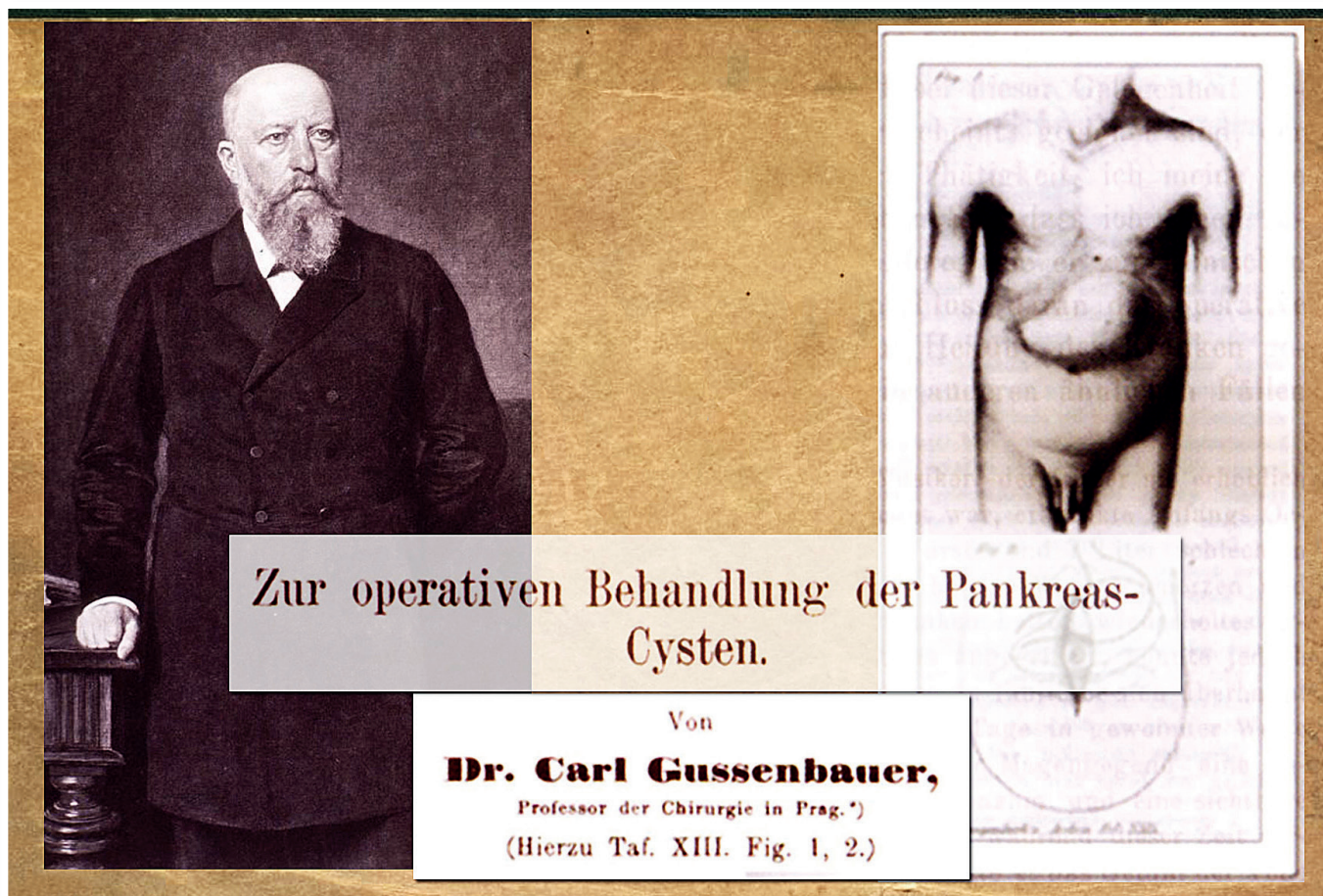


ВІСНИК

№4 (65)
ЛИСТОПАД 2024

КЛУБУ ПАНКРЕАТОЛОГІВ

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



НОВИНИ СВІТОВОЇ ПАНКРЕАТОЛОГІЇ
(ЗА МАТЕРІАЛАМИ ОБ'ЄДНОАНОЇ ЗУСТРІЧІ
ЄВРОПЕЙСЬКОГО КЛУБУ ПАНКРЕАТОЛОГІВ
ТА ЛАТИНОАМЕРИКАНСЬКОЇ ГРУПИ
З ВИВЧЕННЯ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ,
САНТ'ЯГО де КОМПОСТЕЛА, ІСПАНІЯ,
26–29 ЧЕРВНЯ 2024 р.). ЧАСТИНА 1.
ТЕРАПЕВТИЧНІ АСПЕКТИ
Н. Б. Губерґріц, Т. Л. Можина,
Н. В. Бєляєва

WORLD PANCREATOLOGY NEWS
(BASED ON THE JOINT MEETING
OF THE EUROPEAN PANCREATIC CLUB
AND THE LATIN-AMERICAN PANCREATIC
STUDY GROUP, SANTIAGO de COMPOSTELA,
SPAIN, JUNE 26–29, 2024). PART 1.
THERAPEUTIC ASPECTS
N. B. Gubergrits, T. L. Mozhyzna,
N. V. Byelyayeva

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ
РАКУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ
(ЗА МАТЕРІАЛАМИ 56-Ї ЗУСТРІЧІ
ЄВРОПЕЙСЬКОГО КЛУБУ
ПАНКРЕАТОЛОГІВ, САНТ'ЯГО
де КОМПОСТЕЛА, ІСПАНІЯ,
26–29 ЧЕРВНЯ 2024 р.)
А. В. Клименко, В. М. Клименко

MODERN APPROACHES
TO PANCREATIC CANCER
TREATMENT (BASED
ON THE 56th MEETING
OF THE EUROPEAN PANCREATIC
CLUB, SANTIAGO de COMPOSTELA,
SPAIN, JUNE 26–29, 2024)
A. V. Klimenko, V. M. Klimenko

ЕКЗОКРИННА НЕДОСТАТНІСТЬ ПІДШЛУНКОВОЇ
ЗАЛОЗИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ
Л. В. Журавльова, Т. А. Рогачова

EXOCRINE PANCREATIC
INSUFFICIENCY IN DIABETES
L. V. Zhuravlyova, T. A. Rogachova

УКРАЇНСЬКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГІВ



UKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

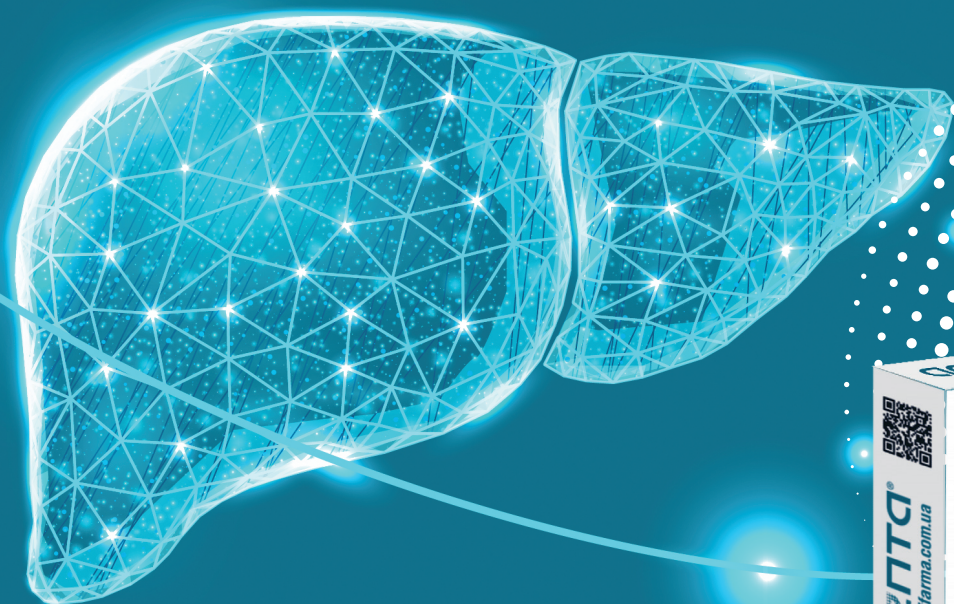


IAP
INTERNATIONAL
ASSOCIATION
OF PANCREATOLOGY

адепта®

адеметіонін

УНІВЕРСАЛЬНИЙ СУБЛІНГВАЛЬНИЙ ГЕПАТОПРОТЕКТОР З ІТАЛІЇ



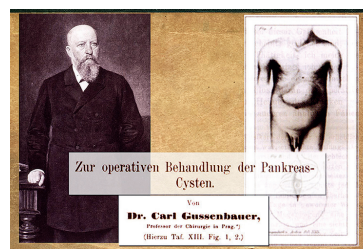
АДЕМЕТИОНІН:

- сприяє стабілізації клітинної мембрани гепатоцитів
- сприяє зниженню інтенсивності цитолізу та холестазу
- сприяє зменшенню вираженості мезенхімально-запального синдрому
- сприяє гальмуванню прогресування фіброзу
- сприяє усуненню клінічних проявів захворювань печінки

1 таблетка містить 400 мг S-аденозил-L-метіонін дисульфат п-толуолсульфонату, що відповідає 200 мг катіону адеметіоніну

**СУБЛІНГВАЛЬНА ФОРМА
ЗБІЛЬШУЄ НАДХОДЖЕННЯ
АДЕМЕТИОНІНУ ДО КРОВОТОКУ**

omnifarma.com.ua



Theodor Billroth не займався хірургією підшлункової залози, однак один з кращих його учнів і послідовників **Karl G. Gussenbauer** (ліворуч) став відомим хірургом-панкреатологом. Він був першим, хто діагностував кісту підшлункової залози до операції та провів успішне хірургічне лікування методом марсупалізації (праворуч).

Схвалено Вченою Радою Донецького національного медичного університету МОЗ України, Протокол №1 від 29 серпня 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

Наклад 2000 прим.

Підписано до друку: 05.11.2024 р.

№ замовлення: 0511/2024

Ціна договірної

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ, ВИДАВЦЯ:

вул. Сім'ї Степенків, 1, оф. 1

03148, м. Київ, Україна.

тел./факс: +38 044 383 68 45

e-mail: redbiz.ltd@gmail.com

ВІДДІЛ МАРКЕТИНГУ ТА РЕКЛАМИ:

моб.: 050 500 67 03

e-mail: redmed.dm@gmail.com

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР CHIEF EDITOR

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

ЗАСТУПНИКИ ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

(Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького)

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

(Національний інститут хірургії і трансплантології

ім. О. О. Шалімова НАМН України)

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР EXECUTIVE SECRETARY

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

(багатопрофільна лікарня «Вітацентр»)

ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ РАДИ EDITORIAL COUNCIL MEMBERS

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

(Тернопільський державний медичний університет

ім. І. Я. Горбачевського)

Професор А. В. Тепікін, Ліверпуль, Великобританія

(Університет Ліверпуля)

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

(Національний інститут раку МОЗ України)

Д.мед.н., проф. Т. М. Христинич (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. Дорюфеев (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. Pasheshvili), 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. Surpun), Лиман, Україна

(Донецький національний медичний університет МОЗ України)

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

(Донецький національний медичний університет МОЗ України)

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

(Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,

трансплантації ендокринних органів і тканин, Київ)

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

РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ ВИСЛОВАЄ ПОДЯКУ СПОНСОРАМ ВИПУСКУ



Зміст

- 3 ПЕРЕДМОВА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА
ЛЕКЦІЇ ДЛЯ ЛІКАРІВ
- 5 «Ів би очима, та живіт не приймає!» — Панжест допоможе
Н. Б. Губергриц
- 9 Медична тактика при хронічному панкреатиті: деякі особливості ведення хворих на амбулаторному етапі спостереження
Д. О. Гонцарюк, В. О. Запоточна, О. О. Горбачова
- ОГЛЯДИ
- 15 Новини світової панкреатології (за матеріалами об'єднаної зустрічі Європейського клубу панкреатологів та Латиноамериканської групи з вивчення підшлункової залози, Сантьяго де Компостела, Іспанія, 26–29 червня 2024 р.). Частина 1. Терапевтичні аспекти
Н. Б. Губергриц, Т. Л. Можина, Н. В. Беляєва
- 25 Сучасні підходи до лікування раку підшлункової залози (за матеріалами 56-ї зустрічі Європейського клубу панкреатологів, Сантьяго де Компостела, Іспанія, 26–29 червня 2024 р.)
А. В. Клименко, В. М. Клименко
- 30 Сучасні тенденції діагностики та лікування гострого панкреатиту (за матеріалами 56-ї зустрічі Європейського клубу панкреатологів, Сантьяго де Компостела, Іспанія, 26–29 червня 2024 р.)
А. В. Клименко, В. М. Клименко
- 33 Захворювання підшлункової залози та тромботичні, тромбоемболічні ускладнення
Т. М. Христин, Д. О. Гонцарюк
- 40 Екзокринна недостатність підшлункової залози при цукровому діабеті
Л. В. Журавльова, Т. А. Рогачова
- НОВА МОНОГРАФІЯ
- 46 Гострий некротичний панкреатит. Сучасне хірургічне лікування
О. Ю. Усенко, І. В. Хомяк, В. М. Копчак, О. В. Ротар, А. І. Хомяк
- МЕДИЧНИЙ АРХІВ
- 48 Щодо питання про функціональну діагностику підшлункової залози
М. М. Губергриц, В. С. Міхельсон, Р. І. Лірцман
- НЕ ТІЛЬКИ ПАНКРЕАТОЛОГІЯ
- 54 Органоспецифічне метастазування: модель *in vitro* для передбачення перебігу захворювання
О. В. Кайряк

Contents

- PREFACE FROM THE EDITOR-IN-CHIEF
- LECTURES
- “I would eat it with my eyes, but my stomach wouldn't allow me!” — Panzest will help
N. B. Gubergrits
- Medical tactics for chronic pancreatitis: some features of patient management during outpatient follow-up
D. O. Hontsariuk, V. O. Zapotochna, O. O. Horbachova
- REVIEWS
- World pancreatology news (based on the joint meeting of the European Pancreatic Club and the Latin-American Pancreatic Study Group, Santiago de Compostela, Spain, June 26–29, 2024). Part 1. Therapeutic aspects
N. B. Gubergrits, T. L. Mozhyzna, N. V. Byelyayeva
- Modern approaches to pancreatic cancer treatment (based on the 56th meeting of the European Pancreatic Club, Santiago de Compostela, Spain, June 26–29, 2024)
A. V. Klimenko, V. M. Klimenko
- Modern trends in diagnosis and treatment of acute pancreatitis (based on the 56th meeting of the European Pancreatic Club, Santiago de Compostela, Spain, June 26–29, 2024)
A. V. Klimenko, V. M. Klimenko
- Pancreatic diseases and thrombotic, thromboembolic complications
T. M. Hristych, D. O. Hontsariuk
- Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes
L. V. Zhuravlyova, T. A. Rogachova
- NEW MONOGRAPH
- Acute necrotizing pancreatitis. Modern surgical treatment
O. Yu. Usenko, I. V. Khomiak, V. M. Korchak, O. V. Rotar, A. I. Khomiak
- MEDICAL ARCHIVE
- Regarding the issue of functional diagnostics of the pancreas
M. M. Gubergrits, V. S. Mikhelson, R. I. Lirtsman
- NOT ONLY PANCREATOLOGY
- Organ-specific metastasis: an *in vitro* model for predicting the course of disease
O. V. Kayryak



Шановні колеги!

Поточний номер «Вісника Клубу панкреатологів» розпочинається з розділу «Лекції для лікарів». На нашу думку, пояснення патогенезу симптомів, що виникають при надмірному споживанні їжі, та обґрунтування патогенетичних підходів в їх усуненні є надважливими аспектами в лікуванні. Цій проблематиці присвячена перша лекція. Практично важливою також є лекція Д.А. Гонцарюка зі співавторами про тактику лікаря на амбулаторному етапі при хронічному панкреатиті.

У розділі «Огляди» розміщені статті про результати зустрічі Європейського клубу панкреатологів, яка відбулася у червні 2024 року в Іспанії. Цим результатам присвячені лекції, що стосуються як основних терапевтичних, так і хірургічних аспектів досягнень панкреатології. Окрім того, опубліковані огляди про тромботичні й тромбоемболічні укладення захворювань підшлункової залози та про зовнішньосекреторну недостатність підшлункової залози при цукровому діабеті.

У поточному номері «Вісника» представлено нову монографію колег-хірургів з Національного наукового центру хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова. Монографія присвячена сучасним досягненням у хірургічному лікуванні пацієнтів з гострим некротичним панкреатитом.

У розділі «Медичний архів» розміщено статтю академіка М.М. Губерґріца про функціональну діагностику при захворюваннях підшлункової залози.

І, зрештою, в заключному розділі журналу «Не тільки панкреатологія» опубліковано статтю про органоспецифічне метастазування.

Як завжди, ми намагалися, аби номер «Вісника» був цікавим для лікарів та дослідників.

Трохи з випередженням, але вітаю вас із прийдешніми святами — Новим роком та Різдом Христовим!

Сподіваємося на краще!
Благословінь!

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

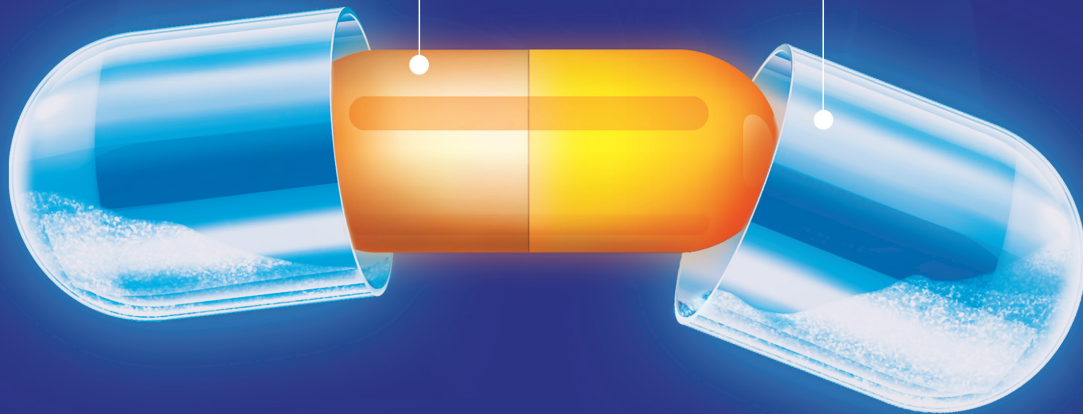
ПАНЖЕСТ®

PANGEST

Працює у лужному рН*

Працює у кислому рН*

КАПСУЛА В КАПСУЛІ*



Комплекс із 8 ферментів нетваринного походження*



*Інструкція з використання дитячої добавки Панжест
Реклама дитячої 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. С/Faraday 7, 28049 Madrid, Spain для АТ «Фармак», Україна. УКР/ПРОМО/12/2021/ДД/ПНТ/ДМ/002

«Їв би очима, та живіт не приймає!» — Панжест допоможе

Н. Б. Губергіц

Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: переїдання, дуоденостаз, дуоденопілоричний рефлекс, гастроезофагеальний рефлюкс, Панжест, переваги

Ми люди прості: хліба скибку, сяку-таку рибку,
сала шматочок, солі дрібочок та горілочки
чарчину, заморюся, чхну та й знову почну.

Українське прислів'я

Панжест — дієтична добавка нового покоління на основі ферментів нетваринного походження. Важливо розібратися, чи він рекомендований при диспептичних явищах, що виникають у разі переїдання. Якщо так, то Панжест має перспективи стати «народним» засобом, який буде в домашній аптечці кожної сім'ї.

Як відомо, українська кухня багата дуже смачними, але водночас жирними, калорійними стравами, які потребують певного напруження від органів травлення. Ставлення ж людей до своєї кухні відображено в українській приказці «До повної миски всі з ложками!». Саме через смакові якості українських страв та щедрість українського народу, який пригощає гостей від щирого серця, найчастіше навіть здорові люди після багатого застілля відчувають тяжкість, дискомфорт в епігастрії, виникають відрижка, печія, здуття живота: «Від такої страви ляжеш уздовж лави». У зв'язку із цим препарат, який би швидко й ефективно купірував ці явища без побічних дій, нам дуже потрібен.

Підшлункова залоза (ПЗ) — «королева фізіології та патофізіології травлення» [7], тому саме від її можливостей та резервів залежить те, яке харчове навантаження здатна адекватно сприйняти конкретна людина. Якщо їжі надто багато («За одним присідом вечеря з обідом») і підшлункова залоза не справляється, то виникають симптоми переїдання. Якщо ж харчове навантаження та здатність ПЗ синтезувати травні ферменти відповідають один одному, то жодних негативних відчуттів не виникне навіть після прийому великої кількості їжі. Така ситуація характеризується ще одним українським прислів'ям: «Як не тісно, а в животі є місце».

Однак ПЗ має межу можливостей навіть у здорової людини. Нерідко вважають, що ферменти ПЗ секретуються з великим надлишком, і їх достатньо для перетравлення «відер та бочок» поживних речовин. Однак подібна думка ґрунтується на розрахунках пробіркової біохімії, які далекі від реальності.

Справа в тому, що надлишок продукції ферментів ПЗ нівелюється автолітичними та гетеролітичними впливами ферментів хімусу. Досить сказати, що у здорової людини ендогенні панкреатичні ферменти у складі хімусу, що надійшов у тонку кишку, мають 74% амілолітичної активності дуоденального вмісту, 22% протеолітичної та лише 1% ліполітичної. Крім того, реалізація дії ферментів залежить не тільки від їх кількості, що продукується ПЗ, але і від активації ентеропептидазами [7, 11, 12]. Безумовно, стеаторея виникає, лише якщо у хворого на хронічний панкреатит збереглося не більше ніж 10% функціональної паренхіми ПЗ [10]. Але ми зараз говоримо про здорову людину, у якої симптоми переїдання виникнуть незрівнянно раніше, ніж стеаторея у хворого на хронічний панкреатит.

Розберемося в патогенезі скарг, що виникають при переїданні, тобто саме в тому разі, коли об'єм і склад їжі значно перевищують можливості власної панкреатичної секреції. Однією з перших патофізіологічних реакцій на переїдання є дуоденостаз. Недостатньо гідролізований хімус, що знаходиться в дванадцятипалій кишці (ДПК), задіює цілу низку рефлекторних можливостей для того, щоб вимагати у ПЗ додаткових ферментів. Якщо ПЗ не відповідає на ці вимоги, то хімус затримується в дуоденальному просвіті, чекаючи на додаткові панкреатичні ферменти. Тільки через деякий час ПЗ їх знову синтезує та екскретує. І тоді, коли компоненти хімусу зазнають достатнього гідролізу, їх пасаж травним трактом продовжиться. Отже, при переїданні хімус затримується в ДПК, що призводить до дуоденостазу. Тепер уже доречне інше прислів'я: «Ласа їда — животу біда».

Але повернемося до шлунка. Що відбувається у його порожнині у разі переїдання? Нічого доброго: «Як ковбаса та чарка, то у шлунку сварка». Нагадаю про дуоденопілоричний запірний рефлекс, який був описаний одним зі співробітників лабораторії І. П. Павлова — С. І. Лінтваревим [4]. Рефлекс

полягає в тому, що при підвищенні тиску в дуоденальному просвіті розвивається спазм воротаря, що перешкоджає евакуації вмісту зі шлунка тоді, коли в ДПК ще є певна кількість хімусу. З огляду на дуоденостаз, характерний для переїдання, логічним є той факт, що цей стан неминує супроводжується спазмом воротаря та затримкою евакуації зі шлунка. Саме дуодено- та гастростаз є причиною тяжкості, розпирання, дискомфорту у верхній частині живота після вживання жирної їжі або в великій кількості. Підвищений тиск у порожнині шлунка легко знаходить напрямок свого скидання. Внизу — пілороспазм, тому підвищений внутрішньошлунковий тиск поширюється в стравохід, що спричиняє появу відрижки, печії, які також є незмінними супутниками переїдання: «Що за лихо стало, чи від крупів, чи від сала».

Щоб запобігти наслідкам переїдання або впоратися з симптомами, що вже розвинулися, необхідно відновити баланс між об'ємом, складом вжитої їжі (дуже важлива кількість жирів), з одного боку, і активністю панкреатичних ферментів у шлунку і дуоденальному просвіті, з іншого. Якщо власна ПЗ затримує видачу ферментів для повноцінного гідролізу хімусу, тобто не справляється з вимогами, що висуваються до неї, то необхідно додати травні ферменти ззовні. Цілком очевидно, що необхідні ферментні препарати. Але їх дуже багато. Який вибрати саме в ситуації переїдання? Постараюся довести, що найкращим у такому разі є саме Панжест. Отже, найважливіші компоненти цього продукту — ліполітичні, амілолітичні, протеолітичні ферменти нетваринного походження, що мають цілу низку істотних переваг порівняно з ферментами тваринного походження (панкреатином) [2, 3, 5, 15]. Властивостей ферментів Панжесту цілком достатньо, щоб допомогти власній ПЗ впоратися з переїданням. Але потрібно використовувати його безпосередньо перед вживанням великої кількості їжі або на початку трапези. У такому разі принципове значення має оригінальна інноваційна система доставки ферментів, яка називається «капсула в капсулі» — внутрішня та зовнішня капсули, у яких розділені компоненти дієтичної добавки, що дозволяє доставляти компоненти до певних ділянок шлунково-кишкового тракту залежно від рН середовища [1]. Така сама система «капсула в капсулі» застосовується і в прототипі Панжесту — препараті Enzymax Dual Release (Aorahealth, Іспанія).

Зовнішня капсула розчиняється після потрапляння в шлунок, і травні ферменти (вибрані для вивільнення саме тут) розщеплюють їжу, залишаючись активними і стабільними в умовах кислого рН, а попереднє перетравлення їжі вже в шлунку запобігає розвитку пілороспазму і відчуттю переповнення в епігастрії. Далі внутрішня капсула просувається у ДПК, і гідроліз компонентів хімусу реалізується в дуоденальному просвіті. Таким чином нівелюється дуоденопілоричний запірний рефлекс. Якщо не буде дуоденостазу, не буде і спазму воротаря. Отже, хімус не затримуватиметься надмірно в шлунку та евакуюватиметься вчасно. Не буде

підвищення внутрішньошлункового тиску — не буде і гастроезофагеального рефлюксу та пов'язаних із ним відрижки, печії.

За допомогою травних ферментів можна впоратися лише з одним, хоч і головним, механізмом патогенезу симптомів переїдання. Але тільки «гуртом чорта побореш». Ще один механізм розвитку симптомів переїдання — нестача жовчних кислот у дуоденальному просвіті. Або їх банально не вистачає за наявності великої кількості жирів, що надходять у ДПК, або жовчний міхур мляво скорочується і подає недостатню кількість жовчних кислот для їх участі в гідролізі жирів. Роль жовчних кислот у перетравленні жирів є дуже значною [7]:

- кон'югати жовчних кислот беруть участь у міцелоутворенні та стабілізації жовчі, емульгуванні жирів (панкреатична ліпаза гідролізує жири, тільки якщо вони у вигляді емульсії);

- жовчні кислоти активують панкреатичні ферменти тваринного походження, беруть участь в активації холецистокініну (панкреозиміну);

- жовчні кислоти прискорюють всмоктування в тонкій кишці жирних кислот та моногліцеридів.

Особливість нетваринних ліпаз, що входять до складу Панжесту, полягає в тому, що у бактеріальної (але не фунгальної) ліпази відсутня необхідність її активації жовчними кислотами [7]. Однак у низці випадків доповнення Панжесту при переїданні жовчогінними засобами є корисним.

У будь-якому разі з Панжестом здорова людина може не боятися гастроентерологічних наслідків щедрого столу: «Де сало шкварчить, там людей кишить».

Ще одне обґрунтування доцільності включення жовчогінних засобів для усунення проявів переїдання. Однією із функцій жовчного міхура є координація дуоденальної моторики. Повноцінне скорочення жовчного міхура та нормальний за тривалістю період викиду жовчі у ДПК модулюють інтрадуоденальний тиск. Тобто потрібно пам'ятати, що жовчний міхур — це своєрідний насос, що впливає на цей тиск. Якщо «насос» працює мляво або взагалі відсутній (після холецистектомії), то виникає схильність до дуоденальної гіпертензії та дискоординації моторики гастродуоденального комплексу: до дуоденогастрального, дуоденогастроєзофагеального рефлюксів. Такий патогенез, безумовно, підтримує відрижку та печію. Призначивши жовчні кислоти, ми не тільки механічно додаємо їх кількість у просвіт ДПК, але й діємо холеретично та холекінетично, змушуємо краще та потужніше скорочуватися власний жовчний міхур, стимулюємо зовнішньосекреторну функцію печінки.

Українська кухня славиться не лише м'ясними наїдками, а й, звичайно, цілою низкою страв з овочів та фруктів. При надмірному вживанні вони теж роблять свій внесок у симптоми переїдання, провокуючи метеоризм. Глюкоамілаза та альфа-галактозидаза, що входять до складу Панжесту, допомагають упоратися і з цим симптомом.

Оскільки кишковий епітелій поглинає лише моносахариди, харчові вуглеводи повинні гідролізуватися до глюкози під дією альфа-амілази [16].

Продукти перетравлення альфа-амілази називаються декстринами, є сумішшю мальтози, мальтотріози та розгалужених олігосахаридів. Ферменти щіткової облямівки кишечника, глюкоамілаза-мальтаза і сахараза-ізомальтаза завершують перетравлення декстринів [13, 16]. Для вироблення глюкоамілази зазвичай використовуються ниткоподібні гриби [17]. Глюкоамілази допомагають засвоювати частково перероблений крохмаль, що надходить з клітковини харчових продуктів, для поліпшення якості травлення. Оскільки ці димери та олігосахариди погано перетравлюються, вони можуть ферментуватися кишковими бактеріями та викликати кишкові розлади внаслідок газоутворення [2, 14].

Альфа-галактозидаза каталізує гідроліз кінцевих альфа-галактозильних фрагментів олігосахаридів та полісахаридів [6]. Людина та більшість тварин з однокамерним шлунком не можуть синтезувати достатню кількість альфа-галактозидази у шлунково-кишковому тракті, щоб повністю засвоїти ці галактосахариди, і порушення їх перетравлення може призвести до різних негативних наслідків (як-от збільшення кількості кишкових газів та ін.). Фермент альфа-галактозидаза у складі Панжесту розщеплює специфічні, незасвоєні олігосахариди, перш

ніж вони метаболізуються бактеріями товстого кишечника, що зменшує утворення кишкових газів після вживання їжі з високим вмістом клітковини [9]. Отже, цей засіб може бути корисним для зменшення кількості ферментованих субстратів у товстому кишечнику та запобігання надмірному газоутворенню, пов'язаному з переїданням [8].

Біотехнологія, що стоїть за амілазою, глюкоамілазою та альфа-галактозидазою у складі Панжесту, стандартизована для забезпечення активності в широкому діапазоні значень рН, що забезпечує стабільність при різних значеннях рН шлунка та тонкого кишечника [2].

Компоненти Панжесту всебічно впливають на можливі механізми патогенезу симптомів переїдання, нівелюючи їх однією капсулою (у якій є ще одна — внутрішня — капсула): «Де спілка, там і силка».

Отже, Панжест — прекрасний продукт для усунення симптомів, що виникають при переїданні, і запобігання їм. Його склад продумано з урахуванням патофізіологічних механізмів розвитку цих симптомів.

Залишається тільки «смаченько поснідати, апетитно пообідати і гарненько повечеряти» (українська приказка)!

Література:

1. Анохіна Г. А., Лопух І. Я., Коруля І. А. Хронічний панкреатит, коморбідний із захворюваннями тонкої кишки. Який ферментний препарат обрати? *Здоров'я України*. 2021. № 22. С. 36–37.
2. Гріднев О.Є. Сучасні можливості замісної терапії за допомогою травних ферментів мікробного походження. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2022. № 1. С. 12–16.
3. Губергріц Н. Б., Беляєва Н. В. Обміркований вибір ферментного препарату: як зробити? *Вісник Клубу панкреатологів*. 2023. № 4. С. 39–48.
4. Линтварев С. И. О роли жиров в переходе содержимого желудка в кишки. СПб.: Б.и., 1901. 86 с.
5. Хайтович М. В. Екзокринна недостатність підшлункової залози: сучасні можливості замісної терапії. *Здоров'я України*. 2021. № 23–24. С. 68–69.
6. Alpha-Galactosidase — an overview. *Science Direct Topics*. URL: <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/alpha-galactosidase> (accessed 02.12.2023).
7. Beger H. G., Büchler M., Hruban R. H., Mayerle J., Neoptolemos J. P., Shimosegawa T., Warshaw A. L., Whitcomb D. C., Zhao Y. (eds.). *The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery*. Oxford: Willey-Blackwell, 2023. 1360 p.
8. Di Nardo G., Oliva S., Ferrari F., Mallardo S., Barbara G., Cremon C., Alois M., Cucchiara S. Efficacy and tolerability of α -galactosidase in treating gas-related symptoms in children: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *BMC Gastroenterol*. 2013. Vol. 13, No 1. P. 1–7.
9. Di Stefano M., Miceli E., Gotti S., Missanelli A., Mazzocchi S., Corazza G. R. The effect of oral α -galactosidase on intestinal gas production and gas-related symptoms. *Dig. Dis. Sci*. 2007. Vol. 52. P. 78–83.
10. Dominguez-Munoz J. E. (ed.). *Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons*. Oxford et al.: A Blackwell Publ. Co., 2005. 535 p.
11. Lankisch P. G., DiMagno E. P. *Pancreatic Disease: State of the Art and Future Aspects of Research*. Berlin: Springer, 1998. 272 p.
12. Luyer P., Jansen J. B., Cherie L., Lamers C. B., Goebell H. Feedback regulation of human pancreatic secretion: effects of protease inhibition on duodenal delivery and small intestinal transit of pancreatic enzymes. *Gastroenterology*. 1990. Vol. 98, No 5. P. 1311–1319.
13. Maltase-Glucoamylase — an overview. *Science Direct Topics*. URL: <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/maltase-glucoamylase> (accessed 02.12.2023).
14. Radlinger B., Ramoser G., Kaser S. Exocrine Pancreatic Insufficiency in type 1 and type 2 diabetes. *Curr. Diabetes Rep*. 2020. Vol. 20. P. 1–7.
15. Schneider M. U., Knoll-Ruzicka M. L., Domschke S., Heptner G., Domschke W. Pancreatic enzyme replacement therapy: comparative effects of conventional and enteric-coated microspheric pancreatin and acid-stable fungal enzyme preparations on steatorrhea in chronic pancreatitis. *Hepato-gastroenterology*. 1985. Vol. 32, No 2. P. 97–102.
16. Whitcomb D. C., Lowe M. E. Human Pancreatic Digestive Enzymes. *Dig. Dis. Sci*. 2007. Vol. 52. P. 1–17.
17. Yahya S. et al. Glucoamylase Production and Characterization from *Aspergillus niger* SY1. *115th General Meeting of the American Society for Microbiology*. April 1, 2016. Abstract No 202.

UA «Ів би очима, та живіт не прий-
має!» — Панжест допоможе

Н. Б. Губерґріц

Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: переїдання, дуоденостаз, дуоденопіло-
ричний рефлекс, гастроєзофагеальний рефлюкс, Пан-
жест, переваги

Панжест — ферментна дієтична добавка нового поко-
ління на основі ферментів нетваринного походження.
Він має перспективи стати «народним» засобом, який
буде в домашній аптечці кожної родини, бо його ефек-
тивність патогенетично обґрунтована при симптомах
переїдання. Навіть здорові люди після щедрих застіль
відчують тяжкість, дискомфорт в епігастрії, виника-
ють відрижка, печія, здуття живота.

Однією з перших патофізіологічних реакцій на пере-
їдання є дуоденостаз. Недостатньо гідролізований хі-
мус, що знаходиться в дванадцятипалій кишці, задіює
цілу низку рефлексорних можливостей для того, щоб
вимагати у підшлунковій залозі додаткових фермен-
тів. Якщо ж вона не відповідає на ці вимоги, то хімус
затримується в дуоденальному просвіті, очікуючи на
додаткові панкреатичні ферменти. Тільки через деякий
час підшлункова залоза їх знову синтезує та екскретує.
І тоді, коли компоненти хімусу зазнають достатнього
гідролізу, їх пасаж травним трактом продовжиться.
Отже, при переїданні хімус затримується в дванадця-
типалій кишці, що призводить до дуоденостазу. Він не-
минуче супроводжується спазмом воротаря та затрим-
кою евакуації зі шлунка. Саме дуодено- та гастростаз
є причинами тяжкості, розпирання, дискомфорту у
верхній частині живота після вживання жирної їжі або
у великій кількості. Гастростаз, у свою чергу, провокує
розвиток гастроєзофагеального рефлюксу (прояви —
відрижка, печія).

Для усунення цих скарг необхідні ферментні препара-
ти. Найкращим у такому разі є саме Панжест. Найваж-
ливіші компоненти Панжесту — ліполітичні, амілолітич-
ні, протеолітичні ферменти нетваринного походження,
що володіють низкою істотних переваг у порівнянні з
ферментами тваринного походження (панкреатином).
Принципове значення має оригінальна інноваційна
система доставки ферментів, яка називається «капсу-
ла у капсулі» — внутрішня та зовнішня капсули, в які
розділені компоненти дієтичної добавки, що дозволя-
ють доставляти інгредієнти до певних ділянок шлунко-
во-кишкового тракту залежно від рН-середовища. Над-
мірне вживання овочів і фруктів теж робить внесок у
симптоми переїдання, провокуючи метеоризм. Глюко-
амілаза та альфа-галактозидаза, що входять до складу
Панжесту, допомагають впоратися і з цим симптомом.

