморфоз), шляхом екскреції РНК псевдогенів L1 прекомітованими до тканини лімфоцитами, посттранскрипційної модифікації в еритроцитах, горизонтальної передачі у тканину-мішень та сайленсингу аномально активованих репортерних генів. Не виключена можливість функціонування псевдогенів L1 в еритроцитах в якості ендонуклеази, що нарізає циркулюючу позаклітинну РНК на більш дрібні фрагменти, що мають меншу імуногенність і здатність здійснити при попаданні в клітину-мішень таргетний сайленсинг репортерного гена за механізмом, аналогічним малим ендогенним РНК. Еритроцитарні фрагменти L1 з ендонуклеазною активністю можуть забезпечувати «постачання» імунній системі фрагментів циркулюючих пухлинних нуклеїнових кислот, здатних запустити як вроджену, так і адаптивну імунну відповідь.

Висновки. Вперше у всіх хворих, які відповіли на хіміотерапію повною або частковою регресією, а також у

пацієнтів, які отримували хіміотерапію в ад'ювантному режимі без продовження хвороби в термін фактичного спостереження 5–6 років, в еритроцитарній фракції периферичної крові зареєстровано 3–4 фрагменти 3' послідовності L1 молекулярною масою від 500 до 2000 п. н.

Враховуючи відсутність ампліфікації до 5' фрагменту та їхній розмір, що становить менше третини повноцінного L1, ці послідовності відносяться до псевдогенів L1.

Найбільш імовірним джерелом L1 псевдогенів є лімфоцити, бо такі самі фрагменти 3' послідовності зареєстровані в лейкоцитарній фракції хіміочувливих хворих. Можливо, прижиттєва екскреція лімфоцитами цих послідовностей забезпечує контроль за диференціюванням та балансом між проліферацією та апоптозом у тканині-мішені.

Висловлено припущення про можливість «замісної терапії» лімфоцитів хіміорезистентних хворих молекулярними структурами, виявленими у хіміочувливих хворих, шляхом векторної трансфекції лімфоцитів синтезованими *in vitro* послідовностями. У разі успіху цей підхід дозволив би вирішити проблему лікарської стійкості.

EN L1 pseudogenes of the erythrocyte blood fraction in patients with malignant tumors

Yu. V. Dumansky¹, O. V. Kayryak²

¹R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Key words: malignant tumors, non-coding DNA sequences, L1 pseudogenes, chemoresistance, molecular genetic criteria for the effectiveness of chemotherapy

Introduction. Unfortunately, malignant tumors continue to lead the world in the structure of morbidity and mortality, along with the pathology of the cardiovascular system. There is a clear correlation between discoveries in the field of molecular biology and the emergence of new drugs. Therefore, the new criteria for chemosensitivity and resistance will make it possible to individualize the treatment of patients.

The aim of the work is to search for molecular genetic criteria for the immediate effectiveness of chemotherapy and parameters that influence the spectrum of circulating nucleic acids of a regulatory nature in the patient's body.

Materials and methods. We examined 31 patients with malignant tumors of different localizations, separated the nucleic acids from the erythrocyte fraction on fine glass, and used primers for the 5' and 3' regions of L1 to do PCR.

Results and discussion. We present data on the registration of 3' fragments of L1 pseudogenes in the peripheral blood erythrocyte fraction of all cancer patients who responded to chemotherapy with either complete or partial regression. For the first time, we put forward a hypothesis regarding the molecular mechanism of differentiation of somatic cells, including tumor cells (therapeutic pathomorphosis), through the RNA excretion of L1 pseudogenes by lymphocytes precommitted to the tissue, post-transcriptional modification in erythrocytes, horizontal transmission to the target tissue, and silencing of abnormally activated reporter genes. It's possible that L1 pseudogenes function in erythrocytes as an endonuclease that cuts circulating extracellular RNA into smaller fragments that are less immunogenic and capable of carrying out targeted silencing of a reporter gene when they enter a target cell, using a mechanism similar to small endogenous RNAs. Endonuclease-active erythrocyte L1 fragments can provide the immune system with fragments of circulating tumor nucleic acids that can trigger both innate and adaptive immune responses.

Conclusions. For the first time, 3–4 fragments of the 3' sequence L1 with molecular weight from 500 to 2000 bp were found in all patients who responded to chemotherapy with complete or partial regression, as well as in patients who received adjuvant chemotherapy without the disease continuing during an actual follow-up period of 5–6 years.

We classify these sequences as L1 pseudogenes due to their lack of amplification to the 5' fragment and their size, which is less than a third of the full L1.

Since the leukocyte fraction of chemosensitive patients contains exactly the same fragments of the 3' sequence, lymphocytes are the most likely source of L1 pseudogenes. It is possible that the intravital excretion of these sequences by lymphocytes controls differentiation and the balance between proliferation and apoptosis in the target tissue.

It has been suggested that it is possible to conduct "replacement therapy" of lymphocytes of chemoresistant patients with molecular structures identified in chemosensitive patients by vector transfection of lymphocytes with sequences synthesized *in vitro*. If successful, this approach could solve the problem of drug resistance.

