

ВІСНИК

№3 (68)
СЕРПЕНЬ 2025

КЛУБУ ПАНКРЕАТОЛОГІВ

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



**ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ
ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ:
СТАН ПРОБЛЕМИ ТА ШЛЯХИ
РОЗВИТКУ В УКРАЇНІ**

Ю. В. Думанський, О. Ю. Столярова,
А. С. Мусаєв

**MALIGNANT TUMORS
OF THE PANCREAS. THE STATE
OF THE PROBLEM AND WAYS
OF DEVELOPMENT IN UKRAINE**

Yu. V. Dumansky, O. Yu. Stolyarova,
A. S. Musaev

**ВПЛИВ АНТРАЛЮ НА ІНТЕНСИВНІСТЬ
СИСТЕМОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА
ФІБРОЗУВАННЯ ПІДШЛУНКОВОЇ
ЗАЛОЗИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ
ПАНКРЕАТИТІ ЗА КОМОРБІДНОСТІ
З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ
ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ
У ФАЗІ ЗАГОСТРЕННЯ**

О. С. Хухліна, І. В. Дудка

**EFFECT OF ANTRAL ON THE INTENSITY
OF SYSTEMIC INFLAMMATION
AND FIBROSIS OF THE PANCREAS
IN CHRONIC PANCREATITIS
WITH COMORBIDITY WITH CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
IN THE EXACERBATION PHASE**

O. S. Khukhlina, I. V. Dudka

**ЛІВОБІЧНА ПОРТАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ:
ОСОБЛИВЕ ОБЛИЧЧЯ ПОРТАЛЬНОЇ
ГІПЕРТЕНЗІЇ**

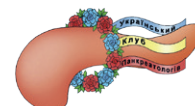
Н. Б. Губерґріц, Т. Л. Можина,
Н. В. Беляєва

**LEFT-SIDED PORTAL HYPERTENSION:
AN EXTRAORDINARY FACE
OF PORTAL HYPERTENSION**

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



УКРАЇНСЬКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГІВ



UKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

ТЕТРА МАКС

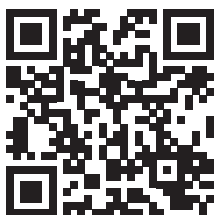
ЄДИНИЙ ТЕТРАЦИКЛІН В УКРАЇНІ
З ДОЗУВАННЯМ 500 МГ В КАПСУЛІ*



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

ЗА
РЕЦЕПТОМ

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



ЗНАЙТИ
"ТЕТРАМАКС"
В АПТЕЦІ

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

Лікарський засіб ТЕТРАМАКС (TETRAMAX)

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

Лікарська форма. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Тетрацикліни. Код АТХ J01A A07. **Клінічні характеристики.**
Показання. Лікарський засіб застосовувати при інфекційно-запальних захворюваннях, спричинених чутливими до тетрацикліну гідрохлориду мікроорганізмами. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до тетрацикліну гідрохлориду та до споріднених антибіотиків, місцевонаестезувальних засобів (лідоканін, прокаїн); грибкові захворювання, системний червоний вовчак. Вагітність. Період годування груддю. Вік пацієнта до 12 років. Захворювання печінки та нирок з вираженою функціональною недостатністю. Відомо про випадки доброякісної внутрішньочерепної гіпертензії при одночасному застосуванні тетрациклінів з вітаміном А або ретиноїдами, тому їх одночасне застосування протипоказане. **Спосіб застосування та дози.** Тетрациклін слід приймати за 1 годину до або через 2 години після їди, оскільки продукти харчування, зокрема деякі молочні продукти заважають абсорбції. Таблетки слід запивати водою. Дозування і курс лікування визначає лікар індивідуально залежно від характеру та перебігу захворювання. Лікування необхідно продовжувати ще протягом трьох діб після зникнення клінічних проявів захворювання. Дорослі та діти віком від 12 років: Звичайна доза — по 500 мг двічі на день. При тяжких інфекціях доза препарату може бути збільшена до 500 мг 4 рази на день. Максимальна добова доза — 2 г. **Діти.** Дітям віком до 12 років лікарський засіб не застосовувати. **Термін придатності.** 3 роки. Не застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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

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

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



Джон Абель (John Abel) (праворуч) із Рейнської школи здобув освіту в Мічигані, а згодом присвятив ще шість років (1884–1890) вивченню медицини в Німеччині. У 1888 році він отримав ступінь доктора медицини в Страсбурзі, а в 1893 році, після повернення до Сполучених Штатів, став професором фармакології в Університеті Джона Гопкінса (Johns Hopkins University). Інтелектуальні здібності та науковий світогляд дозволили Дж. Абелю згодом стати одним з провідних фахівців у галузях біохімії та фармакології в США. Як засновник *Journal of Experimental Medicine* (1896) та *Journal of Biological Chemistry* (1905) він відіграв важливу роль у поширенні наукової інформації.

У 1895–1905 роках його наукові інтереси були зосереджені на виділенні фізіологічно активних речовин з мозкової речовини наднирників. У 1897 році Дж. Абель опублікував опис екстракту, що «підвищує артеріальний тиск», який він назвав *елінефрином*. Після цього він зосередився на вивченні амінокислот крові та впровадив 1917–1924 років наполегливо працював над виділенням унітарного гормону гіпофіза з багатогранними фізіологічними властивостями. Однак, розчарувавшись у результатах цього дослідження, він різко змінив напрям і звернувся до вивчення інсуліну, натхненний своїм другом **А. А. Нойсом (A. A. Noyes)**. Його перші кроки на цьому шляху привели до висновку, що кількість лабільної сірки у фракціях комерційного інсуліну може бути безпосередньо пов'язана з його фізіологічною активністю. Цей висновок мав суттєве практичне значення, що дало змогу Дж. Абелю досягти максимальної очистки найактивніших фракцій інсуліну.

Таким чином, наприкінці 1925 року Дж. Абелю вдалося отримати кристалічну речовину, яка за хімічними характеристиками (кристалізація, оптичні властивості, температура плавлення тощо) була чистим інсуліном. Ці дані було опубліковано в 1926 році, однак надалі Дж. Абелю довелося протягом чотирьох років захищати своє відкриття у відповідь на численні заперечення щодо розміру білка та відтворюваності результатів іншими дослідниками.

Робота Дж. Абеля відіграла ключову роль як підґрунтя для досліджень **Фредеріка Сенгера (Frederick Sanger)** (ліворуч), який працював на кафедрі біохімії Кембриджського університету (University of Cambridge). У 1955 році Ф. Сенгер визначив структуру інсуліну (в центрі). Фактично, інсулін став першим білком, структура якого була повністю розшифрована. Учений продемонстрував, що інсулін великої рогатої худоби (молекулярна маса – 5734) складається з двох поліпептидних ланцюгів, а послідовність амінокислот в інсуліні великої рогатої худоби, овець і свиней є ідентичною, за винятком незначних видоспецифічних відмінностей.

На знак визнання його заслуг у визначенні структури інсуліну у 1958 році Ф. Сенгера було удостоєно Нобелівської премії з хімії.

Схвалено Вченою Радою Донецького національного медичного університету МОЗ України, Протокол №9 від 24 квітня 2025 р.

ЗАСНОВНИКИ:

Громадська організація «Український Клуб Панкреатологів»

Донецький національний медичний університет МОЗ України

Свідоцтво

про державну реєстрацію

КВ № 15708 – 4180Р

від 08.10.2009 р.

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: 05.08.2025 р.

№ замовлення: 0508/2025

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. Губергріц (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. Христіч (T. M. Khristich), Чернівці, Україна

(Буковинський державний медичний університет)

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

(Державний науково-дослідний центр з проблем гігієни харчування МОЗ України)

ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

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

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

(Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ)

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

(Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ)

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

Україна (Харківський національний медичний університет)

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

(Республіканський спеціалізований науково-практичний

медичний центр терапії та медичної реабілітації,

Ташкент, Узбекистан)

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

(Харківський національний медичний університет)

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

(Медичний університет Астана, Казахстан)

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

(Буковинський державний медичний університет)

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

(Донецький національний медичний університет МОЗ України)

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

(Донецький національний медичний університет МОЗ України)

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

РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ ВИСЛОВАЮЄ ПОДЯКУ СПОНСОРАМ ВИПУСКУ:



Зміст

- 3 ПЕРЕДМОВА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА
ЛЕКЦІЇ ДЛЯ ЛІКАРІВ
- 4 Лівобічна портальна гіпертензія: особливе обличчя портальної гіпертензії
Н. Б. Губерґрітс, Т. Л. Можина, Н. В. Беляєва
- 12 Синдром мальасиміляції при хронічному панкреатиті: фокус на тонку кишку
Н. Б. Губерґрітс
- 20 Роль IgG4 у розвитку деяких аутоімунних захворювань
Я. М. Телекі, Л. М. Гончарук, О. Ю. Оліник, Ю. В. Коханюк
- ОГЛЯДИ
- 25 Злоякісні пухлини підшлункової залози: стан проблеми та шляхи розвитку в Україні
Ю. В. Думанський, О. Ю. Столярова, А. С. Мусаєв
- 31 Харчування при гострому панкреатиті: огляд сучасних точок зору
О. В. Цис
- ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
- 39 Вплив Антрало на інтенсивність системного запалення та фіброзування підшлункової залози при хронічному панкреатиті за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень у фазі загострення
О. С. Хухліна, І. В. Дудка
- 47 Ураження печінки при хронічному гелікобактеріозі та коморбідному хронічному панкреатиті
І. М. Шухтіна
- ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ
- 52 Новий час — нові захворювання (клінічне спостереження еозинофільного езофагіту в поєднанні з макроамілаземією)
Н. Б. Губерґрітс, Н. В. Беляєва, Т. Л. Можина
- МЕДИЧНИЙ АРХІВ
- 65 Щодо перенесення (трансференції) больових відчуттів у черевній порожнині
В. П. Образцов
- НЕ ТІЛЬКИ ПАНКРЕАТОЛОГІЯ
- 72 Дисбактеріоз у розвитку та прогресуванні злоякісних пухлин травної системи людини
О. В. Кайряк

Contents

- PREFACE FROM THE EDITOR-IN-CHIEF
- LECTURES
- Left-sided portal hypertension: an extraordinary face of portal hypertension**
N. B. Gubergrits, T. L. Mozhyzna, N. V. Bieliaieva
- Malassimilation syndrome in chronic pancreatitis: focus on the small intestine**
N. B. Gubergrits
- Role of IgG4 in the development of certain autoimmune diseases**
Y. M. Teleki, L. M. Honcharuk, O. Yu. Olinyk, Yu. V. Kokhanyuk
- REVIEWS
- Malignant tumors of the pancreas. The state of the problem and ways of development in Ukraine**
Yu. V. Dumansky, O. Yu. Stolyarova, A. S. Musaev
- Nutrition in acute pancreatitis: a review of current views**
O. V. Tsys
- ORIGINAL RESEARCH
- Effect of Antral on the intensity of systemic inflammation and fibrosis of the pancreas in chronic pancreatitis with comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease in the exacerbation phase**
O. S. Khukhlina, I. V. Dudka
- Liver damage in chronic helicobacteriosis and comorbid chronic pancreatitis**
I. M. Shukhtina
- CASE FROM PRACTICE
- New times — new diseases (clinical case of eosinophilic esophagitis combined with macroamilasemia)**
N. B. Gubergrits, N. V. Bieliaieva, T. L. Mozhyzna
- MEDICAL ARCHIVE
- On the transference of painful sensations in the abdominal cavity**
V. P. Obratsov
- NOT ONLY PANCREATOLOGY
- Dysbiosis in the development and progression of malignant tumours of the human digestive system**
O. V. Kayryak



Шановні колеги!

У третьому номері «Вісника Клубу панкреатологів» опубліковано низку статей, що містять нову інформацію для практичного лікаря. Насамперед це стосується лекції про лівосторонню портальну гіпертензію, яка може бути проявом захворювань підшлункової залози. Ми зіткнулися з таким клінічним випадком (описаний у другому номері «Вісника») і заглибилися в літературу з цієї проблеми. Вважаю, що отриманою інформацією важливо поділитися з читачами журналу.

У лекції про синдром мальабсорбції при хронічному панкреатиті ми акцентували увагу на ролі порушення тонкокишкового травлення при патології підшлункової залози, навели унікальні результати щодо стану тонкокишкового травлення у хворих на хронічний панкреатит, отримані прямим методом (вивченням показників в аспіраті з тонкої кишки).

Безумовно, цікавою є і лекція про IgG4-асоційовані захворювання, які є складними для діагностики та лікування.

Важливими для практики є огляди професора Ю. В. Думанського та співавторів про стан проблеми злоякісних пухлин в Україні та лікаря А. В. Цис щодо харчування при гострому панкреатиті.

Становлять інтерес опубліковані в цьому номері результати оригінальних досліджень професора О. С. Хухліної та співавторів про ефективність Антралю при хронічному панкреатиті та д. мед. н. І. М. Шухтіної щодо значення хелікобактеріозу в патогенезі ураження печінки при хронічному панкреатиті.

Безумовно, окрасою журналу є стаття класика-терапевта В. П. Образцова про «трансференцію» (поширення) больових відчуттів у черевній порожнині.

Стаття к. мед. н. О. В. Кайряк у розділі «Не тільки панкреатологія» присвячена ролі кишкової мікробіоти у розвитку та прогресуванні пухлин органів травлення.

Як завжди, сподіваємося, що наш журнал буде цікавим і корисним дослідникам та практичним лікарям.

Бажаю всім читачам добра, миру та благополуччя!

З найкращими побажаннями
головний редактор
журналу «Вісник Клубу панкреатологів»,
Президент Українського клубу панкреатологів,
професор **Н. Б. Губергріć**

Лівобічна портальна гіпертензія: особливе обличчя портальної гіпертензії

Н. Б. Губергриц¹, Т. Л. Можина², Н. В. Беляєва³

¹Медичний центр «Інто Сана», Одеса, Україна

²Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна

³Чорноморський національний університет ім. П. Могили, Миколаїв, Україна

Ключові слова: портальна гіпертензія, лівобічна портальна гіпертензія, ускладнення панкреатиту, тромбоз селезінкової вени, спленектомія, ендоскопічне стентування.

Виявлення спленомегалії разом з варикозним розширенням вен (ВРВ) стравоходу та шлунка завжди наштотує клініцистів на думку щодо портальної гіпертензії (ПГ) та провідного ураження печінки на кшталт цирозу, гепатиту або стеатогепатиту. Таку ПГ називають типовою, центральною або внутрішньопечінковою (рис. 1). Інколи ПГ обумовлена підвищенням венозного тиску в системі печінкових вен, нижньої порожнистої вени або ворітної вени; у такому разі виникає так звана позапечінкова або передпечінкова ПГ відповідно. Окремим випадком передпечінкової ПГ є так звана лівобічна ПГ, яка характеризується підвищенням венозного тиску в селезінковій вені (СВ) внаслідок різноманітних причин [1]. Перебіг лівобічної ПГ, як і центральної, типової ПГ також супроводжується виникненням спленомегалії, ВРВ шлунка та стравоходу, але обумовлений не ураженням печінки, а захворюваннями підшлункової залози (ПЗ) та потребує зовсім іншого підходу до ведення пацієнтів.

Перед тим як розпочати розмову про лівобічну ПГ, підкреслимо відсутність на сьогодні спеціалізованих настанов з діагностики та лікування пацієнтів із цією патологією. Наведені нижче положення відображають результати клінічних, ретроспективних досліджень, оглядових статей, даних метааналізів та власного клінічного досвіду.

Дефініція

Лівобічна ПГ являє собою досить рідкісний клінічний стан, який спостерігають майже в 20 разів рідше, ніж так звану типову, центральну ПГ або позапечінкову ПГ (рис. 1).

Епідеміологія

Точні дані щодо поширеності лівобічної ПГ невідомі. Масштабні епідеміологічні дослідження з цього приводу не проводилися, статистичні дані обмежуються результатами

проспективних спостережень, виконаних, як правило, на базі спеціалізованих хірургічних стаціонарів. За оцінками різних спеціалістів, поширеність лівобічної ПГ серед хворих на хронічний панкреатит (ХП) коливається в межах 2,7–9,2% [2, 15, 20].

В останні десятиліття відзначають підвищення частоти діагностування лівобічної ПГ, що пов'язують з більш широким використанням таких візуалізаційних досліджень, як комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ) та ендоскопічне ультразвукове дослідження (УЗД), які дають змогу детально візуалізувати паренхіму ПЗ, прилеглі судини та сформовану систему колатерального венозного кровообігу.

Лівобічна ПГ: анатомо-патологічні особливості

Пригадаємо особливості венозного кровообігу ПЗ, що значно полегшить сприйняття загальної патології лівобічної ПГ.