Компоненти Панжесту всебічно охоплюють можливі
механізми патогенезу симптомів переїдання.

EN “I would eat it with my eyes,
but my stomach wouldn’t allow me!” —
Pan zest will help

N. B. Gubergrits

“Into Sana” Multifield Clinic, Odesa, Ukraine

Key words: overeating, duodenostasis, duodenopyloric
reflex, gastroesophageal reflux, Panzest, advantages

A new-generation enzyme preparation called Panzest is
derived from non-animal enzymes. Given that Panzest is
a pathogenetically established medication for overeating
symptoms, it has the potential to become a “people’s”
medicine that is an essential in every family’s first-aid kit.
After a large meal, even healthy individuals experience
heaviness and discomfort in the epigastrium, belching,
heartburn, and bloating.

Duodenostasis is one of the first pathophysiological re-
sponses to overeating. The duodenum’s inadequately hy-
drolyzed chyme makes use of many reflex mechanisms to
demand more pancreatic enzymes. Chyme remains in the
duodenal lumen, waiting for more pancreatic enzymes,
if the pancreas is unable to meet these demands. The
pancreas only synthesizes and excretes them once again
after a while. After the constituents of chyme have under-
gone enough hydrolysis, they will proceed with their transit
through the digestive system. As a result, duodenostasis
is caused by the retention of chyme in the duodenum after
overeating. Pyloric spasm and delayed stomach emptying
are always associated with it. After a large, fatty meal, duo-
deno- and gastrostasis is the reason for upper abdominal
heaviness, bloating, and discomfort. Consequently, gas-
troesophageal reflux disease (which presents as heart-
burn and belching) is triggered by gastrostasis.

To address these issues, enzyme preparations are re-
quired. Panzest is the best option in this situation. The
key ingredients of Panzest are non-animal lipolytic, amy-
lolytic, and proteolytic enzymes, which provide many no-
table advantages over animal-derived enzymes (like pan-
creatin). The initial novel enzyme delivery system, known
as a “capsule in a capsule”, is of utmost significance.
It consists of internal and external capsules into which
the drug’s components are separated, enabling the de-
livery of active ingredients to specific gastrointestinal
tract sections based on the pH environment. Excessive
consumption of fruits and vegetables may also exacer-
bate the symptoms of overeating, including flatulence.
Panzest’s constituent enzymes, alpha-galactosidase
and glucoseamylase, help cope with this symptom. The
components of Panzest thoroughly address the poten-
tial pathways underlying the etiology of symptoms asso-
ciated with overeating.

Медична тактика при хронічному панкреатиті: деякі особливості ведення хворих на амбулаторному етапі спостереження

Д. О. Гонцарюк, В. О. Запоточна, О. О. Горбачова

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, дієтотерапія, ентеральне та парентеральне харчування, дисбіоз, замісна ферментна терапія

Доволі часто перед лікарями (не тільки сімейними) постає питання щодо того, як вести пацієнта з хронічним панкреатитом (ХП) на амбулаторному етапі спостереження. У першу чергу в цей період, крім медикаментозної підтримки зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (ПЗ), також необхідно дотримуватися дієтичного режиму, дбати про якість харчування, що має значення і для зменшення вираженості болю. Але паралельно необхідно здійснювати просвітницьку роботу з пацієнтом і близькими до нього людьми стосовно відмови від вживання алкоголю та тютюну згідно з відповідними галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.

Метою огляду було висвітлити питання особливостей ведення пацієнтів із ХП на амбулаторному етапі спостереження, що важливо для профілактики загострень.

Харчування при ХП за своїми кількісним і якісним складом та енергетичною цінністю має відповідати фізіологічним потребам людини. Воно повинне бути максимально повноцінним, тільки при загостренні жир значно обмежують. Вважається, що низькожирові дієти спричиняють застій у жовчовивідних шляхах та панкреатичних протоках, оскільки знижують холецистокініновий механізм стимуляції зовнішньої секреції ПЗ. Крім того, доцільно підлаштовувати дієту до особливостей супутніх захворювань, стану гіперглікемії або гіпоглікемії, порушень мінерального (кальцієвого, магнієвого, цинкового тощо) та ліпідного обміну. За переносимості кількість харчового жиру при ХП не слід обмежувати, якщо призначається замісна ферментна терапія. Необхідність в обмеженнях виникає тільки за поєднання з жовчокам'яною хворобою або у разі непереносимості. Жиророзчинні вітаміни, фосфоліпіди, омега-3-жирні кислоти вводяться додатково [7]. Тому для забезпечення повноцінного гідролізу харчових жирів лікар повинен вирішити, скільки жиру і в якій кількості необхідно

призначати з урахуванням секреції панкреатичних ферментів (або відповідного дозування замісної ферментної терапії), що досягається при визначенні показників фекальної еластази-1 у калі. Згідно з американськими рекомендаціями щодо екзокринної недостатності ПЗ за 2023 р., визначення фекальної еластази-1 можна проводити під час замісної терапії. Рекомендується робити дослідження на напівтвердих і твердих зразках калу. Стосовно показників фекальної еластази-1 (за цими рекомендаціями), то рівень <100 мг/г калу є вагомим доказом екзокринної недостатності ПЗ, а показники від 100 до 200 мг/г калу доцільно вважати сумнівними щодо екзокринної недостатності ПЗ.

Харчовому жиру, крім енергетичного, надається пластичного значення (завдяки його наявності у вигляді фосфоліпідів, жирних кислот і холестерину в складі клітинних мембран, у тому числі мієлінових волокон нервової тканини), що дуже важливо для аналізу інтенсивності болю. Пластичне значення має і білок, оскільки він є джерелом амінокислот для відновлення тканини ПЗ, будівельним матеріалом для синтезу панкреатичних ферментів. За його недостатності знижується інтенсивність регенерації тканини органу, розвиваються дистрофічні зміни, знижується зовнішньосекреторна функція ПЗ [16].

Під час розробки дієт пацієнтам рекомендується збільшити кількість білків, враховуючи повноцінність амінокислотного складу та ступінь засвоєння, оскільки це має відношення і до діяльності скелетної мускулатури. Кількісна та якісна недостатність амінокислот (особливо незамінних) спричиняє розвиток саркопенії, тим більше у хворих після 50 років. Одним з механізмів, які обумовлюють виникнення і прогресування саркопенії у літньому та старшому віці, вважають знижену чутливість м'язів і їх судинної системи до інсуліну, що зумовлює порушення трофіки мікросудинного русла і зменшення доставки

амінокислот. За повноцінністю амінокислот харчові продукти розподіляються наступним чином: яйця, молочні продукти, м'ясо, риба, соя, бобові, зернові. Але хворим із ХП *не рекомендують* бобові, соєві продукти, тому що вони містять інгібітори протеолітичних ферментів. Дозволяється невелика кількість зеленого горошку. При ХП підвищується споживання білка до 1,5 г/кг маси тіла. Щодо синдрому трофологічної недостатності, то збільшується кількість білка до 1,8–2,0 г/кг маси тіла за рахунок білків тваринного походження.

Не можна допускати різкого зменшення або збільшення вмісту вуглеводів у раціоні. Надлишок вуглеводів спричиняє порушення ліпідного обміну та розвиток жирової інфільтрації печінки й ПЗ. Щоб уникнути коливань рівнів глюкози в крові, вуглеводи слід рівномірно розподіляти упродовж дня [2].

Наявність ХП характеризується високим ризиком виникнення цукрового діабету, тому рекомендується уникати надлишкового вживання легкозасвоюваних вуглеводів (з профілактичною метою). До того ж необхідно обмежити кондитерські, хлібобулочні вироби, продукти, багаті на солод, фруктозу, мальдекстрозу (вони широко використовуються в кондитерських виробках, під час виготовлення соусів, майонезів тощо). За наявності предіабету, цукрового діабету, ожиріння, вуглеводи, що легко засвоюються, мають бути обмежені або виключені з раціону.

Важливо пояснити пацієнтам, що дієта у стадії ремісії має містити 120–140 г/добу білка (60% при цьому припадає на тваринний), жирів — до 60–80 г/добу (кількість жиру слід розподіляти рівномірно на всі прийоми їжі). Раціон має включати близько 350 г/добу вуглеводів. Загальна калорійність повинна знаходитися у межах 2500–2800 ккал/добу. Тобто, помірно обмежуються жири (до \approx 60 г/добу, з них рослинних призначається 25–30 г/добу з розподіленням рівномірно на 3–4 основних прийоми їжі). Необхідно обмежити продукти та страви, які стимулюють шлункову та панкреатичну секрецію (гострі, копчені, смажені, свіжоспечені, солодкі страви, шоколад, какао, кава, прянощі, бульйон, груба клітковина). Важливим є вид кулінарної обробки (перевага надається відварюванню, запіканню), дотримання режиму вживання їжі (4–6 разів/добу), зменшення кількості солі (до 6–8 г/добу), достатня кількість рідини (1–1,5 л/добу). Температура страв може коливатися від 15 до 60 °С. Додатково рекомендується призначення препаратів омега-3 жирних кислот, лецитину, жиророзчинних вітамінів після їди в комбінації з ферментними ліками [4]. При клінічній ремісії відбувається субклінічне прогресування ХП, виникає недостатність таких жиророзчинних вітамінів, як V_1 і V_6 , що може проявлятися зниженням апетиту, нудотою, а з боку нервової системи — головним болем, дратівливістю, ослабленням пам'яті, сонливістю. Гіповітаміноз вітаміну К у таких хворих спричиняє розвиток і прогресування остеопатії.

Отже, метою дієтичного харчування є забезпечення хворих на ХП повноцінним раціоном, профілактика запально-дегенеративних процесів в органі, сприяння відновленню функціональної здатності ПЗ;

забезпечення адекватного перебігу репаративних процесів у залозі та посиленого синтезу ендогенних інгібіторів протеолітичних ферментів; попередження розвитку жирової інфільтрації печінки та ПЗ; зниження рефлекторної збудливості жовчного міхура. *Харчування при ХП за своїм кількісним і якісним складом, а також енергетичною цінністю має відповідати фізіологічним потребам людини.* Дієтотерапію слід проводити залежно від характеру та стадії захворювання, ступеня порушення метаболічних процесів, наявності супутньої патології та відповідно до стану зовнішньої секреції (індивідуально). Харчування пацієнтів має бути максимально наближеним до нормального здорового раціону, і лише у разі тяжкого недоїдання, недостатнього споживання їжі, гіповітамінозу, дефіциту мікроелементів, можуть знадобитися спеціальні дієтичні добавки.

З метою профілактики розвитку тяжкого ХП (а, можливо, і раку ПЗ) необхідно забезпечувати оптимальний нутритивний статус, але цьому заважають неможливість індивідуального підбору комбінації та доз конкретних мікронутрієнтів, відсутність адекватного всмоктування при екзокринній недостатності ПЗ і мальабсорбції, руйнування вітамінів при синдромі надлишкового бактеріального росту (СНБР) тощо. Отже, поради дієтолога необхідні всім пацієнтам із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ [13].

При медикаментозному лікуванні увага в першу чергу приділяється усуненню больового синдрому. Терапія при болю полягає у призначенні ненаркотичних анальгетиків (парацетамол (але обережно), метамізол натрію), у разі відсутності протипоказань можна призначати нестероїдні протизапальні препарати (ібупрофен). У разі стійкого інтенсивного болю використовують наркотичні анальгетики короткими курсами (трамадол). Крім того, рекомендують спазмолітики (мебеверин, дротаверин, папаверин), у тому числі при супутній біліарній патології, дисфункції сфінктера Одді (для корекції тонусу). Препаратом вибору вважається мебеверин (селективний спазмолітик) [8].

З урахуванням типів больового синдрому при ХП (тип А — періодичний абдомінальний біль з епізодами без болю, тип В — постійний різної інтенсивності абдомінальний біль) доцільно використовувати алгоритм лікування при абдомінальному болю, запропонований у Рекомендаціях Українського клубу панкреатологів і в Уніфікованому клінічному протоколі первинної та спеціалізованої медичної допомоги при ХП (це призначення антидепресантів, прегабаліну, антиоксидантів, прокінетиків, новокаїнових блокад, променевої терапії, транскраніальної стимуляції магнітним полем та психотерапії). Симптоматичне лікування при болю здійснюється також згідно з чинними галузевими стандартами медичної допомоги при хронічному больовому синдромі.

З метою лікування пацієнтів з інфекціями шлунково-кишкового тракту, зниження ризику виникнення бактеріальних ускладнень призначають антибактеріальні засоби з урахуванням виду можливого збудника, який інфікує ПЗ (використовують карбапеніми,

фторхінолони, цефалоспорины III–IV поколінь, групи нітроїмідазолу [14].

Таким чином, корекція зовнішньосекреторної функції полягає в призначенні замісної ферментної терапії у мінімікросферичній формі всім пацієнтам, у яких встановлено екзокринну недостатність ПЗ. Необхідність зумовлюється розвитком таких ускладнень, як мальдигестія і мальабсорбція. За наявності симптомів недостатності зовнішньосекреторної функції ПЗ призначають поліферментні препарати (золотим стандартом вважаються мінімікросфери панкреатину) по 40 000–50 000 ОД ліпази на основний прийом їжі та 20 000–25 000 ОД ліпази — на неосновний. Оцінка замісної ферментної терапії проводиться за динамікою клінічних симптомів мальдигестії (про ефективність свідчать зникнення стеатореї, зменшення вираженості або усунення метеоризму, стабілізація або збільшення маси тіла) та покращення вмісту жиророзчинних вітамінів і нутритивного статусу пацієнтів (індекс маси тіла, показники якості життя, рівень жиророзчинних вітамінів) [1, 11]. У разі недостатньої ефективності замісної ферментної терапії слід подвоїти або потроїти дозу ферментного препарату чи додати до лікування інгібітор протонної помпи у стандартній дозі 2 рази на добу [3]. Вважається, що додавання інгібітора протонної помпи створює лужне середовище і сприяє збереженню дії панкреатичних ферментів, покращуючи процес травлення. Деякими авторами за умови недостатнього ефекту в контролі за клінічним перебігом ХП пропонується застосовувати біорегуляційну терапію [4]. Вона ґрунтується на патогенетичних механізмах розвитку ХП, сприяє відновленню порушеної саморегуляції (на думку засновників цього методу лікування і профілактики, поліпшує метаболізм, регуляторну функцію імунної системи і зменшує можливість поліпрагмазії).

Для корекції вітамінної недостатності призначають вітаміни (монопрепарати та комбіновані): менадін/фітоменадін, ретинол, ергокальциферол, токоферол, полівітамінні комплекси, які містять зазначені вітаміни, вітамін К. Його відносять до жиророзчинних вітамінів, і він може відігравати певну роль у гомеостазі кісток. Вітамін регулює приріст мінералів у кістці, є необхідним для карбоксилювання остеокальцитоніну (який регулює приріст мінералів у кістці), сприяє утворенню остеобластів та інгібує остеокластогенез. З метою попередження остеопорозу і змін у структурі кісткової тканини рекомендується призначати мікроелементи (кальцій, цинк, магній тощо), вітамін D (холекальциферол + ергокальциферол).

Рекомендації необхідно надавати за умови порушень обміну при таких захворюваннях, як алкогольна хвороба печінки, хронічна ниркова недостатність (незалежно від ступеня ниркової остеодистрофії) та порушення всмоктування в тонкому кишечнику (за різної патології, а не тільки при ХП). Контроль стану остеопатії доцільно проводити за допомогою денситометрії кожні 1–2 роки.

При вторинному панкреатиті, що сформувався внаслідок інших захворювань органів травлення, лікування з приводу основної хвороби призначається

згідно з чинними галузевими стандартами охорони здоров'я [12].

З метою запобігання інтенсивному прогресуванню фіброзних змін ацинарної тканини можна використовувати такі фітохімічні агенти, як антифібротичні засоби (наприклад куркумін, ресвератрол тощо). Куркума належить до родини імбирних. Куркумін, який виділяють з неї, відомий як антиоксидант, що впливає на хронічний запальний процес (у тому числі при стеатозі печінки і ПЗ), відповідає за пригнічення клітинної проліферації, інвазії, ангіогенезу, апоптозу. Куркумін прямо впливає на бета-клітини ПЗ, зменшуючи їх об'єм, що може сприяти гіпоглікемічному ефекту (за потреби). Крім того, він збільшує вміст глутатіону і базальну секрецію інсуліну в острівцях ПЗ (завдяки захисту від окисного стресу на клітинному рівні). Також інгібує диференціювання в адипоцитах ракових клітин, знижуючи експресію циклооксигенази-2 [10].

Зважаючи на наявність дисбіозу, який супроводжує перебіг ХП, захворювання печінки та жовчовідних шляхів, значення набуває встановлення факту зниження бар'єрної функції кишечника, порушення секреції ферментів у тонкому кишечнику, ендогенної інтоксикації. Відомо, що в мінімальній концентрації в сироватці крові токсини виконують адаптивну (позитивну) функцію. При масивному їх потрапленні в кров цей факт є загальнобіологічним чинником, який індукує виникнення каскаду патологічних реакцій та синдромів (різних за значенням). Так, розвиток СНБР у тонкому кишечнику негативно впливає на процеси травлення та підсилює біліарну, ферментну недостатність ПЗ, виникнення дуоденостазу. Причини можуть бути наявність неперетравлених харчових інгредієнтів у порожнині кишки, що є поживним середовищем для мікробної флори; дефіцит жовчних кислот, які проявляють антимікробну дію; зниження пулу вільних жирних кислот, що утворюються при гідролізі ліпідів і виконують бактерицидну функцію [1]. Ще однією з причин виникнення СНБР, порушення порожнинного травлення і всмоктування (мальдигестія та мальабсорбція) є зовнішньосекреторна недостатність ПЗ при ХП. Крім того, значення мають жовчнокам'яна хвороба, хронічний холецистит, дуоденостаз, хронічні закрепи (у тому числі при супутньому цукровому діабеті), довготривале схуднення, антибіотикотерапія тощо [5]. Тому за наявності дисбіозу необхідно диференційовано використовувати про- та пребіотики [6, 15, 17]. Вважається, що дисбіотичні розлади спричиняють розвиток підвищеного рівня тривожності і порушень когнітивних функцій, тому доцільним є призначення психобіотики (наприклад Лактіале® Мульти вітчизняної фармкомпанії «Фармак»). Оскільки до його складу входять бактерії, які сприяють синтезу серотоніну та норадреналіну (*Bacillus subtilis*), допаміну та норадреналіну (*Str. thermofilus*), стимулюють синтез гамма-аміномасляної кислоти, триптофану (біфідобактерії), це дозволило класифікувати препарат як психобіотик.

Нерідко лікарі первинної ланки стикаються з атаками гострого панкреатиту на тлі ХП, що потребує

госпіталізації пацієнтів. Госпіталізація хворих здійснюється у стадії загострення; за наявності псевдотуморозного, обструктивного ХП, бактеріальних ускладнень, панкреатогенних гастроудоденальних виразок; при панкреонекрозі; тромбозі селезінкової/портальної вени; наявності псевдокіст, що збільшуються в розмірах, а також нориць ПЗ [9].

Таким чином, в амбулаторних умовах при динамічному спостереженні за пацієнтами з ХП перш за все необхідно рекомендувати повну відмову від паління, вживання алкоголю, налагодження оптимального харчування. Для цього неодноразово медичними працівниками проводяться бесіди, видаються пам'ятки. З метою профілактики дисбіозу використовують пре- і пробіотики (диференційовано, у тому числі психобіотики, до яких належить

Лактіале® Мульти). Для корекції вітамінної недостатності доцільно рекомендувати вітаміни (монопрепарати та комбіновані): менадін/фітоменадін, ретинол, ергокальциферол, токоферол, вітамін К, полівітамінні комплекси, які містять зазначені вітаміни та інші жиророзчинні вітаміни. З метою попередження остеопорозу і змін у структурі кісткової тканини слід призначати макроелементи (кальцій, цинк, магній тощо), вітамін D (враховуючи проблеми з його обміном при захворюваннях печінки, нирок і тонкого кишечника). Для попередження фіброзу ацинарної тканини, порушень з боку острівцевої тканини ПЗ рекомендується вживати куркумін (у якості немедикаментозного призначення). У разі виникнення гострого панкреатиту і певних ускладнень рекомендується госпіталізація.

Література:

- Агафонова Н. А. Патологія біліарного тракту як причина зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози та розвитку біліарного панкреатиту. *Consilium Medicum. Гастроентерологія*. 2012. № 2. С. 26–30.
- Гонцарюк Д. О., Грушелевський М. А. Особливості харчування при зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози та метаболічному синдромі. *Вісник клубу панкреатологів*. 2023. № 60 (3). С. 31–36.
- Губергріц Н. Б., Бєляєва Н. В. Обміркований вибір ферментного препарату: як зробити? *Вісник клубу панкреатологів*. 2023. № 4. С. 39–48.
- Губергріц Н. Б., Бєляєва Н. В., Ліневська К. Ю. Ранні уявлення про харчування, травлення, захворювання шлунково-кишкового тракту та їхнє лікування: від Парацельса до Гельмонта і Декарта. *Сучасна гастроентерологія*. 2022. № 1–2. С. 73–76.
- Ткач С. М., Дорофєєв О. Е., Сізенко А. К., Купчик Л. М. Роль кишкової мікробіоти та харчування при синдромі подразненої кишки. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 2. С. 96–105.
- Фадєєнко Г. Д., Нікіфорова Я. В. Мікробіом людини: дані та клінічне значення еубіозу травного каналу. *Сучасна гастроентерологія*. 2019. № 5. С. 65–74.
- Харченко Н. В., Анохіна Г. А. Сучасні підходи до дієтичного харчування хворих на хронічний панкреатит. *Здоров'я України. Гастроентерологія. Гематологія. Колопроктологія*. 2011. № 4. С. 17–18.
- Христинич Т. М. Хронічний панкреатит: значення ураження жовчного міхура та жовчовивідних шляхів у його розвитку. *Вісник клубу панкреатологів*. 2022. № 56 (2–3). С. 52–53.
- Христинич Т. М., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: про деякі ускладнення, особливості патогенезу та перебігу. *Гастроентерологія*. 2021. № 55 (4). С. 263–269.
- 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. Чернівці, 2022. 584 с.
- Швець О. В., Агібалов О. М., Бондаренко О. О., Гедражко В. Н., Дорофєєв О. Е., Іжа А. Н. Клінічна ефективність замісної ферментної терапії зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при хронічному панкреатиті: результати мультицентрового дослідження. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 1. С. 87–96.
- de Rijk F. E. M., van Veldhuisen C. L., Besselink M. G., van Hooft J. E., van Santvoort H. C., van Geenen E. J. M., Hegyi P., Löhr J. M., Dominguez-Munoz J. E., de Jonge P. J., Bruno M. J. Діагностика та лікування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при хронічному панкреатиті: міжнародне експертне опитування та оцінка випадків із клінічної практики. *Вісник клубу панкреатологів*. 2023. Vol. 58, No 1. P. 32–44.
- Domínguez-Muñoz J. E., Iglesias-García J., Vilariño-Insua M., Iglesias-Rey M. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 5, No 4. P. 484–488.
- Jernberg C., Löfmark S., Edlund C., Jansson J. K. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology (Reading)*. 2010. Vol. 156, Pt 11. P. 3216–3223.
- Kumar K., Ghoshal U. C., Srivastava D., Misra A., Mohindra S. Small intestinal bacterial overgrowth is common both among patients with alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2014. Vol. 14, No 4. P. 280–283.
- 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.
- Parida S. K., Pottakkat B., Raja K., Vijayahari R., Lakshmi C. P. Bacteriological profile of pancreatic juice in patients with chronic pancreatitis. *JOP*. 2014. Vol. 15, No 5. P. 475–477.

UA Медична тактика при хронічному панкреатиті: деякі особливості ведення хворих на амбулаторному етапі спостереження

Д. О. Гонцарюк, В. О. Запоточна, О. О. Горбачова

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, дієтотерапія, ентеральне та парентеральне харчування, дисбіоз, замісна ферментна терапія

Враховуючи значення правильно організованого динамічного спостереження за перебігом хронічного панкреатиту в амбулаторних умовах, актуальними для пацієнтів є поради лікарів, спрямовані на профілактику загострень.

В огляді літератури автори акцентують увагу на необхідності приділяти увагу дієтичному харчуванню разом з відмовою від шкідливих звичок. Вказується, що за кількісним і якісним складом, а також енергетичною цінністю харчування має відповідати фізіологічним потребам людини, особливо в білках, жирах та вуглеводах.

Увага акцентується на значенні виду кулінарної обробки, дотриманні режиму вживання їжі (4–6 разів/добу), зменшенні кількості солі (до 6–8 г/добу), достатній кількості рідини (1–1,5 л/добу). Температура їжі повинна бути в межах 15–60 °С. Додатково рекомендується призначення омега-3 жирних кислот, лецитину, жиророзчинних вітамінів після їди в комбінації з препаратами ферментів (при зовнішньосекреторній недостатності).

Детально розглядаються особливості використання замісної ферментної терапії в мінімікросферичній формі в усіх пацієнтів, у яких виявлено екзокринну недостатність підшлункової залози. Пропонується оцінювати ефективність такого лікування за динамікою клінічних симптомів мальдигестії (про ефективність свідчать зникнення стеатореї, зменшення кількості випадків або зниження інтенсивності метеоризму, стабілізація або збільшення маси тіла), за покращенням вмісту жиророзчинних вітамінів та нутритивним статусом пацієнтів (індекс маси тіла, показники якості життя, рівень жиророзчинних вітамінів). Наголошується, що у разі недостатньої ефективності замісної ферментної терапії виникає необхідність подвоїти або потроїти дозу ферментного препарату чи додати інгібітор протонної помпи у стандартній дозі 2 рази/добу (диференційовано, з урахуванням ступеня бікарбонатної або ферментної недостатності).

Автори вказують на необхідність призначення мікроелементів (кальцій, цинк, магній та ін.), вітаміну D (холекальциферол + ергокальциферол) з метою запобігання остеопорозу та змінам у структурі кісткової тканини. Але рекомендації мають враховувати особливості порушення обміну при алкогольній хворобі печінки, хронічній нирковій недостатності (незалежно від ступеня ниркової остеодистрофії) та при порушенні всмоктування в тонкому кишечнику (за різної патоло-

гії). Контроль стану остеопатії доцільно проводити кожні 1–2 року за допомогою денситометрії.

Увага приділена дисбіозу кишечника як фактору інтоксикації та розвитку тривожності і когнітивних порушень. Наголошується, що при вторинному панкреатиті лікування основного захворювання рекомендується відповідно до чинних стандартів у галузі охорони здоров'я. Значення у прогресуванні хронічного панкреатиту надається дисбіозу, особливо синдрому надмірного бактеріального росту (з урахуванням причин його виникнення).

EN Medical tactics for chronic pancreatitis: some features of patient management during outpatient follow-up

D. O. Hontsariuk, V. O. Zapotochna, O. O. Horbachova
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, nutrition therapy, enteral and parenteral nutrition, dysbiosis, enzyme replacement therapy

Given the importance of properly organized dynamic monitoring of chronic pancreatitis in outpatient settings, medical recommendations aimed at preventing exacerbations are relevant for patients.

In the literature review, the authors emphasize the importance of paying attention to dietary nutrition and giving up bad habits. The authors indicate that nutrition, particularly in terms of quantitative and qualitative composition and energy value, should align with a person's physiological needs, particularly in proteins, fats, and carbohydrates.

We focus on the importance of the type of cooking, adhering to the rhythm of food intake (4–6 times a day), reducing the amount of salt (up to 6–8 g/day), and maintaining a sufficient amount of liquid (1–1.5 l/day). The temperature of the consumed food should be within 15–60 °C. Additionally, it is recommended to prescribe omega-3 fatty acids, lecithin, and fat-soluble vitamins after meals in combination with enzyme preparations (in case of exocrine insufficiency).

The article considers in detail the peculiarity of using enzyme replacement therapy in a minimicroscopic form for all patients diagnosed with exocrine pancreatic insufficiency. The proposal suggests assessing the efficacy of enzyme replacement therapy by observing the changes in clinical symptoms of maldigestion, such as the disappearance of steatorrhea, a decrease or reduction in flatulence intensity, stabilization or increase in body weight, and by enhancing the patients' fat-soluble vitamin content and nutritional status, including body mass index, quality of life indicators, and the level of fat-soluble vitamins. The authors emphasize that in cases where enzyme replacement therapy is ineffective, it is necessary to either double or triple the dose of the enzyme preparation or add a proton pump inhibitor in a standard dose two times a day, depending on the degree of bicarbonate or enzyme deficiency. In order to prevent osteoporosis and changes in the structure of bone tissue, the authors point out the need to prescribe trace elements (calcium,

zinc, magnesium, etc.) and vitamin D (cholecalciferol + ergocalciferol). The recommendations should take into account the metabolic disorders that can occur in patients with alcoholic liver disease, chronic renal failure (regardless of the severity of renal osteodystrophy), and malabsorption in the small intestine (caused by different diseases). It is advisable to monitor the state of osteopathy for 1–2 years using densitometry.

Intestinal dysbiosis is considered a factor in intoxication, the development of anxiety, and cognitive impairment. The existing standards in the field of healthcare recommend treating the underlying disease in secondary pancreatitis. Dysbiosis, especially the syndrome of bacterial overgrowth (taking into account the causes of its occurrence), is of importance in the progression of chronic pancreatitis.

Новини світової панкреатології (за матеріалами об'єднаної зустрічі Європейського клубу панкреатологів та Латиноамериканської групи з вивчення підшлункової залози, Сантьяго де Компоста- тела, Іспанія, 26–29 червня 2024 р.). Частина 1. Терапевтичні аспекти

Н. Б. Губергріц¹, Т. Л. Можина², Н. В. Беляєва³

¹Медичний центр «Медикап», Одеса, Україна

²Центр здорового серця, Харків, Україна

³Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

Ключові слова: зустріч Європейського клубу панкреатологів 2024, хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози при цукровому діабеті, неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози, ендосонографія

26–29 червня 2024 р. відбулася 56-та зустріч Європейського клубу панкреатологів у м. Сантьяго де Компостела (Іспанія). Президент конгресу — видатний панкреатолог професор J. Enrique Domínguez-Muñoz. На зустріч було направлено 21 роботу з України, усі ці абстракти прийнято та буде опубліковано в журналі «Pancreatology». Результати одного з досліджень були включені до програми як усна доповідь — «Молекулярне тестування завжди необхідне для персоналізованої терапії». Із цієї доповіддю блискуче виступила молода онкологиня з Києва Інеса Гуйванюк. Вона справді висхідна зірка української панкреатології. Результати інших досліджень були подані у вигляді постерних доповідей. Усі учасники з України отримали travel scholarships. У зустрічі взяли участь 12 лікарів з нашої держави (з Києва, Одеси, Харкова, Запоріжжя, Вінниці). Приїхали також члени нашого клубу з Молдови, Казахстану, Грузії, причому лікарі з Грузії представили цікаве повідомлення про роль еластографії у діагностиці хронічного панкреатиту (ХП).

Український клуб панкреатологів, як і раніше, є одним з найчисленніших у Європі — понад 70 членів клубу.

Важливо відзначити, що з нашою допомогою цього року було організовано та прийнято до складу

Європейського клубу панкреатологів Асоціацію панкреатологів Грузії.

Найважливішою подією стало ухвалення «Європейських рекомендацій щодо діагностики та лікування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗНПЗ): рекомендації UEG, EPC, EDS, ESPEN, ESPGHAN, ESDO та ESPCG».

Оскільки ці рекомендації ще не опубліковані (стаття прийнята до публікації в «UEJ» і з'явиться в журналі до кінця 2024 р.), ми не можемо в цій публікації надавати повний їх текст, але плануємо це зробити в першому номері «Вісника клубу панкреатологів» у 2025 р.

ЗНПЗ було присвячено цілу низку робіт, представлених під час зустрічі Європейського клубу панкреатологів. Одним з найважливіших є дослідження «Оптимальна доза замісної ферментної терапії (ЗФТ) при ЗНПЗ при різних захворюваннях підшлункової залози (ПЗ): результати Європейського реєстру ЗНПЗ». Дослідження виконано під керівництвом професора J. Enrique Domínguez-Muñoz (Іспанія). У складенні реєстру взяли участь панкреатологи з Іспанії, Угорщини, Італії, Франції, Великої Британії. Складено проспективний багатоцентровий європейський реєстр ЗНПЗ за участю експертних панкреатологічних центрів. Початкова доза ферментів

визначалася лікарем і коригувалася за необхідності під час наступного спостереження. Оптимальна доза ферментних препаратів для кожного пацієнта визначається як доза, яка досягає терапевтичних цілей при усуненні або зменшенні вираженості симптомів та нормалізації трофологічного статусу. За необхідності до ферментної терапії додавали інгібітор протонної помпи. Обстежено 662 пацієнти з ЗНПЗ, у яких досягнуто терапевтичних цілей (середній вік – $61,1 \pm 14,0$ року, 63,6% – чоловіків). Причину ЗНПЗ став ХП у 316 хворих (47,7%), панкреатодуоденальна резекція – у 117 (17,7%), рак ПЗ (РПЗ) – у 99 (15,0%), гострий панкреатит (ГП) – у 73 (11,0%) та інші захворювання – у 57 (8,6%). Пацієнтам з РПЗ (78,8%) та панкреатодуоденальною резекцією (75,2%) інгібітори протонної помпи були потрібні частіше, ніж хворим з ХП (40,2%) або ГП (43,8%) ($p < 0,001$). Оптимальні дози ферментних препаратів за різних причин ЗНПЗ наведені в табл. 1.

Таблиця 1. Оптимальні дози ферментних препаратів (за даними Європейського реєстру ЗНПЗ, 2024 [1])

Причина ЗНПЗ	Оптимальна доза (Ph.U.) – основний прийом їжі	Оптимальна добова доза (Ph.U.)
Рак ПЗ	70 000 (50 000–100 000)	210 000 (150 000–325 000)
Панкреатодуоденектомія	75 000 (50 000–100 000)	225 000 (175 000–350 000)
Хронічний панкреатит	50 000 (40 000–70 000)	150 000 (115 000–210 000)
Гострий панкреатит	25 000 (25 000–50 000)	75 000 (75 000–200 000)

D. Tgrani та співавтори (Швейцарія) провели клінічну оцінку методу визначення фекальної еластази за допомогою автоматизованого турбідиметричного імуноаналізу. Обстежено 189 пацієнтів. Проведено оцінку клінічної ефективності методу BÜHLMANN fPELA® Turbo порівняно з результатами 76 хворих без ЗНПЗ та 113 із ЗНПЗ, діагностованою за допомогою ScheVo® ELISA. Отримано еквівалентні дані. Зроблено висновок, що BÜHLMANN fPELA® Turbo – інформативний метод, чутливість та специфічність становлять 78 та 74% відповідно, тоді як еталонний метод імуноферментного аналізу продемонстрував чутливість та специфічність 74 та 68% відповідно.

З лекцією про ЗНПЗ у хворих на цукровий діабет (ЦД) виступила Djuna L. Cahen (Нідерланди). Наскільки важливою є проблема ЗНПЗ при ЦД? Відомо, що частота ЦД у загальній популяції становить близько 10%, а поширеність ЦД типу 3c серед усіх пацієнтів із ЦД – 1,5%. Однак частота ЗНПЗ у загальній популяції точно не визначена, результати багатьох досліджень дуже різняться. Наприклад, в останньому метааналізі зазначається показник 10–20% [9]. Таким чином, уточнити частоту ЗНПЗ при ЦД неможливо. У систематичному огляді самі автори під час аналізу даних 41 публікації дійшли

висновку, що у разі ЦД 1-го типу частота ЗНПЗ становить 33% (14–78%), а за ЦД 2-го типу – 29% (17–49%) [10].

Якими є фактори ризику розвитку ЗНПЗ при ЦД? Щодо того, чи впливає лікування інсуліном на формування ЗНПЗ, дані є вкрай суперечливими. Встановлено, що чим довше особа хворіє на ЦД, тим нижчими є показники фекальної еластази-1, а також ЗНПЗ при ЦД частіше розвивається в країнах Азії [20, 22].

Фактори, що спричиняють ЗНПЗ у хворих на ЦД, наведені на рис. 1. Завдяки судинам, що забезпечують екзокринні ацинуси секретом ендокринних острівців, ацинарні клітини знаходяться під ендокринним контролем, у короткостроковій перспективі для добре регульованої активації секреції ферментів ПЗ, а в довгостроковій – для трофічного контролю як ацинарних клітин, так і протока. Загалом із часом ПЗ у хворих на ЦД 1-го і 2-го типів зменшується в об'ємі внаслідок процесів атрофії, тому знижується не тільки ендокринна, а й екзокринна функція. Мікроциркуляція острівців може бути порушена через діабетичну мікроангіопатію, також обговорюється, що діабетична нейропатія впливає й на цю острівцево-ацинарну вісь. Інфільтрація імунними клітинами (в основному CD8+, CD4+ та CD11c+) та аутоантитілами, націленими на екзокринну паренхіму, часто виявляється при ЦД як 1-го, так і 2-го типу. Збільшення відкладення колагену та втрата ремодельованого позаклітинного матриксу, що обумовлюють активовані зірчасті клітини ПЗ, призводять до збільшення вираженості фіброзу ПЗ у пацієнтів із ЦД. Крім того, обговорюється, що ектопічне накопичення жиру в ПЗ може спричинити розвиток ЗНПЗ, проте дані літератури є суперечливими [17].