Робот-асистуючі операції в дитячій хірургії: реалії та перспективи застосування

Р. П. Кліманський, О. Є. Чернишова, С. О. Жаріков, В. В. Махнік, Д. М. Синепупов, Р. Г. Гаращенко
Донецький національний медичний університет, Кропивницький, Україна

Ключові слова: робот-асистуюча хірургія, мініінвазивна хірургія, лапароскопічна хірургія, дитяча хірургія, доказова медицина

Вступ

Експерти вважають, що лапароскопічні процедури є безпечними та ефективними не лише у дорослих, але й у дитячій хірургії. Лапароскопічні втручання приводять до скорочення термінів перебування в стаціонарі, мають кращий естетичний ефект та більш швидке відновлення [4]. У деяких випадках лапароскопічна хірургія повністю замінила відкриту, ставши «золотим стандартом». Однак широке використання лапароскопічного методу ускладнене, зокрема при інтракорпоральному анастомозі або великій реконструкції. Лапароскопічні процедури в дитячій хірургії пов'язані здебільшого з технологічними обмеженнями [8]. Крім того, у немовлят і дітей раннього віку додатковою проблемою є вузьке операційне робоче місце та досить делікатна мобілізація тканин під час мінімально інвазивної хірургії. З появою та застосуванням роботизованих хірургічних платформ було зроблено значний крок в еволюції хірургії. Роботи забезпечують кращу 3D-візуалізацію, більшу швидкість, кращу точність і масштабування руху, сприяючи точному інтракорпоральному зшиванню [9]. Завдяки цим перевагам, робот-асистуючі оперативні втручання все більш широко застосовуються в дитячому хірургічному стаціонарі під час інвазивних процедур. Покращені спритність, точність, 3D-візуалізація та ергономіка відносяться до роботизованих хірургічних функцій, які дозволяють хірургам подолати недоліки традиційної (2D) лапароскопічної хірургії, що приводить до кращих хірургічних результатів. Використання цього методу наразі охоплює педіатричну урологію, абдомінальну хірургію та гінекологію. Тому актуальним є дослідження безпеки та ефективності робот-асистуючих оперативних втручань у педіатричній популяції порівняно з іншими методами (відкриті та лапароскопічні втручання).

Мета роботи — провести аналіз доступних в літературі проспективних та ретроспективних досліджень, а також метааналізів щодо ефективності впровадження роботизованої мініінвазивної хірургії у педіатричних пацієнтів.

Матеріал та методи

Матеріалом слугували наявні наукові джерела останніх років, присвячені методам мініінвазивної

хірургії з використанням робот-асистуючих операцій в різних галузях дитячої хірургії, їхнім перевагам та недолікам, а також майбутнім перспективам. Використовували методи оглядового, системного та контент-аналізу.

Стратегією пошуку були пов'язані статті стосовно робот-асистуючих операцій в дитячій хірургії в базах даних PubMed та Google Scholar з 1993 по 2023 рр. Ключові слова включали: «робот-асистуючі операції», «роботизована хірургія», «дитяча хірургія», «мінімально інвазивна хірургія».

Результати дослідження

Історія, складнощі та переваги робот-асистуючих оперативних втручань в дитячій хірургії

Перша роботизована хірургічна система da Vinci (Intuitive Surgical, Санта-Роза, Каліфорнія, США), була схвалена FDA у 2000 р. Вона була єдиною платформою роботизованої хірургії впродовж дуже тривалого часу та залишається основною робототехнічною системою, що використовується в усьому світі. Незважаючи на попередні дослідження, які показали, що звичайний лапароскопічний доступ привів до покращення косметичних результатів та більшої ефективності, порівняно з відкритим доступом [27], робот-асистуючі операції стали революційною концепцією мініінвазивної хірургії. Роботизована платформа забезпечує багато переваг, вирішує велику кількість проблем, які виникають під час стандартної лапароскопії [9]. По-перше, роботизований комплекс має стабільну 3D-візуалізацію з 10-кратним збільшенням, камерою керує хірург, а не асистент. По-друге, устаткування забезпечує 7 ступенів свободи з унікально розробленими ендозап'ястковими інструментами. Рухи роботизованих рук не інвертуються, що повністю відрізняється від традиційної лапароскопії. По-третє, здатність зменшувати тремтіння під час рухів і масштабування руху є найвідомішими та більш значущими перевагами. Нарешті, на відміну від лапароскопії, робототехніка пропонує хірургам кращу ергономіку для виконання процедур мініінвазивної хірургії. Таким чином, роботизована хірургія наразі є перспективною реальністю в хірургічній практиці та продовжує широко впроваджуватися в клініці.

Основними причинами менш поширеного використання цієї нової технології у дітей є, по-перше, труднощі з розробкою хірургічних роботів і пов'язаних інструментів відповідного розміру для маленьких дітей і новонароджених; по-друге, підвищені витрати внаслідок меншої кількості пацієнтів, яким показано проведення роботизованих процедур; по-третє, обмеження існує у зв'язку з меншим робочим простором педіатричних пацієнтів, і наразі для них немає інструментів відповідного розміру [20]. Під час перших спроб проводився ретельний клінічний відбір підлітків для виконання звичайних роботизованих операцій. Зокрема, R. Autorino et al. у 2001 р. навели результати лікування 10-річної дівчинки, якій зробили роботизовану фундоплікацію за Ніссеном [2]. На відміну від екстирпації у дорослих пацієнтів, діти зазвичай потребують реконструктивних процедур у більшості випадків, що створює додаткову проблему, особливо у немовлят.