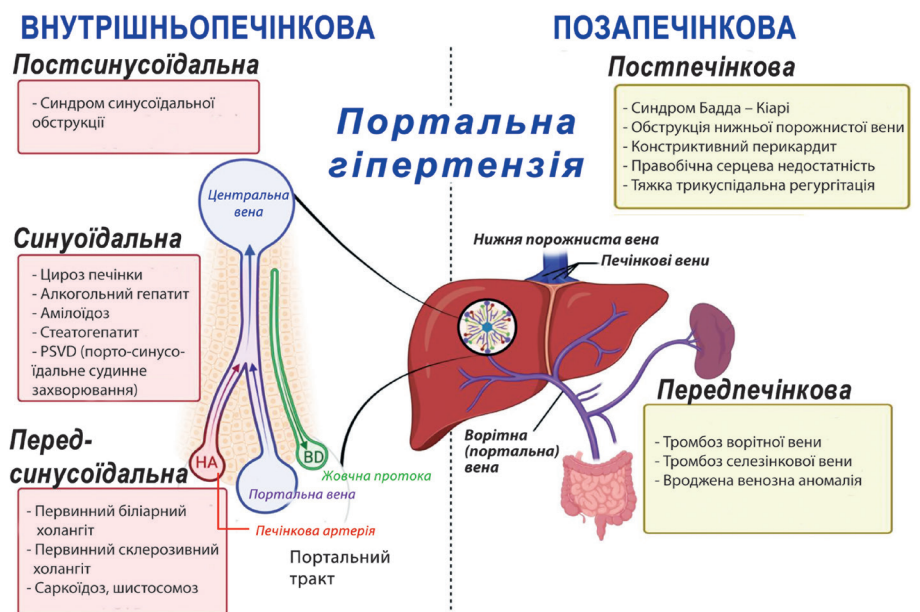


Рис. 1. Сучасна класифікація ПГ [5]

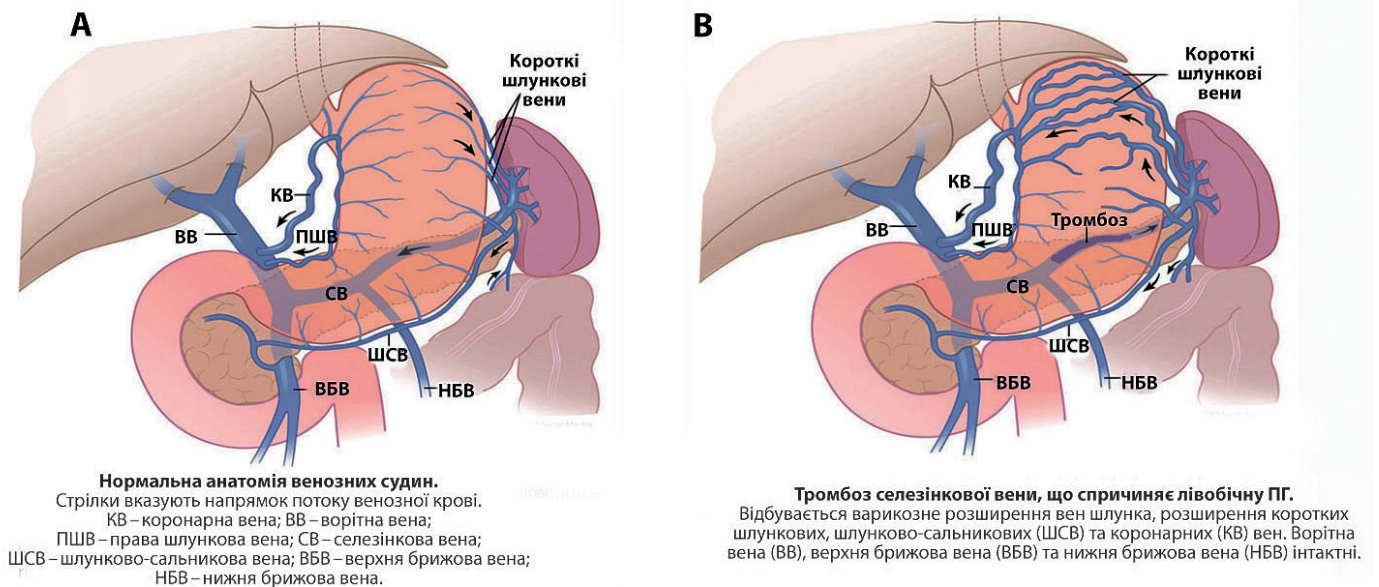


Рис. 2. Анатомо-патологічні особливості розвитку лівобічної ПГ [3]

СВ є відносно великою судиною з діаметром до 0,5 см, що майже вдвічі перевищує діаметр селезінкової артерії, та довжиною до 12 см. СВ утворюється завдяки злиттю 5–6 венозних гілок, які відходять від селезінки [1]. Зазвичай СВ розташовується нижче селезінкової артерії, позаду ПЗ; прямуючи від селезінки вздовж тіла ПЗ, на рівні головки залози СВ зливається з верхньою брижовою веною та утворює таким чином стовбур портальної (ворітної) вени, яка направляє у ворота печінки [1]. У СВ впадають короткі вени шлунка, ліва шлунково-сальникова вена, а також вени хвоста та тіла ПЗ (рис. 2, А) [1]. Оскільки СВ прилягає до ПЗ по всій довжині цієї залози, перебіг будь-якої значущої патології ПЗ може ускладнюватися венозною обструкцією. Існує також тісний анатомічний взаємозв'язок між СВ та розташованими поруч панкреатолієнальними лімфатичними вузлами. Враховуючи такі особливості, навіть захворювання заочеревинного простору здатні порушувати кровоплин по СВ [7].

Основними причинами порушення кровоплину в венозній системі травного тракту є тромбоз та оклюзія судини внаслідок зовнішнього здавлення. Аналогічні причини призводять до блокування кровоплину в СВ, внаслідок чого відбувається зростання тиску у венозних судинах, виникає венозна гіпертензія в колатеральних судинах, які несуть кров від селезінки до верхньої брижової та ворітної вен, включаючи короткі шлункові, коронарні та шлунково-сальникові вени, а також вени, розташовані у верхній половині шлунка (рис. 2, В). На тлі обструкції СВ кров, яка міститься в селезінці, відтікає через короткі шлункові вени до шлунка. У венах дна шлунка зростає кровоплин, підвищується венозний тиск, що асоціюється з розширенням підслизових вен та утворенням ВРВ шлунка [7]. Дренаж крові в портальну систему відбувається через коронарну та сальникові вени. Коронарні вени дренують кров у різні частини портальної системи (безпосередньо до ворітної вени, до місця з'єднання СВ та ворітної вен, а також до СВ). Коли дренажування коронарних вен відбувається дистальніше місця обструкції в СВ, формуються ВРВ стравоходу

в комбінації з ВРВ шлунка. Особливістю лівобічної ПГ вважають те, що на тлі обструкції СВ майже ніколи не розвивається типова / центральна ПГ [3].

Етіологія

Провідними причинами розвитку лівобічної ПГ є різноманітні захворювання ПЗ: згідно з нещодавно опублікованими даними, тромбоз СВ частіше спостерігають при гострому рецидивному панкреатиті (28%; $p=0,021$), ХП (37%; $p < 0,001$) та злоякісних новоутворюваннях ПЗ (21%, $p < 0,001$) [16]. Згідно з даними систематичного огляду 47 досліджень та 52 клінічних випадків ($n=805$), лівобічна ПГ виникає у 22,6% хворих на гострий панкреатит (ГП) та 12,4% пацієнтів з ХП [3].

Локальне запалення ПЗ, яке притаманне ГП та / або ХП, супроводжується ураженням ендотелію та спазмом навколишніх судин; застої крові, що виникає на цьому фоні, обумовлює формування гіперкоагуляційного стану та утворення тромбів в різних судинах, у тому числі в СВ (рис. 3). За даними французьких учених, які протягом 4 років спостерігали за хворими на ГП ($n=711$), тромботичні ускладнення виникають у 17% пацієнтів, уражаючи ворітну вену (27%), СВ (21%), верхню брижову вену (16%), одразу дві (19%) або три (14%) судини [11].

Тромбоз СВ також розвивається на тлі неопластичного ураження ПЗ: аденокарцинома ПЗ, що прогресує, спочатку інфільтрує, проростає, а потім перекриває та тромбує просвіт СВ [12]. Подібний механізм порушення кровоплину в СВ має місце при нейроендокринних пухлинах, які здатні поширюватися ендовенозним шляхом [12]. Крім того, обструкція СВ може розвиватися на тлі її зовнішнього здавлення утворенням, яке походить з ПЗ (псевдокіста, пухлина), або перипанкреатичним утворенням (локально-регіонарні лімфатичні вузли, фіброз заочеревинного простору). Деяко рідше тромбоз СВ викликають мієлопроліферативний синдром, абдомінальний сепсис, хірургічні втручання на органах черевної порожнини [12].

Виникнення лівобічної ПГ спостерігають після хірургічних втручань на ПЗ, найчастіше після

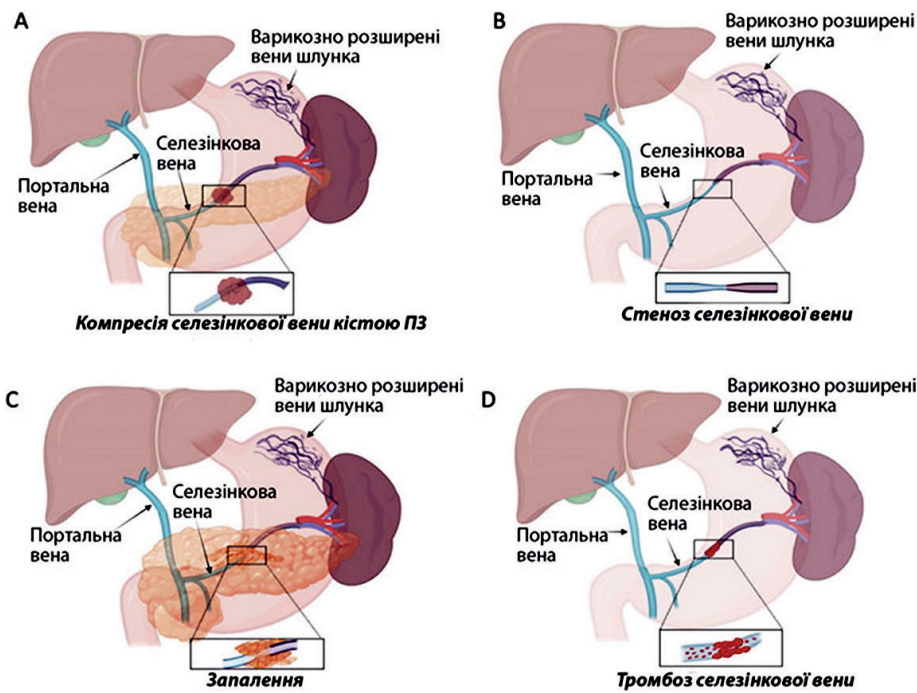


Рис. 3. Основні причини та механізми розвитку лівобічної ПГ [17]: А — кістки ПЗ здавлюють СВ, підвищуючи вензний тиск у шлункових венах та спричиняючи варикозне розширення останніх. Компресію також здатні викликати панкреатична нейроендокринна пухлина, лімфома, аневризма селезінкової артерії, збільшені лімфатичні вузли, ретроперитонеальний фіброз; В — стеноз СВ збільшує вензний кровоплин у шлункових венах, провокуючи їх варикозне розширення; С — запальний процес у ПЗ (панкреатит) може призвести до фіброзу органу з подальшою оклюзією СВ та виникненням ПГ; D — есенціальна тромбоцитемія та первинний мієлофіброз здатні викликати тромбоз СВ та явища лівобічної ПГ

виконання панкреатодуоденектомії з вензною резекцією [13]. Дещо рідше до розвитку цього ускладнення призводить фіброз або абсцес заочеревинного простору, трансплантація печінки; лівобічна ПГ іноді розвивається як ускладнення певних ендовакулярних процедур [12].

Проведені дослідження дозволяють визначити фактори ризику розвитку лівобічної ПГ. Одні вчені до незалежних предикторів відносять вживання алкоголю ($p=0,030$), раніше перенесений ГП ($p=0,010$), цукровий діабет ($p < 0,001$) та псевдокісти ПЗ ($p < 0,001$) [15]. Інші, ґрунтуючись на результатах 7-річного спостереження за 825 пацієнтами з ГП, доповнюють цей перелік факторів такими параметрами, як чоловіча стать ($p < 0,001$), гіпертригліцеридемія ($p=0,001$), гіперглікемія >10 ммоль/л ($p < 0,001$), куріння ($p < 0,001$), рецидивний ГП ($p < 0,001$) [8]. Випробування інших клініцистів підтверджують наведені дані щодо провідного впливу алкоголю, чоловічої статі та некрозу ПЗ [16], а також доповнюють перелік факторів ризику показниками шкали «Модифікований КТ-індекс тяжкості» (*Modified CT Severity Index – MCTSI*), за допомогою якої оцінюють тяжкість перебігу ГП під час проведення КТ [18].

Провідні механізми виникнення лівобічної ПГ

Основні механізми, які спричиняють виникнення лівобічної ПГ, крім вищезгаданого тромбозу та оклюзії СВ, включають також компресію, стеноз,

запалення та ятрогенне (хірургічне) зменшення вензного кровотоку в селезінці [17]. Здавлення (компресія) СВ може бути спричинена зовнішнім стисненням цієї судини сусідніми структурами, наприклад, доброякісними новоутвореннями, аденокарциномою ПЗ, нефункціонуючими нейроендокринними пухлинами.

Найбільш поширеним патофізіологічним механізмом лівобічної ПГ визнано запальний процес [12–17]; таку особливість пояснюють анатомічною близькістю СВ та ПЗ, внаслідок чого аутоактивація панкреатичних ферментів призводить не тільки до панкреонекрозу, але й до васкуліту ПЗ. Активація судинного ендотелію прозапальними цитокінами (фактор некрозу пухлин-альфа, інтерлейкін-6) спричиняє його перехід з антикоагулянтного у прокоагулянтний стан. Внаслідок цього ендотеліальні клітини починають експресувати молекули адгезії (E-селектини та P-селектини), які беруть участь у згортанні лейкоцитів, спричиняючи таким чином їх трансендотеліальну міграцію та адгезію. Саме адгезію лейкоцитів та тромбоцитів вважають ключовим фактором, який стимулює каскад тромбоутворення з активацією тромбіну, фактора Ха та фактора VIIa, яким також притаманні прозапальні властивості. Порушення природних механізмів антикоагуляції з одночасним посиленням прокоагуляційних властивостей на тлі підвищеного вмісту тромбіну, фактора VIII зрештою призводить до формування тромбу та оклюзії СВ [17].

Стеноз СВ вважають надзвичайно рідкісним та ідіопатичним механізмом виникнення лівобічної ПГ, який поки що не має зрозумілого пояснення [17]. На тлі впливу невизначеного етіологічного фактору відбувається гемодинамічно значуще звуження СВ з появою післястенотичної дилатації за відсутності інших причин стенозу ПЗ [17].

Клініка

Протягом деякого часу лівобічна ПГ залишається безсимптомною (~63%), у зв'язку з чим її діагностують, як правило, випадково в ході інструментальних досліджень. Маніфестувати лівобічна ПГ може кровотечами з ВРВ; частоту розвитку подібного ускладнення різні автори визначають по-різному: за даними систематичного огляду, вона виникає у 12,3% випадків [3], інші вчені вказують на більш високу поширеність кровотеч — 37–54% [17], наявні поодинокі публікації щодо досить незначного відсотку кровотеч з ВРВ [15].