Якими є клінічні наслідки низького рівня фекальної еластази при ЦД 2-го типу? Показано, що низькі показники фекальної еластази-1 та тригліцеридного дихального тесту не мають суттєвого зв'язку з вираженістю гастроентерологічних проявів (зокрема, з типом випорожнень за Брістольською шкалою) та порушеннями трофологічного статусу [11, 20]. Крім того, продемонстровано, що показник фекальної еластази-1 є недостатньо інформативним

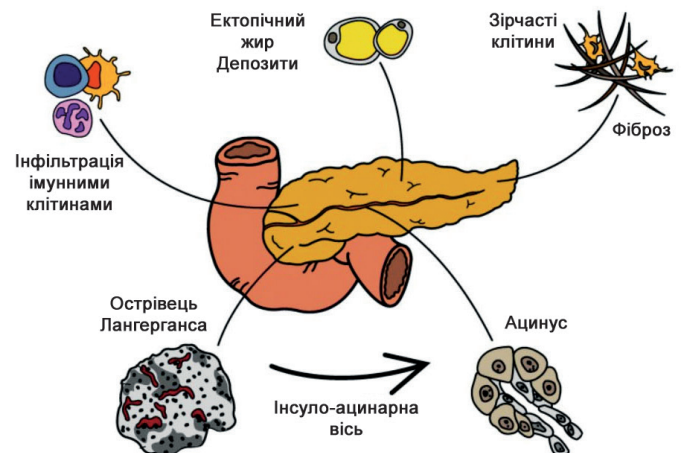


Рис. 1. Фактори, що спричиняють ЗНПЗ у хворих на ЦД (за B. Radlinger et al., 2020 [17]).

для діагностики ЗНПЗ при ЦД [7]. Можливо, у цьому відношенні має значення діарея при ЦД, яка впливає на можливість хибнопозитивних результатів фекального еластазного тесту, але у хворих на ЦД може бути пов'язана не тільки із ЗНПЗ, але і з прийомом метформіну, неякісним контролем глікемії, автономною нейропатією, супутньою целіацією, прийомом цукрозамінників, мальабсорбцією жовчних кислот, синдромом надлишкового бактеріального росту в тонкому кишечнику. Так, частота останнього при ЦД досягає майже третини випадків [6].

ЗФТ не впливає на показники вуглеводного обміну у хворих на ЦД [5], але вірогідно зменшує частоту та вираженість гастроентерологічних симптомів (рис. 2) [2]. Призначення препаратів ліпази може бути корисним при діабетичному гастропарезі. Так, симптоми переїдання (тяжкість в епігастрії, відчуття переповнення) у здорових людей виникали значно рідше і були менш вираженими після прийому ліпази [8].

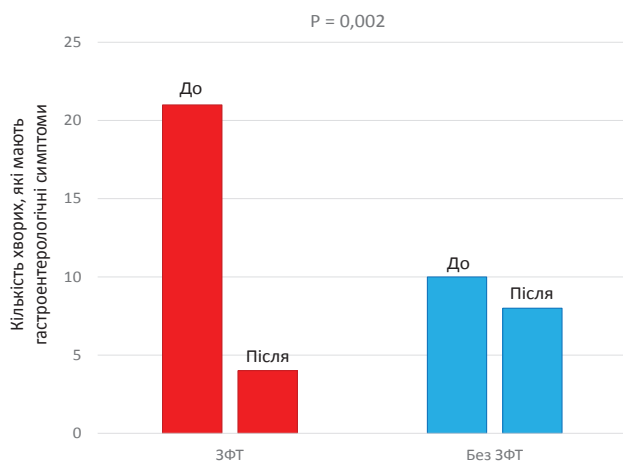


Рис. 2. Зниження частоти гастроентерологічних симптомів у хворих на ЦД при призначенні ЗФТ (за L. Alexandre-Neumann et al., 2024 [2]).

ЗФТ є важливою для профілактики ускладнень ЦД. Так, показано, що частота остеопорозу при ЦД становить 28% [13], а при ЗНПЗ – 45% [15]. З високою ймовірністю можна припустити, що ризик розвитку остеопорозу та патологічних переломів при виникненні ЗНПЗ у хворих на ЦД є різко підвищеним. З цієї точки зору ЗФТ є дуже доцільною. Крім того, при поєднанні ЦД із ЗНПЗ значно підвищується кардіоваскулярний ризик порівняно із ЗНПЗ без ЦД (відповідно, відношення шансів (ВШ) 6,54 та 4,96) [4, 16]. Цей факт також є обґрунтуванням значення ЗФТ при ЦД, що супроводжується ЗНПЗ.

Ризик виникнення РПЗ при ЦД є значно підвищеним, він також підвищується вдвічі при ЗНПЗ [3]. Таким чином, ЗФТ при ЦД із ЗНПЗ показана і з позиції зниження ризику розвитку РПЗ.

Важливі для науки й практики результати отримано в систематичному огляді та метааналізі «Поширеність ЗНПЗ та ЗФТ при діабеті», виконаному під керівництвом Miroslav Vujasinovic (Швеція), у ньому брали участь центри Швеції, Австралії, Іспанії, Таїланду, Китаю, Сінгапуру, Колумбії. Включено 27 публікацій. У проаналізованих дослідженнях для вказівки на наявність ЗНПЗ

використовувалася фекальна еластаза <200 мкг/г (табл. 2). Тільки 1 із 4 пацієнтів із ЦД отримували адекватне лікування ЗНПЗ шляхом призначення ЗФТ. Результати цього систематичного огляду показують, що ЗНПЗ може бути не діагностована у хворих на ЦД, і якщо її діагностують, вона може залишитися без лікування. Клініцисти повинні проводити скринінг пацієнтів із ЦД на ЗНПЗ, особливо осіб з відповідними симптомами.

Таблиця 2. Частота зниження показників фекальної еластази-1 при ЦД [1]

Фекальна еластаза	Частота, % (95% ДІ)
<i>Цукровий діабет, 1-й тип</i>	
<200 мкг/г	31% (27–35%; I ² 8%)
<100 мкг/г	19% (15–22%; I ² 0%)
<i>Цукровий діабет, 2-й тип</i>	
<200 мкг/г	30% (27–34%; I ² 0%)
<100 мкг/г	12% (9–15%; I ² 0%)

Цікаву роботу «Зміни з часом рівня фекальної еластази при діабеті 1-го типу» було представлено Federico Bolado та співавторами (Іспанія). Рівні фекальної еластази визначено у 106 осіб із ЦД 1-го типу. Після періоду спостереження 8,5±0,6 року нові зразки отримано у 66 пацієнтів. У підгрупі хворих із двома пробами рівень еластази знизився у 36,4% випадків, залишився стабільним у 51,5% та підвищився у 12,1%. Таким чином, наприкінці спостереження у значній кількості пацієнтів відбулися зміни від нормального до патологічного рівня. При аналізі факторів, пов'язаних із погіршенням зовнішньої секреції ПЗ, відмінностей не спостерігалось щодо наявності симптомів, змін у харчуванні або глікемічного контролю, що вимірюється за HbA1c. Тільки розвиток ускладнень, пов'язаних із ЦД, та атрофія ПЗ мали статистичну значимість.

Beatriz Cigarrán та співавтори (Іспанія) вивчили морфофункціональні зміни ПЗ при ЦД 2-го типу. Вони провели проспективне одноцентрове дослідження «випадок – контроль». Використовувалися лінійні ехоендоскопи (Pentax 34J10, 38J10 та Fujifilm 740UT) та ультразвукова система Arietta-850. Діагноз ХП встановлювали за критеріями Rosemont, враховували стать та вік пацієнтів. Фіброз ПЗ оцінювали в голівці, тілі та хвості за допомогою ендоскопії та виражали як коефіцієнт деформації (strain ratio – SR). Для оцінки секреції ПЗ кількісно визначали фекальну еластазу. Включено 57 пацієнтів з ЦД та 54 особи контрольної групи. Індекс маси тіла становив 29,2±5,0 у хворих на ЦД і 27,5±4,7 у контрольній групі (p=0,087). Рівень фекальної еластази був однаковим у пацієнтів із ЦД (516,9 [454,6–579,2] мкг/г) та у контрольній групі (475,8 [408,3–543,3] мкг/г) (p=0,371). У 6 випадках та 9 контрольних зразках рівень фекальної еластази був нижчим за 200 мкг/г (p=0,32). Морфофункціональні зміни екзокринної частини ПЗ не були пов'язані з часом від початку ЦД. Кількість критеріїв Rosemont та SR не мала вірогідних відмінностей у хворих на ЦД та в групі контролю.

Також увагу привертає дослідження, виконане Ayat Bashir та співавторами (Велика Британія). Учені представили досвід третинного центру «Субоптимальний контроль та лікування ЦД, вторинного щодо ХП». ЦД типу 3с часто помилково класифікують як ЦД 2-го типу. При ЦД 3с відмічають підвищений ризик виникнення тяжкої гіпоглікемії та смерті від усіх причин порівняно з ЦД 2-го типу. Обстежено 208 хворих на ХП (з вересня 2022 р. до березня 2023 р.). 63% усіх пацієнтів було встановлено діагноз ЦД. Із цих хворих ЦД типу 3с діагностовано в 64% випадків. 6-місячний моніторинг рівня HbA1c був недостатньо інформативним. Так, лише в половини пацієнтів із ЦД типу 3с спостерігалось клінічно значуще підвищення рівня HbA1c. Менше ніж половина осіб із ЦД типу 3с, які отримують інсулін, мали доступ до безперервного моніторингу рівня глюкози в крові. 16% хворих на ЦД типу 3с не отримували медикаментозного лікування (тільки дієта), 11% отримували пероральні цукрознижувальні препарати, 15% — пероральні цукрознижувальні лікарські засоби та інсулін, 58% — лише інсулін.

Неалкогольна жирова хвороба ПЗ (НАЖХПЗ) стала центральною темою лекції Miroslav Vujanovic (Швеція), який у своїй доповіді провів паралелі з подібною патологією — метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки (МАСХП). На відміну від МАСХП, підходи до дефініції, діагностики та лікування якої значно змінилися після публікації відповідної настанови Європейської асоціації з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver — EASL (2024)), робота зі створення аналогічного документа щодо НАЖХПЗ поки що не проводиться. Тому зараз клініцисти-панкреатологи використовують різні терміни, що описують накопичення жиру в паренхімі ПЗ: ліпоматоз, стеатоз, жирна ПЗ, ліпоматозна псевдогіпертрофія, жирове заміщення, жирова інфільтрація, НАЖХПЗ. Попри різні дефініції, більшість їх передбачає тісний взаємозв'язок між НАЖХПЗ і МАСХП (рис. 3).

Епідеміологію НАЖХПЗ продовжують вивчати: за даними різних досліджень, поширеність цієї патології варіює в межах 11–35%. Зазначені відмінності обумовлені використанням різних способів візуалізації ПЗ: трансабдомінального ультразвукового дослідження (УЗД), ендоскопічного УЗД, магнітно-резонансної томографії (МРТ), протонно-магнітно-резонансної спектроскопії. Не всі візуалізаційні дослідження мають однакову точність у детекції стеатозу ПЗ: результати трансабдомінального УЗД значною мірою залежать від досвіду оператора, габітуса пацієнта, зміни ехогенності ПЗ при фіброзі її паренхіми. Комп'ютерна томографія дозволяє точно виміряти кількість жиру в ПЗ, але супроводжується значним променевим навантаженням; ендоскопічне УЗД надає максимально точні дані, але є оператор-залежним та відносно інвазивним дослідженням, а також має обмежену доступність. Сьогодні найбільшу діагностичну здатність у визначенні вісцерального жиру, у тому числі стеатозу ПЗ, має МРТ з визначенням протонної щільності жирової фракції.

Діагноз МАСХП ґрунтується на виявленні в печінці 5,56% жиру, тоді як граничне значення для констатації патологічного скупчення жиру в ПЗ та діагностики НАЖХПЗ становить 6,2%. У нещодавно опублікованому метааналізі констатовано значну поширеність НАЖХПЗ та її взаємозв'язок з високим ризиком розвитку метаболічного синдрому і його компонентів. З одного боку, МАСХП є незалежним фактором стеатозу ПЗ та накопичення значної кількості жиру в її паренхімі; з іншого — НАЖХПЗ асоційована з розвитком МАСХП (ВШ 2,49; 95% довірчий інтервал (ДІ) 2,06–3,02) [18].

Продовжує обговорюватися клінічна значимість НАЖХПЗ: чи є стеатоз ПЗ простим наслідком порушення метаболічних процесів і чи можна його ігнорувати у клінічній практиці, чи ліпоматоз ПЗ має суттєве клінічне значення? Особлива увага приділяється трьом питанням: здатність НАЖХПЗ провокувати розвиток ГП, ЗНПЗ, РПЗ. Нещодавно опубліковані дані демонструють, що стеатоз ПЗ може бути ініціуювальним фактором розвитку ГП, однак ці результати отримано в дослідженнях з великою гетерогенністю. Сформовано патогенетичну теорію розвитку НАЖХПЗ, подібну до такої при МАСХП, її також називають теорією двох ударів (рис. 4). До недоліків цієї гіпотези відносять відсутність якісних доказів.

Інше клінічно важливе питання — чи здатна НАЖХПЗ спровокувати розвиток ЗНПЗ — також продовжують вивчати. У систематичному огляді та метааналізі, заснованому на результатах п'яти досліджень, у яких ЗНПЗ діагностували на підставі даних щодо рівня фекальної еластази-1 та 13С-змішаного тригліцеридного дихального

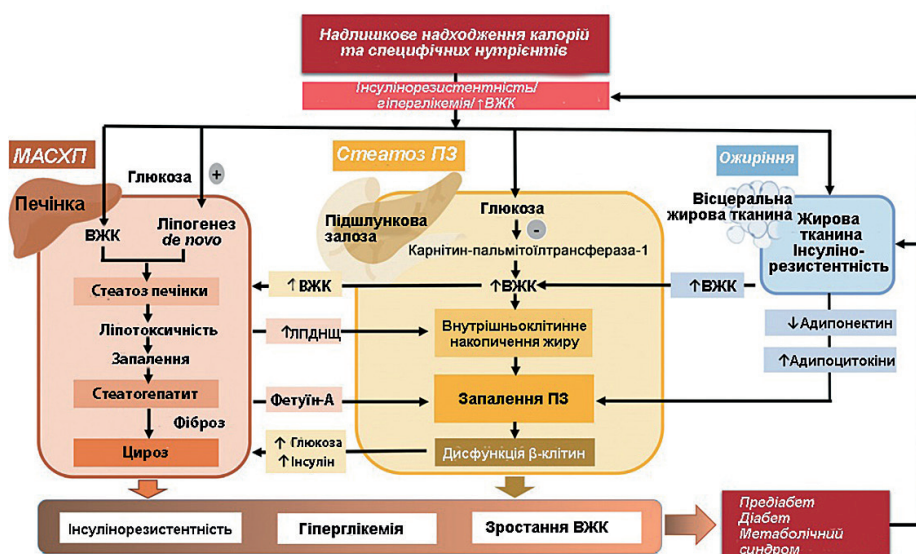


Рис. 3. Взаємозв'язок патогенезу НАЖХПЗ та МАСГП [18]. ВЖК — вільні жирні кислоти, ЛПДНЦ — ліпопротеїни дуже низької щільності.

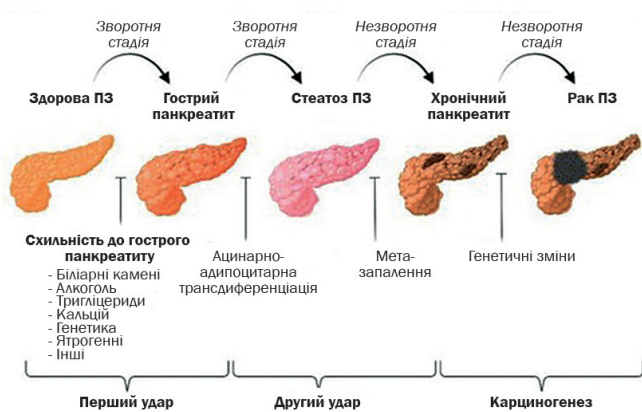


Рис. 4. Можливий патогенез НАЖХПЗ: теорія двох ударів [19].

тесту, ЗНПЗ підтверджено у 9–56% пацієнтів з НАЖХПЗ [14]. Однак у 25% осіб з низьким рівнем фекальної еластази-1 зафіксовано нормативні результати 13С-змішаного тригліцеридного дихального тесту на тлі незмінених показників нутритивного статусу, відсутності клінічних ознак ЗНПЗ. Ці дані підкреслюють, що фекальна еластаза-1 не є ідеальним маркером для діагностики ЗНПЗ.

Відповідь на найбільш важливе питання про зв'язок між стеатозом ПЗ та РПЗ можна знайти в метааналізі 17 досліджень (n=2956), у якому показано, що в осіб зі стеатозом ПЗ РПЗ виникає в 32% випадків (ВШ 1,32; 95% ДІ 0,42–0,46), тоді як імовірність виникнення жирової інфільтрації ПЗ на фоні РПЗ є у 6 разів вищою (ВШ 6,13; 95% ДІ 2,61–14,42) порівняно з пацієнтами без РПЗ [12]. Хворим з НАЖХПЗ властивий високий ризик розвитку РПЗ, що вимагає проведення скринінгу та ретельного спостереження за ними. Таким чином, НАЖХПЗ поки що залишається загадкою для панкреатологів, адже ключові проблемні питання (єдина номенклатура, епідеміологія, оптимальні біомаркери, внесення захворювання до Міжнародної класифікації хвороб, встановлення клінічної значущості, лікування) залишаються невирішеними та дискусійними.

Панкреатологи з Туреччини Pelin Şahin та співавтори створили першу експериментальну модель з НАЖХПЗ та вивчили питання її ендокринної функції. У дослідження включено 72 самці миші C57BL/6. Виділено групи зі стандартною дієтою та

дієтою з високим вмістом жирів і сахарози. Оцінка проводилася у 6 часових інтервалах (2-, 4-, 6-, 8-, 10-, 12-й тижні). Оцінювали стеаторею. Вимірювали масу тіла мишей, рівень глюкози, ліпідний профіль та амілазу в сироватці крові. Гістопатологічно оцінювали внутрішньо-/міжчасточковий жир, фіброз ПЗ; розраховували коефіцієнт жиру. Через 6 тижнів спеціальної дієти відмічено значне збільшення кількості жиру в ПЗ, рівня амілази в крові та малабсорбцію жиру.

Особливу увагу привернули дослідження щодо діагностичних можливостей ендосонографії (ендоУЗД) при патології ПЗ, зокрема при ХП. Вище ми вже згадували дослідження В. Sigarrán співавторів, у якому вивчали застосування ендосонографії у хворих на ЦД.

Серію досліджень було виконано Y. Dominguez-Nowo та співавторами (Іспанія). Важливі результати отримано в роботі «Довгострокова динаміка зовнішньо- та внутрішньосекреторної функції ПЗ при ранньому ХП і фактори, що впливають на цю динаміку». Автори провели проспективне когортне дослідження, що триває, до якого було включено 136 пацієнтів з раннім ХП токсичної етіології (алкоголь та/або куріння) за період 2008–2018 рр. (рис. 5). У пацієнтів виявляли 3–4 критерії ендосонографії Rosemont, мала місце клініка панкреатиту. Мінімальний період спостереження становив 5 років (у середньому 8,7 року). Контроль ендосонографії проводився кожні 2 роки, щороку хворі відповідали на опитувальник для оцінки клініки та з'ясування продовження або припинення куріння/вживання алкоголю, оцінювалися зовнішньо- (фекальна еластаза) та внутрішньосекреторна (HbA1c) функції ПЗ. Динаміка показників фекальної еластази-1 при ранньому ХП на початку дослідження та наприкінці періоду спостереження наведена на рис. 6. Цікаво, що основним фактором прогресування ЗНПЗ виявилось куріння (рис. 6, 7, табл. 3). У міру прогресування морфологічних змін ПЗ за даними ендосонографії підвищувалася ймовірність зниження рівня фекальної еластази (рис. 8). Ендокринна функція ПЗ на початку дослідження та наприкінці періоду спостереження (за показником глікозильованого гемоглобіну) суттєво не змінювалася, а частота ЦД до кінця спостереження зростала незначно (рис. 9).

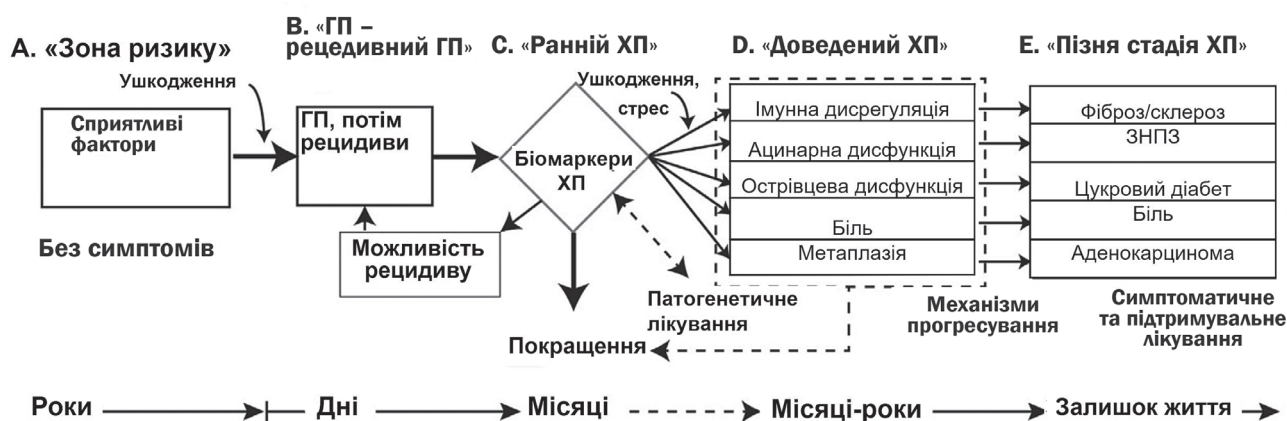


Рис. 5. Динаміка прогресування патології ПЗ від ГП до пізньої стадії ХП (за D. C. Whitcomb et al., 2018 [21]).

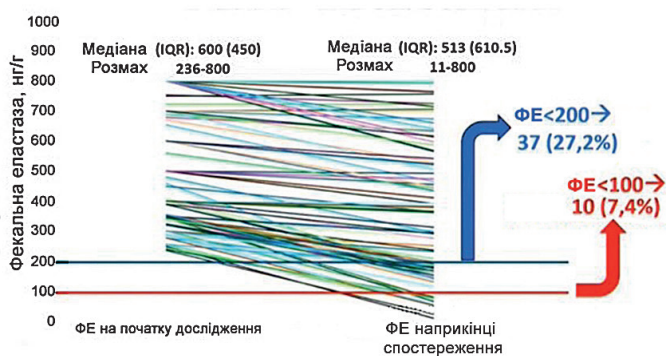


Рис. 6. Динаміка показників фекальної еластази-1 при ранньому ХП на початку дослідження та наприкінці періоду спостереження [1]. ФЕ – фекальна еластаза.

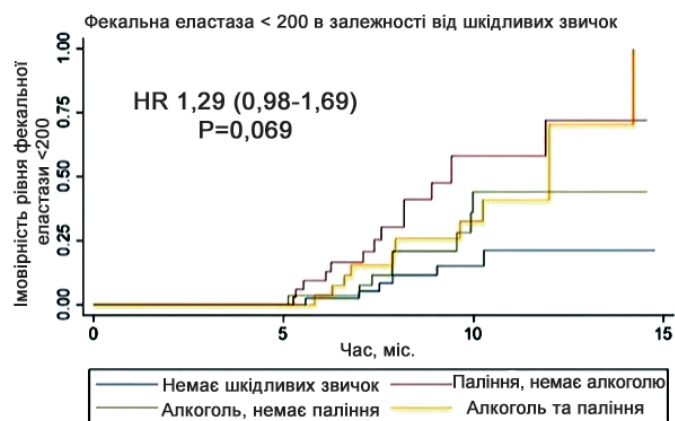


Рис. 7. Ризик зниження показника фекальної еластази менше за 200 нг/г залежно від наявності шкідливих звичок [1].

Таблиця 3. Ризик розвитку ЗНПЗ при ранньому ХП залежно від шкідливих звичок [1]

Шкідливі звички в період спостереження	Ризик зовнішньосекреторної недостатності ПЗ	
Паління без алкоголю	5,33 (1,67-17,03)	p=0,005
Алкоголь без паління	3,12 (0,91-10,74)	p=0,071
Паління та алкоголь	5,31 (1,60-17,60)	p=0,006

Ті ж автори провели проспективне порівняльне дослідження «Оцінка зсувнохвильової еластографії (SWE) під контролем ендосонографії для діагностики ХП». Використовували лінійні ехоендоскопи (Pentax 34J10 та 38J10, Fujifilm 740UT), поєднані з ультразвуковою системою Arietta 850. Враховували кількість критеріїв ендуЗД для ХП за класифікацією Rosemont. Для виконання зсувнохвильової еластографії (shear wave elastography – SWE) вибирали значну ділянку тіла ПЗ. Проводили 5 SWE, вимірювали середню швидкість хвилі (Vs) та тиск (Kpas). У цій же ділянці виконували компресійну еластографію (strain elastography – SE) та вимірювали SR. Обстежено 250 хворих із підозрою на ХП. У 34 пацієнтів (16,6%) при ендуЗД ПЗ була нормальною,

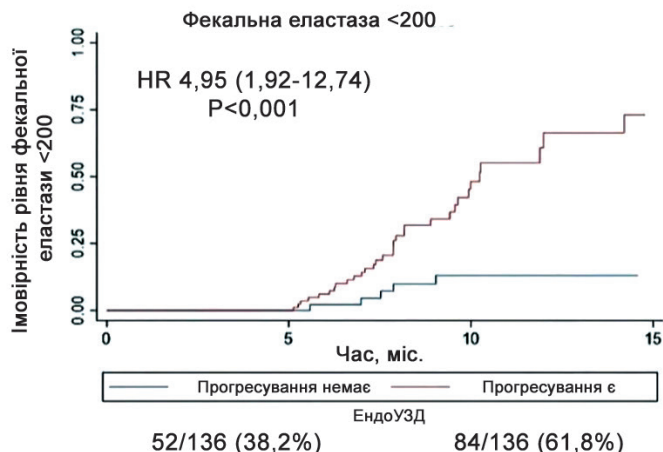


Рис. 8. Залежність між прогресуванням морфологічних змін ПЗ (ендуЗД) та ймовірність зниження показників фекальної еластази [1].

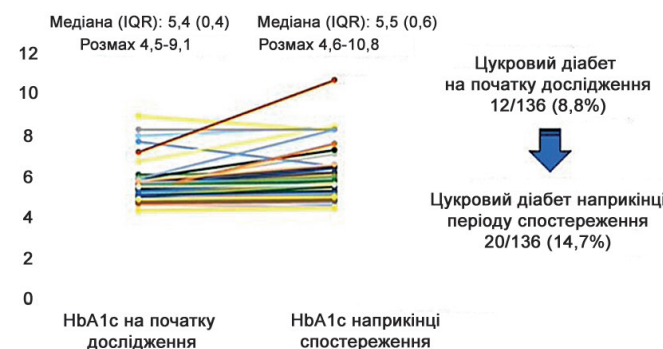


Рис. 9. Динаміка показників глікозильованого гемоглобіну при ранньому ХП на початку дослідження та наприкінці періоду спостереження [1].

у 55 (26,8%) – проміжні дані щодо ХП, у 108 (52,7%) – імовірний ХП, у 8 (3,9%) – вірогідний ХП. SWE Vs вірогідно корелювала з кількістю критеріїв ендуЗД ХП ($r=0,699, p<0,001$) та SR ($R=0,680, p<0,001$). Точність SE була вищою, ніж SWE, для діагностики ХП з чутливістю 91,2 та 85,4%, специфічністю 94,1 та 76,5%, а площа під кривою ROC – 0,965 та 0,893 відповідно.

Дослідження Julio Iglesias-Garcia та співавторів (Іспанія) присвячено оцінці мікровазуляризації ПЗ при ХП за даними визначення кровотоку під контролем ендуЗД. Проведено проспективне одноцентрове обсерваційне дослідження. Використовували лінійний ехоендоскоп (Fujifilm 740UT), поєднаний з ультразвуковою системою Arietta 850. Діагноз ХП встановлювали за критеріями Rosemont. До дослідження було включено 205 пацієнтів. У 34 осіб (16,6%) при ендуЗД ПЗ була нормальною, у 56 (27,2%) – проміжні дані щодо ХП, у 107 (52,2%) – імовірний ХП та у 8 (4%) – вірогідний ХП.

Оцінка мікровазуляризації:

- ступінь 0: відсутність змін мікровазуляризації;
- ступінь 1: мінімальні зміни мікровазуляризації;
- ступінь 2: помірні зміни мікровазуляризації;
- ступінь 3: виражені зміни мікровазуляризації.

Зміни мікровазуляризації ПЗ залежно від вираженості ХП за даними ендуЗД наведені на рис. 10.



Рис. 10. Зміни мікровазуляризації ПЗ залежно від вираженості ХП за даними ендоУЗД [1].

Cecilia Binda та співавтори (Італія) оцінили точність трансабдомінальної ультразвукової 2D зсувнохвильової еластографії порівняно з ендоУЗД у діагностиці ХП. Проведено одноцентрове проспективне дослідження «випадок — контроль». ЕндоУЗД з використанням критеріїв Rosemont дозволило визначити когорти пацієнтів із ХП або відсутністю паренхіматозних змін ПЗ. Хворим із ХП та без нього в подальшому проводилося трансабдомінальне УЗД з використанням 2D SWE та характеристикою за шкалою USCP. Обстежено 50 хворих на ХП та 28 без цієї патології. Медіана SWE статистично відрізнялася між групами (без ХП — 1,45 м/с; із ХП — 1,7 м/с; $p < 0,0001$). Порогове значення SWE $< 1,4$ м/с виключало ХП з чутливістю 97,6% (специфічність 56%), і граничне значення SWE $> 1,6$ м/с підтверджувало ХП із чутливістю 85,3% (специфічність 80%).

Пацієнти з невизначеними критеріями ХП мали набагато нижчі значення SWE порівняно з особами з критеріями Rosemont, ймовірним/визначеним ХП (медіана 1,65 м/с, 1,78 м/с, $p = 0,02$). Оцінка за шкалою USCP вірогідно різнилася між групами (без ХП — 0–1 бал, з ХП — 2–6 балів, $p < 0,0001$). Значення SWE не корелювали з віком, індексом маси тіла, HbA1c або рівнями еластази в калі, але значно корелювали з показником USCP ($p = 0,002$) та критеріями Rosemont ($p = 0,0001$). Оцінка USCP значно корелювала з індексом маси тіла ($p = 0,011$), рівнями еластази в калі ($p = 0,002$), HbA1c ($p = 0,002$), а також критеріями Rosemont ($p < 0,0001$). Таким чином, трансабдомінальне ультразвукове дослідження ПЗ за допомогою 2D SWE — перспективний, широко застосовуваний та недорогий метод діагностики ХП.

Matteo Piciuschi та співавтори (Італія) представили дані Італійського реєстру ХП (ITA RECIFE) та попередні результати проспективного загальнонаціонального когортного дослідження, у якому брали участь 50 центрів (до березня 2024 р. включено 176 пацієнтів). Токсична етіологія найчастіше спостерігається в італійській когорті, проте $\frac{1}{3}$ випадків мають інші причини. Біль — це симптом, на основі якого найчастіше встановлюють діагноз, проте у 30% випадків має місце безбольовий панкреатит. З безбольовим панкреатитом асоційовані ЦД та вік. Більшість пацієнтів мали легку або помірну форму панкреатиту за M-ANNHEIM. ЦД було наявно у 30% випадків на момент встановлення діагнозу,

ЗНПЗ — у 50% пацієнтів. ЦД корелює з віком та ЗНПЗ, тоді як ЗНПЗ пов'язана тільки із ЦД. Біль наявний у 40% пацієнтів при встановленні діагнозу. Ускладнення з боку ПЗ та необхідність біліопанкреатичної ендоскопії при встановленні діагнозу — більше ніж 10% випадків. Після встановлення діагнозу досягалося значне поліпшення, а збереження болю та/або втрати маси тіла було пов'язане з розвитком ЗНПЗ під час спостереження.

Цікавими є результати десятирічного спостереження за хворими на ХП, проведеного T. Engjom та співавторами (Норвегія). Науковці провели проспективне обсерваційне дослідження. Включено 117 хворих (база Панкреатичного клубу Бергена — 2009–2021 рр.). До лютого 2024 р. 55 хворих досягли 10-річного періоду спостереження. Динаміка статусу вживання алкоголю: 43% припинили або зменшили вживання алкоголю. Динаміка статусу куріння: 30% покинули палити чи зменшили кількість цигарок.

У Данії M. Cook та співавтори провели загальнонаціональне популяційне когортне дослідження «Метаболічні наслідки та смертність від усіх причин при ХП з попереднім ГП та без нього». За період 1994–2018 рр. включено 9655 хворих: без попереднього ГП — 3913, з попереднім ГП — 5742 пацієнти. У разі ЦД — вищий ризик з попереднім ГП, смертність — вища без попереднього ГП. Ризик розвитку ЗНПЗ та остеопорозу є подібним при ХП з попереднім ГП і без нього.

Mila Kovacheva-Slavova та співавтори (Болгарія) повідомили про результати дослідження «ХП та серцево-судинний ризик (ССР)». Обстежено 42 пацієнти з ХП. Морфологічні дані візуалізації ПЗ оцінювали за Кембриджською класифікацією КТ/МРХПГ (ступінь I–IV). ЗНПЗ виявляли за рівнем фекальної еластази-1. ССР оцінювали шляхом визначення жорсткості артерій за швидкістю пульсової хвилі (ШПХ) за допомогою ультразвукового доплерівського дослідження в ділянці a. carotis та a. femoralis; вивчали ліпідний профіль. Вимірювали показники вітамінів К та D. Середні рівні ШПХ становили $9,44 \pm 1,54$ м/с. За морфологічними змінами ХП у 15 хворих визначили II ступінь, у 12 — III ступінь, у 15 — ступінь IV. У 12 пацієнтів виявили дисліпідемію; спостерігали погіршення морфологічних змін ПЗ зі збільшенням ШПХ, $p < 0,05$. У пацієнтів із ЗНПЗ (25 осіб) виявлено більш високий вміст

тригліцеридів у крові ($p < 0,05$), але нижчий вміст загального холестерину, ліпопротеїнів високої щільності, ліпопротеїнів низької щільності. Фекальна еластаза-1 вірогідно корелювала з морфологічними змінами ПЗ та ССР щодо ШПХ, $p < 0,05$. ШПХ була вищою у чоловіків та хворих на ЦД. Нижчі рівні вітамінів D і K відмічали при збільшенні ШПХ.

Було представлено роботи з муковісцидозу, наприклад дослідження угорських учених (S. Kiss та співавтори) «Вплив терапії модуляторами CFTR на ендокринну функцію ПЗ у хворих на муковісцидоз: систематичний огляд і метааналіз». Здійснено систематичний пошук за трьома базами даних (PubMed, Embase та CENTRAL) до 6 березня 2024 р. з метою виявлення досліджень, у яких вивчали вплив модуляторів CFTR на метаболізм глюкози у пацієнтів з муковісцидозом. Модулятори CFTR не продемонстрували значного впливу на рівень глюкози в плазмі крові під час проведення тесту толерантності до глюкози через 60 хв ($n=57$, 3 дослідження). Однак через 120 хв ($n=100$, 5 досліджень) лікування модуляторами CFTR продемонструвало клінічно значуще зниження рівня глюкози в плазмі крові з MD $-1,02$ ммоль/л (95% ДІ $-1,78, -0,25$; I²=49%). Висновок: попередні дані свідчать про сприятливий вплив модуляторів CFTR на метаболізм глюкози.

Нашу увагу привернули дві роботи хірургів щодо ХП. Українські панкреатологи із Запоріжжя професори В. М. Клименко та О. В. Клименко представили свої дані в доповіді «Прогрес у лікуванні ХП на основі уточнених клініко-морфологічних даних. Критерії послідовності консервативного та хірургічного етапів». Функціональні результати (фекальна еластаза) та якість життя було вивчено у 34 пацієнтів з ХП алкогольної етіології (основна група); 29 осіб увійшли до контрольної групи. Хворих оперували на основі

трьох основних критеріїв: 1) наявність протокової гіпертензії ПЗ з розширенням вірсунгової протоки від 4–5 мм; 2) зниження екзокринної функції до рівня фекальної еластази щонайменше 150 мкг/г; 3) наявність больового синдрому. Хворим основної групи виконано повну поздовжню панкреатикопапілoduоденотомію з поздовжнім єюнодуоденоанастомозом. У віддалений період (5 років) у 31 (91,2%) пацієнта основної групи показники еластази залишилися на доопераційному рівні; больовий синдром був відсутній у всіх 34 хворих; якість життя відповідала такій у здорових людей. У контрольній групі у всіх пацієнтів спостерігався рівень еластази, нижчий за 100 мкг/г; больовий синдром був відсутній у 26 (89,7%) осіб. Використання в клінічній практиці критеріїв переходу від консервативного лікування до органозберігальної операції дозволяє зберегти функціональний резерв ПЗ та якість життя, що відповідає такій у здорових людей.

S. T. Varbu та співавтори (Румунія) повідомили про ускладнення з боку селезінки у хворих на алкогольний ХП. Проведено ретроспективне когортне дослідження, до якого включено 150 пацієнтів. Ускладнення з боку селезінки – 4,74% (9 хворих): субкапсулярний розрив селезінки, псевдокіста, що залучає селезінку, – внутрішньочеревний крововилив, інфаркт селезінки, субкапсулярна гематома, розрив селезінки.

Учасники конгресу отримали великий обсяг сучасної інформації, яка, безумовно, буде корисною для наукових досліджень і в практичній роботі. Декілька лікарів з України мали можливість після зустрічі Європейського клубу панкреатологів прийти стажування у клініці професора J. Enrique Domínguez-Muñoz (Іспанія). Про результати та враження про стажування ми повідомимо у наступних номерах «Вісника клубу панкреатологів».