Незважаючи на всі складнощі, дитячі хірурги запропонували використовувати різні прийоми, щоб подолати ці обмеження у педіатричних пацієнтів [4]. До таких прийомів відносяться розміщення портів у лінійному положенні з меншою триангуляцією, інвагінація допоміжного троакара діаметром 5 мм для формування шва, виконання аспірації. Наступним вважається витягування передніх рук і розміщення педіатричних пацієнтів за допомогою спеціальних подушок і захисту м'якою прокладкою для запобігання зіткненню з руками. Таким чином, роботизована платформа у дітей поступово стає невід'ємною частиною мініінвазивної хірургії у тих випадках, які раніше вважалися складними для лапароскопії, особливо у маленьких дітей або немовлят [20]. Останніми роками педіатрична роботизована хірургія отримала більш широке впровадження та поширеність.

Загальні дані щодо застосування робот-асистуючих оперативних втручань в дитячій хірургії

В літературі дедалі більше публікуються повідомлення про успішне застосування робот-асистуючих оперативних втручань в абдомінальній хірургії серед педіатричних пацієнтів. D. D. Meininger et al. повідомляють про успішне впровадження лапароскопічного лікування з метою фундоплікації за Ніссеном у дівчинки за допомогою робототехніки, яке було проведене в липні 2000 р., з наступною публікацією у квітні 2001 р. Це був перший подібний випадок, зареєстрований у дитини [16]. Відтоді фундоплікація стала однією з найпоширеніших роботизованих абдомінальних операцій у педіатрії. Незважаючи на відсутність очевидних переваг робот-асистуючих втручань порівняно з традиційною лапароскопією, дане втручання вважається доволі ефективним та рекомендовано як операція вибору для дитячих хірургів, які виконують роботизовану хірургію вперше.

Також ми знайшли обнадійливі дані деяких клінік щодо лапароскопічної холецистектомії з робототехнікою. Натомість, інші автори вважають, що діти не можуть отримати більше користі від цієї рутинної операції із застосуванням роботизованих технологій порівняно зі звичайною лапароскопією [14]. Деякі дослідники зазначають, що це пов'язано з довшим

часом роботи та високими витратами [14]. Інші вказують, що роботизована холецистектомія є доволі ефективною в практиці дитячої хірургії та забезпечує потенційну косметичну користь завдяки новітній роботизованій платформі [11].

Про видалення кісти холедоха у педіатричних пацієнтів повідомлялося на основі результатів дослідження в кількох невеликих когортах, де пацієнтам проводили дане оперативне втручання за допомогою робототехніки. Через свою складність під час тотального видалення кісти за допомогою реконструкції Roux-en-Y відкриті процедури все ще відносно поширені в багатьох центрах. Систематичний огляд роботизованої холедохоцистектомії у дітей був проведений X. Q. Wang et al. [26]. Метааналіз включав вісім досліджень, середній вік хворих становив 6,3 (0,3–15,9) року. Сімдесят дев'ять із 86 випадків (91,9%) були успішними, а сім пацієнтів (8,1%) потребували переходу до відкритого втручання. Десять пацієнтів (11,6%) мали ускладнення, включаючи витік жовчі, ускладнення з боку операційної рани та стеноз анастомозу. Цими ж дослідниками наведено співвідношення методів при формуванні кишкового анастомозу: 54,6% пацієнтів потребували накладання кишкового анастомозу, в решти пацієнтів оперативне втручання було успішним при повній роботизації операції. Обидва методи були рівноцінно ефективними, вибір залежав, головним чином, від рішення хірургічної бригади [26].

В роботі, опублікованій H. Koga et al., вказується, що загальний час анастомозу гепатикоєюностомії був значно коротшим, а шви легшими та точнішими при застосуванні роботизованого обладнання порівняно зі звичайною лапароскопічною хірургією [12]. Крім того, прицільний 3D-огляд операційного поля забезпечує хірургам чіткість анатомії печінкової протоки та значно легше видалення кісти та реконструкцію жовчного дерева.

L. Rong et al. в своєму ретроспективному дослідженні оцінили результати застосування робот-асистуючих операцій у немовлят (≤ 1 року) і контрольної групи (> 1 року) та дійшли висновку, що вік не є перешкодою успішного виконання роботизованих втручань [23]. Ці дані вказують на те, що роботизована гепатикоєюностомія є практичною та безпечною для дітей і може розглядатися як новий підхід.

Відносно мало повідомлень про застосування робот-асистуючих операцій при лікуванні хвороби Гіршпрунга у дітей. Останнє дослідження було опубліковано в 2022 р., в якому T. A. Quynh et al. проаналізували 55 педіатричних пацієнтів, які пройшли автоматизовану процедуру Soave. Вони припустили, що коротший операційний час може бути пов'язаний з досвідом і навичками хірургічної команди з технологічними операціями [21]. Завдяки перевагам, які надають роботи, вони можуть бути корисними у вузькому просторі, особливо в порожнині малого тазу немовлят.

У деяких наукових звітах задокументовано випадки успішних роботизованих маніпуляцій аноректальних вад розвитку з ректоміхуровою або ректоуретральною фістулою [5]. У великій когорті з 17 немовлят із аноректальними мальформаціями було

досягнуто сприятливих результатів щодо нормалізації функцій сечовипускання та дефекації після виконання робот-асистуючого аноректального анастомозу, що супроводжувалося лише мінімальним пошкодженням періанальних нервів і зовнішніх сфінктерів завдяки роботизованій системі. Перші п'ять роботизованих портоентеростомій Kasaї були успішно виконані без періопераційних ускладнень, проте середній час оперативного втручання був значно довшим, ніж при відкритому втручанні. Виконання операції Kasaї роботизованим методом все ще є предметом дебатів, а довгострокова ефективність потребує подальшої перевірки [5].