Подібно до типової ПГ, яка виникає на тлі цирозу печінки, інтенсивність кровотечі з ВРВ при лівобічної ПГ варіює від незначного гематомезису

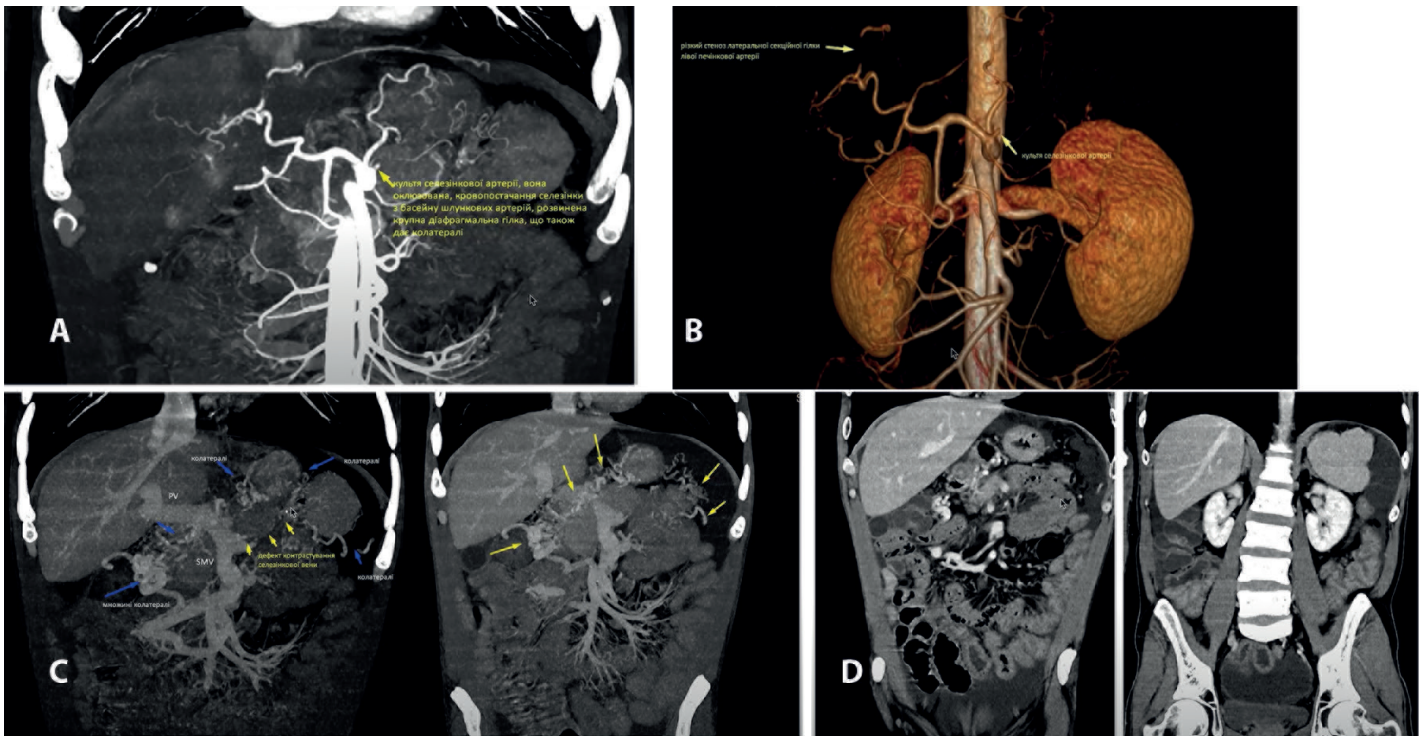


Рис. 4. КТ органів черевної порожнини пацієнта Б., 38 років (власне спостереження): А–В — кульця селезінкової артерії, сама артерія не візуалізується; С — оклюзія СВ та верхньої брижової вени, численні колатералі, повнокровність брижових вен, розширення портальної вени, печінка не збільшена, ознак цирозу немає; D — асцит, повнокровність брижових вен, венозні колатералі, прохідність печінкових вен, горбиста селезінка

та гематохезії (свіжа кров у калі) без гемодинамічних порушень до потенційно фатальної профузної шлунково-кишкової кровотечі [20].

Перебіг лівобічної ПГ часто супроводжує спленомегалія, яка виникає у 51,9% пацієнтів; у 23–93% хворих в клінічному аналізі крові визначають ознаки гіперспленізму (еритроцитопенія, тромбоцитопенія, лейкопенія) [17].

Деякі пацієнти можуть скаржитися на біль у животі (25–38%), але цю скаргу буває дуже важко пов'язати з лівобічною ПГ, оскільки переважна більшість з них має в анамнезі дані щодо перенесеного ГП, ХП [12]. Описуючи абдомінальний біль, хворі можуть перераховувати характеристики, які свідчать про його панкреатичне походження (епігастральний, іррадіює в спину, посилюється під час чи після прийому їжі) або вказують на спленомегалію (біль у лівому верхньому квадранті, більш-менш постійний, відчуття важкості, не пов'язане з прийомом їжі).

Асцит, типова ознака центральної ПГ, асоційованої з цирозом печінки, не є характерним симптомом лівобічної ПГ. При лівобічній ПГ асцит розвивається дуже рідко, він навряд чи пов'язаний лише з ураженням СВ та потребує виконання парацентезу для встановлення його генезу та виявлення ознак трансудату (високий рівень білка), проведення цитологічного дослідження, визначення вмісту амілази, тригліцеридів з метою виключення панкреатичного, карциноматозного або хільозного асциту [12].

Таким чином, основними клінічними ознаками лівобічної ПГ є спленомегалія, кровотеча з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) на тлі незміненої функціональної активності печінки [4].

Діагностика

Запідозрити лівобічну ПГ можна на підставі анамнестичних згадувань щодо захворювань ПЗ, наявності ознак спленомегалії, одного або декількох епізодів шлунково-кишкової кровотечі на тлі збереженої функціональної активності печінки за умови відсутності ознак центральної ПГ, хронічного захворювання печінки, у тому числі цирозу [12]. Результати клініко-біохімічних досліджень не здатні підтвердити лівобічну ПГ, отже, основними методами її діагностики є візуалізаційні та ендоскопічні дослідження: багатофазна КТ органів черевної порожнини та малого тазу дозволяє дослідити стан паренхіми ПЗ та портальної системи (рис. 4), МРТ ПЗ необхідна для дослідження її паренхіми, зокрема для пошуку невеликих пухлин (рис. 5).

КТ та МРТ здатні виявити стеноз або тромбоз СВ, визначити тромботичну або пухлинну природу її оклюзії, а також згенерувати 3D-моделі колатерального кровообігу (рис. 4, 5).

Обов'язковим дослідженням є верхня ендоскопія, у ході якої виявляють ознаки портальної гіпертензивної гастропатії та / або кровотечі з ВРВ. Під час ендоскопічного дослідження виявляють ВРВ тільки в шлунку (77,3%) або знаходять ВРВ як в шлунку, так і в стравоході [20]. Незважаючи на те що ВРВ у проксимальному відділі ШКТ є єдиною чіткою морфологічною ознакою лівобічної ПГ, вони не є патогномонічними для неї, оскільки можуть існувати і при типовій центральній ПГ.

Значну роль у діагностиці відводять також ендоскопічному УЗД, яке дозволяє не тільки діагностувати ВРВ стравоходу і шлунка, портальну гіпертензивну гастропатію, оцінити стан паренхіми ПЗ,

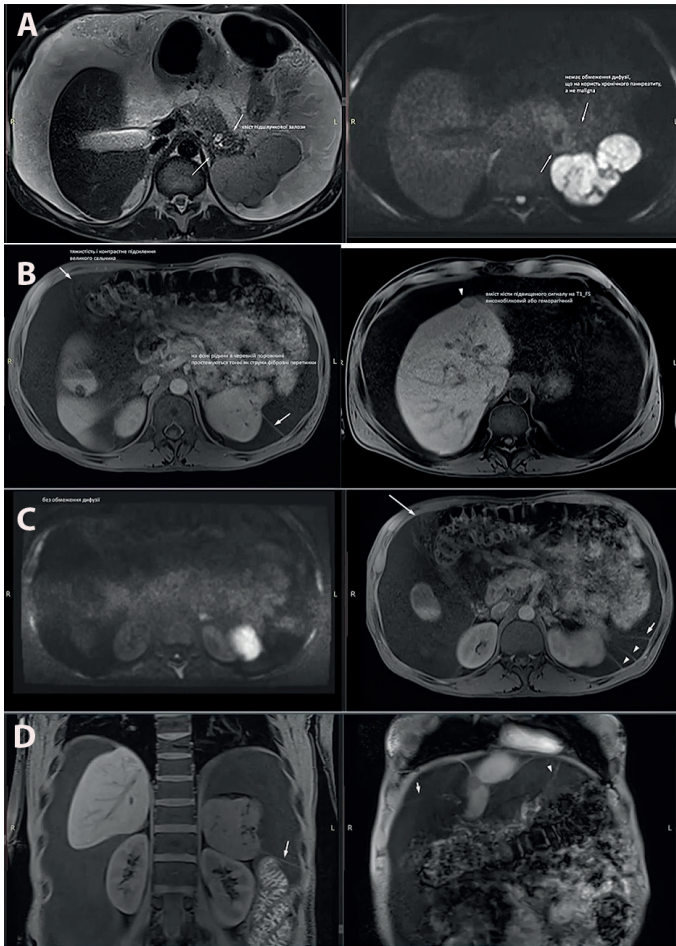


Рис. 5. МРТ органів черевної порожнини пацієнта Б., 38 років (власне спостереження): А — оклюзія селезінкової артерії та вени з наявністю численних рубців селезінки як наслідок повторних інфарктів; В — хвіст ПЗ фіброзно змінений, не обмежує дифузію контрасту; С — кистозне вогнище в печінці має в'язкий високобілковий вміст, аваскулярне (кіста (?), залишки чи наслідки гематоми (?)); локулярний асцит, візуалізуються «фіброзні струни» в очеревині, тяжистість сальника; D — портальна вена прохідна, верхня брижова вена в середньому сегменті звужена, має колатералі

а й виявити невеликі пухлини, отримати біоптати. Технічне вдосконалення ендоскопічного обладнання супроводжується підвищенням частоти виявлення ВРВ шлунка з 50% до 90% [12]. Ендоскопічне УЗД дозволяє візуалізувати варикозні вузли, розташовані у верхніх відділах ШКТ, навіть якщо вони не є транспарієтальними, тобто їх неможливо візуалізувати під час стандартної ендоскопії [12, 17]. Крім того, під час ендоскопічного УЗД можна виміряти товщину венозної стінки та оцінити кровотік у варикозних вузлах, ВРВ, портальній системі [12].

Лікування

Лівобічна ПГ не може бути вилікувана лише за допомогою консервативних методів та призначення фармакологічних засобів, ця патологія однозначно потребує хірургічного втручання.

Ведення безсимптомних хворих

Оптимальна тактика ведення безсимптомних пацієнтів з ВРВ на тлі лівобічної ПГ поки залишається остаточно не з'ясованою. У цій ситуації

терапевтичний ризик знаходиться між потенційною небезпечною для життя кровотечею та ризиком виконання інвазивної процедури з притаманними їй захворюваністю та смертністю. Ефективність, як і доцільність проведення профілактичної спленектомії, у безсимптомних осіб не доведена.

Деякі вчені пропонують обмежитися простим клінічним спостереженням та щорічно виконувати КТ, за відсутності прогресування патологічних змін проводити контрольні дослідження кожні 2–3 роки [12]. Рекомендують також виконувати ендоскопічне УЗД протягом 3–6 місяців після діагностування лівобічної ПГ з метою виявлення ВРВ [12]. У разі виявлення ВРВ стравоходу з високим ризиком кровотечі призначають некардіоселективні блокатори бета-адренорецепторів, незважаючи на низький рівень доказовості [3, 12, 17].

Медикаментозна корекція

Пацієнтам з гострою кровотечею, обумовленою ПГ, може бути призначено вазопресори (октреотид або соматостатин) з метою зниження судинного тиску в портальній системі в очікуванні ендоскопічного, радіологічного або хірургічного лікування [12]. Ці препарати не рекомендовані для довготривалого застосування або профілактичного використання при лівобічній ПГ.

Іншим остаточно невизначеним питанням консервативного ведення пацієнтів залишається доцільність проведення антикоагулянтної терапії у разі підтвердженні тромботичного генезу лівобічної ПГ. Ставлення до використання антикоагулянтних засобів є досить різним. Аналіз даних трьох систематичних оглядів, представлений I. Redman та співавторами, свідчить про те, що призначення антикоагулянтів хворим на ГП та тромбоз СВ дозволяє покращити реканалізацію ураженої судини без підвищення ризику виникнення геморагічних ускладнень [14]. Зафіксовано сприятливий вплив антикоагулянтів на перебіг тромбозу СВ, який виник на тлі ГП, без підвищення вірогідності розвитку геморагічних ускладнень [16].

А. Јајоо та співавтори наводять повністю протилежні дані: їх клінічний досвід призначення антикоагулянтів хворим з тромбозом СВ на тлі ГП свідчить, що антикоагулянтна терапія в таких випадках не дозволяла уникнути таких ускладнень лівобічної ПГ, як формування ВРВ стравоходу, кровотечі з ВРВ або інфаркту селезінки, не покращувала виживаність ($p=0,19$) та спричиняла виникнення кровотеч ($p < 0,001$) [6]. Ризики застосування антикоагулянтів при тромбозі СВ можуть перевищувати їх переваги, що підкреслює необхідність подальшого ретельного вивчення цього питання, констатують спеціалісти [6, 12].

Слід навести дані нещодавно опублікованого огляду, в якому аналізували вплив антикоагулянтної терапії на стан хворих з тромбозом вісцеральних вен на тлі панкреатиту [11]. Автори висловлюються щодо відсутності переваг антикоагулянтних засобів: застосування антикоагулянтів протягом 7 міс сприяло реканалізації ураженої судини у 42% пацієнтів, тоді як у 18% хворих спостерігали прогресування

тромботичних ускладнень. Єдиним фактором, який асоціювався з відсутністю реканалізації, на думку вчених, був тромбоз ворітної вени або декількох судин одразу ($p=0,004$). Лівобічна ПГ розвинулася у 56% пацієнтів з панкреатитами, причому єдиним прогностичним фактором її виникнення виявилася відсутність реканалізації тромбованої судини ($p < 0,001$) [11].

Оперативне лікування

Порівняно з іншими видами ПГ, лівобічна ПГ краще піддається хірургічному лікуванню, яке допускає три види втручань:

- хірургічне лікування (спленектомія);
- інтервенційна радіологія та / або
- ендоскопічне втручання [13].

Історичним стандартом лікування пацієнтів з лівобічною ПГ є саме хірургічні процедури. Деякі спеціалісти наполягають на виконанні спленектомії; у систематичному огляді 17 ретроспективних та 1 проспективного дослідження ($n=624$) наведено переконливі дані щодо ефективності спленектомії у зниженні частоти шлунково-кишкових кровотеч, спричинених лівобічною ПГ: її результативність перевищує таку часткової тромбоемболії селезінкової артерії (відношення ризиків (ВР) 0,06; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,01–0,62), ендоскопічних втручань (ВР 0,04; 95% ДІ 0,01–0,19) та інших стратегій лікування, які не передбачають проведення спленектомії (ВР 0,12; 95% ДІ 0,06–0,27) [10]. Незважаючи на зазначені переваги, спленектомія не забезпечує досягнення суттєвої різниці у смертності порівняно з іншими стратегіями без спленектомії (ВР 0,46; 95% ДІ 0,20–1,08) [10].

Найбільш поширеними інтервенційнорадіологічними процедурами є емболізація селезінкової артерії та комбінована емболізація селезінкової артерії з частковою емболізацією паренхіми селезінки (50–70%), що дещо нагадує нехірургічну «спленектомію» та потенціє ефект емболізації селезінкової артерії [12].

Ендоскопічні втручання у вигляді стентування СВ є можливими лише у пацієнтів зі стенозом цієї судини без явищ тромбозу [12]. Зазначені процедури потребують тривалої антикоагуляції та супроводжуються значним ризиком вторинної обструкції. Знизити вірогідність цього ускладнення можна шляхом встановлення стентів, вкритих антикоагуляційними засобами [19]. Стентування оклюзованого сегмента СВ проводять з використанням транспечінкового, трансселезінкового та

черезшкірного доступу [9, 19]. Результати ретроспективного дослідження доводять безпеку та ефективність реканалізації СВ, часткової емболізації СВ, черезшкірної трансселезінкової емболізації шлункових вен у лікуванні пацієнтів з кровотечами з ВРВ, які виникли на тлі лівобічної ПГ [21].

Прогноз

Тромбоз СВ асоціюється з тяжким перебігом панкреатиту ($p < 0,001$) та зростанням рівня смертності протягом 6 місяців порівняно з пацієнтами без цього ускладнення (14,2% vs 4,0%, відповідно; $p=0,022$) [6].

Ключові положення
Лівобічна ПГ являє собою досить рідкісний клінічний стан, який характеризується підвищенням венозного тиску в СВ, утворенням венозних колатералей із залученням коротких шлункових вен та формуванням ВРВ шлунка, а іноді і ВРВ стравоходу, та спленомегалією. Лівобічна ПГ є потенційно фатальним станом за умови виникнення кровотечі з ВРВ.
Найчастішою причиною лівобічної ПГ є захворювання ПЗ, серед яких домінують ГП, ХП та аденокарцинома ПЗ.
Перебіг ГП та ХП може ускладнитися тромбозом судин, що прилягають до ПЗ, найчастіше цією судиною є СВ.
Лівобічна ПГ може характеризуватися безсимптомним перебігом та здатна маніфестувати кровотечею з ВРВ шлунка та / або стравохода.
Лівобічну ПГ слід запідозрити за умови виникнення кровотечі з верхніх відділів ШКТ в осіб з наявністю в анамнезі даних щодо раніше перенесеного або наявного захворювання ПЗ, супутньою спленомегалією та збереженою функціональною активністю печінки.
Поки відсутні міжнародні практичні настанови, які регламентують підходи до діагностики та лікування пацієнтів з лівобічною ПГ; ставлення до ведення хворих на лівобічну ПГ базуються на обмежених доказових даних, які потребують подальшого вивчення.
Медикаментозна терапія при лівобічній ПГ носить підтримувальний характер — вазопресори (октреотид, самостатин) дозволяють знизити тиск у ВРВ. Вірогідно, антикоагулянтна терапія не знижує смертність та не запобігає розвитку ускладнень тромбозу СВ, у тому числі — лівобічної ПГ.
Оперативна корекція лівобічної ПГ передбачає хірургічні (спленектомія), інтервенційні радіологічні та ендоскопічні втручання.