Література:

- 56th European Pancreatic Club (EPC) meeting. *Pancreatology*. 2024. Vol. 24, No S1.
- Alexandre-Heymann L., Yaker F., Lassen P. B., Dubois-Laforgue D., Larger E. Pancreatic enzyme replacement therapy in subjects with exocrine pancreatic insufficiency and diabetes mellitus: a real-life, case-control study. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2024. Vol. 16, No 1. P. 39.
- Babajide O., Desai A., Eruchalu C., Sedarous M., Adekunle D., Youssef M., Mahmud M., Okafor P. N. The Population-level Prevalence of Exocrine Pancreas Insufficiency and the Subsequent Risk of Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2024. Vol. 53, No 9. P. e723-e728.
- de la Iglesia D., Vallejo-Senra N., López-López A., Iglesias-García J., Lariño-Noia J., Nieto-García L., Domínguez-Muñoz J. E. Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: A prospective, longitudinal cohort study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 34, No 1. P. 277–283.
- Ewald N., Bretzel R. G., Fantus I. G., Hollenhorst M., Kloer H. U., Hardt P. D., S-2453110 Study Group. Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations. Results of a prospective multi-centre trial. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2007. Vol. 23, No 5. P. 386–391.
- Feng X., Li X. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2022. Vol. 14. P. 975–988.
- Hahn J. U., Kerner W., Maisonneuve P., Lowenfels A. B., Lankisch P. G. Low fecal elastase 1 levels do not indicate exocrine pancreatic insufficiency in type-1 diabetes mellitus. *Pancreas*. 2008. Vol. 36, No 3. P. 274–278.
- Levine M. E., Koch S. Y., Koch K. L. Lipase Supplementation before a High-Fat Meal Reduces Perceptions of Fullness in Healthy Subjects. *Gut Liver*. 2015. Vol. 9, No 4. P. 464–469.
- Lewis D. An Updated Review of Exocrine Pancreatic Insufficiency Prevalence finds EPI to be More Common in General Population than Rates of Co-Conditions. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2024. Vol. 33, No 1. P. 123–130.

10. Lewis D. M. A Systematic Review of Exocrine Pancreatic Insufficiency Prevalence and Treatment in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2023. Vol. 25, No 9. P. 659–672.
11. Lindkvist B., Nilsson C., Kvarnström M., Oscarsson J. Importance of pancreatic exocrine dysfunction in patients with type 2 diabetes: A randomized crossover study. *Pancreatol.* 2018. Vol. 18, No 5. P. 550–558.
12. Lipp M., Tarján D., Lee J., Zolcsák Á., Szalai E., Teutsch B., Faluhelyi N., Erőss B., Hegyi P., Mikó A. Fatty Pancreas Is a Risk Factor for Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of 2956 Patients. *Cancers (Basel)*. 2023. Vol. 15, No 19. P. 4876.
13. Liu X., Chen F., Liu L., Zhang Q. Prevalence of osteoporosis in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Endocr. Disord.* 2023. Vol. 23, No 1. P. 1.
14. Maetzel H., Rutkowski W., Panic N., Mari A., Hedström A., Kulinski P., Stål P., Petersson S., Brismar T. B., Löhr J. M., Vujasinovic M. Non-alcoholic fatty pancreas disease and pancreatic exocrine insufficiency: pilot study and systematic review. *Scand. J. Gastroenterol.* 2023. Vol. 58, No 9. P. 1030–1037.
15. Min M., Patel B., Han S., Bocelli L., Kheder J., Vaze A., Wassef W. Exocrine Pancreatic Insufficiency and Malnutrition in Chronic Pancreatitis: Identification, Treatment, and Consequences. *Pancreas*. 2018. Vol. 47, No 8. P. 1015–1018.
16. Petrov M. S., Basina M. Diagnosis of endocrine disease: Diagnosing and classifying diabetes in diseases of the exocrine pancreas. *Eur. J. Endocrinol.* 2021. Vol. 184, No 4. P. R151–163.
17. Radlinger B., Ramoser G., Kaser S. Exocrine Pancreatic Insufficiency in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 2020. Vol. 20, No 6. P. 18.
18. Rugivarodom M., Geeratragool T., Pausawasdi N., Charatcharoenwittaya P. Fatty Pancreas: Linking Pancreas Pathophysiology to Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2022. Vol. 10, No 6. P. 1229–1239.
19. Schepis T., Tringali A., Spada C., Costamagna G., Boškoski I. Intrapancreatic Fat Deposition: Cause or Consequence of First Acute Pancreatitis Attack? *Am. J. Gastroenterol.* 2023. Vol. 118, No 5. P. 910–911.
20. Søfteland E., Poulsen J. L., Starup-Linde J., Christensen T. T., Olesen S. S., Singh S., Vestergaard P., Drewes A. M., Dimcevski G. Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus — prevalence and characteristics. *Eur. J. Intern. Med.* 2019. Vol. 68. P. 18–22.
21. Whitcomb D. C., Shimosegawa T., Chari S. T., Forsmark C. E., Frulloni L., Garg P., Hegyi P., Hirooka Y., Iri-sawa A., Ishikawa T., Isaji S., Lerch M. M., Levy P., Masamune A., Wilcox C. M., Windsor J., Yadav D., Sheel A., Neoptolemos J. P., Working Group for the International (IAP — APA — JPS — EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. International consensus statements on early chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with The International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, PancreasFest Working Group and European Pancreatic Club. *Pancreatol.* 2018. Vol. 18, No 5. P. 516–527.
22. Zhang J., Hou J., Liu D., Lv Y., Zhang C., Su X., Li L. The Prevalence and Characteristics of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Endocrinol.* 2022. Vol. 2022. P. 7764963.

УДК 616.37-002(4)+(8=6)(063)

doi: 10.33149/vkr.2024.04.03

UA **Новини світової панкреатології
(за матеріалами об'єднаної зустрічі
Європейського клубу панкреатологів
та Латиноамериканської групи
з вивчення підшлункової залози,
Сантьяго де Компостела,
Іспанія, 26–29 червня 2024 р.).
Частина 1. Терапевтичні аспекти**

Н. Б. Губергриц¹, Т. Л. Можина², Н. В. Бєляєва³

¹Медичний центр «Медикап», Одеса, Україна

²Центр здорового серця, Харків, Україна

³Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

Ключові слова: зустріч Європейського клубу панкреатологів 2024, хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози при цукровому діабеті, неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози, ендосонографія

26–29 червня 2024 р. відбулася 56-та зустріч Європейського клубу панкреатологів у м. Сантьяго де Ком-

постела (Іспанія). Президент конгресу — видатний панкреатолог професор J. Enrique Domínguez-Muñoz. На зустріч було направлено 21 роботу з України, усі ці абстракти прийняті та будуть опубліковані в журналі «Pancreatology». У зустрічі взяли участь 12 лікарів з України (з Києва, Одеси, Харкова, Запоріжжя, Вінниці). Приїхали також члени нашого клубу з Молдови, Казахстану, Грузії.

Найважливішою подією стало ухвалення «Європейських рекомендацій щодо діагностики та лікування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗНПЗ): рекомендації UEG, EPC, EDS, ESPEN, ESPGHAN, ESDO та ESPCG». ЗНПЗ було присвячено цілу низку робіт, представлених на зустрічі Європейського клубу панкреатологів. Одним з найважливіших є дослідження «Оптимальна доза замісної ферментної терапії (ЗФТ) при ЗНПЗ при різних захворюваннях підшлункової залози (ПЗ): результати Європейського реєстру ЗНПЗ». Дослідження виконано під керівництвом професора J. Enrique Domínguez-Muñoz (Іспанія). У складанні реєстру взяли участь панкреатологи з Іспанії, Угорщини, Італії, Франції, Великої Британії. Складено проспективний багаточентровий європейський реєстр ЗНПЗ за участю експертних панкреатологічних центрів.

З лекцією про ЗНПЗ у хворих на цукровий діабет виступила Djuna L. Cahen (Нідерланди). ЗФТ є важливою для профілактики ускладнень цукрового діабету (остеопорозу, зниження ризику виникнення раку ПЗ, серцево-судинних захворювань).

Важливі для науки та практики результати отримано в систематичному огляді та метааналізі «Поширеність ЗНПЗ та ЗФТ при діабеті», виконаних під керівництвом Miroslav Vujasinovic (Швеція).

Особливу увагу привернули дослідження з діагностичних можливостей ендосонографії (ендоУЗД) при патології ПЗ, зокрема, при хронічному панкреатиті (ХП).

Сучасні дані про епідеміологію, патогенез, діагностику неалкогольної жирової хвороби ПЗ виклав у своїй лекції Miroslav Vujasinovic (Швеція). Незважаючи на велику кількість публікацій, присвячених цій проблемі, неалкогольна жирова хвороба ПЗ поки залишається загадкою для панкреатологів, адже ключові проблемні питання, такі як єдина номенклатура, точні відомості про поширеність, оптимальні біомаркери та діагностичні критерії, внесення захворювання до Міжнародної класифікації хвороб, встановлення клінічної значущості та лікування, залишаються невирішеними та дискусійними.

Серію досліджень було виконано Y. Dominguez-Novoa та співавторами. (Іспанія). Важливі результати отримані в роботі «Довгострокова динаміка зовнішньо- та внутрішньосекреторної функції ПЗ при ранньому ХП і фактори, що впливають на цю динаміку». Цікаво, що основним фактором прогресування ЗНПЗ виявилось куріння.

Matteo Piciocchi та співавтори (Італія) представили дані Італійського реєстру ХП (ITA RECIPE) та попередні результати проспективного загальнонаціонального когортного дослідження, в якому брали участь 50 центрів.

EN World pancreatology news (based on the joint meeting of the European Pancreatic Club and the Latin-American Pancreatic Study Group, Santiago de Compostela, Spain, June 26–29, 2024). Part 1. Therapeutic aspects

N. B. Gubergrits¹, T. L. Mozhyzna², N. V. Byelyayeva³

¹Medicap Medical Center, Odesa, Ukraine

²Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine

³Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine

Key words: European Pancreatic Club meeting 2024, chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency in diabetes, non-alcoholic fatty pancreatic disease, endosonography

The 56th meeting of the European Pancreatic Club took place in Santiago de Compostela (Spain) on June 26–29, 2024. The eminent pancreatologist Professor J. Enrique Domínguez-Muñoz was the President of the Congress. The meeting got 21 abstracts from Ukraine, all of which received acceptance and will appear in the Pancreatology journal. Twelve doctors from Ukraine (Kyiv, Odesa, Kharkiv, Zaporizhzhia, and Vinnytsia) attended the meeting. Our Club members from Moldova, Kazakhstan, and Georgia also arrived. The most important event was the adoption of the “European guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency (EPI): UEG, EPC, EDS, ESPEN, ESPGHAN, ESDO, and ESPCG recommendations.” The European Pancreatic Club meeting featured a number of papers that focused on PEI. The study “Optimal dose of enzyme replacement therapy (ERT) for PEI in various pancreatic diseases: results of the European PEI registry” stands out as one of the most significant. The study was conducted under the supervision of Professor J. Enrique Domínguez-Muñoz (Spain). Pancreatologists from Spain, Hungary, Italy, France, and Great Britain participated in compiling the registry. Expert pancreatology centers contributed to the creation of a prospective multicenter European PEI registry.

Djuna L. Cahen (Netherlands) gave a lecture on PEI in patients with diabetes. ERT is important for preventing diabetes complications (osteoporosis, reducing pancreatic cancer, cardiovascular risk).

Under the supervision of Miroslav Vujasinovic (Sweden), a systematic review and meta-analysis of “Prevalence of PEI and ERT in diabetes” yielded important results for science and practice. Studies concerning the diagnostic capabilities of endosonography in pancreatic pathology, especially in chronic pancreatitis (CP), received particular attention.

Miroslav Vujasinovic (Sweden) presented modern data on the epidemiology, pathogenesis, and diagnostics of non-alcoholic fatty pancreatic disease in his lecture. Even though a lot of research has been done on this topic, non-alcoholic fatty pancreatic disease is still a “mystery” for pancreatologists. This is because important issues like a unified nomenclature, accurate information on prevalence, optimal biomarkers and diagnostic criteria, including the disease in the International Classification of Diseases, establishing clinical significance, and treatment are still not clear-cut and up for debate.

Y. Dominguez-Novoa et al. (Spain) conducted a series of studies. The study, “Long-term dynamics of exocrine and endocrine functions of the pancreas in early CP and factors influencing this dynamics”, yielded significant findings. Interestingly, smoking was the primary factor in PEI progression. Matteo Piciocchi et al. (Italy) presented data from the Italian CP registry (ITA RECIPE) and preliminary results of a prospective nationwide cohort study in which 50 centers participated.

Сучасні підходи до лікування раку підшлункової залози (за матеріалами 56-ї зустрічі Європейського клубу панкреатологів, Сантьяго де Компостела, Іспанія, 26–29 червня 2024 р.)

А. В. Клименко, В. М. Клименко

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, Україна

Ключові слова: рак підшлункової залози, діагностика, лікування, резекція, олігометастатична хвороба, хіміотерапія, персоніфікована терапія, рідинна біопсія, молекулярні дослідження, пухлинні маркери

56-та зустріч Європейського клубу панкреатологів пройшла, як завжди, у дружньому колі професіоналів з особливим фокусом на захворюваннях підшлункової залози (ПЗ). Привертає увагу висока доказовість наукових доповідей і надання широкої можливості виступати молодому поколінню панкреатологів. Найцікавіші доповіді, які склали програму лекційних, наукових виступів і дебатів, представлено в цьому огляді.

Олігометастатичний рак підшлункової залози: можливості лікування та прогноз (Oligometastatic pancreatic cancer: treatment opportunities and prognosis)

Stefano Crippa (Milan, Italy)

У своїй лекції S. Crippa зазначив, що єдине розуміння визначення олігометастатичної хвороби (ОМХ) при протоковій карциномі підшлункової залози (ПКПЗ) потребує подальшої розробки, тому що воно базується на даних ретроспективних досліджень і запозичених знаннях щодо ОМХ при інших локалізаціях онкопроцесу. За останні десять років досягнуто подовження медіани загальної виживаності (МЗВ) при ОМХ за багатьох локалізацій. У разі ПКПЗ впровадження режимів хіміотерапії та сучасне хірургічне лікування дозволили підвищити показник МЗВ, але такий результат притаманний для вибраної групи пацієнтів. Метастатичну хворобу при ПКПЗ відмічають в синхронній, метакронній, дифузній, істинно олігометастатичній чи індуковано олігометастатичній формах. Найчастіше ПКПЗ метастазує в печінку, лімфатичні вузли, легені, кістки, очеревину. При цьому термін ОМХ розглядається тільки при печінкових метастазах. Інші локалізації метастазів характеризуються дуже поганим прогнозом. Найбільш важливою характеристикою ОМХ

печінкової локалізації є їх кількість. ОМХ вважається не більше 3 метастазів печінки. Первинне хірургічне видалення метастазів при синхронному варіанті ОМХ, за даними метааналізу, має МЗВ 10–14 місяців, що в цілому дорівнює МЗВ при використанні режиму FOLFIRINOX у молодих пацієнтів. У 4,5–8,5% хворих, за даними дослідницьких інститутів Верони і Мілана, після первинної хіміотерапії і хірургічного видалення первинної пухлини і олігометастазів МЗВ становила 56 місяців. Така незначна кількість пацієнтів зумовлена дуже строгими критеріями відбору до операції: тільки печінкові метастази, резектабельна чи гранично резектабельна первинна пухлина, повна чи значна часткова радіологічна відповідь на неoad'ювантну хіміотерапію, зниження онкомаркера СА 19-9 на більше ніж 90% та оцінка часом (3 місяці) для виключення швидкої прогресії. Таким чином, при ПКПЗ з ОМХ хірургічне втручання має бути виконане після тривалого курсу поліхіміотерапії за умови стабілізації хвороби та значного періоду спостереження. При цьому рекомендовано повністю інформувати пацієнта про можливість невдалого лікування і поганого прогнозу.

Безперспективність первинної операції при анатомічно резектабельній панкреатичній карциномі: «Metroticket-підхід» (Futility of upfront resection for anatomically resectable pancreatic cancer: a Metroticket approach)

Giulia Gasparini (Milan, Italy)

У доповіді, заснованій на великому матеріалі (2928 пацієнтів) з провідних центрів панкреатичної хірургії Італії, було обчислено параметри безперспективної хірургічної операції у первинно резектабельних пацієнтів з ПКПЗ. По-перше, визначено параметри безперспективності: операція не покращує

здоров'я пацієнта, не пролонгує життя, не зменшує страждання хворого, має високий ризик ускладнень, які переважають передбачувану користь. Усе це виражається в летальному випадку чи рецидиві захворювання протягом 6 місяців після операції. За допустимий рівень покладено 20%. Таким чином, було визначено, що три фактори корелювали з підвищеним ризиком безперспективної операції: клас за шкалою Американського товариства анестезіологів (American Society of Anesthesiologists — ASA), розмір пухлини і рівень СА 19-9. Було також представлено співвідношення рівня СА 19-9 до розміру пухлини за рівня безперспективності до 20%. Стратифікація за цими критеріями дозволить уникнути ранньої летальності та рецидиву ПКПЗ і розпочати терапію у пацієнтів з високим ризиком первинного оперативного лікування з неoad'ювантною хіміотерапією.

Маркери рідинної біопсії циркулюючої вільної ДНК для неінвазивного прогнозу і моніторингу панкреатичної карциноми (Circulating cell-free DNA-based liquid biopsy markers for the non-invasive prognosis and monitoring of pancreatic cancer)

Antonio Rodríguez-Ariza (Madrid, Spain)

У лекції дається характеристика «рідинної біопсії» і визначено нові перспективні маркери неінвазивної діагностики прогресії пухлини. На сучасному рівні для виявлення ПКПЗ використовують циркулюючі пухлинні ДНК (цпДНК), екстрацелюлярні везикули, мікро-РНК, циркулюючі пухлинні клітини. У клінічних дослідженнях визначено, що найбільш частотним маркером є цпДНК з частотою виявлення у 50%. У цпДНК визначають мутації (KRAS та ін.), аберантне метилювання, втрату гетерозиготності, мікросателітну нестабільність. Висока концентрація цпДНК та наявність KRAS-мутації асоційовані з поганим прогнозом. Ці дані можуть бути використані для моніторингу прогресії патології та відповіді на поліхіміотерапію. Нейтрофільно-лімфоцитарний та тромбоцито-лімфоцитарний індекси показують рівень системного запалення, яке відіграє роль в антипухлинній відповіді і має пухлинопротувальні властивості. Разом ці маркери покращують стратифікацію пацієнтів у групах високого і низького рівнів прогресії. Епігенетичні патерни маркерів у вигляді гіперметилювання окремих алелей допомагають у цій стратифікації. На сучасному рівні використовується мультипараметрична «рідинна біопсія» для визначення прогностичної стратифікації пацієнтів з метастатичною ПКПЗ, що стає потентним інструментом прийняття рішень і реалізації персоналізованого лікування хворих на рак ПЗ.

Рак підшлункової залози — прогноз, персоналізована терапія та надія (Pancreatic cancer — prognosis, personalized therapy and hope)

Thomas Hank (Heidelberg, Germany)

У своїй лекції Т. Hank відзначив, що, згідно зі світовими даними, захворюваність на ПКПЗ у всьому світі практично дорівнює летальності. Єдина надія на збереження життя пацієнтів — це хірургічне лікування, якість якого рік за роком покращується. При істинній R0-резекції, яка відображає насамперед

сприятливу біологію пухлини, за даними дослідження автора, можна досягти медіани виживаності без прогресії 40%, як і загальної 5-річної виживаності у 40% (при раку головки ПЗ). У разі онкопатології тіла і хвоста ПЗ — 60 і 50% відповідно. Неoad'ювантна хіміорадіотерапія значно ускладнює визначення параметру R0. За даними данської групи дослідників, тільки 5% пацієнтів мають повну патоморфологічну відповідь і гарний довгостроковий прогноз. Персоналізована медицина на сучасному рівні є дуже проблематичною. Прогностичні маркери, такі як клас за ASA, рівні СА 19-9, ракового ембріонального антигену, тромбоцитів, співвідношення С-реактивного білка/альбуміну, вивчені на великій когорті пацієнтів з ПКПЗ (більше 12 000), мають чітко визначене прогностичне значення щодо 5-річної виживаності. Великі надії покладаються на KRAS G12D-інгібітор MRTX1133 в реалізації стратегії персоналізованої медицини. Також перспективно вважається персоналізована РНК-вакцина, яка стимулює Т-клітинний імунітет. У дослідженні Rojas та співавторів (Nature, 2023), показано практично 100% 3-річну виживаність після введення вакцини на тлі неoad'ювантною терапією і операції. Дослідження мікробіому жовчних шляхів, проведене автором, показало асоціацію контамінації *Klebsiella pneumoniae* з ризиком рецидиву пухлини після операції. На тлі цього визначено роль фторхінолонів в ерадикації цієї бактерії і профілактиці рецидиву ПКПЗ після операції. Також експериментально вивчено роль трансплантації мікробіому від пацієнтів з довготривалою виживаністю при ПКПЗ.

Дискусійна секція молодих учених

Інеса Гуйванюк (Київ, Україна), Kivanc Gorgulu (Munich, Germany)

Однією з найцікавіших була дискусійна секція молодих учених з намаганням відповісти на найважливіші питання щодо сучасного лікування пацієнтів з раком ПЗ. Дуже приємно було побачити серед дискутантів представницю України, хірургиню з м. Київ І. Гуйванюк, яка представила доповідь «Молекулярне тестування для персоналізованої терапії завжди потрібне». У доповіді зазначено, що тільки 20% хворих на ПКПЗ є первинно резектабельними, решта — це первинно метастатичні пацієнти, які потребують системної поліхіміотерапії. Також існують два молекулярні підтипи ПКПЗ, класичний і базальний, які співвідносяться приблизно 5:1, при цьому базальний тип характеризується дуже поганим прогнозом. Крім того, відомо, що ПКПЗ — це пухлина з 90% вірогідністю KRAS-мутації. Водночас G12R-підтип цієї мутації (відмічається приблизно у 14% випадків) характеризується сприятливим перебігом. До того ж пацієнтів з підтипом G12C, який виявляють у 1–3% хворих, можна лікувати таргетними препаратами, такими як адаграсиб та соторасиб. При цьому у молодих пацієнтів з ПКПЗ кількість таргетованих мутацій (BRAF V600E, Her-2, ALK/ROS/MET Fusions) може досягати 30%. Такі мутації, як BRCA 1/2, PALB 1, виявляють у 20% хворих, і вони мають чіткі рекомендації щодо лікування препаратами платини та/або PARP-інгібіторами. У дослідженні

2020 р. «Know Your Tumor» показана величезна різниця, практично у рік, у виживаності пацієнтів, які отримували терапію згідно з рекомендаціями молекулярного дослідження. У сучасних випробуваннях підкреслюється роль хворого, його обізнаності у направленості і реалізації молекулярного тестування та спільного прийняття рішень з лікарем-онкологом.

У контрвиступі К. Gorgulu, дослідник з Мюнхена, Німеччина, зазначив, що ПКПЗ має багато специфічних ознак: поєднання мутацій, які зумовлюють метаболічну «гнучкість» ракових клітин, пухлинних маркерів, що впливають на механізми імуніноінвазивності та резистентності. Автор зазначив, що з 1955 р., коли було винайдено основні комбінації хіміопрепаратів, у хіміотерапії з приводу ПКПЗ мало що кардинально змінилося. Досі залишається невизначеною стратифікація хіміотерапії залежно від підтипів ПКПЗ. Молекулярне тестування ПКПЗ дозволило створити так звану хмару мутацій. Водночас як патоморфологічно, так і молекулярно-генетично, ПКПЗ потребує диференціації, і вже чітко визначено підтипи з дуже поганим прогнозом. Виявлено, що класичний молекулярний підтип за даними маркеру GATA6, на відміну від базального, краще піддається хіміотерапії, але відомо, що під дією хіміотерапії відбувається зміна генетичного підґрунтя пацієнта, яке ми не в змозі контролювати. Водночас у зв'язку з гетерогенністю пухлини є сумніви, що шляхом біопсії ми отримуємо дійсно репрезентативну її частку. У результаті власних досліджень автор показав, що важливою є роль не тільки генетичних маркерів, а й маркерів інших типів, таких як плинність мембран пухлинної клітини.

Таким чином, загалом це питання залишається дискутабельним і потребує подальших досліджень.

Неoad'ювантна терапія при резектабельній панкреатичній карциномі: де ми зараз? (Neoadjuvant treatment in resectable pancreatic cancer: where are we now?)

Knut Labori (Oslo, Norway)

Представлено сучасний стан проблеми неoad'ювантного лікування пацієнтів з первинно резектабельною ПКПЗ та результатів дослідження NoRPACT-1. У більшості сучасних рекомендацій надається перевага первинному оперативному лікуванню при резектабельній ПКПЗ, залишаючи доопераційну (неoad'ювантну) поліхіміотерапію (нПХТ) для хворих із фенотипом високої вірогідності метастазування або клінічних досліджень. Використання нПХТ варіює від 50% в США та

Нідерландах, до 8–11% у Німеччині і Швеції та залежить від настанов конкретних онкохірургічних центрів. У мультицентровому проспективному рандомізованому дослідженні NoRPACT-1 порівняно групу із 63 пацієнтів, яким було проведено первинне хірургічне лікування, з групою із 77 хворих, які отримали 4 цикли FOLFIRINOX до операції та 8 після неї. Зазначено, що в групі нПХТ гістопатологічна відповідь була кращою (R0-статус), але це не вплинуло на виживаність пацієнтів. За даними дослідження, первинне оперативне лікування мало статистично достовірну перевагу у загальній виживаності в 38,5 місяців порівняно з 25,1 в групі нПХТ. Новітні дослідження, у яких тестували різні режими ПХТ на органодних моделях (PASS03) чи вивчали використання РНК-вакцин в ад'ювантному режимі (IMCODE003), можливо, покращать результати в групі лікування пацієнтів з ПКПЗ.

Новітні терапевтичні підходи до локально розповсюдженого раку підшлункової залози (New therapeutic approaches to locally advanced pancreatic cancer)

Kyoichi Takaori (Kyoto, Japan)

У близько 20% пацієнтів у світі первинно діагностують локально розповсюджену ПКПЗ (ЛРПКПЗ). Деякі автори вказують, що до 90% хворих на ПКПЗ мають віддалені метастази на момент первинної діагностики. У японському дослідженні показано, що близько 40% пацієнтів з ЛРПКПЗ можуть бути ефективно проліковані шляхом хірургічного втручання. Автор вказує, що так звана конверсивна хірургія, коли пухлина, визнана раніше нерезектабельною, стає резектабельною після нПХТ, має право на існування і широко використовується в Японії, Південній Кореї, Італії та Німеччині. У багатьох рандомізованих клінічних дослідженнях показано МЗВ пацієнтів у 21,8–40 місяців, хоча це були нечисленні хворі, ретельно відібрані за критерієм гарної відповіді на нПХТ. При ЛРПКПЗ з метастазами ситуація є схожою і у ретельно відібраних пацієнтів було досягнуто медіани виживаності у 25,5 місяця. Презентовано японське рандомізоване клінічне дослідження JCOG1908E, у якому при ЛРПКПЗ хворі отримували препарат S-1 (японський аналог 5-фторурацилу) з радіотерапією порівняно з групою, яка, крім того, отримувала імунобіологічну терапію — ніволумаб. Результати випробування можна очікувати в найближчому майбутньому.

Література:

1. 56th European Pancreatic Club (EPC) meeting. Pancreatology. 2024. Vol. 24, No S1.

UA **Сучасні підходи до лікування раку підшлункової залози (за матеріалами 56-ї зустрічі Європейського клубу панкреатологів, Сантьяго де Компостела, Іспанія, 26–29 червня 2024 р.)**

А. В. Клименко, В. М. Клименко

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, Україна

Ключові слова: рак підшлункової залози, діагностика, лікування, резекція, олігометастатична хвороба, хіміотерапія, персоналізована терапія, рідинна біопсія, молекулярні дослідження, пухлинні маркери

У статті стисло викладено основні положення лекцій, наукових доповідей і дискусії, які проходили в рамках 56-ї зустрічі Європейського клубу панкреатологів (Сантьяго де Компостела, Іспанія, 26–29 червня 2024 р.). Представлено 8 доповідей, що розкривають найцікавіші сторони сучасних лікувальних і діагностичних підходів до протокової карциноми підшлункової залози (ПКПЗ).

У своїй лекції S. Crippa (Milan, Italy) зазначив, що єдине розуміння визначення олігометастатичної хвороби при ПКПЗ потребує подальшої розробки. Хірургічне втручання має бути виконане після тривалого курсу поліхіміотерапії за стабілізації хвороби та значного періоду спостереження. При цьому рекомендовано повністю інформувати пацієнта про можливість невіддалого лікування і поганого прогнозу.

G. Gasparini (Milan, Italy) у своїй доповіді визначила параметри безперспективності радикального хірургічного втручання і вказала, що на них впливають клас за шкалою Американського товариства анестезіологів (American Society of Anesthesiologists — ASA), розмір пухлини і рівень СА 19-9. Стратифікація за цими критеріями дозволить уникнути ранньої летальності та рецидиву ПКПЗ і розпочати лікування пацієнтів з високим ризиком первинного оперативного лікування з неоад'ювантної поліхіміотерапії.

У лекції A. Rodríguez-Ariza (Madrid, Spain) дається характеристика «рідинної біопсії» та визначено нові перспективні маркери неінвазивної діагностики прогресування пухлини. Вказано, що на сучасному рівні використовується мультипараметрична «рідинна біопсія» з визначенням циркулюючої пухлинної ДНК, у якій, у свою чергу, виявляють мутації KRAS та ін., аберації метилювання, втрату гетерозиготності, мікросателітну нестабільність для прогностичної стратифікації пацієнтів з метастатичною ПКПЗ, що стає потентним інструментом прийняття рішень і реалізації персоналізованого лікування пацієнтів з раком підшлункової залози. У своїй лекції T. Hank (Heidelberg, Germany) відзначив, що персоналізована медицина на сучасному рівні є дуже проблематичною, а єдина надія на збереження життя пацієнтів полягає в хірургічному лікуванні, якість якого рік за роком поліпшується. Водночас великі надії покладаються на персоналізовану РНК-вакцину, яка стимулює Т-клітинний імунітет.

У дискусійній секції молодих учених між I. Гуйванюк (Київ, Україна) та K. Gorgulu (Munich, Germany), з одного боку, вказано на роль мутацій BRCA 1/2 та PALB 1, які виявляють у 20% хворих і мають чіткі рекомендації щодо лікування препаратами платини та/або PARP-інгібіторами, причому доведено різницю у медіані загальної виживаності майже у рік серед пацієнтів, які отримували терапію згідно з рекомендаціями після молекулярного дослідження. З іншого боку, наголошено на тому, що ПКПЗ має сукупність специфічних ознак: поєднання мутацій, які зумовлюють метаболічну «гнучкість» ракових клітин, пухлинних маркерів, що обумовлюють механізми імуніноінвазивності та резистентності. Водночас у зв'язку з гетерогенністю пухлини є сумніви, що шляхом біопсії ми отримуємо дійсно репрезентативну її частку. Автор показав, що важливою є роль не тільки генетичних маркерів, а й маркерів інших типів, як-от плинність мембран пухлинної клітини.

K. Labori (Oslo, Norway) представив сучасний стан проблеми неоад'ювантного лікування пацієнтів з первинно резектабельною ПКПЗ та результати дослідження NorPACT-1. Зазначено, що в групі неоад'ювантної поліхіміотерапії гістопатологічна відповідь (RO-статус) була кращою, але це не вплинуло на виживаність хворих. За даними дослідження, первинне оперативне лікування мало статистично достовірну перевагу в загальній виживаності в 38,5 місяця порівняно з 25,1 в групі неоад'ювантного лікування.

K. Takaori (Kyoto, Japan) вказав, що у близько 20% пацієнтів у світі первинно діагностують локально поширену ПКПЗ. У наведеному японському дослідженні було показано, що близько 40% хворих із локально поширеним варіантом ПКПЗ можуть бути ефективно проліковані шляхом хірургічного втручання. Також у багатьох рандомізованих контрольованих дослідженнях доведено медіану загальної виживаності пацієнтів у 21,8–40 місяців, хоча це були нечисленні і ретельно відібрані хворі за критерієм доброї відповіді на неоад'ювантну поліхіміотерапію.

Цей огляд може бути цікавим перш за все онкологам і онкохірургам з особливим фокусом на патології підшлункової залози, а також широкому колу лікарів хірургічного і терапевтичного профілю.

EN **Modern approaches to pancreatic cancer treatment (based on the 56th meeting of the European Pancreatic Club, Santiago de Compostela, Spain, June 26–29, 2024)**

A. V. Klimenko, V. M. Klimenko

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Key words: pancreatic cancer, diagnosis, treatment, resection, oligometastatic disease, chemotherapy, personalized therapy, liquid biopsy, molecular testing, tumor markers

The article provides a brief summary of the main statements of lectures, scientific reports, and discussions that took place within the framework of the 56th meeting of the European Pancreatic Club (Santiago de Compostela,

Spain, June 26–29, 2024). The paper presents eight reports that highlight the most intriguing aspects of contemporary therapeutic and diagnostic approaches to pancreatic ductal carcinoma.

In his lecture, S. Crippa (Milan, Italy) first noted that a unified understanding of the definition of oligometastatic disease in pancreatic ductal carcinoma needs further development. The lecturer recommended performing surgery after a long course of polychemotherapy, stabilizing the disease, and a significant period of follow-up, while fully informing the patient about the possibility of treatment failure and poor prognosis.

In her report, G. Gasparini (Milan, Italy) identified the parameters influencing the futility of radical surgical intervention, including the ASA class, tumor size, and CA 19-9 level. Stratification according to these criteria will help to avoid early mortality and recurrence of pancreatic ductal carcinoma, as well as start treatment of patients at high risk of primary surgical treatment with neoadjuvant polychemotherapy.

The lecture by A. Rodríguez-Ariza (Madrid, Spain) characterizes the “liquid biopsy” and identifies new promising markers for non-invasive diagnosis of tumor progression. According to modern research, a multiparametric “liquid biopsy” determines circulating tumor DNA, KRAS mutations, aberrant methylation, loss of heterozygosity, and microsatellite instability for prognostic stratification in patients with metastatic ductal carcinoma of the pancreas, thereby serving as a potential tool for decision-making and personalized treatment of pancreatic cancer patients.

In his lecture, T. Henk (Heidelberg, Germany) noted that personalized therapy at the modern level is very problematic, and the only hope for the survival of patients lies in surgical treatment, which improves its quality year after year. Simultaneously, a personalized RNA vaccine that stimulates T-cell immunity holds enormous promise. I. Guyvanyuk (Kyiv, Ukraine) and K. Gorgulu (Munich, Germany) engaged in a discussion among young scientists. On the one hand, they highlighted the signifi-

cance of BRCA 1/2 and PALB 1 mutations, which affect 20% of patients, and suggested treatment with platinum and/or PARP inhibitors. They also demonstrated a significant difference in the median overall survival, nearly a year, among patients who adhered to the recommendations of molecular studies. On the other hand, researchers emphasize that pancreatic ductal carcinoma possesses a unique set of features, including a combination of mutations that determine the metabolic “flexibility” of cancer cells and tumor markers that identify immunoinvasiveness and resistance mechanisms. At the same time, because of the tumor’s heterogeneity, there are doubts that a biopsy will yield a truly representative proportion of the tumor. The author demonstrated that not only genetic markers are important, but also markers of other types, such as the fluidity of tumor cell membranes.

K. Labori (Oslo, Norway) presented the current state of the problem of neoadjuvant treatment of primary resectable pancreatic ductal carcinoma, as well as the results of the NorPACT-1 trial. The histopathological response (RO status) was better in the neoadjuvant polychemotherapy group, but this did not affect the patients’ survival. According to the study, primary surgical treatment had a statistically significant advantage in overall survival at 38.5 months, compared to 25.1 in the neoadjuvant treatment group.

Around 20% of patients worldwide initially receive a diagnosis of locally advanced pancreatic ductal carcinoma, according to K. Takaori (Kyoto, Japan). A Japanese study demonstrated that surgery could effectively treat about 40% of patients with locally advanced pancreatic ductal carcinoma. Many randomized controlled trials have also shown a median overall survival of 21.8 to 40 months, although this is a small and carefully selected group of patients after a good response to neoadjuvant polychemotherapy.

This review may primarily interest oncologists and oncosurgeons who specialize in pancreatic pathology, as well as surgeons and general practitioners.

Сучасні тенденції діагностики та лікування гострого панкреатиту (за матеріалами 56-ї зустрічі Європейського Клубу панкреатологів, Сантьяго де Компостела, Іспанія, 26–29 червня 2024 р.)

А. В. Клименко, В. М. Клименко

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, Україна

Ключові слова: гострий панкреатит, панкреонекроз, відмежований некроз, післяопераційний панкреатит, ендоскопічна терапія, оперативне лікування

У ході зустрічі Європейського клубу панкреатологів 2024 р. велику увагу традиційно було приділено висвітленню нових досягнень в експериментальній та клінічній медицині з діагностики, тактики та лікувальних підходів до проблеми гострого панкреатиту (ГП). Кожен новий крок на цьому шляху є дуже складним, а значний відсоток летальних випадків після панкреонекрозу диктує необхідність пошуку нових підходів до профілактики та лікування при цій складній патології.