Повідомлення стосовно гепатектомії та спленектомії з використанням робототехніки також є відносно поширеними в літературі. M. Rela et al. представили перший в історії звіт про роботизовану моно-сегментну донорську гепатектомію для трансплантації печінки 14-місячній дівчинці з позапечінковою атрезією жовчних шляхів, підкресливши той факт, що оперативне втручання було виконане з максимальною точністю [22].

Крім того, роботизована хірургія в педіатрії все частіше практикується для лікування аномалій та пошкоджень підшлункової залози, наприклад роботизована дистальна панкреатектомія зі збереженням селезінки або роботизована енуклеація підшлункової залози для лікування інсуліноми, роботизована латеральна панкреатикоєюностомія для видалення каменів з протоків підшлункової залози, роботизована панкреатодуоденектомія або часткова панкреатектомія при пухлинах підшлункової залози. Наступним завданням огляду було розглянути результати застосування найбільш поширених в дитячій хірургії роботизованих оперативних втручань.

Фундоплікація шлунку. Фундоплікація є найпоширенішою роботизованою процедурою в дитячій загальній хірургії. У 2014 р. T. P. Cundy et al. опублікували метааналіз, у якому порівнювали результати роботизованої та звичайної лапароскопічної фундоплікації у дітей. Було виявлено, що лапароскопічні процедури мають більшу тенденцію до переходу на відкриту хірургію, ніж роботизована хірургія (6,1% проти 3%), тоді як частота післяопераційних ускладнень була еквівалентною між двома когортами; однак основним обмеженням був короткий період проспективного спостереження [6]. Попередній систематичний огляд, у якому порівнювали 89 роботизованих фундоплікацій з 85 лапароскопічними процедурами, показав статистично значуще зниження післяопераційних ускладнень при застосуванні роботизованої техніки, хоча й із більшою тривалістю операції. Автори припустили, що зменшення ускладнень може бути результатом більшої точності в піддіафрагмальному просторі. Також було припущено, що роботизована хірургія може бути корисною у складних випадках, таких як пацієнти з ожирінням, великі дефекти стравохідного отвору та у випадках повторної фундоплікації, які визнані технологічно складними при традиційному лапароскопічному підході [18].

Видалення кісти холедоха. Мінімально інвазивна гепатобілярна хірургія у дітей, така як резекція

кісти холедоха за допомогою гепатикоєюностомії за Ру-ан-I, є надзвичайно складною та вимагає високого рівня точності. З цієї причини більшість хірургів схиляється до відкритих оперативних втручань при виконанні цієї процедури. За застосування лапароскопічного методу, на думку авторів, анастомоз часто виконується екстракорпоральним способом шляхом розширення пупкового розрізу, що негативно впливає на перебіг реабілітаційного періоду та нівелює переваги мініінвазивної хірургії [6]. Ергономічні переваги та стабільність, які пропонує роботизована платформа, можуть полегшити інтракорпоральний анастомоз у спосіб, який неможливий за допомогою лапароскопічної хірургії, і, таким чином, обмежити потребу в екстеріоризації кишечника [22]. Це думка, яку висловлюють дитячі хірурги з досвідом як лапароскопічних, так і роботизованих підходів. N. Y. Kim et al. ретроспективно порівняли відкриті та роботизовані методи, дійшовши висновку, що в досліджуваних групах не було різниці в частоті післяопераційних ускладнень. Коротша тривалість перебування була відмічена в роботизованій когорті, хоча зі статистично значущим збільшенням оперативного часу [10]. Важливо також зазначити, що педіатричні пацієнти з групи роботизованої хірургії були значно більшими за масою тіла та старші за віком. Можливо, це сприяло більш широкому робочому простору, що є більш сприятливим для мініінвазивної хірургії. Однак M. J. Dawrant et al. продемонстрували, що роботизований підхід можливий для маленьких дітей у серії пацієнтів до 10 кг [7]. В даній роботі було продемонстровано частоту післяопераційних ускладнень на рівні 11,6% і частоту конверсії на відкриті втручання на рівні 8,1%. Хоча в цьому дослідженні не було контрольної групи, результати були подібними до тих, про які повідомлялося при відкритому та лапароскопічному методах [7].

Спленектомія. Показаннями для цієї процедури є низка гематологічних або інфекційних захворювань, травми та анатомічні аномалії. У разі можливості забезпечити задовільний доступ, лапароскопічному втручанням віддається перевага над відкритою операцією, хоча в літературі є дані про успішне застосування робот-асистуючих операцій для цієї процедури. У 2022 р. було проведено пряме порівняння між 10 випадками спленектомії після робот-асистуючих операцій та 14 випадками лапароскопічних втручань у дітей з гематологічними розладами [24]. Середній вік дітей становив 9,9 року, втручання були виконані в період між 2014 та 2019 рр. Результати дослідження показали, що тривалість оперативних втручань при обох підходах вірогідно не розрізнялась (робот-асистуючі — 140,5 хв, лапароскопічні — 154,9 хв). Крім того, не було вірогідної різниці щодо потреби в інтраопераційних гемотрансфузіях, об'ємів гемотрансфузій, післяопераційних ускладнень, а також перебігу віддаленого післяопераційного періоду. Інтраопераційний перехід на відкритий доступ зафіксовано для одного випадку робот-асистуючих операцій внаслідок інтраопераційної кровотечі. Однак медіана перебування в лікарні була коротшою для робот-асистуючих втручань, ніж для лапароскопічних (2,1 дня

проти 3,2 дня, $p\text{-value} = 0,02$). Щодо витрат на лікування, загальна медіана була значно вищою для робот-асистуючого втручання порівняно з лапароскопічним (\$44 724 проти \$30 255, $p=0,01$). У своєму обговоренні автори дійшли висновку, що робот-асистуючі втручання в педіатрії є безпечним методом, зі співставним з лапароскопією часом операції та післяопераційною захворюваністю, зменшеною тривалістю перебування в стаціонарі, але вищою вартістю [24].