Список літератури

1. Безродний Б. Г., Колосович І. В., Ганоль І. В. Хірургічне лікування захворювань селезінки. Київ: Валрус Дизайн; 2014. 208 с. ISBN: 978-966-1562-08-9.
2. Bernades P., Baetz A., Lévy P. et al. Splenic and portal venous obstruction in chronic pancreatitis. A prospective longitudinal study of a medical-surgical series of 266 patients. *Dig Dis Sci.* 1992; 37(3): 340–6. <https://doi.org/10.1007/BF01307725>.
3. Butler J., Eckert G., Zyromski N. et al. Natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis of its incidence and rate of gastrointestinal bleeding. *HPB (Oxford)*. 2011; 13(12): 839–45. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2011.00375.x>.
4. Fernandes A., Almeida N., Ferreira A. et al. Left-Sided portal hypertension: a sinister entity. *GE Port J*

- Gastroenterol. 2015; 22(6): 234–239. <https://doi.org/10.1016/j.jpge.2015.09.006>.
5. Isidro R., Zhao L. Evolving Understanding of Non-cirrhotic Portal Hypertension. *Surg Pathol Clin.* 2023; 16(3): 549–563. <https://doi.org/10.1016/j.path.2023.04.009>.
 6. Jajoo A., Atri V., Shrestha A. et al. Anticoagulation for splanchnic vein thrombosis in acute pancreatitis increases bleeding risk without improving outcomes. *Pancreatol.* 2025; 25(3): 315–324. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2025.03.007>.
 7. Köklü S., Çoban Ş., Yüksel O. et al. Left-Sided Portal Hypertension. *Dig Dis Sci.* 2007; 52: 1141–1149. <https://doi.org/10.1007/s10620-006-9307-x>.
 8. Li H., Yang Z., Tian F. Clinical characteristics and risk factors for sinistral portal hypertension associated with moderate and severe acute pancreatitis: a seven-year single-center retrospective study. *Med Sci Monit.* 2019; 25: 5969–5976. <https://doi.org/10.12659/MSM.916192>.
 9. Liang J., Feng X., Peng M. et al. Combined transhepatic and transsplenic recanalization of chronic splenic vein occlusion to treat left-sided portal hypertension: A cases report. *Medicine (Baltimore).* 2024; 103(5): e37109. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037109>.
 10. Liu M., Wei N., Song Y. Splenectomy versus non-splenectomy for gastrointestinal bleeding from left-sided portal hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Gastroenterology.* 2024; 17. <https://doi.org/10.1177/17562848241234501>.
 11. Maire F., Valdiguie L., Hedjoudje A. et al. Splanchnic vein thrombosis in patients with pancreatitis: outcome and impact of anticoagulation. *Pancreatol.* 2025; 25(3): 325–332. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2025.03.009>.
 12. Mayer P., Venkatasamy A., Baumert T. et al. Left-sided portal hypertension: Update and proposition of management algorithm. *J Visc Surg.* 2024; 161(1): 21–32. <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2023.11.005>.
 13. Petrucciani N., Debs T., Rosso E. et al. Left-sided portal hypertension after pancreatoduodenectomy with resection of the portal/superior mesenteric vein confluence. Results of a systematic review. *Surgery.* 2020; 168(3): 434–439. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2020.04.030>.
 14. Redman I., Panahi P., Bananis K. et al. Therapeutic anticoagulation in patients with acute pancreatitis and splanchnic vein thrombosis: a best evidence topic. *Ann Med Surg (Lond).* 2023; 86(1): 271–278. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000001440>.
 15. Ru N., He C., Ren X. et al. Risk factors for sinistral portal hypertension and related variceal bleeding in patients with chronic pancreatitis. *J Dig Dis.* 2020; 21(8): 468–474. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12916>.
 16. Thejasvin K., Chan S., Varghese C. et al. A selective anticoagulation policy for splanchnic vein thrombosis in acute pancreatitis is associated with favourable outcomes: experience from a UK tertiary referral centre. *HPB (Oxford).* 2022; 24(11): 1937–1943. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2022.06.003>.
 17. Tidwell J., Thakkar B., Wu G. Etiologies of Splenic Venous Hypertension: A Review. *J Clin Transl Hepatol.* 2024; 12(6): 594–606. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2024.00054>.
 18. Xiao M., An Y., Di Y. et al. Analysis of risk factors and construction of a predictive model for severe acute pancreatitis complicated by sinistral portal hypertension. *Front Physiol.* 2025; 16: 1512144. <https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1512144>.
 19. Yamamoto M., Hitomi S., Hara T. et al. Percutaneous covered stenting in splenic vein for left-sided portal hypertension caused by chronic splenic vein obstruction. *Interv Radiol (Higashimatsuyama).* 2023; 9(1): 31–35. <https://doi.org/10.22575/interventionalradiology.2023-0011>.
 20. Zheng J., Luo G., Deng M. Clinical analysis of sinistral portal hypertension. *Iran J Med Sci.* 2024; 49(8): 487–493. <https://doi.org/10.30476/ijms.2023.99570.3164>.
 21. Zhuang Z., Ma J., Zhang Z. et al. Endovascular management of sinistral portal hypertension-related variceal hemorrhage: a multicenter retrospective study. *Abdom Radiol (NY).* 2024; 49(2): 597–603. <https://doi.org/10.1007/s00261-023-04101-x>.

УДК 616.149-008.341.1

doi: 10.33149/vkr.2025.03.01

UA Лівобічна портальна гіпертензія: особливе обличчя портальної гіпертензії

Н. Б. Губерґріч¹, Т. Л. Можина², Н. В. Беляєва³

¹Медичний центр «Інто Сана», Одеса, Україна

²Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна

³Чорноморський національний університет ім. П. Могили, Миколаїв, Україна

Ключові слова: портальна гіпертензія, лівобічна портальна гіпертензія, ускладнення панкреатиту, тромбоз селезінкової вени, спленектомія, ендоскопічне стентування.

Представлена лекція присвячена досить рідкісному, але потенційно фатальному стану — лівобічній портальній гіпертензії (ПГ). Лівобічна ПГ характеризується підвищенням венозного тиску в селезінковій вені (СВ), утворенням венозних колатералей із залученням коротких шлункових вен та формуванням варикозно розширених вен (ВРВ) шлунка, стравоходу та супутньою спленомегалією. Лівобічна ПГ є потенційно фатальним станом у разі виникнення кровотечі з ВРВ. Найчастішими причинами лівобічної ПГ є захворювання підшлункової залози (ПЗ), серед яких домінують гострий панкреатит, хронічний панкреатит, аденокарцинома ПЗ. Перебіг гострого та хронічного панкреатиту може ускладнитися тромбозом судин, що прилягають до ПЗ, найчастіше цією судиною є СВ. Лівобічна ПГ може мати безсимптомний перебіг, але вона також здатна маніфестувати кровотечею з ВРВ шлунка.

Лівобічну ПГ слід запідозрити за умови виникнення кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в осіб з наявністю в анамнезі даних щодо раніше перенесеного захворювання ПЗ, супутньою спленомегалією та збереженою функціональною активністю печінки. Поки відсутні міжнародні практичні настанови, які регламентують підходи до діагностики та лікування пацієнтів з лівобічною ПГ; ставлення до ведення хворих з цією патологією базуються на обмежених доказових даних, які потребують подальшого вивчення. Медикаментозна терапія при лівобічній ПГ носить підтримувальний характер: вазопресори (октреотид, самостатин) дозволяють знизити рівень тиску у ВРВ. Вірогідно, антикоагулянтна терапія не знижує смертність та не запобігає розвитку ускладнень тромбозу СВ, у тому числі — лівобічної ПГ. Оперативна корекція лівобічної ПГ передбачає хірургічні (спленектомія), інтервенційні радіологічні та ендоскопічні втручання.

EN **Left-sided portal hypertension: an extraordinary face of portal hypertension**

N. B. Gubergrits¹, T. L. Mozhyna², N. V. Bieliaieva³

¹“Into Sana” Multidisciplinary Clinic, Odesa, Ukraine

²Dr. Krakhmalova Healthy Heart Centre, Kharkiv, Ukraine

³Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine

Key words: portal hypertension, left-sided portal hypertension, complications of pancreatitis, splenic vein thrombosis, splenectomy, endoscopic stenting.

The lecture is devoted to a relatively rare, but potentially fatal condition — left-sided portal hypertension (PH). Left-sided PH is characterized by increased venous pressure in the splenic vein (SV), formation of venous collaterals involving short gastric veins, and formation of varicose veins of the stomach and esophagus with concomitant splenomegaly. Left-sided PH is a potentially fatal condition in case of bleeding from the varices. The most common cause of left-sided PH is pancreatic disease, with acute pancreatitis, chronic pancreatitis, and pancreatic adenocarcinoma dominating. The course of acute and chronic pancreatitis can be complicated by thrombosis of the vessels adjacent to the pancreas, most often the SV. Left-sided PH can be asymptomatic, but it can also manifest with bleeding from the gastric ducts. Left-sided PH should be suspected in the setting of upper gastrointestinal bleeding in individuals with a history of previous pancreatic disease, concomitant splenomegaly, and preserved liver function. There are no international practice guidelines that regulate approaches to the diagnosis and treatment of left-sided PH; attitudes towards the management of patients with left-sided PH are based on limited evidence that requires further study. Drug therapy for left-sided PH is supportive: vasopressors (octreotide, somatostatin) can reduce blood pressure in the SV. Anticoagulation therapy does not seem to reduce mortality or prevent the development of complications of SV thrombosis, including left-sided PH. Surgical correction of left-sided PH involves surgical (splenectomy), interventional radiological, and endoscopic interventions.

Синдром мальасиміляції при хронічному панкреатиті: фокус на тонку кишку

Н. Б. Губергіц

Мультидисциплінарна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, порожнинне травлення, пристінкове травлення, синдром надлишкового бактеріального росту, запально-дистрофічні зміни слизової оболонки тонкої кишки, Ферментаза Дуо.

Травлення — найбільша таємниця людського існування.

Сідней Сміт,
англійський письменник

Технологія процесу травлення є подібною до роботи конвеєра. По-перше, травлення має етапи, які послідовно здійснюються в міру просування харчових речовин травним трактом. По-друге, швидкості кожного з етапів асиміляції (засвоєння) нутрієнтів узгоджуються таким чином, що у просвіті шлунково-кишкового тракту не накопичуються продукти проміжного гідролізу. Це особливо притаманно кінцевим стадіям — мембранному травленню і всмоктуванню [4].

При хронічному панкреатиті (ХП) розвивається синдром порушеної асиміляції компонентів хімусу (мальасиміляція). Він складається з ознак синдрому порушеного перетравлення (мальдигестія) та синдрому порушеного всмоктування (мальабсорбція). Синдром мальдигестії зазвичай розвивається при зменшенні продукції підшлунковою залозою (ПЗ) травних ферментів, серед яких протеази (трипсин, хімотрипсин, карбоксипептидаза, еластаза, амінопептидаза, колагеназа), ліпази (ліпаза, фосфоліпаза, холестеролестераза), амілаза, нуклеази.

Щоб розбиратися далі, необхідно згадати поняття «порожнинне травлення» та «пристінкове (мембранне) травлення».

Порожнинне травлення починається у дванадцятипалій кишці (ДПК) та забезпечується панкреатичними ферментами. За добу в кишку надходить понад 2 л панкреатичного секрету та жовчі, кількість якої значною мірою пов'язана з наявністю жирів у їжі. Секреторна функція ПЗ та жовчного міхура знаходиться під регулювальним впливом секретину, холецистокініну та панкреозиміну.

Пептиди гідролізуються трипсином, хімотрипсином, карбоксипептидазами та еластазою. У результаті послідовної дії цих ферментів утворюються низькомолекулярні пептиди та невелика кількість амінокислот. Вуглеводи (крохмаль і глікоген) гідролізуються панкреатичною α -амілазою до дисахаридів та невеликої кількості глюкози. Жири

за наявності жовчі гідролізуються панкреатичною ліпазою до ди- та моногліцеридів, жирних кислот і гліцерину [2].

Олігомери, які утворюються в процесі порожнинного гідролізу, надходять у зону щіткової облямівки ентероцитів, де піддаються мембранному гідролізу (мембранне травлення), а мономери, що утворюються, у міру надходження на поверхню плазматичної мембрани всмоктуються.

Мембранне травлення здійснюється на зовнішній поверхні апікальної мембрани ентероцитів. Ферменти, що беруть участь у мембранному травленні, розташовані на поверхні мікроворсинок. Активні центри ферментів звернені до водного середовища. У зв'язку з такою локалізацією ферментного гідролізу доступні лише дрібні молекули, переважно олігомери, оскільки великі молекули не проникають у зону щіткової облямівки. Тому за допомогою мембранного травлення реалізуються останні стадії гідролізу [4].

Мембранне травлення здійснюється власне кишковими, синтезованими в ентероцитах та вбудованими в апікальну мембрану, та панкреатичними ферментами, адсорбованими з порожнини кишки структурами глікокаліксому [2].

Адсорбовані ферменти реалізують переважно проміжні стадії гідролізу біополімерів, а власне кишкові ферменти — заключні стадії розщеплення білків, вуглеводів і жирів. Початкові етапи гідролізу забезпечуються панкреатичними ферментами, що секретуються у просвіт кишки. Продукти неповного гідролізу проникають у щіткову облямівку, де під дією адсорбованих панкреатичних та власне кишкових (мембранних) ферментів гідролізуються до мономерів та всмоктуються [4].

Порожнинне травлення в нормі та при ХП. Не заглиблюючись у фізіологічні взаємозв'язки між ДПК та ПЗ, скажемо лише, що забезпечена надійна залежність між наявністю у ДПК нутрієнтів та

зовнішньою секрецією ПЗ. Так, якщо в ДПК знаходяться негідролізовані або недостатньо гідролізовані нутрієнти, які надійшли зі шлунка, то до ПЗ надходить команда: «Подайте травні ферменти в просвіт ДПК!» Ця команда здійснюється через стимуляцію S- та I-клітин слизової оболонки ДПК білками, жирами та іонами H^+ . Коли необхідна кількість ферментів, бікарбонатів, панкреатичного секрету надійде в ДПК і станеться достатній гідроліз нутрієнтів, стимуляція ПЗ слабшає. Від неї в міжтравний період ДПК не вимагає ферментів або вимагає мінімальної їх кількості. Це фізіологія [2].

А що ж відбувається за ХП? Природно, що при зменшенні кількості функціонально активних ацинарних клітин ПЗ (атрофія, фіброз) вона не може забезпечити надходження до ДПК потрібної кількості ферментів, тобто такої, яка потрібна для повного гідролізу нутрієнтів. Негідролізовані нутрієнти затримуються в ДПК «в надії» компенсувати нестачу ферментів часом, тобто в очікуванні того, що панкреатичні ферменти, що надходять у недостатній кількості, але протягом тривалого часу, все ж таки забезпечать необхідний гідроліз компонентів хімусу. Саме таким шляхом формуються дуоденостаз та дуоденальна гіпертензія при ХП із зовнішньо-секреторною недостатністю ПЗ (ЗНПЗ). Клінічний результат — тяжкість, розпирання, дискомфорт у верхніх відділах живота, тобто диспепсія. Крім того, дуоденостаз рефлекторним шляхом викликає збудження блювотного центру для зниження тиску в ДПК, і це призводить до нудоти і блювання, що не приносить полегшення, оскільки подразнення центру продовжується. Рефлекторне збудження блювотного центру спричиняють розтягнення стінок головної панкреатичної протоки (характерно для обструктивного панкреатиту), загальної жовчної протоки (наприклад у разі жовчнокам'яної хвороби при біліарному ХП), інтоксикація, типова для вираженого загострення панкреатиту. У результаті нудота посилюється, підвищується ймовірність блювання. Так виглядає дисгармонія при ХП. З огляду на описані вище патогенетичні механізми диспепсії стає очевидним, що основний шлях її усунення — призначення замісної ферментної терапії. Евакуювавшись у ДПК зі шлунка разом із хімусом, пелети ферментного препарату забезпечать швидкий та повний гідроліз компонентів цього хімусу у ДПК, що сприятиме ліквідації дуоденостазу. Якщо ж використовувати таблетовані ферментні препарати, то внаслідок асинхронізму вони затримуються в шлунку, а хімус, який потрапив до ДПК, як і раніше, «очікуватиме» на ферменти, щоб гідролізуватися і піти далі в тонку кишку. Звичайно, виходячи з патогенезу, зменшенню вираженості тяжкості в епігастрії, нудоти, блювання сприяє забезпечення безперешкодного відтоку жовчі та панкреатичного секрету, зниження інтоксикації при усуненні загострення ХП. У купіруванні загострення панкреатиту, звісно, одне з центральних місць займають ферментні препарати (при цьому слід пам'ятати, що їх не можна призначати за наявності гіперферментемії) [2].

Мембранне травлення при ХП. Перейдемо до порушень травлення у тонкій кишці при ХП. У розвитку цих порушень ключову роль відіграє *синдром надлишкового бактеріального росту (СНБР)*. ЗНПЗ, що проявляється діареєю, метеоризмом, може бути спровокована тонкокишковим дисбактеріозом або СНБР. Приблизно в одній третини хворих на ХП розвивається СНБР, що характеризується надмірним зростанням кишкової мікробіоти (КМ), надмірними бродильними процесами та запаленням у тонкому кишечнику [15]. Висока частота СНБР у хворих на ХП, імовірно, є наслідком зниження перистальтики кишечника, зменшення панкреатичного синтезу аденозинмонофосфату, погіршення формування хімусу в просвіті кишечника, зниження олужнення внаслідок погіршення панкреатичної секреції бікарбонатів. СНБР посилює явища ЗНПЗ, патологічну симптоматику та мальнутрицію [15].