Клінічне застосування та майбутнє генетичних досліджень при панкреатиті

Миклош Сахин-Тот (Лос-Анджелес, США)

У своїй лекції автор надає розуміння генетичних чинників розвитку панкреатиту. Зазначено, що давно відомо про поступову прогресію від ГП, гострого рецидивного панкреатиту (ГРП) до хронічного панкреатиту (ХП) та раку підшлункової залози (ПЗ), яка виникає лише в частини пацієнтів із факторами ризику. Серед них є як фактори зовнішнього середовища (систематичне вживання алкоголю, куріння), так і генетичні. Мутації окремих генів поділяються на наступні патогенетичні шляхи: трипсинозалежний (PRSS1, SPINK1, TRC, STRB1-STRB2), передчасної активації травних ферментів (PRSS1, CPA1, CEL, PNLIP, TRC), протоковий (CFTR, TRPV6, CLDN2), некласифіковані (PNLIP, CUZD1, CELA3B). Таким чином, у терапевтичному сенсі існує дві стратегії: пригнічення трипсиногену та стимуляція хемотрипсиногену як основного внутрішньоклітинного агента, що деактивує трипсин. Реалістично виглядає ідея пригнічення трипсиногену шляхом генної або медикаментозної терапії. На думку автора, треба використовувати інгібітори трипсиногену в режимі профілактики загострення ГРП і ХП, а не в режимі лікування при ГП у пацієнтів з доведеною генетичною проблемою в пригніченні трипсиногену.

Дискусія з оптимізації менеджменту відмежованого некрозу: коли і як дрениувати та санувати?

Ендоскопія, хірургія або обидва методи? Ендоскопія є кращою

Хосе Ларіньо (Сантьяго де Компостела, Іспанія)

По-перше, автор зазначив, що відмежовані некрози далеко не всі однакові, вони можуть мати рідинний компонент, солідний компонент, поєднання цих варіантів, а також різну локалізацію. Ендоскопічна терапія — це один з важливих методів лікування пацієнта з ГП поряд з антибіотикотерапією інфікованих некрозів, підтримувальною терапією, нутритивною підтримкою. Згідно з даними останніх рандомізованих клінічних досліджень (MISER TRIAL, 2019 та ін.), ендоскопічний покровокий (step-up) підхід має бути первинно застосований у пацієнтів з інфікованим некрозом. Ендоскопічний підхід у такому разі слід використовувати для скупчень, розташованих близько до шлунка, тобто комфортних для пункційно-дренувального втручання під ендоскопічним контролем. Згідно з результатами дослідження POINTER, 2021, якщо пацієнт добре одужує на консервативному лікуванні, треба якнайдовше (не менш 4 тижнів) утримуватися від інтервенції, для утворення капсули відмежованого некрозу і покращення результатів терапії загалом. Стосовно встановлення пластикового стента чи саморозширюваного металевих стента, то автор вважає останній варіант найкращим, хоча він є більш дорогим, і в наявних двох рандомізованих дослідженнях, присвячених цьому питанню, не показано статистично достовірної різниці між цими двома видами. Окремо покращення результатів і профілактики блоку стента можливо досягти шляхом встановлення пластикового стента в металевий. Трансгастральне дренивання з встановленням назогастростомного катетера та подовженим введенням кристалоїдів з локальним застосуванням антибіотиків також покращує результати. Наступним кроком, якщо стан пацієнта не поліпшується, має бути ендоскопічна трансгастральна

некректомія. Найкращий час для її виконання — у ході тієї ж процедури разом з встановленням саморозширюваного стента, що, за даними рандомізованих клінічних досліджень, зменшує кількість повторних втручань і час госпіталізації.

У рамках дискусії **Стефан Баузензе (Маастріхт, Нідерланди)** зазначив, що оперативне лікування рекомендоване тільки пацієнтам з інфікованим некрозом. Також показаннями до інтервенції при некротичному панкреатиті можуть бути обструкція кишечника та виражений хронічний больовий синдром. Неінфіковане рідинне скупчення зникає саме по собі через 6 місяців або може бути дуже добре дреноване ендоскопічно. Розрізнити інфікований некроз можна за наявністю газу в некротичній порожнині при комп'ютерній томографії з вірогідністю 94%. Покроковий підхід дозволяє уникнути зайвої хірургічної травми у хворих у критичному стані, при цьому до 30% рідинних скупчень зникають з часом без інтервенції. Якщо потрібна інтервенція, то поєднання перкутанного ретроперитонеального та ендоскопічного підходів покращує результати, не підвищуючи частоту летальності. Внутрішня панкреатична фістула при ендоскопічному підході виникала у 5% хворих порівняно з 32% із зовнішньою панкреатичною фістулою при хірургічному підході. Рекомендовано виконувати некректомію не раніше ніж через 4 тижні після початку ГП. При цьому, згідно з результатами досліджень PANTER та TENSION, 35% пацієнтів з інфікованими некрозами отримували тільки антибіотики, 33% були вилікувані антибіотиками та дронуванням, і тільки 22% потребували додаткової некректомії. Згідно з даними данської когорти з 900 пацієнтів, хірургічна операція була потрібна 16% пацієнтів при перфорації або фістулоутворенні шлунково-кишкового тракту. Також абдомінальний компартмент-синдром — це царина діяльності хірурга. Кровотеча на сучасному рівні лікується інтервенційним радіологом. Вибір превалюючого оперативного мініінвазивного або ендоскопічного підходу має відповідати рівню лікувального закладу на основі роботи команди гастроентерологів, інтенсivistів та хірургів.

Запалення підшлункової залози після операції: як ми можемо передбачити та попередити?

Джоанна Лаукарінен (Фінляндія)

У доповіді зазначено, що при операції на м'якій (нормальній) ПЗ частота значних ускладнень становить 6–24%, при цьому частота панкреатичної фістули — 10–40%, післяопераційної кровотечі — 3–8%, затримки випорожнення шлунка — 20–34%. Чи винен у цьому післяопераційний (післярезекційний) панкреатит? Так! Післяопераційна гіперамілаземія у перші три доби після резекції ПЗ — явище доволі звичайне, але тільки у 29% випадків воно корелює з гострим післяопераційним панкреатитом (ГПП) за даними комп'ютерної томографії. Патогенез ГПП не зовсім зрозумілий. Найбільшу роль у ньому відіграє операційна травма. Висока вірогідність ГПП також відмічається у пацієнтів з високим ацинарним індексом в краю резекції ПЗ. У таких хворих запалення розвивається вже наприкінці операції. Автор адвокує інноваційний панкреатоєюноанастомоз за

«фінською» методикою як більш придатний при «проблемній» ПЗ. За даними рандомізованого контрольованого дослідження, використання гідрокортизону під час операції і в ранній післяопераційний період може знизити частоту ГПП. Одним з потентних маркерів ГПП є визначення рівня трипсиногену-2 в сечі. Таким чином, ми маємо підстави вважати гостре запалення культу ПЗ посередником між неминучою операційною травмою і розвитком ускладнень.

Лікування при післяопераційному панкреатиті Ніколас Зіромскі (Індіанополіс, США)

У своїй доповіді автор зазначив, що патогенетичної терапії при ГПП не існує. На жаль, у більшості випадків, лікування починається через декілька днів після резекції ПЗ, яка є тригером цієї проблеми. Проблема ГПП є дуже поширеною, але її етіологія не досить зрозуміла. На сучасному рівні треба враховувати клітинні, молекулярні та генетичні фактори, зокрема схильність окремих пацієнтів з ожирінням до більш сильного запалення. У дослідженні з центру автора простежено 667 резекцій ПЗ, при цьому у 22% пацієнтів виявлено панкреатичну фістулу, а у 18% — ГПП. Післяопераційна гіперамілаземія, яка є предиктором ГПП, асоційована з більшою кількістю післяопераційних ускладнень. Велика роль відводиться також визначенню рівня трипсиногену в сечі. Терапевтичні підходи з використанням інгібіторів протеаз, аналогів соматостатину, антихолінергічних препаратів, антифібринолітиків не показали клінічної ефективності при ГПП. У пацієнтів з діагностованим ГПП мають використовуватися принципи «терапії без поспіху». Вона включає пізній початок ентерального харчування, цільової інфузійної терапії, використання інгібіторів протонної помпи, контроль рівня амілази в крові та в дренажах (дренажі залишають на більш тривалий час), раннє виконання комп'ютерної томографії (на 3-тю добу) для діагностики ГПП, використання стероїдів (гідрокортизону) для попередження і лікування ГПП. У майбутньому, вважає автор, було б доцільно краще розібратися в механізмах патогенезу ГПП, клінічно дослідити блокаду Ora 1 Ca^{+2} -рецепторів, визначити групи ризику і превентивно, ще до резекції, проводити профілактику гідрокортизоном.

Література:

1. 56th European Pancreatic Club (EPC) meeting. *Pancreatology*. 2024. Vol. 24, No S1.

УДК 616.37-002-002.4-079-08

doi: doi: 10.33149/vkr.2024.04.05

UA Сучасні тенденції діагностики та лікування гострого панкреатиту (за матеріалами 56-ї зустрічі Європейського клубу панкреатологів, Сантьяго де Компостела, Іспанія, 26–29 червня 2024 р.)

А. В. Клименко, В. М. Клименко

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, Україна

Ключові слова: гострий панкреатит, панкреонекроз, відмежований некроз, післяопераційний панкреатит, ендоскопічна терапія, оперативне лікування

У статті подано огляд окремих доповідей, присвячених гострому панкреатиту, що були представлені під час зустрічі Європейського клубу панкреатологів 2024 р. Велика увага приділена генетичним чинникам та їх ролі у прогресуванні гострого панкреатиту до хронічного. Особливу роль відіграють мутації генів регуляції трипсиногену і хемотрипсиногену. Має сенс використовувати інгібітори трипсиногену в режимі профілактики загострення рецидивного і хронічного панкреатиту, а не в режимі лікування при гострому панкреатиті у пацієнтів з доведеною генетичною проблемою в пригніченні трипсиногену. При відмежованому панкреатичному некрозі ендоскопічний покроковий (step-up) підхід має бути первинно застосований у хворих з інфікованим некрозом. Трансгастральне дренивання з встановленням назогастрокістозного катетера та подовженим введенням кристалоїдів з локальним застосуванням антибіотиків покращує результати. Найкращий час для виконання некретомії — у ході процедури встановлення саморозширюваного стента, що доказово зменшує кількість повторних втручань і терміни госпіталізації. Оперативне лікування показане тільки пацієнтам з інфікованим некрозом. Розрізнити інфікований некроз можна за наявністю газу в некротичній порожнині при комп'ютерній томографії з вірогідністю 94%. Покроковий підхід дозволяє уникнути зайвої хірургічної травми у хворих у критичному стані, при цьому до 30% рідинних скупчень зникають з часом без інтервенції. При операції на м'якій підшлунковій залозі частота великих ускладнень становить 6–24%, панкреатичної фістули — 10–40%, післяопераційної кровотечі — 3–8%, затримки випорожнення шлунка — 20–34%. За даними рандомізованого контрольованого дослідження, використання гідрокортизону під час операції і в ранній післяопераційний період може знизити частоту основної причини великих ускладнень — гострого післяопераційного панкреатиту, одним з дієвих маркерів якого є визначення трипсиногену-2 у сечі. Проблема гострого післяопераційного панкреатиту є дуже поширеною. Патогенетичного лікування при гострому післяопераційному панкреатиті не існує. На жаль, у більшості випадків терапія починається через декілька днів після резекції підшлункової залози, яка і є тригером цієї проблеми. У таких пацієнтів мають використовуватися принципи «терапії без поспіху». Вона включає пізній початок ентерального харчування, цільової інфузійної терапії, використання інгібіторів протонної помпи, контроль рівня амілази в крові та у дренажах (дренажі залишають на більш довгий час), раннє виконання комп'ютерної томографії (на 3-тю добу після операції), використання стероїдів (гідрокортизону) для запобігання і лікування при гострому післяопераційному панкреатиті. Ця стаття може бути цікава хірургам з особливим фокусом на лікуванні пацієнтів з гострим панкреатитом, а також широкому колу лікарів.

EN Modern trends in diagnosis and treatment of acute pancreatitis (based on the 56th meeting of the European Pancreatic Club, Santiago de Compostela, Spain, June 26–29, 2024)

A. V. Klimenko, V. M. Klimenko

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Key words: acute pancreatitis, pancreatic necrosis, localized necrosis, postoperative pancreatitis, endoscopic therapy, surgery

The article provides an overview of selected reports on acute pancreatitis presented at EPC 2024. Genetic factors receive significant attention in the progression of acute pancreatitis to chronic pancreatitis. Mutations in the genes regulating trypsinogen and chymotrypsinogen play a special role. It makes sense to use trypsinogen inhibitors in the prevention of exacerbation of recurrent and chronic pancreatitis rather than in the treatment of acute pancreatitis in patients with a proven genetic problem in trypsinogen suppression. Patients with infected necrosis should primarily use an endoscopic step-up approach when treating localized pancreatic necrosis. Transgastric drainage, nasogastric catheter installation, extended crystalloid administration, and local antibiotic administration improve the results. Necrosectomy is most effective when performed concurrently with the placement of a self-expanding stent, as this procedure has demonstrated a reduction in re-interventions and hospital stays. Only patients with infected necrosis should undergo surgery. Gas in the necrotic cavity on CT provides a 94% probability of identifying infected necrosis. A step-up approach allows avoiding unnecessary surgical trauma in critically ill patients, while up to 30% of fluid collections resolve over time without intervention. The incidence of major complications in soft pancreas surgery is 6–24%, pancreatic fistula — 10–40%, postoperative bleeding — 3–8%, and stool retention — 20–34%. A randomized controlled trial found that using hydrocortisone during surgery and in the early days afterward could lower the risk of acute postoperative pancreatitis, which is the main cause of major complications. The determination of trypsinogen-2 in urine is one of the most effective markers. Acute postoperative pancreatitis is a common problem. There is no pathogenetic treatment for acute postoperative pancreatitis. Unfortunately, in most cases, treatment begins a few days after resection of the pancreas, which is the trigger for this problem. We should apply the principles of “therapy without haste” to these patients. For the prevention and treatment of acute postoperative pancreatitis, we should implement strategies such as late initiation of enteral nutrition, targeted infusion therapy, use of proton pump inhibitors, monitoring of amylase in the blood and drains (leaving the drains for a longer period), early CT scanning (on the 3rd day after surgery), and use of steroids (hydrocortisone). This article may be of interest to surgeons with a special focus on the treatment of acute pancreatitis, as well as to a wide range of physicians.

Захворювання підшлункової залози та тромботичні, тромбоемболічні ускладнення

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, спадковий панкреатит, тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, тромбоз ілеофemorального сегмента, тромбоемболія легеневої артерії

Протягом останніх років у багатьох країнах світу спостерігається підвищення захворюваності на рак підшлункової залози (ПЗ). Стандартизований за віком показник (age standardized rate — ASR), світовий стандарт, визначає, що найвищі рівні захворюваності у 2018 р. було зафіксовано в Ізраїлі й Угорщині. В Україні захворюваність становила 7,3 на 100 тис. населення [3]. Частіше хворіють чоловіки [17]. Вік пацієнтів у середньому становить 60–65 років [1].

Професіоналізм медичного персоналу, онкологічна настороженість, можуть позитивно вплинути на виживаність таких хворих, покращення якості життя. При цьому важливо враховувати фактори ризику розвитку раку ПЗ. Їх наявність може сприяти вирішенню питання про можливість виникнення цього захворювання. Використовуючи анамнестичні дані, можна виявити фактори ризику (паління тютюну, зловживання алкоголем, спадковість тощо). Літературні джерела вказують на те, що у 30% випадків з палінням пов'язана карцинома ПЗ (ризик розвитку захворювання підвищується в два рази). Зловживання алкоголем також є суттєвим фактором ризику у 20% випадків. У хворих на цукровий діабет (ЦД) вірогідність виникнення раку ПЗ підвищується в два рази. Вважається, що хронічний панкреатит (ХП) за патогенетичними механізмами, прогресуванням системного хронічного запалення низьких градацій та спадковістю спричиняє формування активації плазматичних клітин ПЗ, що в результаті призводить до пухлинних процесів у залозі [11, 19]. Вести таких пацієнтів із ХП потрібно надзвичайно уважно, тим більше, що у разі загострення (гострої атаки на тлі хронічного перебігу) часто виникають тромботичні та тромбоемболічні ускладнення.

Тромботичні ускладнення у хронічній формі при захворюваннях ПЗ відмічаються нерідко, але симптоми їх перебігу часто пропускають як самі пацієнти, так і медичні працівники. Такі ускладнення супроводжують перебіг не тільки раку ПЗ, а й гострого панкреатиту (ГП), ХП, спадкового панкреатиту, неалкогольного стеатопанкреатиту (метаболічно асоційованого при ожирінні, ЦД, ішемічній хворобі серця, при розвитку абдомінальної ішемічної

хвороби) [13], при васкулітах різної етіології та є результатом оперативних втручань на ПЗ (особливо при хірургічному лікуванні раку ПЗ). Тому знання механізмів їх формування необхідні для діагностики та оптимального лікування, профілактики і реабілітації (особливо у післяопераційний період).

Якщо в якості причин виникнення тромботичних проявів розглядати панкреатити, то при ГП часто *тромботичні ускладнення* асоціюються з симптоматикою шоку і за механізмом є результатом певних стадій синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдрому), який у літературі має назву тромбогеморагічного синдрому при ГП. Характерним для нього є утворення фібринових, еритроцитарних, гіалінових дисемінованих тромбів у судинах мікроциркуляторного русла в поєднанні з відсутністю згортання крові. Від його стадійності залежить клінічна картина та тактика лікування. Механізмом виникнення вважають гіперферментемію (потрапляння панкреатичних ферментів у кров). Розрізняють три типи перебігу ДВЗ-синдрому: гострий, підгострий та хронічний. У клінічній картині виділяють стадії: гіперкоагуляції, гіпокоагуляції без генералізованої активації фібринолізу, гіпокоагуляції з генералізованою активацією фібринолізу і повне незгортання крові.

Стадія гіперкоагуляції асоціюється з клінікою ГП. Тромбогеморагічний синдром проявляється у вигляді генералізованого тромбозу, гіповолемії, порушення метаболізму. Залежно від тяжкості перебігу ГП можуть спостерігатися клінічні ознаки гострого респіраторного дистрес-синдрому, починаючи від легких стадій і закінчуючи найтяжчими. Навіть застосування сучасних методів респіраторної підтримки не забезпечує адекватного газообміну в легенях. Наслідками гіперкоагуляції можуть бути: посилення анемії; розвиток дихальної недостатності за рахунок прогресування гострого респіраторного дистрес-синдрому; порушення гемодинаміки з розвитком симптомів централізації кровообігу; розвиток енцефалопатії. Активовані фактори тромбіну в крові призводять до скорочення часу згортання (проба Лі — Уайта), активованого часу згортання крові,

активованого часткового тромбінового часу, тромбінового часу, активованого часу рекальцифікації. До особливостей перебігу можна віднести той факт, що виникнення кровотечі у цій стадії не пов'язане з порушеннями згортання крові.

Для стадії гіпокоагуляції без генералізованої активації фібринолізу характерні ознаки поліорганної дисфункції та блокади системи мікроциркуляції паренхіматозних органів, геморагічні прояви (петехіально-пурпурний тип кровоточивості). Клінічна картина характеризується різноманітністю. Петехіальний тип кровоточивості, відстрочена за часом кровоточивість з місць ін'єкцій, післяопераційної рани вважаються початковими розладами в системі гемокоагуляції. У цій стадії кров згортається швидко, але згусток дуже крихкий за рахунок великої кількості у ньому продуктів деградації фібрину (ПДФ), які мають антикоагулянтні властивості і швидко лізуються.

Стадія гіпокоагуляції з генералізованою активацією фібринолізу характеризується гострою дихальною, серцево-судинною, печінковою, нирковою недостатністю, парезом кишечника, метаболічними порушеннями (гіпокаліємія, гіпопротейнемія), геморагічним синдромом (петехії, гематоми, кровоточивість зі слизових оболонок, масивні гастродуоденальні, легеневі, внутрішньопечінкові кровотечі, крововиливи в життєво важливі органи). Розвивається тромбоцитопенія з тромбоцитопатією. Механізмом гіпокоагуляції при цьому вважається блокування переходу фібриногену в фібрин (через велику кількість ПДФ).

Стадія повного незгортання крові вважається, як правило, незворотною. У зв'язку із синдромом поліорганної недостатності стан хворих є вкрай тяжким або термінальним із симптоматикою олиго- або анурії на тлі масивної кровотечі та коматозного стану. Характерна кровоточивість змішаного типу (профузна кровотеча з тканин, шлунково-кишкового тракту, трахеобронхіального дерева, макрорематурія). Відновлення функцій органів і систем відбувається за 3–6 місяців (за позитивного перебігу ДВЗ-синдрому).

Стосовно особливостей перебігу ДВЗ-синдрому за наявності ХП, то він набуває хронічної форми. Характерними є тривала гіперкоагуляція, рецидивні тромбози вен (частіше нижніх кінцівок), але у будь-який час може статися перехід у тяжкий гострий ДВЗ-синдром з гіпокоагуляцією та геморагічним синдромом. Слід зауважити, що хронічний перебіг ДВЗ-синдрому продовжується місяцями, роками, при загостренні ХП, наростанні його тяжкості вираженість симптомів посилюється. Розвиваються не дуже значні та нетривалі носові, десневі, шлунково-кишкові, маткові кровотечі, шкіряні, геморагічні висипки. Така симптоматика властива для геморагічного синдрому. Зниження рівня фібриногену часто корелює з кровоточивістю.

Перебіг ХП значно погіршують загострення ДВЗ-синдрому, призводячи до розвитку фіброзних, склеротичних процесів, прогресування зовнішньосекреторної та ендокринної недостатності ПЗ.

Можуть розвиватися прояви хронічного запалення в інших внутрішніх органах (наприклад пієлонефрити, нефрити, гепатити тощо). У пацієнтів із ХП часто виникають рецидивні пневмонії (через рецидивування тромбозів малих гілок легеневих артерій). Загострення хронічного ДВЗ-синдрому спричиняє виникнення інфарктів міокарду, ПЗ, нирок, мозку [12].

Особливість латентного перебігу ДВЗ-синдрому полягає лише у змінах лабораторних показників. До таких відносять тромбоцитопенію, подовження протромбінового часу, тромбінового часу, зниження фібриногену (як прояв фази споживання факторів згортання), підвищення ПДФ (що засвідчує й активацію трипсину, а відтак і загострення ХП). При хронічному ДВЗ-синдромі час кровотечі за Дюком часто є коротким, вміст у крові тромбоцитів нормальний або підвищений. Крім того, виявляється спонтанна гіперагрегація (пооява дрібних пластівців у плазмі). На увагу заслуговує підвищення гематокриту, гемоглобіну (160 г/л і більше), еритроцитів (більше $5 \times 10^{12}/л$), зниження показників швидкості осідання еритроцитів (менше 5 мм/г) [14].

Останнім часом увага панкреатологів зосереджена на вивченні патогенетичних ланок *спадкового панкреатиту*, тому що спадковість має значення у розвитку раку ПЗ (у 5–10% випадків) [6]. Обумовлюють його виникнення такі хвороби, як аденоматозний поліпоз, неполіпозний колоректальний рак, що відносять до спадкових станів. Пацієнти зі спадковим панкреатитом схильні до високого ризику розвитку аденокарцином, які можуть ускладнюватися тромбоемболічними процесами. Встановлено, що у пацієнтів із спадковим панкреатитом, які палять, рак ПЗ розвивається в середньому на 20 років раніше, ніж у некурців. Характерно, що у віці від 50 до 75 років імовірність виникнення хвороби підвищується з 10 до 54% [24]. У патогенезі значення надається мутації генів *PRSS1*, *SPINK1* та *CFTR*, які є найпоширенішими дефектами, що викликають спадковий панкреатит, а в ряді випадків пухлинні захворювання ПЗ. Ген *PRSS1* кодує фермент трипсин 1 (катіонний трипсиноген), його мутації призводять до дефекту утворення трипсину 1. Мутації *SPINK1*, *CTRC* (ген хімотрипсину С) та *CFTR*, кодуєчи молекули інгібіторів, захищають ПЗ від активного трипсину, попереджаючи запальні та некротичні зміни паренхіми залози. *SPINK1* необхідний організму тільки в тому разі, коли виникає повторювана активація трипсину. Він діє як модифікатор захворювання, знижуючи ризик розвитку панкреатиту внаслідок генетичних або екологічних факторів. Він експресується в ацинарних клітинах ПЗ під час запального процесу, за якого завдяки його дії пригнічується секреція трипсину. Ген МВ-регулятора трансмембранної проникності (*CFTR*) є найбільш поширеним геном, який, поєднуючись зі *SPINK1*, призводить до спадкового панкреатиту. Він кодує білки, що утворюють канали для транспортування натрію та бікарбонатів. Значення каналів полягає в регуляції необхідного рівня секреції/активації ферментів ПЗ, які допомагають доставляти метаболічні речовини до клітин проток ПЗ. *Ризик розвитку*

панкреатиту виявляють лише за наявності мутацій у генах *CFTR* чи *SPINK1*. Найбільш поширеною мутацією, що спричиняє розвиток ХП у дорослих, є *G60G*. Ще три мутації генів можуть призводити до спадкового панкреатиту. Це мутації гена *STRC*, генів клаудину 2 (*CLDN2*) та карбоксипептидази A1 (*CPA1*). Мутації генів *CLDN2* та *CPA1* пов'язані з розвитком рецидивного ГП та ХП. Мутації гена *CLDN2* можуть викликати хронічний алкогольний панкреатит у пацієнтів, які зловживають алкоголем, отже, ризик для чоловіків переважає. Карбоксипептидаза A1 є другим найбільш поширеним ферментом серед усіх, що продукуються ПЗ, після трипсिनогену. Мутації гена *CPA1* призводять до виникнення хронічного неалкогольного панкреатиту. Встановлено, що розвиток панкреатиту внаслідок мутації гена *CPA1* залежить від активності трипсину [11, 16].

Спадковий панкреатит у подальшому спричиняє розвиток ангіогенезу, фіброзу, проліферації зірчастих клітин ПЗ. Ці клітини прискорюють проліферацію, прогресію, процеси міграції та інвазії епітеліальних ракових клітин, метастазування клітин пухлин та погіршують відповідь на променевию і хіміотерапію. Фундаментальне значення має жорсткість позаклітинного матриксу, що обумовлює подальшу активацію панкреатичних зірчастих клітин (ПЗК). У процесі туморогенезу ПЗК трансформуються в активні міофібробластоподібні фенотипи. Саме вони створюють відповідне мікрооточення, що спричиняє інвазію і прогресування раку ПЗ. ПЗК виділяють металопротеїнази (matrix metalloproteinases – MMP), при активації MMP ці клітини демонструють диференційовану експресію декількох генів (включаючи висхідну регуляцію MMP-3 і 2,25-кратну низхідну регуляцію компонента базальної мембрани). Такий механізм може обумовлювати реструктуризацію ПЗК, його білків і безліч інших факторів, які впливають на канцерогенез. Волокнисті білки (колаген, ламінін, фібронектин) і неколагенові білки (глікопротеїни, протеоглікани, глікозаміноглікани) оточують острівцеві ракових клітин і становлять 50–80% об'єму пухлини [14].

Часто в клінічній практиці пухлинам ПЗ передують *паранеопластичні симптоми*, які об'єднуються в синдром. *Паранеопластичні синдроми* (ПНС) – це порушення, спричинені пухлинним процесом і такі, що з'явилися на відстані від пухлини та її метастазів [8]. Цим терміном прийнято позначати клініко-лабораторні прояви, зумовлені не локальним зростанням первинної або метастатичної пухлини, а неспецифічними реакціями з боку різних органів та систем або ектопічною продукцією біологічно активних речовин саме пухлиною. Описано понад 60 ПНС. Частота їх виникнення при різних пухлинах значно варіює, що дозволяє говорити про нозологічну специфічність ПНС [5]. Частіше в *патогенезі* ПНС мають значення реакції імунної системи у відповідь на наявність пухлинного імунологічно чужорідного антигена. Іншим механізмом ПНС є ектопічна продукція пухлинними клітинами біологічно активних речовин (до прикладу, гормони,

інтерлейкіни), які формують ті чи інші прояви (синдром Кушинга, лихоманку, еритроцитоз, у ряді випадків – кахексію, де значення надається інтерлейкінам). Прояви з боку шкіри, суглобів часто трактуються як самостійні захворювання шкіри, суглобів, нирок тощо. Це, з одного боку, може призводити до невиправданої терапії, а з іншого – до затримки онкологічного пошуку та запізненого розпізнавання пухлини [8].

Серед багатьох проявів ПНС ми в цій статті акцентуємо увагу на тих, які впливають на формування тромботичних і тромбоемболічних процесів. Сюди можна віднести ДВЗ-синдром, тромбоцитоз, поліміозит (він свідчить про рак не тільки ПЗ, але й жовчного міхура, прямої кишки), біль у кістках, поліартралгію з еозинофілією і значним підвищенням рівня ліпази (залозистий рак ПЗ). Ектопічна продукція гормонів, наприклад, адренкортикотропного гормону, асоціюється з раком ПЗ.

ПНС при раку ПЗ часто характеризується мігруючим тромбофлебітом як симптомом, що виникає у числі перших і затримує діагностику раку [18].

Тромбоцитоз вважається найтипівішим гематологічним ПНС при раку ПЗ (а також шлунка, кишечнику). Він є фактором ризику розвитку тромботичних ускладнень у пацієнтів через порушення гемостазу зі схильністю до гіперкоагуляції та розвитку тромботичних ускладнень [8]. Приблизно у третини хворих на *рак тіла та хвоста ПЗ при автотпсії* виявляють *флеботромбози*. Паранеопластичні флеботромбози вирізняються мігруючим характером, рецидивним перебігом, стійкістю до антикоагулянтної терапії, нерідко супроводжуються розвитком легневих емболій [1, 9]. Подібна клінічна ситуація потребує проведення заходів, які б сприяли пошуку раку ПЗ.

Тромбози у хворих є багатофакторним процесом і можуть бути пов'язані з наявністю самої пухлини, з лікуванням (хірургічне втручання, хіміотерапія тощо), з особливостями пацієнта (вік, коморбідність захворювань, лікування тощо) [21]. Найбільший інтерес у цієї категорії пацієнтів становлять механізми безпосереднього впливу злоякісної пухлини на розвиток тромбозів. Особливо це стосується випадків, коли пухлина клінічно не проявляється, хворі не отримують лікування і при цьому виключені інші причини та фактори ризику тромбозів.

Тромбоцитоз вважається основним у тромботичних процесах, які відбуваються при раку ПЗ [25]. Певна роль належить також продукції фібринопептиду А (маркер пухлини), кількість якого може бути пропорційна розміру пухлини. Активація системи гемостазу реалізується за зовнішнім механізмом згортання, тобто шляхом впливу тканинного тромбопластину на фактори VII і X. Багато пухлинних клітин продукують велику кількість тромбопластину, а також особливого «ракового прокоагулянту», які здатні активувати фактори VII і X. У багатьох онкологічних хворих відзначається значне підвищення вмісту в плазмі крові тканинного тромбопластину та активованого фактора VII [5]. У разі своєчасного радикального видалення пухлини

можливе стійке виліковування від рецидивних тромбозів [23]. Необхідним є ретельне дослідження у разі появи чи почастишанні тромбозів, особливо за наявності інших проявів, які можуть мати паранеопластичний характер (лихоманка, артралгії, екзематозні симптоми).

В основі *паранеопластичної тромбофілії* лежить активація коагуляційної та судинно-тромбоцитарної ланок згортання крові, порушення структурної цілісності та функціональної стабільності судинного ендотелію пухлинними клітинами та цитокинами (у тому числі значення має фактор некрозу пухлин), активація тромбоцитів пухлинними клітинами, що призводить до їх підвищеної адгезії та агрегації. До механізмів виникнення відносять і синтез прокоагулянтів та інгібіторів фібринолізу пухлинними клітинами, прокоагулянтну активність пухлиноасоційованих макрофагів та моноцитів периферичної крові [20].

При *тромбозах глибоких вен* (ТГВ) часто не відмічають виражених клінічних симптомів (у тому числі у разі раку ПЗ). У 90% випадків вони розвиваються у м'язах гомілок та залишаються не діагностованими. Нелікований тромбоз гомілок у 25% хворих прогресує, вражаючи проксимальні вени ніг. Серед симптомних тромбозів 80% становлять проксимальні ТГВ. Часто в клінічній практиці *тромбоз вен ілеофemorального сегмента* проявляється болем внизу живота, перитонеальними симптомами, незначним підвищенням температури тіла та лейкоцитозом. Така закономірність пов'язана з підвищенням венозного тиску у венах таза, зниженням тону венних стінок (унаслідок зміни гормонального фону), розвитком стазу, часто компресією пухлинними масами. Тромбоз в ілеофemorальному сегменті асоціюється з вищим ризиком розвитку тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), ніж ТГВ. Характерним є той факт, що ТГВ (як дистальних, так і проксимальних) є причиною ТЕЛА.

У разі раку ПЗ підвищується ризик розвитку тромбозів *атипової локалізації*: тромбоз вен головного мозку, тромбоз яєчникових вен, тромбоз печінкових вен (синдром Бадда — Кіарі), підключичних та яремних вен [4]. Клінічна картина часто при цьому є предметом діагностичних помилок. Найчастіше диференційну діагностику доводиться проводити з гострим апендицитом, нирковою колькою. Дуже важливою в такому разі є настороженість лікаря щодо можливості розвитку тромбозу.

Паранеопластичний тромбоендокардит, або абактеріальний бородавчастий ендокардит, розвивається на стулках мітрального або аортального клапанів та нерідко ускладнюється ТЕЛА, емболією коронарних або мозкових артерій, що спостерігається не тільки за наявності раку ПЗ, але й раку шлунка, прямої кишки та легені. Доволі часто клініцисти у своїй діяльності стикаються з ТЕЛА.

ТЕЛА — це оклюзія головного стовбура легеневої артерії або її гілок різного калібру тромбом, який первинно утворився у венах великого кола кровообігу і був перенесений в судинне русло легенів током крові, що призводить до гіпертензії

малого кола кровообігу і легеневого серця, часто декомпенсованого (швидкість розвитку декомпенсації залежить від клінічного перебігу ТЕЛА). При цьому підвищується легенево-судинний опір на тлі збільшення хвилинного об'єму правого шлуночка, він за короткий час збільшується в об'ємі, що спричиняє перевантаження і розвиток правошлуночкової недостатності.

Частіше за все до ТЕЛА призводять тромбози в нижніх кінцівках, малому тазі. При проведенні веннографії ТГВ у 75% пацієнтів із ТЕЛА спостерігається тромбоз проксимальних вен нижніх кінцівок. Рідше проксимальні тромбози виявляють у хворих із ТЕЛА дрібних гілок. У 25% випадків симптомна ТЕЛА діагностується клінічно, у 30% пацієнтів — при ультразвуковому дослідженні (УЗД). Про високу ймовірність наявності ТЕЛА у 40% пацієнтів свідчать дані сцинтиграфії легень [18]. Особливістю можна вважати тромботичні прояви геморагічного синдрому водночас зі значним збільшенням кількості тромбоцитів. Але у зв'язку з їх функціональною неповноцінністю процес згортання порушується [8]. Цим пояснюються повторні масивні ТЕЛА з кровотечами (залежно від стадійності ДВЗ-синдрому [2]. Розвиток ТЕЛА спричиняють не тільки тромбози в нижніх кінцівках, малому тазі, причиною яких можуть бути злоякісні пухлини, але і захворювання серцево-судинної системи (мітральний стеноз, фібриляція передсердь, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, тяжкі форми неревматичних міокардитів, інфекційний ендокардит, сифілітичний мезаортит). До етіологічних факторів відносять генералізований септичний процес, ЦД, системні захворювання сполучної тканини і системні васкуліти, переломи кісток, вроджену тромбоемболічну хворобу. Джерелом ембола частіше є процес у глибоких венах нижніх кінцівок, у правих порожнинах серця, рідше — у судинах легенів.

Розрізняють *клініко-анатомічні форми* тромбоемболічної обтурації: надмасивна (стовбурова) у межах 75–100%; масивна — 45–75%; немасивна (дольова) — у 15–45%; дрібна — менше 15%, найдрібніша (мікросудинна). За *клінічними формами* ТЕЛА поділяється на *блискавичну*, *гостру* з настанням смерті протягом кількох хвилин; *підгостру* з настанням смерті через декілька годин або днів; *хронічну* (характеризується прогресуванням правошлуночкової недостатності впродовж декількох років або місяців); *рецидивну*; *латентну*.

Якщо хворий одразу не помирає, то упродовж 24 год після обтурації судини формується інфаркт легень. Повний розвиток інфаркту легені триває 5–7 діб, у подальшому відбувається організація крайових ділянок. Інфаркт легені може закінчитися дрібними ателектазами (у 30% випадків), пневмонією (у 90% випадків), плевритом (у 35%), абсцедуванням, емпіємою (у 50% випадків). Частим ускладненням інфаркту легені є ексудативний плеврит, який розвивається впродовж 1–2 тижнів. Плеврит може бути серозно-фібринозним чи геморагічним.

У діагностиці гострого і підгострого перебігу ТЕЛА значення надають показникам тропоніну та

D-димеру, даним ехокардіограми (ознаки перевантаження, дилатації правого шлуночка, парадоксальному руху міжшлуночкової перегородки, тромбам у правих відділах серця, зниженню скоротливої функції правого шлуночка), даним доплера нижніх кінцівок. Рентгенологічна картина обтурації великих гілок легеневої артерії без розвитку інфаркту легені складається з ряду ознак. До них відносять вибухання легеневого конусу і розширення тіні серця вправо, різке розширення кореня легені (рідше двобічне), його обрубаність, деформація, фрагментація. Може виявлятися ампутація на рівні гирла дольової артерії, локальне просвітлення легеневого поля на обмеженій ділянці, поява дископодібних ателектазів у легені, високе стояння діафрагми на боці ураження.