Ще одне дослідження включало 32 спленектомії за допомогою робототехніки в порівнянні з 23 лапароскопіями у віковому діапазоні дітей від 2 до 18 років. За період 11 років (2003–2014), з одного боку, автори підкреслюють, відповідно до попереднього дослідження, менший середній час втручання для робот-асистуючих операцій проти лапароскопічних (159,6 проти 182,4 хв), але, з іншого боку, більш тривале перебування в стаціонарі для робот-асистуючих втручання, ніж для лапароскопічних (3,93 проти 2,9 дня). В одному випадку робот-асистуючих операцій була потреба переходу на відкритий доступ, але жодного випадку такої потреби не було в групі лапароскопічних втручання. Дослідження післяопераційних ускладнень виявили два хірургічні ускладнення (зокрема повторна операція з приводу гемоперитонеуму) для лапароскопічних втручання та шість медичних ускладнень (зокрема ателектаз, пневмонія, серповидно-клітинний криз і гіпертермія) для робот-асистуючих. Автори цього дослідження також підкреслили важливі проблеми, такі як адаптованість роботизованих інструментів до менших тіл і анатомічних структур педіатричних пацієнтів, загальні високі витрати, а також час, необхідний для встановлення робототехніки [25].

Пахова грижа. Хоча вроджені пахові грижі, мабуть, є найчастішим показанням для педіатричної хірургії, герніотомія не є безпосереднім показанням для робот-асистуючих та лапароскопічних втручання через чудові результати та низьку вартість відкритих доступів. Лише кілька звітів присвячені робот-асистуючим операціям для пахових гриж. В роботі A. L. G. Morrell et al. невелика серія випадків включала 11 роботизованих операцій при паховій грижі. Усі діти були чоловічої статі, мали середній вік 17 років і середню масу тіла 76,6 кг [17]. Середній час роботи становив 111 хв з незначною крововтратою (за оцінками <5 мл). В жодному випадку робот-асистуючих втручання не спостерігалось інтраопераційних ускладнень, як і не було потреби щодо переходу на відкритий доступ. У цьому ж дослідженні діти були виписані в день процедури. Впродовж шести місяців і чотирьох років спостереження не було жодних післяопераційних ускладнень, таких як інфекція або рецидив грижі. Результати дослідження показали, що робот-асистуючі операції є безпечним і надійним методом лікування пахової грижі у підлітків [3].

Хвороба Гіршпрунга. Захворювання Гіршпрунга — це вроджене захворювання, яке вражає дистальний відділ товстої кишки та призводить до функціональної обструкції. Діти, у яких діагностоване дане захворювання, мають відносно малий вік на момент встановлення діагнозу, тому дослідження

ефективності робот-асистуючих втручання для лікування цієї вади розвитку є необхідними. У ретроспективному дослідженні P. Munnangi et al. одинадцять педіатричних пацієнтів із середнім віком 29 місяців пройшли лікування за допомогою робот-асистуючих втручання при хворобі Гіршпрунга [19]. Середній час операції, згідно з даними авторів, становив 420 хв за відсутності інтраопераційних ускладнень. Автори стверджують, що використання робот-асистуючих операцій для лікування хвороби Гіршпрунга є доречним навіть у тих педіатричних пацієнтів, які потребують повторного втручання. Автори визнали робот-асистуючі операції як дійсну альтернативу іншим підходам. В роботі розглянуто 55 пацієнтів дитячого віку середнім віком 24,5 міс. В дослідженні не було жодного випадку конверсії до відкритого доступу або інтраопераційних ускладнень. Перебування в стаціонарі становило в середньому 5,5 дня, а спостереження впродовж 43,2 міс (середній термін) після операції показало гарні результати процедури. Автори виявили, що робот-асистуючі операції є безпечною та ефективною технікою для лікування хвороби Гіршпрунга. Однак вони зазначили, що кваліфікація команди та модифікація інструментів є важливими факторами для зниження вартості роботизованих втручання. Автори погоджуються з авторами інших досліджень у тому, що дослідження віддалених результатів терміново необхідні для підтвердження будь-якої переваги робот-асистуючих операцій над лапароскопічними [19].