Кишковий дисбіоз (КД) зі збільшенням кількості коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК) призводить до підвищення проникності кишкової стінки, зростання рівня ліпополісахаридів у сироватці крові, збільшення кількості $CD8^+$ Т-клітин, активованих ліпополісахаридами, викиду прозапальних цитокінів та подальшої активації імунного сигнального шляху в різних тканинах, включаючи β -клітини ПЗ, що зумовлює зниження секреції інсуліну. Інший механізм впливу КЛЖК на ПЗ пов'язують зі здатністю цих метаболітів КМ генерувати позаклітинні везикули, останні є дуже важливим способом комунікації різних тканин організму, включно з двобічно спрямованими осями «кишечник — головний мозок», «ПЖ — головний мозок» [8].

Згідно з результатами метааналізу 13 досліджень, у яких взяли участь хворі на ХП ($n=518$), поширеність СНБР у цій популяції становить 38,6% (95% довірчий інтервал (ДІ) 25,5–53,5), при цьому явища ЗНПЗ виявляють у 54% пацієнтів, а наявність супутнього цукрового діабету (ЦД) (відносний ризик (ВР) 2,1; 95% ДІ 1,2–3,5) та ЗНПЗ (ВР 2,5; 95% ДІ 1,3–4,8) підвищує ймовірність розвитку СНБР у хворих на ХП [7]. Ці дані підтверджено в іншому метааналізі: наявність СНБР є типовою для хворих на ХП та асоційована з коморбідним ЦД, тяжким перебігом ЦД, низьким рівнем цинку та застосуванням опіатів [10]. СНБР частіше діагностують у пацієнтів, які отримують замісну ферментну терапію ($p=0,016$), приймають інгібітори протонної помпи ($p=0,022$) та зловживають алкоголем ($p=0,009$) [11]. Доведено, що корекція явищ СНБР може зменшити вираженість проявів ЗНПЗ та полегшити перебіг ЦД [7].

Формування раку ПЗ відбувається в результаті тривалого, ступінчастого процесу, поштовхом до якого може бути дотримання певної дієти та асоційованого з нею КД, зниження вмісту КЛЖК, що супроводжується втратою імунологічної толерантності, погіршенням функціонування кишкового бар'єра та зниженням інтестинальної проникності [1].

Доведено, що носійство гена *KRAS* у хворих на ХП асоційоване з високим ризиком розвитку раку ПЗ [35], підтверджено також здатність СНБР провокувати виникнення мутацій гена *KRAS*

за допомогою ліпосахарид-керованої запальної реакції та передачі сигналів Toll-подібними рецепторами, активації NF- κ B-сигнального шляху з подальшим розвитком раку ПЗ. Взаємодія ліпосахаридів з Toll-рецептором призводить до активації хронічного запалення; експресія Toll-рецепторів на різних імунних клітинах дозволяє останнім розпізнати неінфекційне запальне ушкодження органів та активує NF- κ B- і MAPK (mitogen-activated protein kinase — мітоген-активована протеїнкіназа)-залежні сигнальні шляхи, що призводить до стійкого запалення в ПЗ. У цьому значну роль відіграє синдром «дірявого» кишечника (тобто такого, що «протікає»), який розвивається при КД [18].

Повернемося до значення СНБР при ХП та ЗНПЗ. Продукти бактеріального розщеплення недостатньо засвоєної їжі (індол, скатол, фенол, крезол, сірководень, вуглекислий газ, водень, аміак тощо) і ендотоксини бактерій можуть посилювати перистальтичну активність кишечника з прискоренням пасажу по ньому харчових речовин, що зменшує час контакту з панкреатичними ферментами у сферах і мембранного, і порожнинного травлення. У результаті погіршується їх перетравлення [3].

Продукти бактеріального розщеплення їжі в кишечнику можуть призвести до органічних змін слизової оболонки (дистрофія, запалення), внаслідок чого може погіршуватися всмоктування кінцевих продуктів розщеплення харчових речовин під впливом ферментів ПЗ та тонкої кишки. Цей процес також посилюють декон'юговані жовчні кислоти, що утворюються при бактеріальному обміненні початкових відділів тонкої кишки, які справляють пошкоджувальну дію на її слизову оболонку [3].

У свою чергу, екзокринна функція ПЗ може модулювати КМ через панкреатичну секрецію: антимікробні пептиди та білки, включаючи антимікробний пептид, пов'язаний з кателіцидином (cathelin-related antimicrobial peptide — CRAMP), та літостатин; травні ферменти, які мають бактерицидну дію на КМ, як-от фосфоліпаза А2 (phospholipase A2 — PLA2); ферменти, які можуть активувати або каталізувати протимікробні речовини, як-от трипсин, що каталізує про- α -дефензин та регенерувальний протеїн 3 (Reg3).

ЗНПЗ призводить до зниження екзокринної секреції вищевказаних протимікробних пептидів і білків, а також травних ферментів, порушує всмоктування жовчних солей і змінює рН у ДПК, що, у свою чергу, може впливати на кишковий імунітет, на продукцію і функцію антимікробних компонентів, а також змінювати різноманітність та склад КМ. CRAMP модулюється КЛЖК — метаболітами КМ, що вказує на наявність петлі модуляції між екзокринним ацинусом ПЗ та КМ (рис. 1) [9].

Відзначимо ще один елемент цієї петлі між ПЗ, ЗНПЗ та кишковою мікрофлорою. Запально-дистрофічні та атрофічні зміни слизової оболонки ДПК при СНБР можуть призвести до недостатньої активації панкреатичних протеаз у зв'язку з дефіцитом утворення в ній ентерокинази, а також обмежують можливість вироблення в дуоденальній слизовій

оболонці під впливом продуктів гідролізу харчових речовин холецистокінін-панкреозиміну, який має стимулювати вироблення панкреатичних травних ферментів (так звана дуоденогенна панкреатична недостатність).

Таким чином, формується так званий ентеропанкреатичний синдром, спрощену схему його патогенезу наведено на рис. 2. Саме такими є основні механізми розвитку кишкових проявів (метеоризму, кишкового болю, послаблення випорожнень) у пацієнтів з ХП та ЗНПЗ.

Внаслідок ентеропанкреатичного синдрому порушується співвідношення основних поживних речовин та бактеріальних метаболітів (рис. 3). Порівняно із фізіологічними умовами при ХП із ЗНПЗ зменшується надходження в кров первинних нутрієнтів, які утворюються при розщепленні компонентів хімусу ферментами ПЗ у сфері порожнинного травлення (через зменшення продукції цих ферментів). При цьому збільшується бактеріальний пул (внаслідок СНБР), кількість бактеріальних метаболітів та вторинних нутрієнтів, які утворюються у сфері порожнинного та мембранного травлення під дією ферментів бактерій. З іншого боку, збільшується об'єм баласту, тобто недорозщеплених і таких, що не всмокталися, компонентів хімусу (звідси класичні симптоми ЗНПЗ — «велике панкреатичне випорожнення», стеаторея, креаторея, амілорея) (рис. 3).

Крім СНБР у тонкій кишці, розвивається і КД у товстій кишці. Потрапляння в товсту кишку залишків недостатньо перетравленої їжі внаслідок дефіциту панкреатичних ферментів стимулює проліферацію в ній бактеріальної флори, за рахунок якої відбувається розщеплення цих залишків (КД товстої кишки) з можливим подальшим ретроградним проникненням цієї флори через баугінієву закрутку.

Це спричиняє формування цекоілеального рефлюксу, підвищення тиску в порожнині товстої кишки у зв'язку зі скупченням у ній газоподібних продуктів розщеплення недостатньо засвоєної їжі та призводить до посилення кишкових симптомів ХП із ЗНПЗ [3].

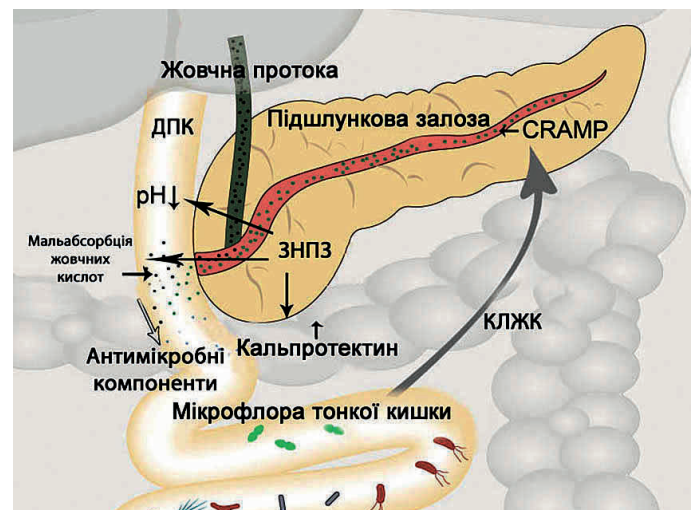


Рис. 1. Механізми взаємозв'язку між ЗНПЗ та КМ (за Y. Guo та співавт., 2024 [9])

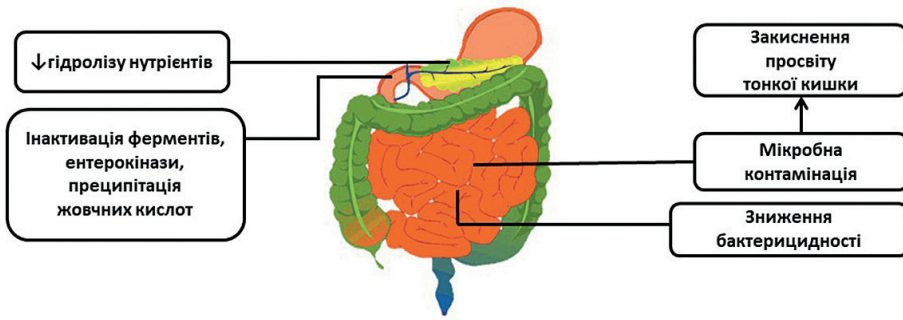


Рис. 2. Спрощена схема патогенезу ентеропанкреатичного синдрому

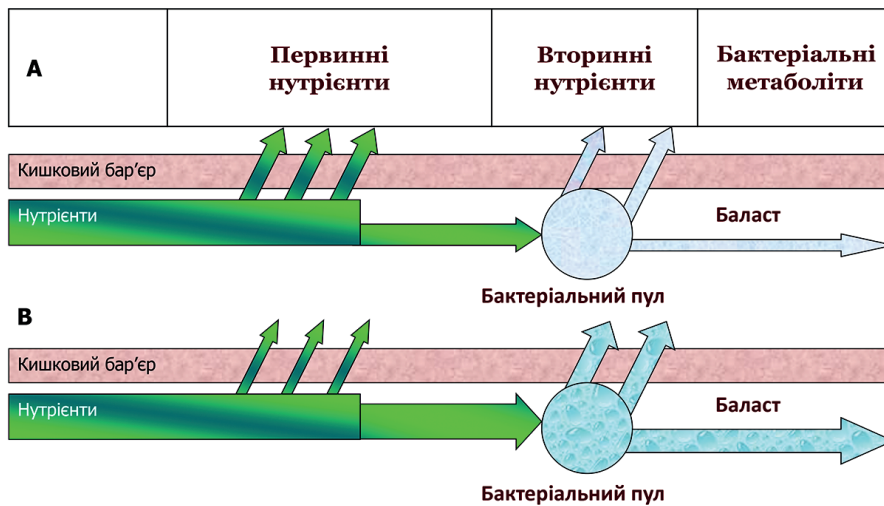


Рис. 3. Співвідношення основних поживних речовин та бактеріальних метаболітів за фізіологічних умов (А) та порушення травлення / мальабсорбції внаслідок ЗНПЗ (В) (за Коротько Г. Ф., 2009 [2])

Для ілюстрації змін структури та функції слизової оболонки тонкої кишки, частоти та вираженості СНБР при ХП наводимо результати дослідження, проведеного професором Ю. В. Ліневським під час виконання його докторської дисертації у клініці внутрішніх хвороб Донецького державного медичного інституту [1].

За допомогою єюнального зонда з капсулою для забору матеріалу (вмісту тонкої кишки, біопсії її слизової) обстежено 33 хворих на ХП і 30 практично здорових осіб. При бактеріологічному дослідженні єюнального вмісту СНБР виявлено у 66,7% випадків. Кількість колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл аспірату при ХП становила $162\,600 \pm 1300$, а у здорових — 169 ± 28 ($p < 0,01$). Середня кількість видів бактерій — відповідно, $1,03 \pm 0,05$ та $0,14 \pm 0,01$ ($p < 0,05$). Кількість видів бактерій в 1 мл аспірату у хворих на ХП та СНБР: у 66,7% випадків висіяно 1 вид бактерій, у 14,3% — 2 види, у 19,0% — 3 види бактерій. *Enterococcus* висівали у 16,1%, *Escherichia coli* — у 38,7%, *Escherichia paracolica* — у 3,2%, *Staphylococcus* — у 22,6%, *Bacteria feacalis* — у 3,2% випадків, крім того, виявляли дріжджоподібні гриби у 19,4%.

Дуоденальний рівень імуноглобулінів G, A, M, sIgA був невірогідно вищим, ніж у здорових, що свідчить про напруження місцевого імунітету.

Показник лізоциму в тонкокишковому вмісті у хворих на ХП становив $1,60 \pm 0,36$ мкг/мл, а у здорових — $2,60 \pm 0,45$ мкг/мл ($p < 0,05$).

При гістологічному дослідженні біоптатів слизової оболонки тонкої кишки переважали випадки хронічного єюніту без атрофії або з атрофією I ступеня та з вираженим загостренням (52,1% випадків). Однак траплялися випадки з більш вираженою атрофією єюнальної слизової оболонки (рис. 4).

Концентрація ДНК у секреторному хімусі тонкої кишки у хворих з хронічним ентеритом різного ступеня тяжкості на тлі ХП була суттєво вищою, ніж у здорових, причому показник позитивно корелював з вираженістю запалення слизової оболонки. Це відображає збільшення злущування епітелію слизової оболонки тонкої кишки у її просвіт.

Виявлено зниження продукції ферментів тонкої кишки: моногліцеридліпази, лактази, сахарази, мальтази, гліцин-L-лейциндипептидази, ліпази, лужної фосфатази.

Принципово важливим є вірогідне ($p < 0,05$) зниження всмоктувальної функції тонкої кишки у хворих на ХП порівняно зі здоровими особами за тестом з D-ксилозою (рис. 5).

Таким чином, при ХП розвивається інтестинальна дисфункція — зниження функції кишечника, яке не потребує додаткового внутрішньовенного харчування для підтримання здоров'я та / або зростання пацієнта [13].

Яким чином враховувати в тактиці лікування наявність у хворих на ХП інтестинальної дисфункції? Насамперед необхідною є консультація дієтолога, про важливість якої практичний лікар на прийомі нерідко забуває.

Безумовно, слід призначити ферментні препарати, які містять ферменти ПЗ, що діють переважно

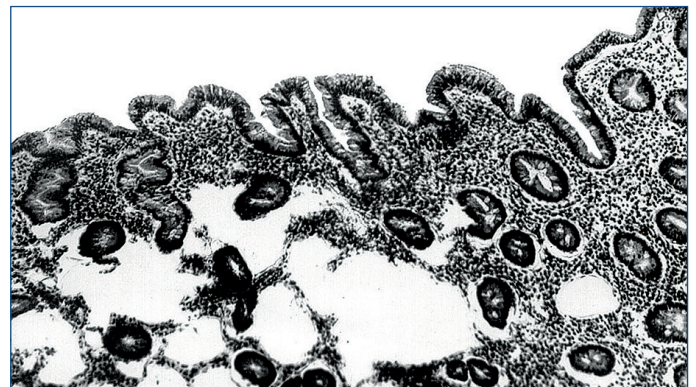


Рис. 4. Біоптат слизової оболонки тонкої кишки хворого К. із ХП. Висновок: хронічний єюніт з атрофією III ступеня, тяжке загострення. Забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 40$

у сфері порожнинного травлення. Важливо обрати лікарський засіб, у якому панкреатичні ферменти знаходяться у вигляді пелет розміром до 1,5 мм, для забезпечення найбільшого контакту з хімузом, безперешкодної евакуації зі шлунка, що відповідає останнім європейським рекомендаціям щодо діагностики та лікування пацієнтів із ЗНПЗ [6].

Замісна терапія може без додавання антибіотиків та пробіотиків модифікувати КМ, зокрема панкреатична ліпаза зменшує клінічні прояви панкреатичної недостатності та збільшує колонізацію *Akkermansia muciniphila* з подальшим поліпшенням слизоутворення, впливає на *Lactobacillus reuteri*, яка має проти-запальні властивості [12, 14].