У клінічній практиці використовують шкали, які допомагають з визначенням тактики лікування (Женевська шкала клінічної ймовірності ТЕЛА та шкала летальності PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) (стратифікація ризику)). *Женевська шкала клінічної ймовірності ТЕЛА* має такі пункти: ТЕЛА або ТГВ у минулому; частота серцевих скорочень — 75–94 удари або більше 95 ударів за 1 хвилину; хірургічні втручання або переломи кісток за останній місяць; кровохаркання; злаякісна пухлина, яка активно розпадається; біль у нижніх кінцівках; біль при пальпації однієї нижньої кінцівки, її набряк; вік більше 65 років. Усе перераховується у балах і робиться висновок про низьку ймовірність ТЕЛА (0–3 бали), проміжну (4–10 балів), високу (більше 11 балів). За шкалою ризику летальності PESI (стратифікація ризику) розрізняють відповідні класи (згідно з отриманими балами). До першого класу належать пацієнти, у яких кількість балів менша за 65 (це вважається дуже низьким ризиком). Другий клас характеризується наявністю від 65 до 85 балів, це низький ризик летальності; на помірний (третій) клас вказують значення від 86 до 105 балів. Четвертий клас — високий ризик — виставляється при коливанні балів від 106 до 125, і п'ятий клас діагностують, якщо показник є вищим за 126 балів (ризик летальності вважається дуже високим). Значення цієї шкали полягає в тактиці проведення лікувальних заходів. У разі низького ризику летальності лікування проводять амбулаторно, використовуючи антикоагулянтну терапію [15]. Якщо діагностується помірно низький ризик при проміжному варіанті, то пацієнта госпіталізують, визначають доцільність призначення тромболітизу, а у разі високого ризику проводять тромболітичну терапію і вирішують питання про доцільність хірургічного втручання.

Зважаючи на те, що *перебіг ТЕЛА* при раку ПЗ може бути блискавичним, гострим, підгострим, рецидивним, а також набувати хронічної, латентної форми, діагностика раку є ускладненою. Щоб запідозрити при цьому рак ПЗ, необхідно обов'язково

з'ясувати фактори ризику, прискіпливо поставитися до таких симптомів, як біль (з ірадіацією у спину або верхню частину лівого квадранта живота), жовтяниця, втрата маси тіла (це може спричиняти зовнішньосекреторна недостатність ПЗ, мальдигестія зі стеатореєю). У половині випадків раку ПЗ нудота, блювання та відсутність апетиту часто зумовлені стискуванням шлунка і дванадцятипалої кишки. *Особливість розвитку раку при ХП* полягає в тому, що клінічна картина не має чітких проявів пухлинного процесу [10]. Чіткість симптоматики проявляється на пізніх стадіях, коли з'являються абдомінальний біль, інтенсивність якого наростає, жовтяниця, значне зменшення маси тіла, що прогресує, лихоманка, зниження або відсутність апетиту. Деякі пацієнти відмічають появу болю за декілька тижнів до жовтяниці. З метою точної верифікації раку ПЗ необхідно визначити такий онкомаркер, як СА-19-9, з інструментальних методів рекомендується спіральна комп'ютерна томографія з подвійним контрастуванням, пункційна біопсія під контролем комп'ютерної томографії або УЗД, використовують трансабдомінальну ультрасонографію, ендоскопічну ретроградну панкреатохолангіографію, ендоскопічне УЗД з аспіраційною біопсією і позитронно-емісійну томографію (з метою виключення можливого рецидиву хвороби).

Стосовно тактики та стратегії лікування, хірургічне втручання є основним методом терапії у разі раку ПЗ, тому що цей метод достовірно підвищує виживаність. Проводять панкреатодуоденальну резекцію, тотальну панкреатектомію з автотрансплантацією острівців ПЗ (показанням є інтенсивність больового синдрому, зниження ризику розвитку аденокарциноми ПЗ). При обструкції дванадцятипалої кишки рекомендується ендоскопічне стентування. За необхідності (наприклад після панкреатодуоденальної резекції ПЗ) призначають хіміотерапію. Хіміотерапія та таргетна терапія є достатньо розповсюдженими методами лікування у сучасній онкологічній практиці [22]. Вважається, що вони сприяють істотному зменшенню больових відчуттів, але часто ускладнюються тромботичними і тромбоемболічними процесами. Застосування ендолімфатичної, внутрішньоартеріальної хіміотерапії дозволяє отримати позитивні результати щодо зменшення кількості ускладнень (у тому числі тромботичних і тромбоемболічних — частіше це ТЕЛА) [7]. За наявності серозитів ефективним методом лікування є використання внутрішньоплевральної, внутрішньочеревної хіміотерапії разом з ендолімфатичним способом хіміотерапії [10]. Важливим фактором, який забезпечує зниження токсичності променевої та хіміотерапії є ентеросорбція. Інші лікувальні підходи полягають у зменшенні вираженості окремих симптомів, тобто є симптоматичною терапією [1].

Література:

- Бабінець Л. С., Галабіцька І. М., Хомин Г. О. Складне питання клінічної панкреатології — діагностика раку підшлункової залози: актуальність проблеми, реалії та перспективи. *Здоров'я України. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія*. 2020. № 4. С. 18–19.
- Балуцький В. В., Литвиненко В. Д., Чепурний Ю. О., Байдуганов Е. О. Синдром Труссо у хворого на рак підшлункової залози: опис випадку. *Лікуючий лікар*. 2021. № 2. С. 16–19.
- Білинський Б. Т. Медичні помилки в онкології. Львів: Афіша, 2013. 324 с.
- Воробйов А. В., Макацарія А. Д., Бреннер Б. Синдром Труссо: забуте минуле чи актуальне сьогодні? *Акушерство та гінекологія*. 2018. № 2. С. 27–34.
- Губергріц Н. Б., Беляєва Н. В. Синдром Труссо — зловісна «маска» раку підшлункової залози. *Вісник клубу панкреатологів*. 2022. Т. 56, № 2–3. С. 28–35.
- Губергріц Н. Б., Беляєва Н. В., Рахметова В. С. Новини європейської панкреатології (за матеріалами 54-ї зустрічі Європейського Клубу панкреатологів, Київ, 22–25 червня 2022 р.). *Вісник клубу панкреатологів*. 2022. Т. 57, № 4. С. 4–16.
- Губергріц Н. Б., Бондар В. Г., Васильєв В. В., Кайряк В. О. Деякі аспекти реабілітації хворих на рак підшлункової залози та інших онкологічних хворих. *Вісник клубу панкреатологів*. 2022. Т. 56, № 2–3. С. 16–20.
- Дворецький Л. І. Паранеопластичні синдроми. *Довідник поліклінічного лікаря*. 2003. № 3. С. 3–7.
- Макацарія А. Д., Воробйов А. В., Біцадзе В. О. Злоякісні новоутворення, тромбофілія, тромбози. М.: Тріада-Х, 2008. 650 с.
- Хілько Д. А. Неоад'ювантна ендолімфатична поліхіміотерапія у комплексному лікуванні місцево-розповсюдженого раку молочної залози. *Новоутворення*. 2007. № 1. С. 110–113.
- Христин Т. М., Гонцарюк Д. О. Етіологічні фактори, що формують хронічний панкреатит. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 3. С. 20–27.
- Христин Т. М., Гонцарюк Д. О. Які етіологічні, патогенетичні механізми та клінічні прояви слід врахувати у діагностиці хронічного панкреатиту. *Здоров'я України. Гастроентерологія, гематологія, колопроктологія*. 2021. № 1. С. 29–32.
- Христин Т. М., Кендзерська Т. Б. Абдомінальна ішемічна хвороба. *Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря*. 2008. Спецвип. С. 44–51.
- 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 Чернівці, 2022. 584 с.
- Akl E. A., Vasireddi S. R., Gunukula S., Barba M., Sperati F., Terrenato I., Muti P., Schünemann H. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011. Vol. 6. P. CD006649.
- Bensen G. P., Gardner T. B. Клінічне спостереження спадкового панкреатиту. *Вісник клубу панкреатологів*. 2023. Т. 59, № 2. С. 44–48.
- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer Journal for Clinicians*. 2018. Vol. 68, No 6. P. 394–424.
- Chaturvedi S., Sidana S., Elson R., Khorana A. A., McCrae K. R. Symptomatic and incidental venous thromboembolic disease are both associated with mortality in patients with prostate cancer. *PLoS One*. 2014. Vol. 9, No 8. P. e94048.
- Cros J., Raffenne J., Couvelard A., Pote N. Tumor Heterogeneity in Pancreatic Adenocarcinoma. *Pathobiology*. 2018. Vol. 85, No 1–2. P. 64–71.
- Davila M., Robles-Carrillo L., Unruh D., Huo Q., Gardiner C., Sargent I. L., Adam M., Woodhams B. J., Francis J. L., Bogdanov V. Y., Amirkhosravi A. Microparticle association and heterogeneity of tumor-derived tissue factor in plasma: is it important for coagulation activation? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014. Vol. 12, Issue 2. P. 186–196.
- Ikushima S., Ono R., Fukuda K., Sakayori M., Awano N., Kondo K. Trousseau's syndrome: cancer-associated thrombosis. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2016. Vol. 46, No 3. P. 204–208.
- Kulaylat A. S., Mirkin K. A., Hollenbeak C. S., Wong J. Utilization and trends in palliative therapy for stage IV pancreatic adenocarcinoma patients: a U.S. population-based study. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2017. Vol. 8, No 4. P. 710–720.
- Lyman G., Khorana A., Kuderer N., Lee A., Arcelus J., Balaban E. P., Clarke J. M., Flowers C. R., Francis C. W., Gates L. E., Kakkar A. K. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2013. Vol. 31, No 17. P. 2189–2204.
- Neoptolemos J. P., Palmer D. H., Ghaneh P., Psarelli E. E., Valle J. W., Halloran C. M., Faluyi O., O'Reilly D. A., Cunningham D., Wadsley J., Darby S. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017. Vol. 389, No 10073. P. 1011–1024.
- Prandoni P., Piccioli A. Thrombosis as a harbinger of cancer. *Current Opinion Hematology*. 2006. Vol. 13, No 5. P. 362–365.

UA **Захворювання підшлункової залози та тромботичні, тромбоемболічні ускладнення****Т. М. Христич¹, Д. О. Гонцарюк²**¹Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка, Кам'янець-Подільський, Україна²Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна**Ключові слова:** гострий панкреатит, хронічний панкреатит, спадковий панкреатит, тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, тромбоз ілеофemorального сегмента, тромбоемболія легеневої артерії

У представленій роботі автори аналізують етіологічні, патогенетичні та клінічні варіанти тромботичних і тромбоемболічних ускладнень при хронічному панкреатиті, раку підшлункової залози. Увага акцентується на такому патогенетичному механізмі розвитку хронічного панкреатиту, спадкового панкреатиту, раку підшлункової залози, як участь у процесі системного хронічного запалення, активації плазматичних клітин, які прискорюють проліферацію, прогресію, процеси міграції та інвазії епітеліальних ракових клітин, метастазування клітин пухлин та погіршують відповідь на променеви і хіміотерапію. Обговорюється роль жорсткості позаклітинного матриксу, трансформації плазматичних клітин. Детально розглядається патогенез спадкового панкреатиту, висвітлюються генетичні особливості розвитку. Підкреслюється значення паранеопластичних симптомів, які об'єднуються у синдром, що часто проявляється тромботичними та тромбоемболічними ускладненнями (мігруючими тромбофлебитами, тромбозами, тромбоемболією різних гілок легеневих артерій). Акцентується увага на значенні тромбоцитозу, продукції фібриногену А (маркер пухлини), кількість якого може бути пропорційною розміру пухлини. Вказується на особливості перебігу тромбозів глибоких вен (без виражених клінічних симптомів, з локалізацією у м'язах гомілок, уражають проксимальні вени ніг, залишаючись при цьому не діагностованими). Стосовно тромбозу вен ілеофemorального сегмента обговорюється симптоматика і пояснюється механізм виникнення больового синдрому. Він зумовлюється підвищенням тиску у венах таза, зниженням тону веностінок (внаслідок зміни гормонального фону), розвитком стази, компресією пухлинними масами. Тромбоз в ілеофemorальному сегменті, у глибоких венах нижніх

кінцівок (як дистальних, так і проксимальних) є причиною тромбоемболії легеневих артерій (частіше з негативним прогнозом).

EN **Pancreatic diseases and thrombotic, thromboembolic complications****T. M. Hristych¹, D. O. Hontsariuk²**¹Kamyanets-Podilsky Ivan Ohienko National University, Kamyanets-Podilsky, Ukraine²Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine**Key words:** acute pancreatitis, chronic pancreatitis, hereditary pancreatitis, deep vein thrombosis of the lower extremities, thrombosis of the ileofemoral segment, pulmonary embolism

In this paper, the authors analyze the etiologic, pathogenetic, and clinical variants of thrombotic and thromboembolic complications in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. The authors concentrate on the pathogenetic mechanisms that contribute to the development of chronic pancreatitis, hereditary pancreatitis, and pancreatic cancer. These mechanisms include participation in systemic chronic inflammation, activation of plasma cells that accelerate proliferation, progression, migration, and invasion of epithelial cancer cells, metastasis of tumor cells, and a worsening of the response to radiation and chemotherapy. The discussion focuses on the role of extracellular matrix rigidity and the transformation of plasma cells. We consider the pathogenesis of hereditary pancreatitis in detail and highlight the genetic features of its development. We emphasize the importance of paraneoplastic symptoms, which combine to form a syndrome that often manifests as thrombotic and thromboembolic complications (migrating thrombophlebitis, thrombosis, and thromboembolism of different branches of the pulmonary arteries). The significance of thrombocytosis and the synthesis of fibrinogen A (a biomarker for tumors) is now under scrutiny. The level of fibrinogen A may be directly related to the size of the tumor. We indicate the peculiar course of deep vein thrombosis, which occurs in the muscles of the calves, impacts the proximal veins of the legs, and remains undetected. We discuss the symptoms of thrombosis in the veins of the ileofemoral segment and elucidate the mechanism behind pain syndrome. Increased venous pressure in the pelvic veins, a decrease in venous wall tone due to hormonal changes, the development of stasis, and tumor masses' compression are the causes. Thrombosis in the ileofemoral segment and deep veins of the lower extremities (both distal and proximal) is the cause of pulmonary embolism (usually with a negative prognosis).

Екзокринна недостатність підшлункової залози при цукровому діабеті

Л. В. Журавльова, Т. А. Рогачова

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Ключові слова: екзокринна недостатність підшлункової залози, цукровий діабет, запалення, окисний стрес, фекальна еластаза-1

Вступ

Однією з недооцінених причин розвитку екзокринної недостатності підшлункової залози (ЕНПЗ) є цукровий діабет (ЦД). ЕНПЗ характеризується дефіцитом синтезу і секреції травних ферментів і бікарбонату, що викликає порушення перетравлювання і всмоктування поживних речовин. Наслідками пізньої діагностики і недостатнього лікування при ЕНПЗ у хворих на ЦД є прояви синдрому мальабсорбції: дефіцити жиророзчинних вітамінів А, Д, Е та К, порушення засвоєння амінокислот з розвитком остеопорозу, саркопенії, гіпопротеїнемії, зниження імунітету і підвищення загальної смертності, що підкреслює важливість ранньої діагностики і своєчасного лікування осіб із цим патологічним станом. Поширеність ЦД неухильно зростає в усьому світі, що зумовлює збільшення розповсюдженості патології підшлункової залози (ПЗ). За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, станом на 2023 р. ЦД діагностовано у 8% дорослого населення світу. За прогнозами експертів, поширеність ЦД може зрости до 11% населення світу протягом наступних 20 років, що зумовить збільшення розповсюдженості ЕНПЗ [18]. У численних дослідженнях повідомляється про роль генетичного поліморфізму в ініціації та розвитку ЦД 2-го типу (ЦД-2). На сьогодні виявлено понад 200 генетичних мутацій, які пов'язані з ризиком розвитку ЦД-2, але найбільш вивченими є PRKAA2, ABCA1, FTO, FADS і TCF7L2 [20]. Потенціальна користь генетичного аналізу для ранньої діагностики та профілактики захворюваності на ЦД-2 потребує подальшого вивчення [32]. Поганий контроль глікемії з HbA1c >7%, тривалість ЦД більше 15 років, вік початку ЦД молодше 45 років, висока потреба в інсуліні, приєднання хронічних нейропатичних і мікросудинних ускладнень є основними факторами ризику виникнення ЕНПЗ при ЦД [11]. Порушення трофічних ефектів інсуліну і гіперглікемія при ЦД спричиняють запалення і окисний стрес, призводять до стеатозу, фіброзу і атрофії паренхіми ПЗ. Окрім того, гіперглікемія за інсулінонезалежним механізмом пригнічує базальну і холецистокінін-стимульовану секрецію панкреатичних ферментів та бікарбонату. Ендокринні острівці ПЗ

регулюють екзокринну активність ацинарних і протокових клітин шляхом секреції гормонів в інсулоацинарний судинний шлях. Протокові та ацинарні клітини, у свою чергу, впливають на функцію ендокринних острівцевих клітин за допомогою секреції цитокінів та факторів росту [16]. У значній кількості пацієнтів із ЦД порушення трофічних ефектів інсуліну незалежним чином викликає ремоделювання позаклітинного матриксу ПЗ з розвитком помірного фіброзу, особливо в ділянках острівцево-ацинарних з'єднань, що призводить до втрати судинного зв'язку між ендокринними острівцями і ацинарними ензимпродукувальними клітинами і порушення механізмів їх взаєморегуляції [11]. Результати багатьох досліджень підтверджують тісний зв'язок структурного ремоделювання ПЗ з розвитком ЕНПЗ при ЦД. У разі ЦД фіброз ПЗ та помірна ЕНПЗ часто виникають за відсутності клінічних або гістопатологічних ознак хронічного панкреатиту за даними ендоскопічного ультразвукового дослідження, комп'ютерної томографії або магнітно-резонансної томографії [16]. Діабетична мікроангіопатія викликає атрофію ацинарних клітин, що призводить до зниження секреції травних ферментів. Діабетична вегетативна нейропатія зумовлює порушення ентеропанкреатичних рефлексів, які відіграють провідну роль у забезпеченні адекватної панкреатичної секреції після вживання їжі [11, 16, 18, 20, 32].

У метааналізі досліджень за участю пацієнтів із ЦД наявність ЕНПЗ, що визначається за зниженням концентрації фекальної еластази-1 (ФЕ-1) ≤ 200 мкг/г, була зареєстрована у 40% осіб із ЦД-1 та 30% хворих на ЦД-2 [11, 16, 18, 20, 32]. Рівень ФЕ-1 < 100 мкг/г, що відповідає тяжкій ЕНПЗ, було виявлено у 26% пацієнтів із ЦД-1, у 12% випадків ЦД-2 і в 3,7% осіб без порушень вуглеводного обміну. Концентрація ФЕ-1 в плазмі крові обернено корелює з тривалістю ЦД та рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). Наявність тісного прямого зв'язку зниження ФЕ-1 з тяжкістю та тривалістю хронічної гіперглікемії дає підстави зробити висновок про необхідність регулярного моніторингу ФЕ-1 у пацієнтів з незадовільною компенсацією вуглеводного обміну [11, 16, 18, 20, 32].

Метою цього огляду є аналіз доступних доказових даних стосовно патофізіології, діагностики і лікування ЕНПЗ при ЦД.

Клінічна картина і диференційна діагностика

У 25% пацієнтів із ЦД спостерігається один або декілька симптомів, які дозволяють запідозрити ЕНПЗ: непереносимість жирної їжі, персистуючі дискомфорт або біль у животі, метеоризм, нудота, діарея, стеаторея, втрата маси тіла. Тільки у 40% осіб, які мають вказані симптоми, виявляють зниження ФЕ-1, яке відповідає помірній або тяжкій ЕНПЗ. Окрім ЕНПЗ, подібні симптоми можуть бути наслідками побічних ефектів метформіну або агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1), синдрому надмірного бактеріального росту, діабетичної автономної нейропатії кишечника, синдрому подразненого кишечника, запальних захворювань кишечника, целіакії, що значно ускладнює диференційну діагностику. Якщо у хворих на ЦД стеаторея спостерігається за нормальних рівнів ФЕ-1, необхідно провести диференційну діагностику з іншими причинами стеатореї, такими як целіакія, синдром надмірного бактеріального росту в проксимальному відділі тонкого кишечника або поганий глікемічний контроль, що призводить до діабетичної ентеропатії [12]. ЕНПЗ навіть легкого і помірного ступеня спричиняє підвищений ризик розвитку дефіцитів жиророзчинних вітамінів А, Д, Е, К, що може мати серйозні клінічні наслідки. Скринінг на наявність дефіцитів вітамінів проводиться за допомогою аналізів крові.

Діагностика ЕНПЗ

З метою діагностики і оцінки тяжкості ЕНПЗ широко використовують визначення рівня ФЕ-1 методом імуноферментного аналізу, магнітно-резонансну холангіопанкреатографію з внутрішньовенною стимуляцією секретинном, визначення коефіцієнту всмоктування жиру і вмісту жиру в калі, ¹³С-тригліцеридний дихальний тест. При цьому ¹³С-тригліцеридний дихальний тест допомагає не тільки оцінити активність ліпази в просвіті дванадцятипалої кишки, а й встановити ефективність замісної ферментної терапії (ЗФТ) [25].

Визначення рівня ФЕ-1 є найбільш поширеним і доступним неінвазивним методом діагностики ЕНПЗ в Україні. Порогове значення ФЕ-1 ≤ 200 мкг/г вказує на помірну ЕНПЗ, а рівні ФЕ-1 ≤ 100 мкг/г характерні для тяжкої ЕНПЗ [14]. ФЕ-1 секретується тільки в просвіт кишечника і виводиться з організму в незмінному вигляді, концентрації ФЕ-1 відповідають рівням секреції інших панкреатичних ферментів, амілази, ліпази та трипсину, тому зниження ФЕ-1 вважається чутливим маркером ЕНПЗ [14]. Результати нещодавнього метааналізу дають підстави стверджувати, що чутливість ФЕ-1 становить 54% для виявлення легкої, 75% — для помірної та 95% — для тяжкої ЕНПЗ, тоді як загальна специфічність — 79% [9]. Хибне зниження ФЕ-1 є поширеним у пацієнтів з діареєю, яка, незалежно від ЕНПЗ, часто спостерігається при ЦД внаслідок синдрому надмірного бактеріального росту і діабетичної ентеропатії, індукованої діабетичними

мікросудинними та нейропатичними ускладненнями. Діагностичних помилок можна уникнути шляхом ліофілізації фекалій і доведення їх до стандартизованого вмісту води в лабораторних умовах [17].

За наявності тяжкої ЕНПЗ зазвичай діагностують панкреатогенну стеаторею, для цього вимірюють коефіцієнт поглинання жиру (КПЖ). Цей показник відображає відсоток жирів, який всмоктується в тонкому кишечнику при харчовому навантаженні. Панкреатогенна стеаторея при тяжкій ЕНПЗ характеризується КПЖ $< 93\%$ і, як правило, супроводжується зниженням рівнів жиророзчинних вітамінів і альбуміну в плазмі крові, що потребує скринінгу за допомогою аналізів крові. Панкреатогенна стеаторея виникає тільки в разі тяжкої ЕНПЗ, тому наявність зниженого КПЖ за помірної ЕНПЗ потребує диференційної діагностики з іншими причинами стеатореї [14].

Для оцінки секреції панкреатичного бікарбонату виконується стимуляційний тест з внутрішньовенним введенням секретину. Секретин має пряму стимулювальну дію на протокові клітини ПЗ. Якщо ентеро-панкреатичні рефлекси порушуються через поганий глікемічний контроль, тяжку інсулінорезистентність (ІР) або діабетичну автономну нейропатію, у тесті з стимуляцією внутрішньовенним секретинном буде виявлено зниження концентрації бікарбонату в аспіратах вмісту дванадцятипалої кишки [9].

Структурні зміни ПЗ оцінюють за допомогою візуалізаційних методів дослідження: ендоскопічного ультразвукового дослідження, комп'ютерної томографії або магнітно-резонансної томографії [17].

Патофізіологічні механізми ЕНПЗ при ЦД

У фізіологічних умовах інсулін реалізує трофічні ефекти на ацинарні і протокові клітини, посилює синтез травних ферментів і бікарбонату. Окрім того, інсулін посилює синтез оксиду азоту (NO). Дефіцит судинорозширювального, протизапального і протитромботичного ефектів NO призводить до зниження макро- і мікроциркуляторного кровотоку, посилює ІР, запалення і окисний стрес, пригнічує засвоєння глюкози, амінокислот і електролітів, порушує синтез білка, у тому числі інсуліну і ферментів ПЗ [21]. Зниження трофічних ефектів інсуліну на тлі його дефіциту та ІР, приєднання діабетичної мікроангіопатії призводять до зниження функції ацинарних і протокових клітин та атрофії ПЗ. Дефіцит інсуліну викликає посилений ліполіз жирової тканини, підвищення концентрації вільних жирних кислот у плазмі крові і накопичення їх у паренхімі внутрішніх органів. Стеатоз ПЗ супроводжується накопиченням продуктів неповного окислення вільних жирних кислот в ацинарних і β -клітинах з розвитком їх дисфункції і апоптозу [15]. Хронічна гіперглікемія спричиняє окисний стрес, запалення і фіброз ПЗ, пригнічує базальне та холецистокінін-стимульоване вивільнення панкреатичних ферментів за інсулінонезалежним механізмом [23]. Діабетична автономна нейропатія призводить до порушення вагусної інервації ПЗ, що супроводжується притупленням ентеро-панкреатичних рефлексів, які відповідають за 50%

панкреатичної секреції після вживання їжі. При цьому знижується стимулювальний ефект холецистокініну на гілки вагуса, які інервують ПЗ [8].

Роль ІР в розвитку ЕНПЗ при ЦД

Результати досліджень показали, що ЕНПЗ може виникати вже на ранній стадії ІР за індексу НОМА-ІР $\geq 2,5$, ще до розвитку гіперглікемії [31]. Доведено, що поширеність тяжкої ЕНПЗ з ФЕ-1 < 100 мкг/г є значно підвищеною серед пацієнтів з ІР в порівнянні з особами, які не мають порушень вуглеводного обміну (13% порівняно з 1,4%) [21]. У третини пацієнтів з ІР без ЦД спостерігається легка або помірна ЕНПЗ з ФЕ-1 приблизно 150–160 мкг/г, чого не спостерігається у відносно здорових людей без ІР. Більше ніж в 50% пацієнтів з ІР без ЦД рівень ФЕ-1 становить приблизно 190–200 мкг/г, що є нижньою межею норми [31]. У пацієнтів з ІР і зниженням ФЕ-1 індекс НОМА-ІР зазвичай становить більше 3, у той час як в осіб без ІР і з нормальним рівнем ФЕ-1 індекс НОМА-ІР складає менше 2. Зниження ФЕ-1 демонструє дозозалежний негативний зв'язок з рівнем гіперінсулінемії [23]. Вираженість гіперінсулінемії зазвичай відповідає тяжкості ІР. Дослідження показали, що гіперінсулінемія, пов'язана з надлишком вуглеводів в раціоні або інсулінотерапією у високих дозах, швидко викликає ІР [23].

Роль хронічної гіперглікемії в розвитку ЕНПЗ при ЦД

Тяжку ЕНПЗ відмічають у 6,1% пацієнтів з предіабетом (HbA1c 5,7–6,4%), у той час як в осіб з нормальним рівнем HbA1c $\leq 5,6\%$ — тільки в 1,4% [8]. Тяжкість ЕНПЗ за рівнем ФЕ-1 демонструє сильний прямий зв'язок з підвищенням рівня HbA1c і прозапальних цитокінів: фактора некрозу пухлини- α , трансформувального фактора росту β , інтерлейкіну-1 та інтерлейкіну-6. Спостерігається значний позитивний зв'язок між середнім значенням жиру в калі і рівнем HbA1c та тривалістю ЦД з поганим контролем глікемії ($p < 0,05$) [31].

Хронічна гіперглікемія призводить до фіброзу ПЗ шляхом активації трансформувального фактора росту β , який викликає підвищення синтезу колагену [4]. Результати нещодавнього метааналізу свідчать про те, що у 60% пацієнтів з поганим контролем глікемії наявні гістопатологічні ознаки фіброзу в екзокринній частині ПЗ [2].

Роль автономної діабетичної нейропатії в розвитку ЕНПЗ при ЦД

У 90% пацієнтів із ЦД та тяжкою ЕНПЗ виявляють ознаки діабетичної вегетативної нейропатії ($p < 0,05$) [7]. Результати багатьох досліджень довели, що блукаючий нерв бере участь у регуляції екзокринної функції ПЗ за допомогою кишково-панкреатичних рефлексів і відповідальний за 50% постпрандіальної панкреатичної секреції [6]. Вагусна інервація ПЗ порушується вже на ранніх стадіях ІР, гіперглікемії і дефіциту інсуліну, але найбільш тяжкі порушення ентеропанкреатичних рефлексів виникають у разі розвитку діабетичної нейропатії [33]. Діабетична вегетативна нейропатія призводить до порушення активації рецепторів блукаючого нерва холецистокініном, що зумовлює зниження

вагусної стимуляції ацинарних клітин [30]. Дослідження за участю пацієнтів з діабетичною нейропатією і хронічною діареєю продемонструвало знижену секрецію травних ферментів і бікарбонату ПЗ у відповідь на стимуляцію внутрішньовенним введенням секретину і холецистокініну та введення амінокислот у просвіт дванадцятипалої кишки [22].

Стратегії профілактики і лікування ЕНПЗ при ЦД

Результати сучасних досліджень продемонстрували, що ретельний контроль глікемії, заміщення дефіциту інсуліну і покращення чутливості до інсуліну за допомогою корекції способу життя та антидіабетичних препаратів знижують частоту розвитку і тяжкість ЕНПЗ при ЦД [26]. Профілактика і лікування ЕНПЗ при ЦД складаються з корекції харчування, контролю ЦД і його ускладнень, а також застосування ЗФТ за наявності клінічних і лабораторних ознак мальабсорбції і нутритивних дефіцитів [13]. Необхідно проводити скринінг на наявність дефіцитів жиророзчинних вітамінів А, Д, Е та К, вітамінів групи В, мікроелементів і електролітів, у тому числі заліза, магнію, кальцію за допомогою аналізів крові та забезпечувати адекватну саплементацію. Згідно з сучасними даними, немає доказів ефективності застосування інсулінової помпи і трансплантації ПЗ для лікування пацієнтів з ЕНПЗ при ЦД [1].

Харчування при ЕНПЗ на тлі ЦД

Надмірне споживання вуглеводів з високим глікемічним індексом є основною причиною постпрандіальної гіперглікемії і спричиняє розвиток ускладнень ЦД. Для зменшення вираженості постпрандіальної гіперглікемії рекомендується уникати страв з високим глікемічним і інсуліновим індексом, вживати достатню кількість клітковини, здорових жирів і білка перед прийомом вуглеводів. Для профілактики і лікування ЕНПЗ при ЦД рекомендується дотримуватися харчування зі співвідношенням: 30% білків, 40% вуглеводів і 30% жирів [1, 13, 34].

Фізична активність

Згідно з клінічними рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association — ADA), аеробна фізична активність помірної інтенсивності впродовж 150 хв на тиждень суттєво покращує чутливість до інсуліну і контроль глікемії у пацієнтів із ЦД, підвищує парасимпатичну активність, зменшує вісцеральне ожиріння і гіпоксію тканин, що має велике значення для профілактики і сповільнення прогресування ЕНПЗ. Малорухливий спосіб життя пов'язаний зі значним підвищенням ІР, постпрандіальної гіперглікемії і потреби в інсуліні, тому рекомендується регулярно робити перерви для виконання помірних фізичних вправ [3, 28].

Метформін

Застосування метформіну зменшує ІР, гіперглікемію і системне запалення, покращує функцію парасимпатичної нервової системи, збільшує синтез NO, знижує ризик розвитку вегетативної нейропатії і мікросудинної дисфункції при ЦД [24]. Усі механізми дії метформіну перешкоджають основним патофізіологічним ланкам розвитку ЕНПЗ

при ЦД. Багатьом пацієнтам з уперше виявленим ЦД-2 призначають метформін як початкову терапію. Але відповідно до останніх клінічних рекомендацій ADA та Європейської асоціації з вивчення діабету (European Association for the Study of Diabetes — EASD), лікування можна відразу почати з інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ) і/або арГПП-1, які теж ефективно зменшують гіперглікемію і її токсичні побічні ефекти — запалення і окисний стрес, фіброз, вторинну ІР, підвищений тонус симпатико-адrenalової системи й активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Згідно з останніми рекомендаціями ADA і EASD, пацієнтам, яким уже призначено метформін, рекомендується додати іНЗКТГ і/або арГПП-1 у разі необхідності додаткового контролю рівня глюкози [27].

Агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1

Застосування арГПП-1 підвищує секрецію інсуліну після вживання їжі при ЦД-2, зменшує споживання їжі шляхом активації центра насичення в головному мозку, сповільнює спорожнення шлунка. У сукупності всі вказані ефекти арГПП-1 зменшують гіперглікемію, ІР, вісцеральне ожиріння, запалення і окисний стрес, надмірну активність симпатико-адrenalової системи, покращують активність парасимпатичної нервової системи [27]. Таким чином, застосування арГПП-1 перешкоджає патогенетичним механізмам розвитку ЕНПЗ. Згідно з останніми рекомендаціями ADA і EASD, арГПП-1 можуть бути препаратами вибору при вперше виявленому інсулінонезалежному ЦД-2, а за необхідності додаткового контролю глікемії рекомендується комбінація з метформіном або іНЗКТГ [3].

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу

Нещодавні дослідження показали, що тривале застосування іНЗКТГ емпагліфлозину або дапагліфлозину протидіє патофізіологічним механізмам розвитку ЕНПЗ у пацієнтів із ЦД-2. Препарати цієї групи зменшують ІР, гіперглікемію, варіабельність глікемії, HbA1C, маркери системного запалення і ендотеліальної дисфункції [27]. Відповідно до останніх рекомендацій ADA і EASD, іНЗКТГ може бути препаратом вибору при вперше виявленому інсулінонезалежному ЦД-2, а у разі необхідності додаткового контролю глікемії можна додати метформін і/або арГПП-1 [3].

Альфа-ліпоева кислота

Численні дані свідчать про те, що хронічна гіперглікемія викликає окисний стрес і проатерогенну дисліпідемію. Вказані патологічні зміни призводять до прискореного розвитку атеросклерозу при ЦД. Окислення ліпопротеїнів низької щільності вільними радикалами є одним з найважливіших факторів ініціації атеросклерозу [34]. Результати клінічних

досліджень переконливо демонструють, що застосування альфа-ліпоевої кислоти (АЛК) при ЦД суттєво зменшує ІР і пов'язану з нею гіперглікемію, збільшує синтез і біодоступність NO, покращує контроль АГ, знижує індекс НОМА-IR, HbA1C, рівні маркерів системного запалення: високочутливого С-реактивного білка, фактора некрозу пухлини- α , інтерлейкіну-6, маркерів окисного стресу, проатерогенних ліпопротеїнів загального холестерину, тригліцеридів і ліпопротеїнів низької щільності, полегшує діабетичну полінейропатію [27]. Застосування АЛК підвищує синтез аденозинтрифосфату, сприяє покращенню функції і регенерації клітин, знижує ризик апоптозу і канцерогенезу [3]. АЛК зменшує ІР шляхом активації інсулінових рецепторів і посилення транслокації GLUT-4 в адипоцитах, що значно зменшує гіперглікемію [5]. Окрім того, АЛК відновлює інші антиоксиданти, такі як вітаміни С та Е, глутатіон і коензим Q, і таким чином посилює їх ефекти [27]. АЛК широко призначають при ЦД-1 і ЦД-2, діабетичній нейропатії і станах, пов'язаних з ІР [3]. Використання АЛК пригнічує цитотоксичні шляхи кінцевих продуктів глікації (advanced glycation end-products — AGEs), захищає нервові закінчення від окисного і ішемічного ушкодження, покращує функцію парасимпатичної нервової системи, і таким чином пригнічує головні патогенетичні механізми розвитку ЕНПЗ при ЦД [19].

ЗФТ

Згідно з актуальними клінічними рекомендаціями, ЗФТ показана пацієнтам з ЕНПЗ за наявності клінічних симптомів або лабораторних ознак мальабсорбції. Зазвичай призначають мінімум 40 000 ОД ліпази на основний та 10 000–25 000 ОД на малий прийом їжі [10]. Ефективна ЗФТ потребує достатньої моторної функції шлунка, своєчасного вивільнення ферментів у дванадцятипалій кишці, рівномірного змішування ферментів з дуоденальним хімусом та жовчними кислотами. Дефіцити вітамінів і мікроелементів слід виявляти за допомогою аналізів крові і проводити відповідну саплементацію [29].

Висновки

Результати сучасних досліджень показали високу поширеність ЕНПЗ серед пацієнтів із ЦД. Причини розвитку ЕНПЗ при ЦД є дефіцит трофічних ефектів інсуліну і токсичний вплив гіперглікемії, які разом викликають запалення, фіброз, стеатоз і атрофію паренхіми ПЗ. Наслідками ЕНПЗ при ЦД є мальабсорбція, остеопороз, саркопенія і підвищення загальної смертності, що підкреслює важливість ранньої діагностики цього патологічного стану за допомогою визначення концентрації ФЕ-1. Лікування пацієнтів з ЕНПЗ при ЦД складається з дієти, медикаментозного контролю ЦД і його ускладнень, а при тяжких формах — застосування екзогенних панкреатичних ферментів.