Хірургічна онкологія. Тоді як роботизована техніка широко використовується в онкологічній хірургії дорослих, відкриті методи наразі залишаються стандартом лікування пухлин черевної порожнини у дітей. Незважаючи на це, опубліковано ряд досліджень, здебільшого у формі окремих випадків або невеликих серій випадків. Повідомлялося про один випадок успішної роботизованої резекції нейробластоми IV стадії, причому автори зазначили, що якісна візуалізація і точність роботизованої платформи дозволили скелетувати судинну систему пухлини, що неможливо здійснити лапароскопічно. В іншому випадку описано лікування 4-сантиметрової ювенільної кістозної аденоми за допомогою роботизованого підходу у 15-річної дівчини, з наступним чотиришаровим закриттям матки та добрим післяопераційним відновленням [15]. M. Anderberg et al. також повідомили про роботизовану радикальну цистопростатектомію для лікування рабдоміосаркоми у 22-місячної дитини з масою тіла 8 кг, при цьому візуалізація виявилася ефективною у межах педіатричного кісткового таза [1]. Також описано успішну роботизовану часткову адреналектомію при феохромоцитомі у дитини.

Дискусійною темою є переваги роботизованого підходу до розширеної лімфатичної диссекції в результаті покращеної тривимірної візуалізації. Нещодавня серія випадків із 12 роботизованих резекцій педіатричних пухлин черевної порожнини показала, що принципи онкологічної хірургії зберігаються при застосуванні роботизованого підходу, з досягненням усіх результатів резекції R0, низькою післяопераційною захворюваністю та хорошими віддаленими результатами. Автори

дійшли висновку, що роботизована хірургія має потенційні переваги при застосуванні у онкологічних педіатричних пацієнтів, але її місце та показання все ще потребують подальшого дослідження.

Обмеження та майбутні напрямки роботизованої хірургії в педіатрії

Основними недоліками даного методу залишаються висока вартість і технічні обмеження. Фінансові витрати включають як постійні (відносно висока ціна устаткування та подальша вартість обслуговування), так і змінні витрати на одноразове устаткування. У порівнянні з великою кількістю роботизованих операцій для дорослих, кількість педіатричних операцій все ще дуже низька, що визначає високу вартість окремого випадку. Разом з тим, автори припускають, що роботизована хірургія може привести до скорочення прямих витрат на 11,9%, переважно через більш коротку госпіталізацію [13]. Збільшення обсягу операцій і потенційний конкурентний ринок могли б ідеально зменшити загальні витрати на роботизовану хірургію. Окрім вартості, існують інші проблеми із застосуванням даної техніки в педіатричній популяції, такі як розмір роботизованих інструментів (5 або 8 мм), технічні обмеження, тривалість навчання. Впродовж останніх двох десятиліть роботизовані платформи кілька разів постійно вдосконалювалися та модернізувалися (da Vinci Si, Xi та SP). Декілька інших відомих роботизованих платформ знаходяться на різних стадіях розробки, і навіть деякі з них уже комерційно доступні, наприклад Senhance Surgical Robotic System, Flex Robotic System, SurgiBot. Хірургічна роботизована система Senhance пропонує інструменти розміром 3 мм, які особливо підходять для

дітей молодшого віку та новонароджених. Дослідження нових роботизованих платформ має бути зосереджено на можливостях їх застосування у педіатричній роботизованій хірургії [4].

Обговорення

Мініінвазивна хірургія в педіатрії є відносно новою галуззю, що розвивається впродовж двох останніх десятиліть і вимагає розробки нових методів та інструментів. На думку А. Boscarelli et al., увага хірургів та медичних техніків повинна зосередитись на розробці роботизованих інструментів (3 мм або менше), здатних працювати в невеликих порожнинах тіла, що вимагають меншої відстані між портами або доступу до одного порту [4]. Крім того, використання роботизованих технік у деяких спеціальностях, наприклад при гепатобіліарних захворюваннях, все ще обмежене відсутністю великих порівняльних досліджень, які підтверджують переваги мінімально інвазивної хірургії у цих пацієнтів. Цікаво, що останні роботи, включаючи систематичні огляди, метааналізи, порівняльні дослідження та проспективні серії випадків, показали безпеку та доцільність лапароскопічної хірургії для видалення кісти холедоха та холецистектомії; однак її не можна рекомендувати дітям з атрезією жовчних шляхів і дитячими гепатобіліарними пухлинами [13].

Висновки

Загалом, наявна в літературі доказова база стосовно підтвердження доцільності використання мініінвазивної хірургії, виділення показань до роботизованих втручань у педіатричних пацієнтів залишається доволі обмеженою. Проте роботизована мініінвазивна хірургія є багатообіцяючою технологією і в майбутньому має безумовні перспективи.

Література:

1. Anderberg M., Backman T., Annerstedt M. Robot-assisted radical cystoprostatectomy in a small child with rhabdomyosarcoma: a case report. *J. Robot. Surg.* 2008. Vol. 2, No 2. P. 101–103.
2. Autorino R., Eden C., El-Ghoneimi A., Guazzoni G., Buffi N., Peters C. A., Stein R. J., Gettman M. Robot-assisted and laparoscopic repair of ureteropelvic junction obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Urol.* 2014. Vol. 65, No 2. P. 430–452.
3. Baur J., Ramser M., Keller N., Muysoms F., Dörfer J., Wiegner A., Eisner L., Dietz U. A. Robotic hernia repair II. English version: Robotic primary ventral and incisional hernia repair (rv-TAPP and r-Rives or r-TARUP). Video report and results of a series of 118 patients. *Chirurg.* 2021. Vol. 92, Suppl. 1. P. 15–26.
4. Boscarelli A., Gigliione E., Caputo M. R., Guida E., Iaquinto M., Scarpa M. G., Olenik D., Codrich D., Schlee J. Robotic-assisted surgery in pediatrics: what is evidence-based? A literature review. *Transl. Pediatr.* 2023. Vol. 12, No 2. P. 271–279.
5. Chang X., Cao G., Pu J., Li S., Zhang X., Tang S. T. Robot-assisted anorectal pull-through for anorectal malformations with rectourethral and rectovesical Fistula: feasibility and short-term outcome. *Surg. Endosc.* 2022. Vol. 36, No 3. P. 1910–1915.
6. Cundy T. P., Harling L., Marcus H. J., Athanasiou T., Darzi A. W. Meta analysis of robot-assisted versus conventional laparoscopic fundoplication in children. *J. Pediatr. Surg.* 2014. Vol. 49, No 4. P. 646–652.
7. Dawrant M. J., Najmaldin A. S., Alizai N. K. Robot-assisted resection of choledochal cysts and hepaticojejunostomy in children less than 10 kg. *J. Pediatr. Surg.* 2010. Vol. 45, No 12. P. 2364–2368.
8. Denning N. L., Kallis M. P., Prince J. M. Pediatric robotic surgery. *Surg. Clin. North Am.* 2020. Vol. 100, No 2. P. 431–443.
9. Fuchs M. E., DaJusta D. G. Robotics in pediatric urology. *Int. Braz. J. Urol.* 2020. Vol. 46, No 3. P. 322–327.
10. Kim N. Y., Chang E. Y., Hong Y. J., Park S., Kim H. Y., Bai S. J., Han S. J. Retrospective assessment of the validity of robotic surgery in comparison to open surgery for pediatric choledochal cyst. *Yonsei. Med. J.* 2015. Vol. 56, No 3. P. 737–743.
11. Klazura G., Graf A., Sims T., Rojnica M., Koo N., Lobe T. E. Assessment of the Da Vinci single port robotic platform on cholecystectomy in adolescents. *J. Laparoend. & Adv. Surg. Tech. Part. A.* 2022. Vol. 32, No 4. P. 438–441.
12. Koga H., Murakami H., Ochi T., Miyano G., Lane G. J. Comparison of robotic versus laparoscopic hepaticojejunostomy for choledochal cyst in children: a first report. *Pediatr. Surg. Int.* 2019. Vol. 35, No 12. P. 1421–1425.
13. Krebs T. F., Schnorr I., Heye P., Häcker F. M. Robotically assisted surgery in children – a perspective. *Children (Basel).* 2022. Vol. 9, No 6. P. 839.

14. Kulaylat A. N., Richards H., Yada K., Coyle D., Shelby R., Onwuka A. J., Aldrink J. H., Diefenbach K. A., Michalsky M. P. Comparative analysis of robotic-assisted versus laparoscopic cholecystectomy in pediatric patients. *J. Pediatr. Surg.* 2021. Vol. 56, No 10. P. 1876–1880.
15. Lalli R., Merritt N., Schlachta C. M., Butter A. Robotic-assisted, spleen-preserving distal pancreatectomy for a solid pseudopapillary tumour in a pediatric patient: a case report and review of the literature. *J. Robot. Surg.* 2019. Vol. 13, No 2. P. 325–329.
16. Meininger D. D., Byhahn C., Heller K., Gutt C. N., Westphal K. Totally endoscopic Nissen fundoplication with a robotic system in a child. *Surg. Endosc.* 2001. Vol. 15, No 11. P. 1360.
17. Morrell A. L. G., Morrell Junior A. C., Mendes J. M. F., Morrell A. G., Morrell A. Robotic TAPP inguinal hernia repair: lessons learned from 97 cases. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2021. Vol. 29, No 48. P. e20202704.
18. Moursi A. G. A., Grimminger P., Rohleder S., Muensterer O. Robot-assisted repeated fundoplication in children and adolescents. *Zentralbl. Chir.* 2020. Vol. 145, No 6. P. 509–512.
19. Munnangi P., Sayed Mushir Ali A., Deva S., Kushwaha V., Srivastava S., Boini A., Agarwal R. S., Dinkar P. K., Chaudhary E., Kushwaha V. Post-surgical outcomes of different surgical techniques in hirschsprung's disease: a literature review. *Cureus.* 2023. Vol. 15, No 10. P. e47012.
20. Murthy P. B., Schadler E. D., Orvieto M., Zagaja G., Shalhav A. L., Gundeti M. S. Setting up a pediatric robotic urology program: a USA institution experience. *Int. J. Urol.* 2018. Vol. 25, No 2. P. 86–93.
21. Quynh T. A., Hien P. D., Du L. Q., Long L. H., Tran N. T. N. The follow-up of the robotic-assisted soave procedure for Hirschsprung's disease in children. *J. Robot. Surg.* 2022. Vol. 16, No 2. P. 301–305.
22. Rela M., Rajalingam R., Shetty G., Cherukuru R., Ram-mohan A. Robotic monosegment donor hepatectomy for pediatric liver transplantation: first report. *Pediatr. Transplant.* 2022. Vol. 26, No 1. P. e14110.
23. Rong L., Li Y., Tang J., Cao G., Wan L., Li X., Zhang X., Chi S., Tang S. Robotic-assisted choledochal cyst excision with Roux-en-Y hepaticojejunostomy in children: does age matter? *Surg. Endosc.* 2023. Vol. 37, No 1. P. 274–281.
24. Shimizu A., Ito M., Lefor A. K. Laparoscopic and robot-assisted hepatic surgery: an historical review. *J. Clin. Med.* 2022. Vol. 11, No 12. P. 3254.
25. Van Ramshorst T. M. E., Bodegraven E. A., Zampedri P., Kasai M., Besselink M. G., Abu Hilal M. Robot-assisted versus laparoscopic distal pancreatectomy: a systematic review and meta-analysis including patient subgroups. *Surg. Endosc.* 2023. Vol. 37, No 6. P. 4131–4143.
26. Wang X. Q., Xu S. J., Wang Z., Xiao Y. H., Xu J., Wang Z. D., Chen D. X. Robotic-assisted surgery for pediatric choledochal cyst: case report and literature review. *World J. Clin. Cases.* 2018. Vol. 6, No 7. P. 143–149.
27. Zhang Z., Zhang X., Liu Y., Li Y., Zhao Q., Fan L., Zhang Z., Wang D., Zhao X., Tan B. Meta-analysis of the efficacy of Da Vinci robotic or laparoscopic distal subtotal gastrectomy in patients with gastric cancer. *Medicine (Baltimore).* 2021. Vol. 100, No 34. P. e27012.