За наявності у пацієнта із ХП симптомів з боку кишечника доцільно призначати ферментні препарати, що містять не лише панкреатичні ферменти, а й ферменти, які діють у сфері мембранного травлення, наприклад α -галактозидазу, яка включена до складу сучасного ферментного засобу Ферментаза Дуо. α -галактозидаза — природний фермент, відсутній в організмі людини, який ефективно розщеплює складні вуглеводи (галактани). Вживання α -галактозидази з продуктами з високим умістом галактоолігосахаридів сприяє зменшенню вираженості симптомів у чутливих пацієнтів із синдромом подразненого кишечника [17].

Галактоолігосахариди — це неперетравлювані компоненти їжі, які належать до класу вуглеводів. Вони позитивно впливають на організм шляхом стимуляції моторики кишечника. Галактоолігосахариди включають олігогалактозу та трансгалактозу. Ці пребіотичні полісахариди у великій кількості містяться в молочних продуктах, деяких овочах, травах, зернових та фруктах.

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні оцінювали вплив використання α -галактозидази на газоутворення у кишечнику та симптоми, що виникають після провокаційного тестового прийому їжі у здорових добровольців. Вони приймали 300 Gal U або 1200 Gal U

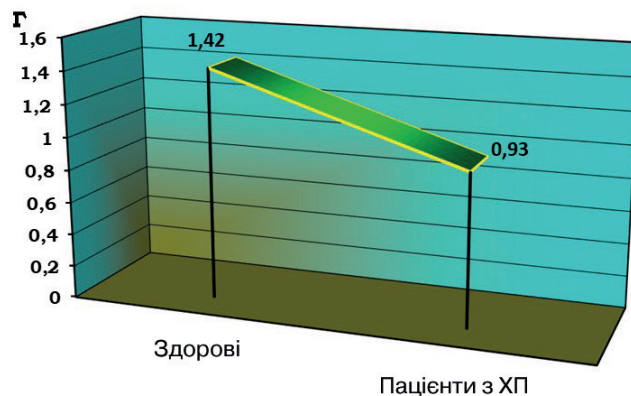


Рис. 5. Виведення D-ксилози із сечею протягом 5 годин після прийому 5 г D-ксилози *per os*

α -галактозидази або плацебо під час тестового вживання їжі (420 г варених бобів). Протягом 8 годин вимірювали виділення водню в повітрі, що видихається, і вираженість здуття живота, болю в животі, дискомфорту, метеоризму, діареї. Застосування α -галактозидази призвело до значного зниження екскреції водню в повітрі, що видихається, і метеоризму. Отже, α -галактозидаза зменшує газоутворення після прийому їжі, багатої на вуглеводи, що зброджуються, поліпшує їх перетравлення, зменшує прояви диспепсії [5].

α -галактозидаза включена до складу ферментного засобу Ферментаза Дуо, який виготовляється за сучасними технологіями. У гастророзчинну капсулу вкладено гастрорезистентні пелети розміром 1,0–1,2 мм. У кожній капсулі міститься 10 000 од. FIP ліпази, 8000 од. FIP амілази, 600 од. FIP протеаз. Дуже важливо, що в кожній капсулі міститься мікротаблетка α -галактозидази 300 Gal U.

Безумовно, для хворих на ХП із ЗНПЗ необхідним є лікування з приводу СНБР.

Завершуємо статтю словами франко-швейцарського філософа, письменника та мислителя Жан-Жака Руссо: «Щастя — це не лише хороший рахунок у банку, а й добрий кухар та добре травлення».

Список літератури

- Ліневський Ю. В. Значення функціональної патології та морфологічних змін тонкої кишки в патогенезі, діагностиці хронічних ентеритів та їх лікування: Автореферат дис. на здобуття вчен. ступеня доктора мед. наук: (14.00.05). Київ; 1978. 48 с. Шифр: 01-50099.
- Коротько Г. Ф. Фізіологія системи травлення. Краснодар: ТОВ ВК «Група Б»; 2009. 608 с.
- Ліневський Ю. В., Ліневська К. Ю., Воронін К. А. Синдром мальасиміляції та його лікування у хворих на хронічний панкреатит. Мистецтво лікування. 2006; 4: 13–15.
- Парфьонов А. І. Ентерологія: Посібник для лікарів. 2-ге вид., перероб. та доп. М.: ТОВ «Медичне інформаційне агентство»; 2009. 880 с.
- Di Stefano M., Miceli E., Gotti S. et al. The effect of oral alpha-galactosidase on intestinal gas production and gas-related symptoms. Dig Dis Sci. 2007; 52(1): 78–83. <https://doi.org/10.1007/s10620-006-9296-9>.
- Dominguez-Muñoz J., Vujasinovic M., de la Iglesia D. et al. European guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency: UEG, EPC, EDS, ESPEN, ESPGHAN, ESDO, and ESPCG evidence-based recommendations. United European Gastroenterol J. 2025; 13(1): 125–172. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12674>.
- El Kurdi B., Babar S., El Iskandarani M. et al. Factors that affect prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Clin Transl Gastroenterol. 2019; 10(9): e00072. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000072>.
- Fernández-Millán E., Guillén C. Multi-organ crosstalk with endocrine pancreas: a focus on how gut microbiota shapes pancreatic beta-cells. Biomolecules.



Fermentaza DUO

Ферментаза ДУО

Дієтична добавка

Інноваційна комбінація ферментів

Панкреатин + альфа-галактозидаза¹

Панкреатин компенсує дефіцит ферментів підшлункової залози. Альфа-галактозидаза блокує газоутворення та перешкоджає розвитку метеоризму¹

НОВІТНІ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ЗАБЕЗПЕЧУЮТЬ ВИВІЛЬНЕННЯ КОМПОНЕНТІВ ДІЮЧОЇ РЕЧОВИНИ У ПОТРІБНИЙ ЧАС У ПОТРІБНОМУ МІСЦІ¹

Гастрорезистентні мікропелети панкреатину свиного походження



Гастророзчинна капсула

Мікротаблетка альфа-галактозидази

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ДІЄТИЧНОЇ ДОБАВКИ ФЕРМЕНТАЗА ДУО

Рекомендації щодо застосування:

Це джерело панкреатичних ферментів, які мають ферментативну активність ліпази 10000 од. ЄФ, амілази 8000 од. ЄФ, протеази 600 од. ЄФ та альфа-галактозидази 300 од. для нормалізації функціонування шлунково-кишкового тракту, що рекомендується в якості дієтичної добавки до раціону харчування, яка сприяє покращенню засвоєння їжі, зменшенню проявів здуття та газоутворення у кишечнику.

Альфа-галактозидаза

Натуральний харчовий фермент, який полегшує розщеплення складних вуглеводів, таких як крохмаль і полісахариди, що містяться у бобових, горіхах, деяких зернових, овочах (в тому числі сімейства хрестоцвітних – капуста, брокколи та ін.) та інших продуктах. Альфа-галактозидаза покращує перетравлення продуктів, які зазвичай викликають надмірне газоутворення в кишечнику, роблячи їх більш засвоюваними.

Ферментаза Дуо поповнює дефіцит травних ферментів, і таким чином:

сприяє розщепленню і всмоктуванню жирів, білків і вуглеводів (в тому числі складних); покращує засвоєння поживних речовин; сприяє покращенню функціонування органів травної системи; зменшує газоутворення у кишечнику. Таким чином, **Ферментаза Дуо** сприяє зменшенню таких проявів, як важкість у животі, здуття, відчуття переповнення після прийому їжі в наслідок дефіциту ферментів.

Рекомендовано вживати: дітям старше 3-х років по 1 капсулі, дорослим 1 - 2 капсули під час або відразу після кожного вживання їжі. Споживати достатню кількість рідини. Не перевищувати рекомендовану добову кількість. Перед застосуванням потребує консультації лікаря.

Протипоказання: індивідуальна чутливість до компонентів, що входять до складу дієтичної добавки.

Застереження: вагітним жінкам та жінкам у період годування груддю, застосовувати тільки за призначенням та під наглядом лікаря.

Побічні ефекти: Розлади шлунково-кишкового тракту, дуже рідко – висипання.

Умови зберігання: Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Строк придатності: вказано на упаковці.

Пакування: по 10 капсул у бістері; по 2 або 5 бістерів у картонній коробці.

Виробник та його адреса місця провадження діяльності:

«Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед», Хасара № 21, 22, 66, 67 і 68, Ахо-Янгтам, Намчелунг, РО: Раніпул, Сіккім-737135, Пак'янг, Схід (Сіккім)-737135, Індія.

Представник в Україні:

ТОВ «Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед», Україна, 02092, м. Київ, вул. О. Довбуша, 37, Тел./Факс: +38 044 574 42 94, код за ЄДРПОУ 37554108.

MACLEODS

Інформація призначена виключно для фахівців у сфері охорони здоров'я, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Інструкція наведена у скороченій формі.



Протокол №8/553 від 03.03.2021.

¹ Інструкція до дієтичної добавки Ферментаза Дуо.

- 2022; 12(1): 104. <https://doi.org/10.3390/biom12010104>.
9. Guo Y., Cao F., Li F. Impacts of pancreatic exocrine insufficiency on gut microbiota. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2024; 25(4): 271–279. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2300070>.
 10. Lee A., Baker J., Wamsteker E. et al. Small intestinal bacterial overgrowth is common in chronic pancreatitis and associates with diabetes, chronic pancreatitis severity, low zinc levels, and opiate use. *Am J Gastroenterol*. 2019; 114(7): 1163–1171. <https://doi.org/10.14309/ajg.000000000000200>.
 11. Ní Chonchubhair H., Bashir Y., Dobson M. et al. The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in non-surgical patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency (PEI). *Pancreatology*. 2018; 18(4): 379–385. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.02.010>.
 12. Nishiyama H., Nagai T., Kudo M. et al. Supplementation of pancreatic digestive enzymes alters the composition of intestinal microbiota in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018; 495(1): 273–279. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.10.130>.
 13. Pironi L., Cuerda C., Jeppesen P. et al. ESPEN guideline on chronic intestinal failure in adults – Update 2023. *Clin Nutr*. 2023; 42(10): 1940–2021. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.07.019>.
 14. Ritz S., Hahn D., Wami H. et al. Gut microbiome as a response marker for pancreatic enzyme replacement therapy in a porcine model of exocrine pancreas insufficiency. *Microb Cell Fact*. 2020; 19(1): 221. <https://doi.org/10.1186/s12934-020-01482-2>.
 15. Schepis T., De Lucia S., Nista E. et al. Microbiota in Pancreatic Diseases: A Review of the Literature. *J Clin Med*. 2021; 10(24): 5920. <https://doi.org/10.3390/jcm10245920>.
 16. Temel H., Kaymak Ö., Kaplan S. et al. Role of microbiota and microbiota-derived short-chain fatty acids in PDAC. *Cancer Med*. 2023; 12(5): 5661–5675. <https://doi.org/10.1002/cam4.5323>.
 17. Tuck C., Taylor K., Gibson P. et al. Increasing symptoms in irritable bowel symptoms with ingestion of galacto-oligosaccharides are mitigated by α -galactosidase treatment. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113(1): 124–134. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.245>.
 18. Yang Q., Zhang J., Zhu Y. Potential roles of the gut microbiota in pancreatic carcinogenesis and therapeutics. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 872019. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.872019>.

УДК 616.34-008.13/.6-02 : 616.37-002.2] : 616.341

doi: 10.33149/vkrp.2025.03.02

UA Синдром мальасиміляції при хронічному панкреатиті: фокус на тонку кишку

Н. Б. Губерґріц

Мультидисциплінарна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, порожнинне травлення, пристінкове травлення, синдром надлишкового бактеріального росту, запально-дистрофічні зміни слизової оболонки тонкої кишки, Ферментаза Дуо.

При хронічному панкреатиті (ХП) розвивається синдром порушеної асиміляції компонентів хіміусу (мальасиміляція). Він складається з ознак синдрому порушеного перетравлення (мальдигестія) та синдрому порушеного всмоктування (мальабсорбція).

При зменшенні кількості функціонально активних ацинарних клітин підшлункової залози (ПЗ) (атрофія, фіброз) вона не може забезпечити надходження в дванадцятипалу кишку потрібної кількості ферментів. Розвивається порушення порожнинного травлення. Негідролізовані нутрієнти затримуються у дванадцятипалій кишці для компенсації нестачі ферментів часом. Так формуються дуоденостаз і дуоденальна гіпертензія при ХП із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ. Клінічний результат — тяжкість, розпирання,

дискомфорт у верхніх відділах живота, тобто шлункова диспепсія.

У розвитку порушення пристінкового травлення при ХП ключову роль відіграє синдром надлишкового бактеріального росту (СНБР). У хворих на ХП розвивається СНБР, що характеризується надмірним зростанням кишкової мікробіоти, бродильними процесами та запаленням у тонкому кишечнику. Згідно з результатами метааналізу 13 досліджень, поширеність СНБР при ХП становить 38,6%. Продукти бактеріального розщеплення їжі в кишечнику можуть призводити до органічних змін слизової оболонки (дистрофія, запалення), внаслідок чого може погіршуватися всмоктування кінцевих продуктів розщеплення харчових речовин під впливом ферментів ПЗ та тонкої кишки. Цей процес також посилюють декон'юговані жовчні кислоти, що утворюються при бактеріальному обсіменінні початкових відділів тонкої кишки, які справляють пошкоджувальну дію на її слизову оболонку.

У статті наведено результати власних досліджень функції та морфологічних змін тонкої кишки при ХП.

При ХП розвивається інтестинальна дисфункція. До схеми лікування пацієнтів із ХП доцільно включати ферментні препарати, що містять не лише панкреатичні, а й кишкові ферменти. До складу ферментного засобу Ферментаза Дуо, який виготовляється за сучасними технологіями, додано α -галактозидазу. Продукт ефективно усуває прояви кишкової диспепсії.

EN Malassimilation syndrome in chronic pancreatitis: focus on the small intestine

N. B. Gubergrits

Multidisciplinary clinic Into Sana, Odessa, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, cavity digestion, wall-to-wall digestion, bacterial overgrowth syndrome, inflammatory-dystrophic changes in small intestine mucosa, Fermentase Duo.

In chronic pancreatitis (CP), a syndrome of impaired assimilation of the components of the chyme (malassimilation) develops. It consists of the symptoms of maldigestion and malabsorption.

When the number of functionally active acinar cells in the pancreas decreases (atrophy, fibrosis), the required amount of enzymes cannot be provided to the duodenum. A disorder of cavity digestion develops. Non-hydrolyzed nutrients are retained in the duodenum to compensate for the lack of enzymes. This is how duodenostasis and duodenal hypertension are formed in CP with exocrine insufficiency of the pancreas. The clinical result is heaviness, distension, and discomfort in the upper abdomen, i.e. gastric dyspepsia.

The key role in the development of membrane digestion disorders in CP belongs to the small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) syndrome. Patients with CP develop SIBO, which is characterized by excessive growth of the intestinal microbiota, fermentation processes, and inflammation in the small intestine. According to the results of a meta-analysis of 13 studies, the prevalence of SIBO in CP is 38.6%. The products of bacterial breakdown of food in the intestine can lead to organic changes in the mucous membrane (dystrophy, inflammation), which can impair the absorption of the final products of food hydrolysis under the influence of enzymes of the pancreas and small intestine. This is also facilitated by deconjugated bile acids formed during bacterial colonization of the initial parts of the small intestine, which have a damaging effect on its mucous membrane.

The article presents the results of our studies of the function and morphological changes in the small intestine in CP. In CP, intestinal dysfunction develops. Enzyme preparations containing not only pancreatic but also intestinal enzymes should be included in the treatment of CP. The enzyme preparation Fermentaza Duo, which is manufactured using modern technologies, contains α -galactosidase. The drug effectively eliminates the manifestations of intestinal dyspepsia.

Роль IgG4 у розвитку деяких аутоімунних захворювань

Я. М. Телекі, Л. М. Гончарук, О. Ю. Оліник, Ю. В. Коханюк

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: IgG4-залежні захворювання, ревматоїдний артрит, синдром Шегрена, аутоімунний панкреатит, патогенез, діагностика.

IgG4 — це підклас імуноглобуліну G. Його роль у процесі розвитку запалення все ще визначається, оскільки важливість протизапальної активності та властивостей IgG4, що індують толерантність, нівелюється його патогенною активністю, притаманною нещодавно виявленим IgG4-залежним захворюванням. IgG4 є найменш чисельним з чотирьох підкласів IgG і становить лише близько 5% імуноглобулінів класу IgG в організмі людини. Його унікальні властивості, відмінні від інших IgG, полягають у відсутності впливу на класичний шлях компонентів комплементу і пригнічення утворення великих імунних комплексів [19].

Рівні IgG4 в сироватці крові поступово підвищуються від народження і приблизно до 10 років вони зазвичай досягають рівня дорослих, що ускладнює оцінку показника IgG4 у маленьких дітей. Ізольований дефіцит IgG4 виявляють дуже рідко і частіше він відмічається в поєднанні зі зниженим рівнем інших імуноглобулінів (IgG1, IgG2 або IgA). Існують спостереження (переважно у дітей), які свідчать про те, що у разі дефіциту IgG4 виникають рецидиви респіраторних інфекцій, алергії, кандидозу, хронічної діареї. Недостатній рівень IgG4 також спостерігався у пацієнтів із супутнім запальним захворюванням кишечника. На сьогодні велика увага приділяється гіпергаммаглобулінемії IgG4, яка може виникнути у здорової популяції (у ~5%), хоча клінічні наслідки підвищення концентрації в сироватці крові серед здорового населення ще не доведені [13].