Література:

1. Alexandre-Heymann L., Yaker F., Lassen P., Dubois-Laforgue D., Larger E. Pancreatic enzyme replacement therapy in subjects with exocrine pancreatic insufficiency and diabetes mellitus: a real-life, case-control study. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2024. Vol. 16, No 1. P. 39.
2. Altay M. Which factors determine exocrine pancreatic dysfunction in diabetes mellitus? *World J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 25, No 22. P. 2699–2705.
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024. Vol. 47, No 1. P. 158–178.
4. Azmi S., Alam U., Burgess J., Malik R. State-of-the-art pharmacotherapy for diabetic neuropathy. *Expert Opin. Pharmacother.* 2021. Vol. 22, No 1. P. 55–68.
5. Capece U. Alpha-Lipoic Acid and Glucose Metabolism: A Comprehensive Update on Biochemical and Therapeutic Features. *Nutrients.* 2023. Vol. 15, No 1. P. 18.
6. Capurso G. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2019. Vol. 12. P. 129–139.
7. Foster T., Bruggeman B., Campbell-Thompson M., Atkinson M., Haller M., Schatz D. Exocrine Pancreas Dysfunction in Type 1 Diabetes. *Endocr. Pract.* 2020. Vol. 26, No 12. P. 1505–1513.
8. Goodarzi M., Petrov M. Diabetes of the Exocrine Pancreas: Implications for Pharmacological Management. *Drugs.* 2023. Vol. 83, No 12. P. 1077–1090.
9. Gopi S., Singh N., Yegurla J. Utility of Fecal Elastase-1 to diagnose severe exocrine insufficiency in chronic pancreatitis: Real world experience. *Pancreatol.* 2023. Vol. 23, No 2. P. 151–157.
10. Gubergrits N. B., Belyayeva N. V., Klochkov O. Ye., Fomenko P. G. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus: frequency, pathogenesis, diagnosis, treatment. *Herald of Pancreatic Club.* 2019. Vol. 44, No 3. P. 7–22.
11. Kadaj-Lipka R., Rydzewska G. Exocrine pancreatic insufficiency and causes of abdominal symptoms in diabetes patients. *Gastroenterology Rev.* 2020. Vol. 15, No 4. P. 289–293.
12. Khan A., Vege S., Dudeja V., Chari S. Staging exocrine pancreatic dysfunction *Pancreatol.* 2022. Vol. 22, No 1. P. 168–172.
13. Kunovský L., Dítě P., Jabandžiev P. Causes of Exocrine Pancreatic Insufficiency Other Than Chronic Pancreatitis. *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10, No 24. P. 5779.
14. Lam K., Leeds J. How to manage: patient with a low faecal elastase. *Frontline Gastroenterol.* 2021. Vol. 12, No 1. P. 67–73.
15. Lewis D. A Systematic Review of Exocrine Pancreatic Insufficiency Prevalence and Treatment in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2023. Vol. 25, No 9. P. 659–672.
16. Mohapatra S., Majumder S., Smyrk T., Zhang L., Matveyenko A. Diabetes Mellitus Is Associated With an Exocrine Pancreatopathy: Conclusions From a Review of Literature. *Pancreas.* 2016. Vol. 45, No 8. P. 1104–1110.
17. Phillips M., Hopper A., Leeds J. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021. Vol. 8, No 1. P. e000643.
18. Piciocchi M., Capurso G., Archibugi L., Fave M., Capasso M., Fave G. Exocrine Pancreatic Insufficiency in Diabetic Patients: Prevalence, Mechanisms, and Treatment. *Int. J. Endocrinol.* 2015. Vol. 2015, No 1. P. 595649.
19. Pylov D., Zhuravlyova L. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency in development of atherosclerosis. *Inter. Collegas.* 2021. Vol. 7, No 4. P. 159–163.
20. Radlinger B., Ramoser G., Kaser S. Exocrine Pancreatic Insufficiency in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 2020. Vol. 20, No 6. P. 18.
21. Sangnes D., Bergmann E., Moss R., Engjom T., Søfteland E. Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes is associated with autonomic dysfunction. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2021. Vol. 56, No 10. P. 1222–1228.
22. Sayiner Z., Uyar N., Yıldırım A. Relationship between Pancreas Exocrine Insufficiency and Cardiac Autonomic Neuropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Turk. J. Gastroenterol.* 2021. Vol. 32, No 5. P. 481–487.
23. Søfteland E., Poulsen J., Starup-Linde J., Christensen T., Olesen S. Pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus – prevalence and characteristics. *Eur. J. Intern. Med.* 2019. Vol. 68. P. 18–22.
24. Valente R., Coppola A., Scandavini C., Halimi A., Magnusson A. Interactions between the Exocrine and the Endocrine Pancreas. *J. Clin. Med.* 2024. Vol. 13, No 4. P. 1179.
25. Vanga R., Tansel A., Sidiq S., El-Serag H. Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency – Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 16, No 8. P. 1220–1228.
26. Wei Q., Qi L., Lin H., Liu D., Zhu X., Dai Y., Waldron R. Pathological Mechanisms in Diabetes of the Exocrine Pancreas: What's Known and What's to Know. *Front. Physiol.* 2020. Vol. 11. P. 570276.
27. Whitcomb D., Buchner A., Forsmark C. 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.
28. Whitcomb D., Duggan S., Robert Martindale. AGA-Pancreas. Fest Joint Symposium on Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Gastro. Hep. Advances.* 2023. Vol. 2, No 3. P. 395–411.
29. Witka B., Oktaviani D., Marcellino M. Type 2 Diabetes-Associated Genetic Polymorphisms as Potential Disease Predictors. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2019. Vol. 12. P. 2689–2706.
30. Wynne K., Devereaux B., Dornhorst A. Diabetes of the exocrine pancreas. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 34, No 2. P. 346–354.
31. Yang J., Yang X., Wan J. Multiple roles for cholinergic signaling in pancreatic diseases. *World J. Gastroenterol.* 2022. Vol. 28, No 25. P. 2910–2919.
32. Yingqi L., Wei Q., Yuan X., Sun J., Zhang J. Two sides of the pancreas: Exocrine insufficiency is correlated with

endocrine dysfunction in type 2 diabetes. *Clinica Chimica Acta*. 2021. Vol. 523. P. 81–86.

33. Zhang J., Hou J., Liu D., Yingqi L., Zhang C. The Prevalence and Characteristics of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Int. J. Endocrinol. 2022. Vol. 2022, No 1. P. 7764963.

34. Zsóri G., Illés D., Terzin V., Ivány E., Czako L. Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes mellitus: do we need to treat it? A systematic review *Pancreatol.* 2018. Vol. 18, No 5. P. 559–565.

УДК 616.37-002-07-092-085:616.379-008.64

doi: 10.33149/vkr.2024.04.07

UA **Екзокринна недостатність підшлункової залози при цукровому діабеті**

Л. В. Журавльова, Т. А. Рогачова

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Ключові слова: екзокринна недостатність підшлункової залози, цукровий діабет, запалення, окисний стрес, фекальна еластаза-1

Одним з недооцінених ускладнень цукрового діабету (ЦД) є екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ). Наслідками ЕНПЗ у хворих на ЦД є синдром мальабсорбції і його ускладнення: дефіцити жиророзчинних вітамінів А, D, Е та К, остеопороз, саркопенія і підвищення загальної смертності, що підкреслює важливість ранньої діагностики і своєчасного лікування пацієнтів з цим патологічним станом. Захворюваність на ЦД неухильно зростає в усьому світі, що зумовлює пропорційне збільшення поширеності вторинної патології підшлункової залози. Метою цього огляду є аналіз доступних доказових даних стосовно патофізіології, діагностики та лікування пацієнтів з ЕНПЗ при ЦД. У результаті пошуку в наукометричних базах було знайдено і проаналізовано 3 клінічних гайдлайни і 34 статті. Згідно з результатами узагальнення отриманої інформації, основними причинами розвитку ЕНПЗ при ЦД є дефіцит трофічних ефектів інсуліну і токсичні ефекти гіперглікемії, які разом викликають запалення, окисний стрес, мікросудинні і нейропатичні порушення, фіброз, стеатоз і атрофію паренхіми підшлункової залози, а визначення рівня фекальної еластази-1 є найбільш поширеним і доступним неінвазивним методом діагностики цієї патології. Доведено, що певні протидіабетичні препарати протидіють патогенезу ЕНПЗ у хворих на ЦД, включаючи інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1, метформін, альфа-ліпоєву кислоту. Результати сучасних досліджень продемонстрували, що ретельний контроль глікемії, підвищення чутливості до інсуліну за допомогою корекції способу життя та антидіабетичних препаратів, заміщення дефіциту інсуліну, застосування замісної терапії екзогенними панкреатичними ферментами за наявності

клінічних і лабораторних ознак мальабсорбції і нутритивних дефіцитів є ефективними для зниження частоти розвитку і тяжкості ЕНПЗ при ЦД.

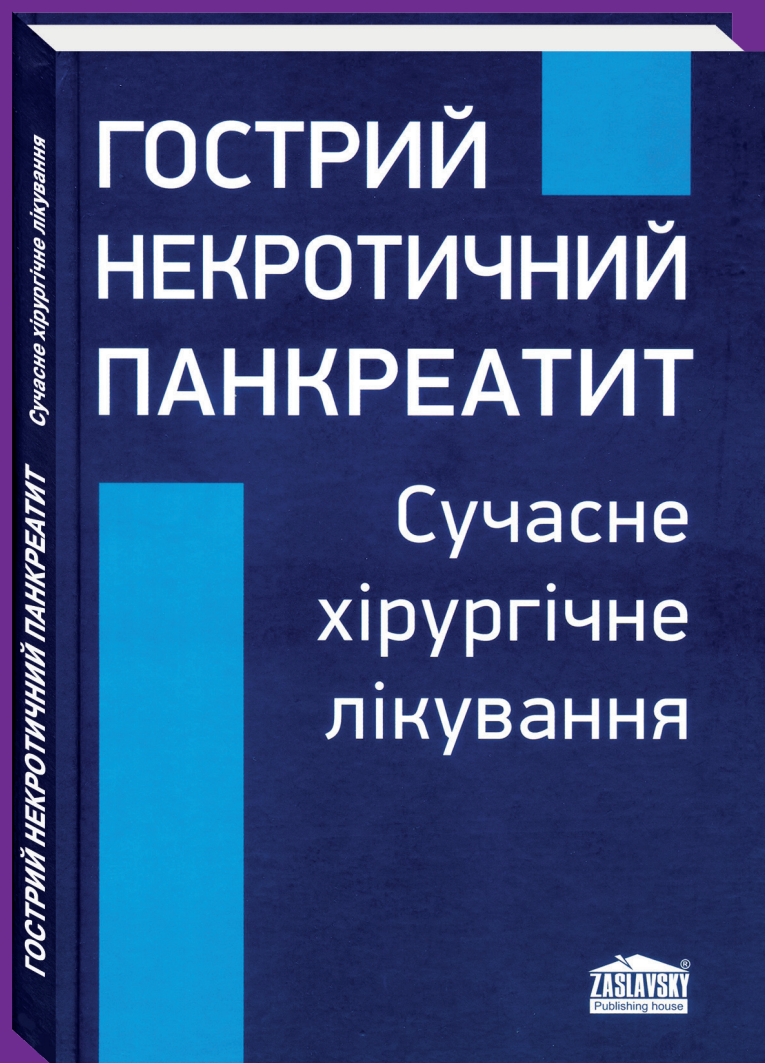
EN **Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes**

L. V. Zhuravlyova, T. A. Rogachova

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Key words: exocrine pancreatic insufficiency, diabetes, inflammation, oxidative stress, fecal elastase 1

One of the underestimated complications of diabetes is exocrine pancreatic insufficiency (EPI). The consequences of EPI in patients with diabetes include malabsorption syndrome and its complications: deficiencies of fat-soluble vitamins A, D, E, and K, osteoporosis, sarcopenia, and increased overall mortality, which emphasizes the importance of early diagnosis and timely treatment of this pathological condition. The prevalence of diabetes is steadily increasing throughout the world, leading to a proportional increase in the prevalence of secondary pancreatic pathology. The aim of this review is to analyze the available evidence on the pathophysiology, diagnosis, and treatment of EPI in diabetes. Scientometric databases yielded 3 clinical recommendations and 34 papers for analysis. The generalization of the obtained information indicates that the main causes of the development of EPI in diabetes are the deficiency of insulin's trophic effects and the toxic effects of hyperglycemia. Together, these factors contribute to inflammation, oxidative stress, microvascular and neuropathic disorders, fibrosis, steatosis, and pancreatic parenchyma atrophy. The easiest and most accessible non-invasive way to diagnose this condition is fecal elastase 1 testing. Antidiabetic drugs, such as sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, metformin, and alpha-lipoic acid, have proven to counteract the pathogenesis of EPI in diabetes patients. Recent research has shown that reducing the incidence and severity of EPI in diabetes can be achieved through careful glycemic control, replacement of insulin deficiency, improvement of insulin sensitivity through antidiabetic medication and lifestyle changes, and use of exogenous pancreatic enzyme replacement therapy in the presence of clinical and laboratory signs of malabsorption and nutritional deficiencies.





ГОСТРИЙ НЕКРОТИЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

Сучасне хірургічне лікування

АВТОРИ

Усенко Олександр Юрійович
Хомяк Ігор Васильович
Копчак Володимир Михайлович
Ротар Олександр Васильович
Хомяк Андрій Ігорович

Книга присвячена сучасним підходам щодо хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту. Розглянуті етіопатогенетичні чинники виникнення захворювання, сучасні маркери прогнозування перебігу хвороби. Надані результати морфологічних досліджень. Наведено розроблений авторами діагностично-лікувальний алгоритм щодо різних форм гострого панкреатиту. Розглянуті сучасні методики хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту із пріоритетним застосуванням мініінвазивних втручань, проаналізовано власні результати запропонованих методик. Надані сучасні міжнародні рекомендації щодо лікування гострого панкреатиту.

Книга розрахована на широке коло лікарів, які працюють із захворюваннями підшлункової залози, хірургів, реаніматологів, гастроентерологів, рентгенологів, клінічних ординаторів, інтернів та студентів.

Щодо питання про функціональну діагностику підшлункової залози

М. М. Губергріц, В. С. Міхельсон, Р. І. Лірцман

Київський державний медичний інститут

Стаття опублікована у книзі: Губергріц М. М. *Вибрані праці*. Київ: Видавництво Академії наук Української РСР, 1959. С. 447–456

Діагностика зниження та ослаблення функціональної дієздатності панкреатичної залози становить ще й нині проблему, яка остаточно не розв'язана в клініці. Численні методи, запропоновані для визначення того, чи є панкреатична залоза цілком дієздатною або її функція тією чи іншою мірою ослаблена, не дають нам можливості з абсолютною точністю вирішити питання про участь панкреатичної залози в клінічному синдромі, що вивчається.

Завданням цього нашого повідомлення не є наведення всіх методів, запропонованих для функціональної діагностики панкреатичної залози, проте ми все ж таки хотіли б вказати, що всі методи, на підставі яких намагалися судити про її функції безпосередньо за результатами дослідження панкреатичного соку, досі не можуть вважатися абсолютно задовільними, тому що отримати від живої людини чистий панкреатичний сік ми не маємо можливості.

За допомогою дуоденального зондування можна отримати суміш панкреатичного, кишкового соку, жовчі, а часом і шлункового соку, і тому встановити точно, що в цій суміші припадає на частку панкреатичної залози, сьогодні ще неможливо.

Метод визначення пристосованості панкреатичної залози до мінливих харчових режимів, запропонований одним з нас (М. М. Губергріц), як це показали роботи Гольдштейна, дозволяє отримати дуже цікаві дані під час вивчення іноді навіть незначних змін у панкреатичній залозі. Однак цей метод є надзвичайно громіздким і вимагає тривалого (іноді понад місяць) перебування досліджуваного в клінічних умовах. Ось чому поки що не можна розраховувати на значне поширення його в лікарській практиці.

Після того як І. П. Павлов та представники його школи показали, що закупорка вірсунгової протоки призводить до всмоктування панкреатичного соку в кров та лімфу, у людини було встановлено, що при порушеннях панкреатичної секреції панкреатичні ферменти замість того, щоб потрапляти заздалегідь підготованими шляхами у кишечник, потрапляють у кров. Запропоновані Вольгемутом і Ногуші на підставі цього методи дослідження панкреатичних ферментів у крові, а насамперед діастази,

виявилися корисними при низці (переважно го-стрих) захворювань панкреатичної залози. Однак вони, з одного боку, не давали відчутних результатів при хронічних хворобах панкреатичної залози, а з іншого — вказували лише на найбільш грубі патологічні процеси в ній, тоді як найцікавішим і важливішим є виявлення не станів, що глибоко зайшли (як, наприклад, рак головки підшлункової залози тощо), а ще незначних, функціонально оборотних змін.

Сказане значною мірою стосується і запропонованого Рона та його учнями методу, що передбачає визначення атоксилрезистентної ліпази в крові при захворюваннях панкреатичної залози. Якщо цей метод дає при хронічних захворюваннях у частині випадків, а на нашу думку — у більшості з них, вказівки на патологічні процеси, що відбуваються в панкреатичній залозі, то є чимало таких патологічних процесів у ній, особливо атрофічного характеру, за яких жодних змін у титрі атоксилрезистентної ліпази в крові не відзначається.

Зі сказаного ясно, що методика визначення ферментів у дуоденальному соку, крові та сечі в низці випадків захворювань панкреатичної залози не дає відчутних результатів. Методика дослідження калових мас також досі не дозволяє зробити беззаперечних висновків. Це пояснюється частково тим, що в перетравленні харчових продуктів беруть участь не тільки панкреатична залоза, а й сусідні відділи травного апарату, які при ураженні залози можуть тією чи іншою мірою замінити її в сенсі розкладання харчових продуктів, що потрапили до шлунково-кишкового тракту. Це насамперед стосується вуглеводів (амілаза), меншою мірою — білків, у перетравленні яких трипсин бере значну участь. Облік незасвоєних білкових речовин, виділених у калі, може іноді в сукупності з іншими методами дати вказівку на ураження панкреатичної залози.

Однак і методи визначення розкладання та засвоєння білків у низці випадків виявляються недостатніми і заслуговують на серйозну критику, насамперед тому, що по всій довжині шлунково-кишкового тракту перетравленням білків займаються принаймні чотири ферменти, не кажучи вже про бактеріальне їх розкладання.

Саме тому процесам засвоєння жирів давно надавали дуже великого значення щодо функціональної дієздатності панкреатичної залози.

Уже давно встановлено, що при захворюванні панкреатичної залози з'являються так звані жирні випорожнення у вигляді глинистих ахолічних калових мас, подібно до того, як ми це зазвичай спостерігаємо при обструкційних жовтяницях. При цьому Дойхер, Саломон, Глеснер, Зігель, Жебровський, Биліна та ін. вказали на те, що при захворюванні панкреатичної залози в калі виділяється від 50 до 60% введеного жиру порівняно з 10% за нормальних умов. Однак стеаторея часто може бути відсутньою при захворюваннях панкреатичної залози (Фрідріх Мюллер, Жигон, Кейті, Озер, Бругш). Зазначені автори пояснювали це тим, що достатньо, щоб незначна частина залози залишилася інтактною, аби жири нормально перетравлювалися, а нестача панкреатичної ліпази може певною мірою замінюватися дією кишкового соку, жовчі, шлункової ліпази і особливо бактеріальним розкладанням. Сказане стосується не тільки розкладання жирів, а й, переважно, їх всмоктування.

Погляд зазначених авторів недостатньо відповідає дійсності, оскільки, як засвідчили дослідження останнього часу, панкреатична залоза у всмоктуванні жирів відіграє головну роль. Застаріле уявлення про те, що нейтральний жир має бути розкладений на гліцерин і жирні кислоти, щоб всмоктатися в тонкому кишечнику у вигляді гліцерину і лужних миль, не відповідає дійсності. Роботи Гельфера, Лондона, Юма, Костіала, Вандерейса та ін. показали, що цей метод всмоктування не відіграє першорядної ролі, а дослідженнями Віланду, Верзара встановлено, що тільки поєднання жирних кислот з жовчаними кислотами дає місце розчинним у воді сполукам, які і всмоктуються в тонкому кишечнику. У разі випадання функцій панкреатичного соку величезна частина жиру, введеного в шлунково-кишковий тракт, не всмоктується та в тонкому кишечнику не розкладається. При цьому, як показали експериментальні дослідження Гросса, Нотмана та Вента, бактерії в товстому кишечнику розкладають не більше ніж 25% введеного жиру. Таким чином, як це вказував ще Ерман, у разі порушення зовнішньої секреції панкреатичної залози у випорожненнях виділяється нейтральний жир.

Потрібно, однак, зазначити, що існує ціла низка захворювань, за яких спостерігається стеаторея, а панкреатична залоза при цьому або не бере участі в процесі, або бере участь у ньому дуже незначною мірою. До таких належать, наприклад, ентерити, туберкульоз кишок, їх амілоїдоз, туберкульозний перитоніт, деякі форми базедової хвороби, fistula gastrocolica (Штраусс) тощо, не кажучи вже про те, що у разі жовтяниці, за якої жовч не надходить у кишечник, всмоктування жирів, як зрозуміло зі сказаного вище, може бути значною мірою утруднене. Мюллер одним з перших вказав на те, що при ураженнях панкреатичної залози головним чином порушується процес розкладання жиру, і якщо брати до уваги розлад цього розкладання, це може бути

діагностичною вказівкою в процесі розпізнавання ураження панкреатичної залози.

Мюллер вказував, що за нормальних умов з виведеного з калом жиру розщепленим виявляється 75% його, а при панкреатичних захворюваннях цей показник може знизитися до 30–20% і нижче. Однак ці співвідношення, згідно зі спостереженнями Дойхера, Кейта, Бругша, Абельмана, Вілянена, Лаббе і його учнів та нашим, ще не можуть бути доказом захворювання панкреатичної залози.

Подальший аналіз незасвоєного жиру, що виводиться з випорожненнями, за даними Зойя, Дойхера, Бругша, Вілянена та ін., показав, що при захворюваннях панкреатичної залози спостерігається знижене осереднення жирних кислот. Звичайний вміст у каловому жирі миль, що становить у нормі 40–50% його кількості, при захворюваннях панкреатичної залози та утрудненому проходженні її секрету в порожнину кишки знижується, досягаючи часом 4–5%. Однак слід сказати, що у світлі новітніх досліджень щодо всмоктування та розкладання жирів априорно треба було б вважати, що кількість миль у випорожненнях залежить не стільки від функції панкреатичної залози, скільки від стану верхнього відділу тонкого кишечника і що головним регулятором їх кількості є луг, що зазвичай служить матеріалом для нейтралізації жирних кислот.

Загалом за кількістю миль робити висновок про функцію панкреатичної залози все ж таки неможливо.

Грунтуючись на всьому сказаному вище, потрібно було б дійти висновку, що стеаторея, яка є прямим показником розладу засвоєння жирів, може лише нагадати досліднику про можливість порушення діяльності панкреатичної залози.

З іншого боку, необхідно було б мати на увазі й те, що досить часто безперечні ураження панкреатичної залози можуть зовсім не викликати розладів розщеплення та всмоктування жирових речовин.

Ось чому Бругш, Абельман, Андерер, Ногуші та Лаббе зовсім відмовилися від цієї методики, запропонованої Мюллером. Дещо модифікувавши методику дослідження перетравлення жирів, Лаббе запропонував визначати низку коефіцієнтів, які, на його думку, відображають стан панкреатичної залози в певного суб'єкта.

Коефіцієнти ці такі: коефіцієнт всмоктування загальної кількості жирів, коефіцієнт розкладання і коефіцієнт нейтрального жиру, який не всмоктався, що являє собою відношення нейтрального жиру у фекальних масах до нейтрального жиру їжі. Останньому коефіцієнту він надає найбільшого значення, вказуючи, що коефіцієнт загального всмоктування жирів знижується і при недостатності печінки, більше — при недостатності панкреатичної залози та ще більше — при комбінації захворювання печінки та панкреатичної залози.

Однак і сам Лаббе порівняно недавно вказував, що одного визначення згаданих коефіцієнтів недостатньо і що для виявлення захворювань панкреатичної залози зазвичай слід досліджувати засвоєння білкових речовин та нуклеопротейдів (проба Шмідта).

Зазначаючи, що взагалі важко виявити зміни панкреатичної залози серед кишкових та печінкових пертурбацій, і особливо зважаючи на те, що дигестивні заміщення часто маскують недостатність панкреатичної залози, Шире критично оцінює методику вивчення жирового балансу на підставі дослідження калу. Він показує, що ці копрологічні методи є недостатніми і можуть бути піддані обґрунтованій критиці, оскільки наявність у калі тих чи інших харчових речовин залежить і від інших факторів, а не лише від активності панкреатичної залози. Зокрема, як показали Марсель Лаббе, Ру, Ізаак, Крігер, Роккі та Губерґріц, це особливо залежить від швидкості проходження у шлунково-кишковому тракці харчової кашки. У низці випадків ураження панкреатичної залози, переважно функціональні або анатомічні, які викликали лише незначне порушення її функції, не дають можливості встановити на підставі визначення зазначених вище коефіцієнтів наявність захворювання панкреатичної залози і, що ще важливіше, його ступінь. Ось чому ми й зайнялися вивченням розкладання та всмоктування жирів під іншим кутом зору.

Ми виходили з того, що якщо нормальну панкреатичну залозу навантажити певною кількістю жиру, що значно перевищує її звичайні можливості, то вона легко впорається зі своїм навантаженням. Якщо ж ця залоза тією чи іншою мірою залучена до патологічного процесу, то запропоноване їй одночасно велике навантаження викличе «крах» її функціональної дієздатності, а це спричинить розлад її жиророзкладальної здатності.

Із цією метою ми ставили наших хворих на 3–4 дні у звичні для них умови харчування і визначали кількість жиру та азотистих речовин у їжі, що вводиться, і в калі. Ми щодня визначали кількість калу, його вологість, кількість усіх жирових речовин у калі, а також нейтральних жирів, жирних кислот та мил у ньому, виводили відсоткове співвідношення між цими речовинами, визначали відсотковий вміст нейтрального жиру, жирних кислот та мил у 100 г калу, потім обчислювали останній коефіцієнт Лаббе, тобто відсоткове відношення виведеного нейтрального жиру до введеного, і, нарешті, відсоткове відношення загальної кількості виведеного жиру до введеного. Крім того, ми визначали добову кількість усієї їжі, загальну кількість жиру та кількість жирних кислот.

Потім, зберігаючи ту саму їжу, ми одній групі хворих давали жирове навантаження у вигляді 200 г чистої соняшникової олії, іншій групі — у 100 г і третій групі пацієнтів давали два навантаження: перший раз — 200 г і другий раз, з проміжком у 4–5 днів, — 100 г. У всіх трьох групах проводили відповідні визначення. Слід відмітити, що ми проводили ці визначення після навантаження щонайменше через 3 дні, а здебільшого і пізніше.

Таким чином, ми, як це рекомендує Лаббе, могли отримати порівняльні дані мінімум протягом 3 днів до навантаження та мінімум протягом 3 днів після нього.

Паралельно із цими дослідженнями ми відзначали у хворих клінічні симптоми, що з'являлися

у них в результаті навантаження, визначали у більшості з них атоксилрезистентну і хінінрезистентну ліпазу в крові, лужність дуоденального соку і проводили дослідження ферментів дуоденального соку за прийнятою в нашій клініці динамічною пробою (Гольдштейн).

Таким чином, ми мали змогу порівняти наші дані з тими, які були паралельно одержані різними методами визначення функціональної дієздатності панкреатичної залози.

Усього ми провели дослідження за участю 23 пацієнтів: з них 10 були зі здоровою панкреатичною залозою та 13 — з ураженнями панкреатичної залози.

Більшість захворювань, що не супроводжувалися ураженнями панкреатичної залози, належали до числа виразки шлунка, по одному випадку нирковокам'яної хвороби, хронічного коліту, трихінозу, лямбліозного дуоденіту, хвороби Вакеза та вісцерального люесу.

Щодо всіх хворих нас насамперед цікавило питання, у скільки разів збільшилася кількість жиру загального, нейтрального, жирних кислот та мил після навантаження порівняно з такою кількістю до навантаження, та як довго триває цей процес. Потім ми визначали відсоткове відношення нейтральних жирів, жирних кислот та мил до загального жиру в калі до і після навантаження. У чотирьох випадках ми вивчали питання щодо відношення всього жиру в калі до жиру в їжі. Потім ми з'ясували коефіцієнт Лаббе, що характеризує незасвоєння нейтрального жиру.

Якщо ми перейдемо до аналізу даних, отриманих при вказаних навантаженнях у хворих з інтактною панкреатичною залозою, то передусім слід зазначити, що кількість усіх жирових речовин у калі в день навантаження завжди різко підвищується.

У пацієнтки К., у якої було діагностовано трихіноз, різко збільшилася кількість загального і нейтрального жиру, менш різко — кількість жирних кислот і зменшилася кількість мил. Якщо ми візьмемо кількість речовин у відсотках щодо 100 г калу, то вийде, що у цієї хворої відсоток виведення нейтральних жирів різко підвищився, значно менше збільшилося виведення жирних кислот, кількість мил майже не збільшилася, коефіцієнт Лаббе підвищився з 5 до 17%. Слід зазначити, що після навантаження у пацієнтки з'явився різкий пронос. Тому зазначені дані ми можемо беззастережно використовувати як характерні для нормальної панкреатичної залози.

У другій пацієнтки — Д., у якої було діагностовано вісцеральний люес, вже спостерігалася зовсім інша картина. Після навантаження в 100 г соняшникової олії у неї не дуже різко збільшилася кількість виведених жирових речовин, кількість жирних кислот значно збільшилася, кількість мил зменшилася абсолютно і відносно: визначення відсоткового вмісту жирових речовин у 100 г калу виявило дуже незначне збільшення кількості нейтральних жирів, дещо більше підвищення кількості жирних кислот та зменшення кількості мил. Коефіцієнт Лаббе знизився з 16,6 до 8,14%.

Дослідження дуоденального соку показало у Д. нормальне співвідношення діастази, трипсину та ліпази.

Третій пацієнт — Ш., з виразкою дванадцятипалої кишки, холециститом та перихолециститом. Дослідження дуоденального соку та атоксилрезистентної ліпази в крові дали нормальні показники. При навантаженні в 100 г олії кількість нейтрального жиру збільшилася, жирних кислот та мил — зменшилася; відзначалося також підвищення відсотка нейтральних жирів, жирних кислот та зменшення відсоткового вмісту мил. Коефіцієнт Лаббе підвищився.

Четвертий пацієнт — М., у якого було діагностовано виразку пілоричної частини шлунка і нирковокам'яну хворобу. Ферменти в нормі. Відношення виведеного жиру щодо введеного не перевищує 6%. Після навантаження кількість нейтральних жирів та жирних кислот нерізно збільшилася, вміст мил зменшився. Відсоток нейтральних жирів та жирних кислот дещо підвищився, відсоток мил та коефіцієнт Лаббе знизився.

П'ята пацієнтка — Л., з виразкою шлунка. Уміст ферментів у дуоденальному соку відхиляється від норми, кількість атоксилрезистентної ліпази в нормі. У хворої в день навантаження (дано 200 г олії) кількість виведених речовин дорівнювала всього 16 г, тобто не більше ніж 8%, причому кількість нейтральних жирів та мил зменшилася, жирних кислот — збільшилася. У відсотках відзначалося збільшення вмісту нейтральних жирів, жирних кислот та мил. Коефіцієнт Лаббе знизився.

Потрібно додати, що у цієї хворої кількість виведеного жиру наступного дня після навантаження значно збільшилася. Це може бути частково пояснене тим, що кількість жиру, введеного в цей день, порівняно з тією, яку пацієнтці вводили до навантаження, різко зросла: замість 14–44 збільшилася до 45 г.

Аналогічні дані спостерігали і в інших хворих.

Якщо підсумувати отримані у всіх цих випадках дані, то можна зазначити, що в описаних хворих, у яких за результатами клінічних та лабораторних досліджень можна було припускати відсутність уражень панкреатичної залози, навантаження у 100 г і навіть у 200 г соняшникової олії не викликало різкого наростання відсоткового відношення кількості виведеного жиру, причому відсоток виведеного нейтрального жиру зазвичай відповідав відсотку виділених жирних кислот. Це говорить про те, що за нормальної панкреатичної залози як всмоктування, так і розкладання жирів при навантаженні незначно відрізняється від норми: навантаження не викликає краху жиророзкладальної та жировсмоктувальної функції.

Що ж до коефіцієнта Лаббе, він, коливаючись у досить широких межах, виявляє тенденцію до незначного наростання при навантаженні, але загалом виправдовує те значення, що йому надає автор. Єдине, що можна помітити, це те, що цифрові дані (абсолютні величини) не відповідають у наших випадках тим, що навів Лаббе. Винятками були ті, у яких був пронос, внаслідок чого вийшли результати, що не збігаються з попередніми, оскільки значна частина жиру, що не розклався, була, мабуть, виведена внаслідок посиленої перистальтики кишечника.

Великий інтерес становить пацієнтка П., у якої було виявлено таку саму жиророзкладальну і жировсмоктувальну здатність, як і в інших осіб з нормальною панкреатичною залозою, але у якої ми, досліджуючи вміст ферментів дуоденального соку і атоксилрезистентної ліпази, помітили явища, що вказують на зниження функціональної дієздатності панкреатичної залози; цей випадок нами ще може бути пояснений. Клінічно у хворої не спостерігалися будь-які ознаки ураження панкреатичної залози, і ми не можемо сказати, чи було у неї захворювання цієї залози, оскільки як показник атоксилрезистентної ліпази, так і концентрація ферментів у дуоденальному соку не є абсолютними індикаторами, що точно вказують на те чи інше ураження панкреатичної залози.

Якщо перейти до вивчення хворих, у яких на підставі клінічної картини можна було припустити захворювання панкреатичної залози, то дані, отримані у них при навантаженнях, значною мірою відрізняються від того, що ми спостерігали у наведених вище та розглянутих нами випадках.

У першого, К., було виявлено рак шлунка з метастазом у панкреатичну залозу. Ферментативна здатність дуоденального соку хворого не відхилялася від норми. У день навантаження у пацієнта був різкий біль у животі, проте диспептичних явищ у нього не було відзначено. Йому було дано навантаження в 200 г соняшникової олії, причому кількість виділеного жиру дорівнювала приблизно 19% введеного. З них: 53% нейтрального жиру, 37% жирних кислот і 10% мил.

З технічних причин у хворого К. у перші дні дослідження калу не було зроблено. Але, порівнюючи отримані результати з даними наступних після навантаження 3 днів, ми виявили різке підвищення у відсотковому відношенні нейтрального виведеного жиру, зменшення кількості виведених жирних кислот і збільшення кількості виведених мил.

Така ж картина відзначена і у відсотковому вмісті 100 г калу: різке підвищення вмісту нейтральних жирів, деяке — жирних кислот і незначне — мил. Коефіцієнт Лаббе значно підвищився — з 0,5 до 8,9% в абсолютних величинах, однак не перевищуючи норми. Проте той же коефіцієнт Лаббе через 3 дні після навантаження різко підвищився — до 29,3%.

Другий випадок — пацієнтка Б., з раком панкреатичної залози. Навантаження в 200 г соняшникової олії викликало у неї лише легку нудоту, зате кількість виведеного жиру різко збільшилася — майже в 45 разів, кількість нейтрального жиру зросла в 60 разів порівняно з середньою величиною в попередні дні. Кількість жирних кислот також збільшилася, але значно менш інтенсивно. Загальна кількість жиру в калі збільшилася з 54 до 73%, кількість жирних кислот зменшилася з 37 до 13%, кількість мил збільшилася з 7 до 12%. Відсотковий вміст у 100 г калу нейтрального жиру різко підвищився, жирних кислот — трохи збільшився, збільшилася також кількість мил. Коефіцієнт Лаббе значно підвищився — з 8,9 до 32%. У цієї ж хворої відзначалася відсутність апетиту, і ми мікроскопічно виявили

у неї в калі жир: під мікроскопом була величезна кількість жирних крапель.

У пацієнтки Ш. ми виявили в дуоденальному соку в статистиці та динаміці різке зменшення кількості ферментів, а також відхилення від норми показника лужності панкреатичного соку. У цієї хворої ми провели два навантаження: одне в 100 г, інше в 200 г соняшникової олії. Потрібно сказати, що вона взагалі отримувала дуже велику кількість жиру. Кількість виведеного жиру після першого та другого навантажень різко збільшилася, становлячи приблизно 70% щодо введеного. Кількість нейтральних жирів різко збільшилася — з 37 до 74%, кількість жирних кислот зменшилася з 35 до 25%, так само знизився і відсотковий вміст мил. Відсотковий вміст нейтрального жиру в 100 г калу збільшився приблизно вдвічі, знизився відсоток жирних кислот, зменшилася кількість мил. Коефіцієнт Лаббе різко підвищився — з 13 до 43% при першому навантаженні і з 4 до 33% — при другому навантаженні.

Аналогічні результати було отримано і при другому навантаженні з тією різницею, що відсотковий вміст мил в 100 г калу при другому навантаженні дуже незначно підвищився.

У Л. ми спостерігали ті самі явища, тільки менш виражені, проте тенденція залишилася такою ж.

Наступний пацієнт — А., з кістою панкреатичної залози, яка була оперована, але не вирізана. Нориця дуже швидко загоїлася. При дослідженні дуоденального соку ми виявили у нього різке зниження концентрації трипсину та повну відсутність ліпази. Результати подвійного навантаження цукром за Штаубом — Трауготтом виявилися різко патологічними: після другого навантаження виявили різке підвищення концентрації глюкози в крові. Йому було дано два навантаження: перше в 100 г, друге — в 200 г, причому після другого у нього відзначалося бурління в животі, і двічі був пронос з болем. Результати навантажень аналогічні попереднім.