УДК 617-053.2:004.896

doi: 10.33149/VKP.2024.03.10

UA Робот-асистуючі операції в дитячій хірургії: реалії та перспективи застосування

Р. П. Кліманський, О. Є. Чернишова, С. О. Жаріков, В. В. Махнік, Д. М. Синепупов, Р. Г. Гаращенко

Донецький національний медичний університет, Кропивницький, Україна

Ключові слова: робот-асистуюча хірургія, мініінвазивна хірургія, лапароскопічна хірургія, дитяча хірургія, доказова медицина

У статті наведено огляд робот-асистуючих операцій в дитячій хірургії — історії методу, основних робот-асистуючих платформ, наявної доказової бази, переваг та недоліків. Доведено, що наявні в літературі дані стосовно доцільності використання мініінвазивної хірургії залишаються доволі обмеженими. Основним напрямком, що потребує подальшого доопрацювання, є розробка роботизованих інструментів, здатних працювати в невеликих порожнинах тіла. Крім того, використання роботизованих технік при деяких напрямках все ще обмежене відсутністю великих порівняльних досліджень.

Проаналізовано літературні дані про успішне застосування робот-асистуючих оперативних втручань в абдомінальній хірургії серед педіатричних пацієнтів при роботизованій фундоплікації шлунка, мінімально інвазивній гепатобіліарній хірургії, спленектомії, герніотомії, хвороби Гіршпрунга, дитячій урології та онкології. Розглянуто основні недоліки та майбутні перспективи розвитку роботизованої хірургії в педіатричній практиці, а саме високі фінансові витрати на устаткування та подальше його обслуговування, висока ціна на змінне одноразове устаткування, технічні обмеження, тривалість навчання. В перспективі за рахунок збільшення обсягу операцій і потенційного конкурентного ринку роботизована хірургія може привести до скорочення прямих витрат переважно через скорочення терміну госпіталізації. Мініінвазивна хірургія в педіатричній практиці є відносно новою галуззю, що розвивається впродовж двох останніх десятиліть і вимагає розробки нових методів та інструментів, які потребують меншої відстані між портами або доступу до одного порту. Разом з тим, в роботах останніх років, включаючи систематичні огляди, метааналізи, порівняльні дослідження та проспективні серії випадків, було показано безпеку та доцільність лапароскопічної хірургії для багатьох вроджених та набутих хірургічних захворювань у дітей. Роботизована мініінвазивна хірургія є багатообіцяючою технологією, і в майбутньому має безумовні перспективи.

EN Pediatric robot-assisted surgery: realities and prospects for use

R. P. Klimanskyi, O. Ye. Cernyshova, S. O. Zharikov, V. V. Makhnyk, D. N. Sinepupov, R. H. Harashchenko
Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine

Key words: robot-assisted surgery, minimally invasive surgery, laparoscopic surgery, pediatric surgery, evidence-based medicine

The article provides an overview of pediatric robot-assisted surgery: the history of the technique, the main robot-assisted platforms, the available evidence base, advantages, and disadvantages. It has been proven that the data available in the literature regarding the expediency of using minimally invasive surgery remain quite limited. The main direction that requires further refinement is the development of robotic tools capable of working in small body cavities. In addition, the use of robotic techniques in some areas is still limited due to the lack of large comparative studies.

We analyzed literature data on the successful use of abdominal robot-assisted surgery among pediatric pa-

tients in robotic gastric fundoplication, minimally invasive hepatobiliary surgery, splenectomy, herniotomy, Hirschsprung's disease, pediatric urology, and oncology. The main shortcomings and future prospects of the development of robotic surgery in pediatric practice are considered, namely, high financial costs for the equipment and its further maintenance, high prices for replaceable disposable equipment, technical limitations, and the duration of training. In the future, due to an increase in the number of operations and a potential competitive market, robotic surgery can lead to a reduction in direct costs, mainly due to a reduction in the length of hospitalization. Minimally invasive surgery in pediatric practice is a relatively new field that has been developing over the past two decades and needs the development of new techniques and instruments that require less port distance or single port access.

However, recent studies, including systematic reviews, meta-analyses, comparative studies, and prospective case series, have demonstrated the safety and feasibility of laparoscopic surgery for many congenital and acquired surgical diseases in children. Robotic minimally invasive surgery is a promising technique that has unconditional future prospects.



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