IgG4 приписують протизапальну роль (наприклад відповідь на паразитарні інфекції та алергії), а також пов'язують з потенційно патогенною роллю в розвитку аутоімунних захворювань і з відповіддю на біологічне лікування або розвиток раку [15].

Такі різноманітні уявлення про роль IgG4 в імунних процесах пов'язані з його специфікою та можливостями, відмінними від інших молекул IgG. Протягом багатьох років проводили аналіз властивостей IgG4. Виявлено його життєво важливу роль при ряді аутоімунних захворювань, а саме: аутоімунному панкреатиті (АІП) [1], системних захворюваннях сполучної тканини [3, 4], органів дихання [2], а також таких хворобах, як пемфігус, бульозний

пемфігоїд, ідіопатичний мембранозний гломеруло-нефрит або міастенія. Крім того, відомий його зв'язок з паразитарними інфекціями [21]. Також було відзначено важливість IgG4 у перебігу деяких новоутворень, наприклад, холангіокарциноми або меланоми [18]. Однак саме відкриття IgG4-залежних захворювань (IgG4-ЗЗ) викликало більш широкий інтерес до цього підкласу імуноглобулінів серед науковців, імунологів та клініцистів багатьох спеціальностей [14].

Патогенез до кінця незрозумілий, патогенетична роль IgG4 продовжує обговорюватися. IgG4 — це бівалентний блокувальний імуноглобулін, який не фіксує комплемент, не зв'язується з Fc γ -рецепторами та виступає найчастіше як імуномодулятор, а не як запальне антитіло. Концентрація IgG4 у здорової людини становить у середньому 0,35–0,51 мг/мл та до 4% загального вмісту всіх підкласів імуноглобулінів класу G [2]. Захворювання має ознаки як аутоімунної, так і алергічної патології.

Хвороби, пов'язані з IgG4, утворюють постійно зростаючу групу фіброзапальних захворювань з особливими клінічними ознаками, такими як псевдопухлини, сториформний фіброз, облітеруючий флебіт та ураження органів. Їх основною гістопатологічною ознакою є наявність інфільтрації плазматичними клітинами та еозинофілами, що продукують IgG4.

Запальні інфільтрати, які включають IgG4-позитивні плазматичні клітини, ймовірно, активують міофібробласти і призводять до формування сториформного фіброзу, характерного для IgG4. Учені припускають, що перебіг запального процесу з активацією В-клітин і фіброзу (міофібробластів) може відбуватися одночасно [13]. Також можна очікувати зміни гістопатологічної картини з часом — від переважання клітинної інфільтрації до слабкоклітинної картини з домінуванням фіброзу. Е. Della-Torre і співавтори [6] виявили, що В-клітини пацієнтів з IgG4-ЗЗ продукують профібротичну молекулу PDGF-В і стимулюють вироблення колагену фібробластами. Ці В-клітини також експресували ферменти, такі як LOXL2, що беруть участь у ремоделюванні позаклітинного матриксу. Також ці

дослідники показали, що В-клітини продукують хемотаксичні фактори CCL-4, CCL-5 і CCL-11 та індукують вироблення цих же хемокінів активованими фібробластами. У цитованій роботі автори дійшли висновку, що плазмобластам притаманні профібротичні властивості [6].

При IgG4-33 виявляють облітерацію венонних судин з їх запаленням, тобто лімфоплазмоцитарною інфільтрацією їх стінок. Оклюзія цих судин без запалення в судинній стінці не є ключем для діагностики IgG4-33 [7]. Артерії менш схильні до запалення при IgG4-33. Їх запалення, коли воно виникає, не є некротичним, що важливо для диференціальної діагностики. Артеріїт може супроводжуватися ретроперитонеальним фіброзом, ураженням легень і серця або АІП. Згідно з класифікаційними критеріями IgG4-33, співвідношення IgG4-позитивних плазматичних клітин до загальної кількості IgG-плазматичних клітин має перевищувати 40% [22]. Ця група включає АІП, захворювання нирок, пов'язані з IgG4, або фіброз заочеревинного простору, пов'язаний з IgG4 (хвороба Ормонда) [20]. Заочеревинний фіброз спочатку називався хворобою Ормонда на честь Джона Ормонда, американського уролога, який описав два випадки цієї патології в 1948 році. Однак перший зареєстрований випадок було задокументовано французьким урологом Хоакіном Альбарраном у 1905 році. Це відносно рідкісний імуніопосередкований стан, що характеризується хронічним прогресуючим периаортальним запальним і фіброзним процесом у заочеревинному просторі, який може призвести до здавлення заочеревинних структур, таких як сечоводи, аорта та порожниста вена. Ретроперитонеальний фіброз може характеризуватися безсимптомним перебігом, але зазвичай проявляється тупим болем або дискомфортом у животі, спині, боці або в паховій ділянці. Додаткові загальні неспецифічні ознаки включають гіпертензію та певний ступінь азотемії. Лікування передусім передбачає медикаментозну терапію, наприклад стероїди, хоча в деяких випадках може знадобитися хірургічне втручання [8].

Визначення рівня IgG4 в сироватці крові може бути корисним для діагностики та оцінки активності захворювань, однак його ключова роль у їх патогенезі викликає сумніви. Підвищений рівень IgG4 більше не вважається обов'язковою умовою для встановлення діагнозу IgG4-33, оскільки значна частина пацієнтів з такою патологією мають нормальні показники IgG4 в сироватці крові.

Дослідники визначили критерії виключення, які слід враховувати [22]:

клінічні:

- гарячка: температура тіла $>38^{\circ}\text{C}$, що рецидивує, за відсутності клінічних ознак інфекції;
- відсутність відповіді на глюкокортикоїди в дозі принаймні 40 мг/добу преднізону (приблизно 0,6 мг/кг/добу) упродовж 4 тижнів;

серологічні:

- лейкопенія та тромбоцитопенія без альтернативного пояснення;
- еозинофілія периферичної крові $>3000\text{ мм}^3$;

- наявність антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (antineutrophil cytoplasmic antibodies — ANCA);
- наявність антиядерних антитіл анти-Ro, анти-La, до нативної ДНК, RNP або Sm, антисинтетазні антитіла (наприклад анти-Jo1), до топоізомерази III (Scl-70). Не включає аутоантитіла з низькою специфічністю, такі як ревматоїдний фактор, антиядерні антитіла (скринінг-тест), антимитохондріальні антитіла, антитіла до гладких м'язів та антифосфоліпідні антитіла;
- кріоглобулінемія;

радіологічні:

- типові радіологічні зміни, характерні для онкологічних захворювань або інфекцій, які недостатньо досліджені;
- швидке радіологічне прогресування;
- аномалії трубчастих кісток, які відповідають хворобі Ердегейма — Честера: мультифокальні остеосклеротичні ураження трубчастих кісток;
- спленомегалія: $>14\text{ см}$ за відсутності інших причин;

гістопатологічні:

- клітинні інфільтрати з підозрою на злоякісну пухлину, які недостатньо досліджені;
- маркери, пов'язані із запальною міофібробластичною пухлиною;
- виражене нейтрофільне запалення;
- некротичний васкуліт;
- виражений некроз (особливо зональний некроз);
- первинне гранулематозне запалення;
- ознаки, типові для захворювань, пов'язаних із порушеннями макрофагів / гістіоцитів;

виключення специфічних захворювань:

- мультицентрична хвороба Кастлемана;
- хвороба Крона;
- виразковий коліт;
- тиреоїдит Хашимото.

Критерії включення

Початковий критерій: клінічне або радіологічне ураження типового органа (підшлункової залози, слинних залоз, слізних залоз, жовчних проток, очниць, нирок, легень, аорти, заочеревинного простору, мозкових оболонок) або гістологічні докази запального процесу, що супроводжується лімфоплазматичним інфільтратом неуточної етіології в одному із цих органів.

Класифікація IgG4-33 включає 8 доменів критеріїв включення («характерне клінічне або рентгенологічне ураження типового органу, наприклад, підшлункової залози, слинних залоз, жовчних проток, орбіт, нирок, легень, аорти, заочеревинного простору, пахіменінгіт, або щитоподібної залози (тиреоїдит Ріделя), чи патологоанатомічне підтвердження запального процесу, що супроводжується лімфоплазматичним інфільтратом неясної етіології в одному із цих органів») та критерії виключення (перелічені вище). Наявність специфічних ознак визначалася певною кількістю балів. Якщо критерії виключення відсутні, а загальна сума балів

критеріїв включення становить ≥ 20 може бути діагностовано IgG4-33.

На думку дослідників, нові критерії для IgG4-33 не призначені для прямого використання у клінічній практиці з метою встановлення діагнозу. Якщо пацієнту вже встановлено клінічний діагноз IgG4-33, то невідповідність усім класифікаційним критеріям не має бути перешкодою для призначення лікування. Ці критерії слугують додатковим інструментом у випадках, коли є підозра на IgG4-залежну патологію.

В останніх дослідженнях автори висувають низку потенційних нових біомаркерів для IgG4-33. Зокрема, запропоновано використовувати сироватковий та тканинний IgG2, а також розчинний рецептор інтерлейкіну-2 (soluble interleukin-2 receptor – sIL2R) для оцінки інтенсивності запалення. Крім того, ліганд хемокіну 18 (C-C motif chemokine ligand 18 – CCL18) може бути застосований для визначення ступеня фіброзу. Рівень IgG4⁺-плазмоцитів також розглядається як перспективний маркер для діагностики, моніторингу перебігу захворювання та оцінки ефективності лікування [11].

Гіперекспресія Toll-подібних рецепторів 7 (Toll like receptor 7 – TLR-7) при IgG4-33 була пов'язана зі стимуляцією макрофагів 2-го типу до вироблення інтерлейкіну-33, який активує Th2-відповідь. Це дозволяє вважати рівень TLR-7 потенційним біомаркером активації Th2-шляху та запальної відповіді.

При АІП, пов'язаному з IgG4-33, було виявлено підвищення рівня сироваткового ламініну 511-E8 у порівнянні зі здоровими особами [17]. Подібний ефект спостерігався і щодо сироваткового галектину-3, який відіграє ключову роль у розвитку фіброзу при IgG4-33 та ідіопатичному легеневому фіброзі.

Історія відкриття IgG4-33 починається з першого опису зв'язку підвищеної концентрації IgG4 в сироватці крові з клінічними ознаками АІП, зробленого Н. Намапо та співавторами у 2001 році [9]. Японські дослідники виявили зв'язок між рівнем сироваткового IgG4 і так званним лімфоплазмочитарним панкреатитом [12]. Дійсно, АІП 1-го типу сьогодні вважається найчастішим проявом IgG4-33 – поліорганної фіброзно-запальної патології, яка характеризується щільним лімфоплазмочитарним інфільтратом та сториформним фіброзом в уражених органах, що, як правило, стосується чоловіків похилого віку. АІП 2-го типу виділили в окрему категорію на початку 2000-х років після визнання іншого патологічного сценарію, що характеризується нейтрофільною інфільтрацією в просвіті та епітелії міжчасточкових проток, – знахідка, позначена як «гранулоцитарне ураження епітелію» [12]. На відміну від АІП 1-го типу, АІП 2-го типу обмежується підшлунковою залозою і розвивається, як правило, у молодих пацієнтів без переважаючої статі.

Детальніше про критерії можна дізнатися, зокрема, у роботах Н. Б. Губергріц [1]. Наразі перелік IgG4-33 продовжує розширюватися. Цікаво, що протягом багатьох років хвороба Микулича – наразі визнана клінічним проявом IgG4-33 – вважалася формою первинного синдрому Шегрена (ПСШ).

Його описав польський хірург Ян Микулич-Радецький у 1888 році, симптоми захворювання включали сіаладеніт і дакріоаденіт зі збільшенням слинних і слізних залоз [14]. Іншим прикладом ізольованого ураження піднижньощелепної залози є хронічний склерозуючий сіаладеніт, відомий як пухлина Кутнера (хронічний склерозуючий сіаладеніт), який також класифікується як прояв IgG4-33. Він розвивається без залучення інших слинних залоз, що є одним з елементів, що відрізняє його від ПСШ, за якого характерною ознакою є залучення привушної та підщелепної залоз [10]. Підвищена концентрація IgG4 в сироватці крові є загально визнаною імунологічною детермінантою IgG4-33, тоді як у разі ПСШ представлені різні залежності – як зниження, так і, в деяких дослідженнях, підвищення концентрації цього імуноглобуліну.

Останні дослідження вказують на підвищення рівня IgG4 при деяких васкулітах, особливо при еозинофільному гранулематозі з поліангіїтом – раніше відомому як синдром Черджа – Стросс – і при гранулематозі з поліангіїтом (раніше – синдром Вегенера), пов'язаному з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies – c-ANCA) [5].

В останні роки було піднято питання про важливість підкласу IgG4 при ревматоїдному артриті (РА). Виявлено підвищення концентрації цього імуноглобуліну у хворих на РА порівняно з контрольною групою. Серед антитіл до циклічних цитрулінованих пептидів (anti-citrullinated peptide antibody – АСРА) рівень IgG4 перевищував IgG2 і IgG3, а серед імуноглобулінів G, що належать до класу ревматоїдного фактора, рівень IgG4 поступався лише IgG1. Припускають, що персистуюча аутоіммунна стимуляція при активному перебігу РА дає поштовх до продукції IgG4. Цей огляд показує, що IgG4 є багатообіцяльним біомаркером активності захворювання та має тенденцію до зниження у відповідь на хворобомодифікуювальну терапію. Таким чином, IgG4 може слугувати альтернативним методом при РА для оцінки тяжкості захворювання пацієнтів. Існує кілька теорій щодо прозапальної ролі IgG4. Для обґрунтування цих гіпотез необхідні подальші дослідження [16].

Таким чином, дисбаланс між IgG4 та іншими класами або підкласами імуноглобулінів, залежно від того, як він сформований і за якого захворювання виникає, може призвести до різних наслідків, схилиючи клінічну картину в бік пригнічення запалення або його активації, наприклад, при алергічних захворюваннях роль IgG4 є сильно інгібувальною та захисною, а при IgG4-33 IgG4 є індикатором запалення та неконтрольованого фіброзу (однак, загальна роль IgG4 як *такого* при IgG-33 є незрозумілою) [14].

Нещодавнє відкриття IgG4-33 привернуло увагу до IgG4 і підвищило інтерес до вивчення його участі в ревматичних та аутоіммунних захворюваннях. Чим більше ми дізнаємося про IgG4, тим більше зростатиме потреба враховувати його наявність у діагностичному та терапевтичному процесі.

Список літератури

1. Губерґріц Н. Б. Коментарі до Європейських рекомендацій щодо IgG4-асоційованих гастроентерологічних захворювань. Вісник клубу панкреатологів. 2023; 2: 39–43. <https://doi.org/10.33149/vkr.2023.02.07>
2. Рекалов Д. Г., Данюк Ю. Клінічний випадок IgG4-асоційованого ураження органів дихання та вибір оптимальної лікувальної стратегії. Український ревматологічний журнал. 2019; 78(4): 37–42. <https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.78.12994>.
3. Христинич Т. М., Телекі Я. М., Гонцарюк Д. О та ін. Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості розвитку поєднання деяких захворювань та методи медикаментозної корекції. Чернівці; 2022. 584 с.
4. Яременко О. Б., Коляденко Д. І., Петелицька Л. Б. IgG4-залежне захворювання: сучасний стан проблеми й опис клінічного випадку. Український ревматологічний журнал. 2019; 1: 10–19. https://nbuv.gov.ua/UJRN/Urj_2019_1_3.
5. Chakraborty R. K., Aeddula N. R. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) [Updated 2024 Sep. 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537099/>.
6. Della-Torre E., Rigamonti E., Perugino C. et al. B lymphocytes directly contribute to tissue fibrosis in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145(3): 968–981.e14. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.07.004>.
7. Deshpande V., Zen Y., Chan J. et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012; 25: 1181–92. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.72>.
8. Engelsjerd J. S., Leslie S. W., LaGrange C. A. Retroperitoneal fibrosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 29494016.
9. Hamano H., Kawa S., Horiuchi A. et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *NEJM.* 2001; 344(10): 732–738. <https://doi.org/10.1056/nejm200103083441005>.
10. Kamiński B., Błochowiak K. Mikulicz's disease and Küttner's tumor as manifestations of IgG4-related diseases: a review of the literature. *Reumatologia.* 2020; 58: 243–50. <https://doi.org/10.5114/reum.2020.98437>.
11. Karim A. F., Eurelings L. E., Bansie R. D. et al. Soluble interleukin-2 receptor: a potential marker for monitoring disease activity in IgG4-related disease. *Mediators Inflamm.* 2018; 1–6. <https://doi.org/10.1155/2018/6103064>.
12. Lanzillotta M., Vujasinovic M., Löhr J. M. et al. Update on autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *United European Gastroenterol J.* 2025; 13(1): 107–115. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12738>.
13. Maslinska M., Dmowska-Chalaba J., Jakubaszek M. The role of IgG4 in autoimmunity and rheumatic diseases. *Front Immunol.* 2022; 12: 787422. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.787422>.
14. Maslinska M., Kostyra-Grabczak K. Immunoglobulin G4 in primary Sjögren's syndrome and IgG4-related disease — connections and dissimilarities. *Front Immunol.* 2024; 15: 1376723. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1376723>.
15. Rispens T., Huijbers M. G. The unique properties of IgG4 and its roles in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2023; 23: 763–78. <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00871-z>.
16. Sakthiswary R., Shaharir S. S., Wahab A. A. Frequency and clinical significance of elevated IgG4 in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Biomedicines.* 2022; 10(3): 558. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030558>.
17. Shiokawa M., Kodama Y., Sekiguchi K. et al. Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. *Sci Transl Med.* 2018; 10(453): eaaq0997. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaq0997>.
18. Tang H., Yang H., Zhang P. et al. Malignancy and IgG4-related disease: the incidence, related factors and prognosis from a prospective cohort study in China. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 4910. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61585-z>.
19. Trampert D. C., Hubers L. M., van de Graaf S. et al. On the role of IgG4 in inflammatory conditions: lessons for IgG4-related disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018; 1864(4 Pt B): 1401–1409. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.07.038>.
20. Trypilka S., Yehudina Y. A clinical case of the retroperitoneal fibrosis (Ormond's disease) in rheumatology practice. *PAIN, JOINTS, SPINE.* 2021; 11(1): 42–49. <https://doi.org/10.22141/2224-1507.11.1.2021.226909>.
21. Turner J. D., Faulkner H., Kamgno J. et al. Allergen-specific IgE and IgG4 are markers of resistance and susceptibility in a human intestinal nematode infection. *Microbes Infect.* 2005; 7(7–8): 990–6. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2005.03.036>.
22. Wallace Z. S., Naden R. P., Chari S. et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72(1): 7–19. <https://doi.org/10.1002/art.41120>.