Цілком такі ж результати ми отримали у І. та В., у яких було виявлено цукровий діабет зі зниженням зовнішньосекреторної функції панкреатичної залози, у В. та В., у яких після зробленої холецистектомії виникли ангіохоліт та панкреатит, а також у Д. з гіпофункцією підшлункової залози та надниркових залоз.

У пацієнта К. було діагностовано коліт з підозрою на гіпофункцію панкреатичної залози. У калі визначалися краплі нейтрального жиру, у вмісті дуоденальних ферментів відхилень від норми не було виявлено, проте кількість атоксилрезистентної ліпази виявилася різко збільшеною. Після навантаження він мав двічі рідкі випорожнення, а також відрижку. У день навантаження кількість виведеного жиру становила близько 70% введеного, причому основна частина виведеного припадала на нейтральний жир, кількість якого збільшилася з 59 до 82%, кількість жирних кислот зменшилася з 19 до 17%, відсотковий вміст нейтрального жиру в 100 г калу зріс з 1,7 до 19,3%, жирних кислот — незначно, з 0,5 до 4%. Коефіцієнт Лаббе різко підвищився — з 5,5 до 50,5%.

Цікавим є останній випадок з підозрою на зниження функції панкреатичної залози.

Ідеться про хвору В. з гіпертиреозом. У неї відзначалося збільшення вмісту атоксилрезистентної ліпази, у калі були в малій кількості краплі нейтрального жиру; дуоденального соку при повторному введенні зонда одержати не вдалося. Після навантаження відзначалося відсутність апетиту. У день навантаження випорожнення взагалі не було. Наступного дня кількість виділеного жиру у неї була не дуже значною, і лише на третій день вона дещо збільшилася. Відсотковий вміст нейтрального жиру наступного дня після навантаження знизився, дійшовши на третій день тільки до величин, що відзначалися перед навантаженням; відсоток жирних кислот наступного дня після навантаження дещо збільшився, але третього дня зменшився. Те саме стосується і мил. Кількість нейтрального жиру, мил і жирних кислот у 100 г калу дещо збільшилася наступного дня після навантаження дня і ще більшою мірою — третього дня. Коефіцієнт Лаббе різко знизився у день навантаження і підвищився до 88 на третій день після навантаження.

Аналізуючи наведені у вкрай стислому вигляді дані, ми повинні констатувати, що вони різко відрізняються від тих, які були наведені нами під час розбору пацієнтів з нормальною панкреатичною залозою. Якщо навіть відкинути ті випадки, коли у хворих спостерігався пронос і які тому не є особливо доказовими, то ми все ж таки повинні відзначити, що у всіх випадках безумовного ураження панкреатичної залози, підтвердженого на операційному або на секційному столі, ми виявляли різке збільшення кількості виділеного жиру взагалі. Там, де ця кількість не була різко збільшена, спостерігалася різке підвищення концентрації нейтральних жирів у калі.

Крім того, і це є найбільш характерним, як постійне явище відзначається зниження відсотка жирних кислот після навантаження і відсоток мил, що коливається. У хворих спостерігалася значно більш виражене підвищення відсотка концентрації нейтральних жирів щодо загальної кількості калу. Ми не завжди відзначали чіткі зміни коефіцієнта Лаббе, хоча в переважній більшості випадків цей коефіцієнт після навантаження різко підвищувався.

Необхідно вказати на ще одну обставину, а саме: іноді одне навантаження не давало таких різких вказівок. Тоді друге навантаження — все одно, чи то в 200, чи 100 г, — чіткіше виявляло патологічні зміни функції панкреатичної залози.

Запропонована методика давала можливість у тих випадках, коли на підставі клінічних та лабораторних досліджень ми лише підозрювали захворювання панкреатичної залози, цілком явно підтвердити наші припущення, як було, наприклад, у хворого К.

З іншого боку, якщо в результаті дослідження крові можна було припустити наявність захворювання панкреатичної залози, проте жодних клінічних даних на користь цього не було, запропонована методика давала можливість встановити, що цього ураження немає.

Так, в останньому з розглянутих випадків, у хворі В., у якої можна було б припустити ураження

панкреатичної залози виключно на підставі збільшення кількості атоксилрезистентної ліпази, незважаючи на повну відсутність клінічних вказівок на гіпофункцію панкреатичної залози, наш метод дав можливість відмовитися від діагностування її ураження.

В одному випадку з описаних нами лише метод жирового навантаження дозволив провести діагностику захворювання панкреатичної залози в умовах, коли всі лабораторні методи не вказували на це ураження, хоча клінічно потрібно було припускати хворобу панкреатичної залози. Ідеться про пацієнта Б. з люетичним цирозом печінки, точніше, з гепатолієнальним синдромом. Ми в нього не виявили змін дуоденального соку. Кількість атоксилрезистентної ліпази у нього була на верхній межі норми. При навантаженні в 200 г жиру було виявлено, що кількість виведеного жиру після навантаження в нього різко зросла, досягнувши приблизно 44% введеного жиру; те саме стосується і відсотка нейтрального жиру, який підвищився з 53 до 59%; кількість жирних кислот у нього також збільшилася порівняно з попередніми днями, але виявилася меншою, ніж у наступні дні після навантаження. Відношення жирів у 100 г калу показало підвищення відсотка нейтрального жиру та жирних кислот і зменшення вмісту мил. Коefіцієнт Лаббе підвищився із 17 до 25.

За відсутності проносів бачимо тут різке підвищення виведення жирів, особливо нейтрального жиру, і навіть зниження відсотка жирних кислот. Це дозволило нам і в цьому випадку провести діагностику ураження панкреатичної залози відповідно до висловлених нашою клінікою припущень, що при комбінованих захворюваннях печінки та селезінки, чи то циротичного, чи будь-якого іншого характеру, у них завжди бере участь панкреатична залоза (Міхельсон і Франкфурт, Берлянд, Вайнштейн).

Із загальних явищ, що спостерігаються при жировому навантаженні, слід зазначити, що у дуже великої кількості хворих помітно знижується апетит, що позначається на кількості їжі, яка споживається. Нерідко збільшується маса калу в день навантаження, особливо коли дається 200 г жиру. Ця кількість калу через 1–3 дні зазвичай значно зменшується. Нерідко

спостерігаються легкі диспептичні явища, і лише в дуже невеликій кількості випробуваних відзначалися проноси, біль та різкі диспептичні явища.

Таким чином, резюмуючи, можна сказати, що в методиці динамічного навантаження жиром ми маємо спосіб, за допомогою якого можна часто виявити навіть приховані захворювання панкреатичної залози. Цей метод зручний ще тим, що він може бути застосований у всіх хворих, навіть у таких, у яких через механічні або будь-які інші умови не можна проводити дуоденальне зондування. Цей метод дає можливість виявити захворювання панкреатичної залози навіть у тих випадках, коли вони нерірко виражені і коли клінічні та лабораторні дослідження мають розбіжності між собою.

Зрештою, за допомогою цього методу можна іноді відкинути діагностику захворювання панкреатичної залози у тому випадку, коли лабораторне дослідження хоча б частково свідчить про наявність такого.

До недоліків цього методу належить те, що якщо після навантаження жирами з'являються проноси, цінність отриманих даних значною мірою знижується.

Врешті-решт, він вимагає точного лабораторного дослідження як їжі, що приймається, так і виділеного калу, іншими словами, може бути здійснений тільки в клінічних умовах.

Залишається ще цілком відкритим питання, які результати дасть цей метод при комбінованих захворюваннях панкреатичної залози з жовтяницею та при чистих жовтяницях. Це становить другу частину задуманої нами роботи. Говорити сьогодні про повну придатність цього методу в тих важких для диференціальної діагностики випадках, коли у хворих спостерігається жовтяниця, поки що не доводиться.

Ми ще не можемо сказати (принаймні це далеко розходилося б з практикою та досвідом, який ми маємо в діагностиці захворювань панкреатичної залози), що запропонований нами метод є абсолютно доказовим. Звичайно, цим методом ми маємо користуватися паралельно з іншими методами, запропонованими для визначення функціональної дієздатності панкреатичної залози.

УДК 616.37-072.7

doi: 10.33149/vkr.2024.04.09

UA Щодо питання про функціональну діагностику підшлункової залози

М. М. Губерґріц, В. С. Міхельсон, Р. І. Лірцман
Київський державний медичний інститут

Стаття опублікована у книзі Губерґріц М. М. *Вибрані праці*. Київ: Видавництво Академії наук Української РСР, 1959. С. 447–456.

EN Regarding the issue of functional diagnostics of the pancreas

M. M. Gubergrits, V. S. Mikhelson, R. I. Lirtsman
Kyiv State Medical Institute

The article was published in the book by Gubergrits M. M. *Selected Works*. Kyiv: Publishing House of the Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, 1959. P. 447–456.

Органоспецифічне метастазування: модель *in vitro* для передбачення перебігу захворювання

О. В. Кайряк

Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: органоспецифічне метастазування, тромбоцити, нейтрофіли, макрофаги, лімфоцити як промотори метастазування, вірогідність метастазування, модель *in vitro*

Вступ

Органоспецифічне метастазування досі є загадковою проблемою сучасної теоретичної онкології. Опис цього феномену належить видатному онкологу минулого Stephen Paget [4]. Він звернув увагу на різний прогноз захворювання в ідентичних хворих і висловив думку про ґрунт та насіння. Ця думка походить з Євангелія, де говориться про те, що якщо насіння впало на родючий ґрунт, з нього виросте міцна рослина. Навпаки, якщо насіння впало на кам'янистий ґрунт, то воно не проросте. Наразі доведено, що вибірковість метастазування залежить від багатьох чинників, у тому числі кількості циркулюючих екзосом, формування преметастатичних ніш, фенотипу циркулюючих пухлинних клітин. Усі ці процеси здійснюються за участі молекул адгезії, у тому числі й інтегринів [1]. Фармацевтичними компаніями розробляються таргетні препарати, які на тваринах показали зменшення утворення метастатичних осередків при їх застосуванні [8]. Але потім постає інша клінічна проблема: як відокремити людей з високим та низьким ризиком метастазування? Тому конструювання моделей *in vitro* для визначення стану онкохворого в реальному часі є досить актуальною клінічною проблемою.

Метою дослідження є розробка моделі *in vitro* для визначення стану онкохворого в реальному часі та апробація моделі на пацієнтах з верифікованими метастазами для подальшого передбачення ризику метастазування та визначення референтних показників.

Матеріал та методи

Кров хворого на злоякісну пухлину досліджували в LAI-тесті до початку терапії, після завершення кожного етапу і після закінчення комплексного лікування з періодичністю 1 раз на місяць. У якості антигенів у тесті використовували водно-сольові екстракти первісних та метастатичних пухлин органів можливої пухлинної прогресії. З вени досліджуваного забирали 8–10 мл крові в вакутанер з антикоагулянтом. Лейкоцити для дослідження отримували

відстоюванням крові за 37 °С протягом 15–60 хв залежно від індивідуального показника швидкості осідання еритроцитів. Домішок еритроцитів видаляли обробкою 0,5% розчином хлориду амонію, після чого клітини одноразово відмивали у середовищі 199 і довели їх концентрацію до 2 млн/мл.

У парні ємності 96-лункової плейти вносили 50 мкл культурального середовища (199 або RPMI 1640, або ІГЛА), 100 мкл водно-сольового екстракту пухлинної тканини первинного осередку або тканин алогенних метастазів, притаманних метастазуванню пухлини цієї локалізації, у концентрації 2 мг/мл за білком, 100 мкл суспензії лейкоцитів хворого на культуральному середовищі. У контрольних лунках пухлинний екстракт заміняли середовищем 199 або RPMI 1640, або ІГЛА. У парні ємності додавали 50 мкл донорської сироватки IV (AB), попередньо прогрітої за 56 °С з метою інактивації комплементу. У непарні ємності плейти вносили 50 мкл аутосироватки хворого.

Пластини закривали кришкою та інкубували 1,5 години за 37 °С. Далі пластини виймали, обережно перевертали догори дном та інкубували 30 хвилин у перевернутому положенні, що давало змогу під впливом сили тяжіння відокремити неприлипли клітини від прилиплих.

У більш ранній розробці аналізували кількість неприлиплих клітин. Для цього акуратно переносили рідину з клітинами, прекомітованими до антигенної мозаїки пухлинних антигенів, та підраховували їх кількість на автоматичному гематологічному аналізаторі. Індекс афінності визначали за формулою, де в чисельнику представлена різниця між кількістю клітин в досліджуваній та контрольній пробах, а в знаменнику — кількість клітин в контрольній пробі. Далі відношення множили на 100%.

Пізніше перейшли на аналіз прилиплої фракції, яка є більш репрезентативною, бо містить суміш клонів до різноманітних антигенів. Плейти виймали з термостату, акуратно струшували рідину

з неприлиплими клітинами на паперову серветку, фіксували прилиплу фракцію клітин 96% етанолом протягом 30 хв. Далі в ємності плейти додавали барвник (1% водний розчин метиленового синього або азур-еозин в стандартній концентрації), зафарбовували клітини упродовж години. Потім барвник струшували на серветку, тричі промивали фізіологічним розчином, знову струшували рідину, висушували. У сухі ємності плейти додавали димексид, який руйнує прилипли клітини і вивільняє фіксований ними барвник у рідину. Кількість фіксованих клітинами барвника в контрольних та дослідних ємностях оцінювали за допомогою спектрофотометричного вимірювання або за кольоровою шкалою.

Здатність запропонованого методу прогнозувати розвиток метастазів у майбутньому було досліджено в групі 189 хворих на рак молочної залози, які на момент обстеження вже мали віддалені метастази. Обстеження пацієнтів, які лікувалися в Донецькому обласному протипухлинному центрі, проводилося з 1989 до 2002 р. Контрольну групу становили 20 здорових донорів. Метастази в кістки мала 51 жінка, лімфатичні вузли — 21, шкіру — 1, паренхіму легень — 45, метастатичні плеврити — 25, метастатичне ураження паренхіми легень сукупно з плевритом — 8, метастатичне ураження печінки — 22, метастази в яєчники — 16.

Для оцінки значущості тесту було використано такі критерії, як діагностична чутливість та специфічність. Діагностична чутливість — здатність методу діагностувати захворювання у хворого, тобто давати позитивний результат у групі хворих. Обчислюється як відношення істинно позитивних результатів до всіх тестованих пацієнтів, помножене на 100%. Діагностична специфічність — здатність методу давати негативний результат у групі донорів. Розраховується як відношення істинно негативних результатів до всіх тестованих донорів, помножене на 100%.

Метод дає змогу порівняти результати, отримані на донорській та аутосироватці. Щоб визначити суттєву різницю, скористалися 20% різницею у показниках на донорській та аутосироватці. Якщо різниця не перевищувала 20%, вважали, що сироватка не впливає на результат. Якщо показник на донорській сироватці вищий на 20% і більше, то аутосироватка блокує реакцію лейкоцитів до тестованого антигену. Якщо показник є вищим на аутосироватці на ту ж саму величину (20% і більше), то мова йде про підсилення аутосироваткою реакції лейкоцитів. Треба зазначити, що тест дає хибні результати, якщо кров у досліджуваного було взято заздалегідь.

Результати та обговорення

Позитивну реакцію в тесті з антигенами метастазу в кістки на нормальній сироватці фіксували у 48 з 51 жінки, у лімфатичні вузли — у 17 з 21, у шкіру — в 1, у паренхіму легень — у 37 із 40, метастатичні плеврити — у 21 з 25, метастатичне ураження паренхіми легень сукупно з плевритом — у 5 із 7, метастатичне ураження печінки — у 17 з 18, метастази в яєчники — у 15 із 16.

Діагностична чутливість у тесті з кістковим антигеном на донорській сироватці дорівнює 94,12%,

з антигенами лімфатичних вузлів — 80,95%, паренхіми легень — 92,50%, антигенами метастатичних плевритів — 84,0%, сукупним ураженням легень (паренхіми та метастатичний плеврит) — 71,43%, антигенами печінкових метастазів — 94,44%, яєчників — 93,75%. Сукупна діагностична чутливість на донорській сироватці дорівнює 89,94%.

Проведення тесту на донорській сироватці дозволяє оцінити внесок клітин крові в кінцевий результат. До моделі залучені всі клітини крові, окрім еритроцитів. Зараз відомо, що в процесі метастазування беруть участь не тільки пухлинні клітини, але й туморасоційовані макрофаги, лімфоцити, нейтрофіли та тромбоцити. Завдяки методу, застосованому нами для виділення клітин, серед лейкоцитів можуть бути і крупні везикули, які осіли при такому режимі центрифугування.

Позитивну реакцію в тесті з антигенами метастазу в кістки на аутосироватці фіксували у 42 з 51 жінки, у лімфатичні вузли — у 14 з 21, у шкіру — в 1, у паренхіму легень — у 32 з 45, метастатичні плеврити — у 19 з 23, метастатичне ураження паренхіми легень сукупно з плевритом — у 7 з 8, метастатичне ураження печінки — у 20 з 22, метастази в яєчники — у 13 із 16.

Діагностична чутливість у тесті з кістковим антигеном на аутосироватці дорівнює 82,35%, з антигенами лімфатичних вузлів — 66,67%, паренхіми легень — 71,11%, антигенами метастатичних плевритів — 82,61%, сукупним ураженням легень (паренхіми та метастатичний плеврит) — 87,50%, антигенами печінкових метастазів — 90,91%, у яєчниках — 81,25%.

Сукупна діагностична чутливість на аутосироватці дорівнює 78,72%.

Аутосироватка онкохворого містить не тільки білки (у тому числі й імуноглобуліни), ліпіди та вільні нуклеїнові кислоти, але й екзосоми, у яких наявні різні види РНК і які мають таргетну спрямованість до цієї чи іншої тканини. У свою чергу, різні види екзосомальної мікроРНК мають як проонкогенну, так і антионкогенну властивості. Ідентифікація мікроРНК у конкретного хворого є досить дорогою процедурою і не може бути застосована як рутинне клінічне дослідження. Тому використання LAI-тесту на донорській та аутосироватці дозволяє опосередковано оцінити вплив регуляторних послідовностей на пухлиноасоційований імунітет та події в рамках взаємодії «пухлина — організм», які передують росту метастазів. У ході аналізу впливу сироватки під час проведення тесту з кістковим антигеном встановлено, що аутосироватка частіше за все не впливала на реакцію (52,94%). Частота блоку дорівнювала 31,37%, а посилення реєструвалося у 15,69% випадків.

У разі використання в тесті антигенів лімфатичних вузлів аутосироватка також частіше не впливала на реакцію (47,62% випадків). На другому місці був варіант блоку (33,33%), а на останньому — варіант підсилення (19,05%). Аналогічний результат бачимо за наявності метастазів у паренхіму легень: аутосироватка частіше за все не впливала на реакцію (53,84%), на другому місці реєструвався варіант

блоку (25,64%), а посилення реакції спостерігалось у 20,51% випадків. У разі наявності плевриту частіше за все сироватка не впливала на реакцію (52,17%), блок рееструвався у 21,74% випадків, а підсилення — у 26,08%. Сукупна патологія (ураження паренхіми легень з плевритом) дала такі результати: частіше за все рееструвався блок (42,86%), а підсилення та відсутність впливу відмічали у 28,57% випадків. При метастазах у печінку аутосіроватка частіше за все не впливала на реакцію (47,06%), блок рееструвався у 35,29%, а підсилення — у 17,65% випадків. Метастатичне ураження яєчників демонструвало варіанти відсутності впливу та підсилення реакції у 37,5%, блок рееструвався у 25% випадків.

Діагностична специфічність тесту в групі здорових донорів становила 80%.

Згідно з визначенням, під метастатичним каскадом розуміють «локальну інвазію клітин первісної пухлини в навколишні тканини, інтравазацію цих клітин в циркуляторну систему, виживання впродовж гематогенного транзиту, екстравазацію в паренхіму дистантних тканин, утворення мікрометастатичних колоній, проліферацію та формування клінічно розпізнаваних метастатичних вогнищ» [3].

Як уже було зазначено вище, метастатичний каскад є дуже складною біологічною особливістю поведінки злоякісних пухлин. У клітинах материнської пухлини мають «заснути» гени, продукти яких забезпечують щільні контакти в епітеліальному пласті, та активуватися гени, що забезпечать відривання від щільної пухлинної маси окремих клітин, здатних пройти тканинно-судинний бар'єр. Далі пухлинні клітини повинні зберегтися в кровообігу, подолати судинно-тканинний бар'єр та осісти в тканині, яка буде найбільш спорідненою з мембранним фенотипом циркулюючої пухлинної клітини і найбільш придатною для розвитку метастазу. На всіх цих етапах пухлинна клітина не могла б вижити, якби не «допомога» нормальних тканин організму, у першу чергу клітин крові. Тканинно-судинний бар'єр осередкам пухлинних клітин допомагають подолати нейтрофіли, які здатні вивільняти в міжклітинне середовище гранули з літичними ферментами. Літичні ферменти утворюють у бар'єрі пролами, через які пухлинні осередки долають бар'єр та опиняються в кровообігу. Вижити пухлинному осередку в кровообігу допомагають в першу чергу тромбоцити, які, наче плащем, накривають скупчення пухлинних клітин чи поодинокі клітини [11]. Таким чином пухлинні клітини зменшують вплив турбулентних течій в крові та уникають тісного контакту з імунокомпетентними клітинами, які можуть їх знищити [7, 11]. Тромбоцити не мають ядра, але зберігають матричну РНК, яку успадкували від мегакаріоцитів, у тому числі й пухлинної природи. Ідентифікували до 6000 матричних РНК у цих без'ядерних клітинах. Крім РНК, успадкованих від мегакаріоцитів, тромбоцити можуть поглинати РНК з інших клітин шляхом екзосомальної передачі [6]. Активовані тромбоцити здатні здійснювати транскрипцію та секретувати вироблені протеїни в навколишнє середовище [6]. Можна припустити, що обмін

РНК між пухлинною клітиною та тромбоцитами може здійснюватися на етапі спільної циркуляції в кровообігу. Надбані пухлинною клітиною РНК можуть надавати більший ступінь злоякісності майбутнім метастатичним осередкам.

На мишачих моделях було показано, що краще утворюють метастази не поодинокі циркулюючі пухлинні клітини (ЦПК), а кластери ЦПК. У деяких випадках кластери ЦПК склалися не тільки з пухлинних клітин, а й з лейкоцитів. Ці випадки корелювали з більш коротким часом виживаності до прогресування, ніж випадки, коли кластери склалися лише з пухлинних клітин. Цікаво, що, крім нейтрофілів, у кластерах виявляли лімфоцити [2]. Генетична або фармакологічна інгібіція ферменту арахідонат 5-оксигенази (Alox5) припиняла прометастатичну активність нейтрофілів та редукувала метастази [10].

Далі пухлинний осередок чи пухлинна клітина долають гематотканинний бар'єр. У цьому пухлинному осередку допомагають нейтрофіли. Наприкінці метастатичного каскаду пухлинні клітини опиняються в середовищі іншої тканини і формують так звані сплячі метастази, пухлинні клітини в яких не проліферують. Сплячі метастази можуть залишатися в такому стані упродовж місяців, років та десятиліть [9]. Визначення чинників, які спричиняють пробудження метастазів і перехід їх до мітотичного циклу, сформує нові мішені для таргетної терапії, за допомогою якої можна буде підтримувати їх у сплячому вигляді, а людина в цей час буде жити повноцінним життям.

Метастатичні ураження з'являються інколи через десятки років. Можливо, упродовж усіх цих років нуклеїнові кислоти, притаманні злоякісній пухлині, зберігалися в клітинах пам'яті лімфоцитів і переходили в кістковому мозку. У разі появи метастатичних уражень лімфоцити генерують вторинну імунну відповідь, яка виступає у якості тригера при формуванні метастатичного осередка. Інший погляд на розвиток метастатичних пухлин полягає в тому, що лімфоцити спричиняють «прокидання» мікрометастазу зі сплячого стану шляхом вивільнення цитокінів та підтримки хронічного запалення [5].

Приклади використання способу. Хворій Ц. (історія хвороби № 106052) 22.09.1999 р. після 3 курсів неоад'ювантної терапії проведено надпіхвову ампутацію матки з придатками та резекцією великого сальника. Патогістологічне дослідження № 26546-58: у яєчниках — недиференційована аденокарцинома, у сальнику — хронічне запалення. Протягом 2 років та 4 місяців після оперативного втручання пацієнтці було проведено 8 курсів хіміотерапії. Строки проведення лікування визначалися на підставі LAI-тесту. Далі упродовж 3 років тест був «спокійним», і спеціальне лікування не проводилося. Підвищення показників у тесті відбулося влітку 2004 р., але проведення чергового курсу хіміотерапії хворій було заборонено вищою особою як безглузде, тому що онкомаркера СА 125 був у нормі. Рівень онкомаркера підвищився в лютому 2005 р. (СА 125 від 10.02.2005 р. — 235,921) водночас з появою клінічних проявів подовження хвороби — наявністю асцити, метастазу в пупок.

Таким чином LAI-тест передуює підвищенню онкомаркера СА 125. Цей тест є *in vitro*-моделлю ситуації, яка склалася в організмі онкохворого.

LAI-тест не спрацьовує, якщо кров взято не *ex tempore*, а заздалегідь.

Висновки

1. Запропонована нами модель прогнозування органоспецифічного метастазування у хворих на рак молочної залози має доволі високу діагностичну чутливість та специфічність. Діагностична чутливість на донорській сироватці дорівнює

89,94%, а на аутосироватці становить 78,72%. Специфічність — 80%.

2. Тест дозволяє визначити кількість та оптимальний час проведення курсів хіміотерапії в конкретного хворого.

3. Ми висловлюємо думку, що сенсом проведення ад'ювантної хіміотерапії є вплив не тільки на сплячі мікрометастази, але й на нормальні клітини системи крові, які виконують роль ад'ювантів у метастатичному каскаді та пробудженні сплячих метастазів.

Література:

- Hoshino A., Costa-Silva B., Shen T. L., Rodrigues G., Hashimoto A., Tesic Mark M., Molina H., Kohsaka S., Di Giannatale A., Ceder S., Singh S. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature*. 2015. Vol. 527, No 7578. P. 329–335.
- Iriondo O., Yu M. Unexpected friendship: neutrophils help tumor cells en route to metastasis. *Developmental cell*. 2019. Vol. 49, No 3. P. 308–310.
- Lambert A. W., Pattabiraman D. R., Weinberg R. A. Emerging biological principles of metastasis. *Cell*. 2017. Vol. 168, No 4. P. 670–691.
- Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Cancer Metastasis Rev*. 1989. Vol. 8. P. 98–101.
- Park S. Y., Nam J. S. The force awakens: metastatic dormant cancer cells. *Experimental & Molecular Medicine*. 2020. Vol. 52. P. 569–581.
- Rowley J. W., Schwertz H., Weyrich A. S. Platelet mRNA: the meaning behind the message. *Curr. Opin. Hematol*. 2012. Vol. 19, No 5. P. 385–391.
- Schmied L., Höglund P., Meinke S. Platelet-mediated protection of cancer cells from immune surveillance — possible implications for cancer immunotherapy. *Frontiers in immunology*. 2021. Vol. 12. P. 640578.
- Sökeland G., Schumacher U. The functional role of integrins during intra- and extravasation within the metastatic cascade. *Molecular Cancer*. 2019. Vol. 18. P. 12.
- Summers M. A., McDonald M. M., Croucher P. I. Cancer cell dormancy in metastasis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2020. Vol. 10, No 4. P. a037556.
- Wculek S. K., Malanchi I. Neutrophils support lung colonization of metastasis-initiating breast cancer cells. *Nature*. 2015. Vol. 528, No 7582. P. 413–417.
- Zhou L., Zhang Z., Tian Y., Li Z., Liu Z., Zhu S. The critical role of platelet in cancer progression and metastasis. *European Journal of Medical Research*. 2023. Vol. 28. P. 385.

УДК 616-006.6:57.083

doi: 10.33149/vkr.2024.04.10

UA Органоспецифічне метастазування: модель *in vitro* для передбачення перебігу захворювання

О. В. Кайряк

Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: органоспецифічне метастазування, тромбоцити, нейтрофіли, макрофаги, лімфоцити як промотори метастазування, імовірність метастазування, модель *in vitro*

Вступ. Проблема органоспецифічного метастазування досі хвилює уми дослідників. З'ясування закономірностей цього явища є важливим як для теоретичної онкології, так і для практики, оскільки сучасна клінічна онкологія тяжіє до індивідуалізації тактики лікування пацієнтів. До метастатичного каскаду залучені сотні генів, і їх ідентифікація є громіздким дослідженням, малоімовірним за умов клініки. Тому в клініці необхідно мати простий, швидкий, дешевий метод для визначення високої та низької імовірності органоспецифічного метастазування. Метод повинен мати досить високу діагностичну специфічність і чутливість.

Метою дослідження є розробка моделі *in vitro* для визначення стану конкретного хворого в реальному часі та апробація моделі на пацієнтах з верифікованими метастазами для подальшого прогнозування ризику метастазування та визначення референтних показників.

Матеріал та методи. Лейкоцити виділяли з 8–10 мл крові обстежуваного та доводили до концентрації 2 млн/мл. Як антигени використовували водно-сольові екстракти метастатичних пухлин органів можливого пухлинного прогресування. У парні лунки плейти вносили 50 мкл культурального середовища, 100 мкл екстракту первинної пухлини або алогенних метастатичних пухлин, 100 мкл суспензії лейкоцитів. У непарні лунки додавали 50 мкл сироватки IV (AB), а у парні — 50 мкл аутосироватки досліджуваного. У контрольні лунки замість екстракту пухлин додавали 50 мкл культурального середовища. Пластини закривали кришкою, інкубували 1,5 год за 37 °С. Далі пластини перевертали догори дном, інкубували 30 хв, що дало можливість відокремити прилиплі клітини від неприлиплих. Рідину з неприлиплими клітинами видаляли, а прилиплу фракцію фіксували 96% етанолом, забарвлювали метиленовим синім, тричі промивали фізрозчином, додавали димексид. Кількість барвника оцінювали за допомогою спектрофотометричного аналізу або за колірною шкалою.

Результати та обговорення. Спроможність запропонованого методу прогнозувати метастази була оцінена у 189 хворих на рак молочної залози з попередньо верифікованими метастазами, які лікувалися в Донецькому обласному протипухлинному центрі з 1989 до 2002 р. Контрольну групу становили 20 донорів. Метастази в кісткову систему було виявлено у 51 жінки, у лімфатичні вузли — у 21, у шкіру — в 1, у паренхіму легень — у 45, метастатичні плеврити — у 25, поєднане метастатичне ураження паренхіми легень з плевритом — у 8, у печінку — у 22, у яєчники — у 16.

Діагностична чутливість у тесті з кістковим антигеном на донорській сироватці становила 94,12%, з антигеном лімфовузлів — 80,95%, паренхіми легень — 92,50%, антигенами метастатичних плевритів — 84,0%, поєднаним ураженням легень (паренхіми та метастатичний плеврит) — 71,43%, антигенами метастазів у печінку — 94,44%, яєчників — 93,75%. Сукупна діагностична чутливість на донорській сироватці становила 89,94%. Додавання до тест-системи донорської сироватки дозволяє оцінити внесок клітин крові та великих везикул у процес метастазування.

Діагностична чутливість у тесті з кістковим антигеном на ауто сироватці становила 82,35%, з антигеном лімфовузлів — 66,67%, паренхіми легень — 71,11%, антигенами метастатичних плевритів — 82,61%, поєднаним ураженням легень (паренхіми та метастатичний плеврит) — 87,50%, антигенами метастазів у печінку — 90,91%, яєчників — 78,72%. Сукупна діагностична чутливість на ауто сироватці становила 78,72%. Сукупна діагностична чутливість на ауто сироватці є нижчою, ніж на донорській. Чим це викликано, залишається невідомим.

Метастатичний каскад не міг би реалізуватися, якби не допомога нормальних клітин організму, насамперед клітин системи крові. Нейтрофіли шляхом викиду літичних ферментів і нетозу допомагають метастатичним клітинам подолати тканинно-гематологічний і гематоканітинний бар'єри, тромбоцити зберігають пухлинні клітини в циркуляції, макрофаги та лімфоцити сприяють формуванню мікрооточення та спільно з нейтрофілами пробуджують «сплячі» метастази.

Висновки. 1. Запропонована нами модель прогнозування органоспецифічного метастазування у хворих на рак молочної залози демонструє досить високу діагностичну чутливість та специфічність. Діагностична чутливість на донорській сироватці становить 89,94%, а на ауто сироватці — 78,72%. Специфічність показала рівень 80%.

2. Тест дозволяє визначити кількість та оптимальний час проведення курсів хіміотерапії в конкретного хворого.

3. Ми припускаємо, що сенсом проведення ад'ювантної хіміотерапії є вплив не тільки на «сплячі» мікрOMETASTAZИ, а й на нормальні клітини системи крові, які виконують роль ад'ювантів у метастатичному каскаді та пробудженні «сплячих» метастазів.

EN Organ-specific metastasis: an *in vitro* model for predicting the course of disease

O. V. Kayryak

Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Key words: organ-specific metastasis, platelets, neutrophils, macrophages, lymphocytes as promoters of metastasis, metastasis probability, *in vitro* model

Introduction. The problem of organ-specific metastasis still captivates researchers. Elucidation of the patterns of this phenomenon is important not only for theoretical oncology but also for practice, since modern clinical oncology tends to individualize patient treatment tactics. Hundreds of genes are involved in the metastatic cascade, and their identification is a cumbersome study that is ineffective in a clinical setting. Therefore, the clinic needs a simple, fast, and cheap technique for determining the high and low probability of organ-specific metastasis. The technique should have sufficiently high diagnostic specificity and sensitivity.

The study's **aim** is to create an *in vitro* model that can show the condition of a specific patient in real time and then test the model on patients who already have metastases. This will allow the risk of metastasis to be predicted and reference indicators to be found.

Materials and methods. We isolated leukocytes from 8–10 ml of the patient's blood and brought them to a concentration of 2 million/ml. We used water-salt extracts of metastatic tumors from organs with possible tumor progression as antigens. In each paired well of the plate, 50 µl of culture medium, 100 µl of primary tumor extract or allogeneic metastatic tumors, and 100 µl of leukocyte suspension were added. 50 µl of serum IV (AB) were added to odd wells, and 50 µl of the subject's autoserum were added to even wells. 50 µl of culture medium were added to control wells instead of tumor extract. We covered the plates with a lid and incubated them for 1.5 h at 37 °C. We then turned the plates upside down and incubated them for 30 min, allowing us to separate adherent cells from non-adherent ones. We removed the fluid containing non-adherent cells, fixed the adherent fraction with 96% ethanol, stained it with methylene blue, washed it three times with saline, and added dimexide. We estimated the amount of dye using spectrophotometric analysis or a color scale.

Results and discussion. We assessed the proposed method's ability to predict metastases in 189 breast cancer patients with known metastases treated at the Donetsk Regional Antitumor Center from 1989 to 2002. The control group consisted of twenty donors. Fifty-one women had metastases in their bones, twenty-one to their lymph nodes, one to their skin, forty-five to their lungs, twenty-five to their pleurisy, eight to a pleurisy and lung parenchyma metastasis together, twenty-two to their liver, and sixteen to their ovaries. The diagnostic sensitiv-

ity was 94.12% for the bone antigen test on donor serum, 80.95% for lymph node antigens, 92.50% for lung parenchyma antigens, 84.0% for metastatic pleurisy antigens, 71.43% for combined lung lesions (parenchyma and metastatic pleurisy), 94.44% for liver metastasis antigens, and 93.75% for ovarian antigens. The combined diagnostic sensitivity on donor serum was 89.94%. The addition of donor serum to the test system allows for an assessment of the contribution of blood cells and large vesicles to the metastasis process.

The diagnostic sensitivity was 82.35% for the bone antigen test on autoserum, 66.67% for lymph node antigen, 71.11% for lung parenchyma antigens, 82.61% for metastatic pleurisy antigens, 87.50% for combined lung lesion (parenchyma and metastatic pleurisy), 90.91% for liver metastasis antigens, and 78.72% for ovarian antigens. The combined diagnostic sensitivity on autoserum was 78.72%. Autoserum has a lower combined diagnostic sensitivity than donor serum. The reason for this remains unknown.

Normal body cells, particularly those in the blood sys-

tem, played a crucial role in realizing the metastatic cascade. Because they release lytic enzymes and NETosis, neutrophils help metastatic cells get past the tissue-hematological and hemato-tissue barriers. Platelets keep tumor cells moving; macrophages and lymphocytes help create a microenvironment; and neutrophils and lymphocytes wake up dormant metastases.

Conclusions. 1. The model we proposed for predicting organ-specific metastasis in patients with breast cancer demonstrates a relatively high diagnostic sensitivity and specificity. On donor serum, the diagnostic sensitivity is 89.94%, and on autoserum, it is 78.72%. The specificity level was 80%.

2. The test allows us to determine the number and optimal timing of chemotherapy courses for a specific patient.

3. We think that the goal of adjuvant chemotherapy is to affect both dormant micrometastases and normal cells in the blood system. These cells help the metastatic cascade and wake up dormant metastases.



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 ДІТЬМ
З ПЕРШИХ РОКІВ ЖИТТЯ**



ДОСВІДЧЕНА КОМАНДА
НА ЧОЛІ З ПРОВІДНИМ УКРАЇНСЬКИМ
ТРАНСПЛАНТОЛОГОМ ОЛЕГОМ КОТЕНКОМ



**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



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 печінки³⁻⁶

Сповільнює прогресування хронічного гепатиту^{*7}**

Ефект може зберігатися до 3-х місяців після прийому⁵

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ГЕПТРАЛ® (HEPTRAL®)

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

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

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

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

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

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

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 евакууються в ДПК*

Кислотостійка оболонка мікрогранул дозволяє зберегти 100% активності ферментів*

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

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

Містить симетикон*



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



* Інструкція по препарату Креазим

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