UA Роль IgG4 у розвитку деяких аутоімунних захворювань**Я. М. Телекі, Л. М. Гончарук, О. Ю. Оліник, Ю. В. Коханюк**

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: IgG4-залежні захворювання, ревматоїдний артрит, синдром Шегрена, аутоімунний панкреатит, патогенез, діагностика.

Стаття присвячена аналізу ролі імуноглобуліну G4 (IgG4) у розвитку деяких аутоімунних захворювань. Автори розглядають IgG4 як унікальний підклас імуноглобулінів, що характеризується протизапальними та імуномодулювальними властивостями. Продемонстровано, що дисбаланс між IgG4 та іншими класами або підкласами імуноглобулінів може призвести до різних наслідків, схиляючи клінічну картину в бік пригнічення запалення або його активації. Захворювання, пов'язані з IgG4, утворюють постійно зростаючу групу фіброзапальних хвороб з особливими клінічними ознаками: псевдопухлини, сториформний фіброз, облітеруючий флебіт. У статті детально описано патогенез захворювань, пов'язаних із IgG4, зокрема аутоімунного панкреатиту, синдрому Шегрена, системного червоного вовчачка та ревматоїдного артриту.

Захворювання, асоційовані з IgG4, утворюють групу фіброзно-запальних хвороб, що характеризуються інфільтрацією плазматичних клітин і сториформним фіброзом. Особливу увагу приділено механізмам активації В-клітин, що продукують профібротичні молекули, а також ролі IgG4 у стимуляції фіброзу та запалення. Автори вказують, що підвищення рівня IgG4 в сироватці крові не завжди корелює з клінічною активністю захворювань. Обговорюються сучасні діагностичні критерії IgG4-залежних хвороб, включаючи гістопатологічні та радіологічні ознаки, а також критерії виключення. У статті наведено результати останніх досліджень, у яких висуваються нові біомаркери для діагностики та моніторингу цих захворювань.

Також розглянуто роль IgG4 в ревматологічній практиці, зокрема при ревматоїдному артриті. Автори підкреслюють, що IgG4 може бути перспективним біомаркером активності хвороби та ефективності лікування. У статті наголошується на необхідності подальших

досліджень для розширення розуміння механізмів дії IgG4 та його ролі в розвитку аутоімунних і ревматичних захворювань.

EN Role of IgG4 in the development of certain autoimmune diseases**Y. M. Teleki, L. M. Honcharuk, O. Yu. Olinyk, Yu. V. Koshanyuk**

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: IgG4-related diseases, rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, autoimmune pancreatitis, pathogenesis, diagnostics.

This article analyzes the role of immunoglobulin G4 (IgG4) in the development of certain autoimmune diseases. The authors present IgG4 as a unique subclass of immunoglobulins characterized by anti-inflammatory and immunomodulatory properties. It has been demonstrated that an imbalance between IgG4 and other classes or subclasses of immunoglobulins can lead to various consequences, tilting the clinical picture towards suppression of inflammation or its activation. IgG4-related diseases form an ever-growing group of fibroinflammatory diseases with specific clinical features: pseudotumours, storiform fibrosis, and obliterative phlebitis. The article provides a detailed description of the pathogenesis of IgG4-associated diseases, including autoimmune pancreatitis, Sjögren's syndrome, systemic lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis.

IgG4-related diseases represent a group of fibroinflammatory conditions characterized by plasma cell infiltration and storiform fibrosis. Particular attention is given to the mechanisms of B-cell activation, which produce profibrotic molecules, and the role of IgG4 in promoting fibrosis and inflammation. The authors note that elevated serum IgG4 levels do not always correlate with clinical disease activity. The article discusses modern diagnostic criteria for IgG4-related diseases, including histopathological and radiological signs, as well as exclusion criteria. Recent research findings are presented, highlighting new biomarkers for diagnosing and monitoring these diseases.

The role of IgG4 in rheumatological practice, particularly in rheumatoid arthritis, is also examined. The authors emphasize that IgG4 may serve as a promising biomarker for disease activity and treatment efficacy. The article underscores the need for further research to deepen the understanding of IgG4 mechanisms and its role in the development of autoimmune and rheumatic diseases.

Злоякісні пухлини підшлункової залози: стан проблеми та шляхи розвитку в Україні

Ю. В. Думанський¹, О. Ю. Столярова², А. С. Мусаєв²

¹Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р. Є. Кавецького Національної академії наук України, Київ, Україна

²Національний інститут раку Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна

Ключові слова: рак підшлункової залози, захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічних закладів, шляхи підвищення ефективності лікування в Україні.

Вступ

На сьогодні стратегія розвитку клінічної онкології — це по суті загальнонаціональна проблема, що потребує значних зусиль для її вирішення, а отже, має бути невід'ємною частиною комплексної національної стратегії в галузі охорони здоров'я [10]. Повною мірою це стосується і раку підшлункової залози (РПЗ), який абсолютно переважає серед злоякісних пухлин біліопанкреатодуоденальної зони.

Про що говорить статистика? У країнах, що належать до Південної Європи, Азіатсько-Тихоокеанського регіону, захворюваність загалом є невисокою і становить близько 2,5–6,0 випадку на 100 тис. населення, серед мешканців США не європейської раси, у регіонах Північної Європи цей показник є значно вищим — 11,0–13,0 випадку. Як свідчать узагальнені дані, середній вік чоловіків, які вперше захворіли, — 60–65 років, жінок — близько 67–69 років. В Україні, згідно з останніми статистичними даними [9], у 2022 році зареєстровано 3592 випадки первинного захворювання (1863 чоловіків та 1729 жінок).

Незважаючи на значні успіхи, досягнуті за останні 15–20 років у діагностиці та лікуванні пацієнтів із цією патологією, в цілому безпосередні та віддалені результати залишають бажати кращого. Причин, що призводять до таких плачевних результатів, можна навести досить багато.

Насамперед слід зазначити, що РПЗ — це захворювання з вкрай високим потенціалом злоякісності, тому показник, що характеризує відношення числа вперше захворілих до померлих за рік, наближається в більшості країн світу до одиниці. У зв'язку із цим дані щодо смертності забезпечують фактично таку ж саму, а частіше навіть більш точну інформацію стосовно захворюваності, тому в багатьох дослідженнях з епідеміології РПЗ використовуються саме дані про смертність. Наприклад, якщо розглядати показники смертності в США в різні часові інтервали, з початку ХХ століття і до сьогодні, то можна відзначити певні закономірності. Показники смертності, починаючи з 20-х років минулого століття, у США поступово підвищувалися і для чоловіків

європейської раси досягли піку в 1971–1974 роках, становивши 12 випадків на 100 тис. населення. Для чоловіків-афроамериканців пік смертності настав на 10 років пізніше, досягнувши показника 14,0 на 100 тис. населення [11, 14]. Не слід забувати і про те, що у період 2007–2017 років у світі смертність від усіх злоякісних новоутворень (ЗН) зросла майже на 25%. До 2019 року рак був причиною понад 30% смертей у Західній Європі, що робить його другою причиною смерті. Таке зростання рівня захворюваності на злоякісні пухлини більшість дослідників у першу чергу пояснюють старінням населення [12].

Крім того, на результати лікування пацієнтів з РПЗ впливає поширеність пухлинного процесу, яка пов'язана з діагностикою цього тяжкого захворювання. Також значну роль у виникненні злоякісних пухлин цієї локалізації відіграє довкілля, спосіб життя, спадкові фактори.

На жаль, провідною проблемою протиракової боротьби не тільки в Україні, а й у всьому світі є низький рівень своєчасної діагностики раку, виявлення хвороби в занедбаній стадії. У свою чергу, це не дозволяє провести лікування у радикальному обсязі, призводить до необхідності використання дорогівартісної терапії. Повною мірою це стосується і РПЗ.

Останніми роками ми все частіше чуємо тези, які визначають стратегію розвитку медицини, її пріоритети. Це стосується й онкології. Основний акцент у таких виступах робиться на інтенсифікації роботи лікаря, підвищенні рівня знань, що базуються на сучасних протоколах лікування, модернізації та забезпеченні лікувальних закладів сучасним обладнанням та новітніми препаратами. Останні значною мірою розширили можливості надання допомоги пацієнтам, у деяких випадках підвищили ефективність терапії. Водночас найбільш важливою причиною незадовільних результатів лікування хворих на РПЗ в Україні є відсутність практичного втілення рекомендацій і методів профілактики, а також низька ефективність програм раннього виявлення цієї патології.

Це призводить до того, що більшість пацієнтів, які вперше потрапляють до спеціалізованих онкологічних лікувальних закладів, мають занедбаний пухлинний процес, що негативно позначається на безпосередніх і особливо віддалених результатах терапії.

Мета: аналіз проблеми надання онкологічної допомоги хворим на РПЗ в Україні.

У зв'язку із цим нами було представлено в динаміці основні показники, які характеризують ефективність усіх лікувальних заходів, що стосуються РПЗ. За відповідну точку нами було взято 1995 рік [7].

Результати та обговорення

Кількість уперше зареєстрованих випадків захворювання на ЗН в Україні в цьому році становила 158 594 особи, або 308,1 на 100 тис. населення. Найвищий рівень захворюваності на онкопатологію зафіксовано серед населення Одеської, Херсонської, Київської областей, м. Севастополь. Загальні показники онкологічної смертності в 1995 році не мали статистично достовірних відмінностей від зареєстрованих в 1993 і 1994 роках. Кількість померлих внаслідок ЗН становила 103 766 осіб, в розрахунку на 100 тис. населення — 200,8.

Уже тоді, у 1995 році, було зрозуміло, що ефективність лікування хворих онкологічного профілю значною мірою залежить від стану діагностичного процесу, тобто своєчасної та якісної діагностики. На жаль, морфологічна ідентифікація пухлин підшлункової залози становила лише 28% відсотків. Як і в минулі роки (1990–1995), у цей період суттєві нарікання викликала якість профілактичних оглядів, які дозволили виявити лише 14,8% серед загальної кількості первинних хворих. А серед пацієнтів з РПЗ цей показник був близьким до нуля.

Що стосується лікування хворих у цілому, то результати виглядають більш ніж плачевно. Спеціальне лікування з використанням усіх видів протипухлинної терапії цього року отримали 56,3% усіх пацієнтів, а радикальне — лише 34,4%. Якщо говорити про окремі локалізації, то тут результати ще гірші. Радикальним лікуванням було охоплено 27,2% хворих на рак прямої кишки і лише 8,3% — на рак шлунка.

У зв'язку з Чорнобильською аварією значну увагу медична громадськість на той час приділяла злоякісним пухлинам тільки деяких локалізацій (щитоподібна залоза, гемобластози). Водночас низький рівень активного виявлення ЗН в цілому суттєво позначився на показниках смертності. Так, у 1995 році в Україні упродовж року після виявлення патології померло 37,9% хворих онкологічного профілю: від 29,5% в Києві до 48,7% в Луганській області. Серед пацієнтів, у яких у 1995 році вперше було виявлено ЗН, 48,2% вже мали III–IV стадії захворювання. При РПЗ цей показник становив більше 79%.

Минуло п'ять років. Що і як змінилося у проблемі, яку ми розглядаємо? Насправді істотних змін практично не сталося [2]. У 1999 році в Україні вперше захворіло на ЗН 156 567 пацієнтів, або 321,4 на 100 тис. населення, кількість померлих від цієї патології дещо зменшилася — 190,5 випадку на 100 тис. Найвища захворюваність відзначалася

в Полтавській, Кіровоградській областях (400,0–375,4), а найвища смертність — у Чернігівській, Донецькій, Київській (223,8–215,6).

Водночас ефективність діагностичних та лікувальних заходів порівняно з 1995 роком помітно знизилася. Про це свідчить однорічна летальність у цілому по Україні — 42,5%. Найбільшу кількість пацієнтів, які не прожили й одного року після встановлення діагнозу, зафіксовано в Луганській, Закарпатській, Чернігівській областях (51,6–48,4%).

Що стосується РПЗ, то в цей період відзначалося стабільне зростання захворюваності як серед чоловіків, так і серед жінок протягом останніх років. Серед чоловічого населення з 1980 до 1999 року цей показник становив 2,5%, а серед жіночого — 2%. На частку РПЗ у загальній структурі захворюваності цього року припадало 3,7% серед чоловіків та 2,9% — серед жінок. Як і в попередній період, у первинних пацієнтів при цій локалізації дуже високою (близько 75%) була занедбаність пухлинного процесу, що виключало проведення радикального лікування.

2005 рік. Що змінилося в питанні ефективності лікування пацієнтів із ЗН в цілому і при РПЗ зокрема [3]? Захворюваність у цьому році становила 163 912 випадків, або 327,9 на 100 тис. населення, смертність у цілому суттєво знизилася — до 177,7. Водночас практично не змінилися показники летальності до року — 36,4%, а також кількість хворих із морфологічним підтвердженням діагнозу — 78,8%. На профілактичних оглядах у цілому було виявлено 22,2% всіх первинних пацієнтів. Що стосується РПЗ, то тут результати діагностики й лікування порівняно із загальними показниками були в цьому році значно гіршими. Кількість померлих практично дорівнювала кількості вперше захворілих (4079–4901 випадок). Найбільшу кількість пацієнтів з РПЗ, які не прожили одного року, зафіксовано в Волинській, Житомирській, Чернігівській, Херсонській областях (94,1–85,2%). Охоплення спеціальним лікуванням було мінімальним у Львівській, Хмельницькій, Вінницькій областях (5,6–11,0%). Найвищу захворюваність зафіксовано в м. Севастополь, Кіровоградській області (16,5–14,0 на 100 тис. населення), найвища смертність відмічалася також у м. Севастополь, Запорізькій, Одеській областях (12,0–10,2). У цей час в онкологічних закладах країни було виконано всього 463 хірургічних втручання, проліковано 707 хворих на РПЗ. Найбільше операцій у 2006 році було проведено в Національному інституті раку — 44,0%, у Донецькому обласному протипухлинному центрі — 66,3%, Херсонському обласному онкологічному диспансері — 64,3%. Післяопераційна смертність при цій патології в Київському обласному онкологічному диспансері зафіксована на рівні 11,5%, у Кримському республіканському онкологічному диспансері — 16,4%, у Львівському обласному онкологічному диспансері — 3,6%.

Минулий п'ятирічний період показав, що результати лікування хворих онкологічного профілю, незважаючи на значне збільшення кількості діагностичної та лікувальної апаратури, а також арсеналу онкопрепаратів, істотно не змінилися.

У 2010 році в Україні було зареєстровано 160 797 нових випадків хвороби, загальний показник становив 349,8 випадків на 100 тис. населення [4]. Кількість померлих від раку склала 84 927 осіб (184,8 на 100 тис.). Найвища захворюваність спостерігалася в м. Севастополь і Кіровоградській області (490,6–426,0), найбільша смертність — у м. Севастополь, Запорізькій, Кіровоградській областях (278,8–210,0 на 100 тис.).

Найбільшу кількість пацієнтів з числа вперше захворілих, які не прожили одного року, зафіксовано в Луганській, Закарпатській, Полтавській областях (40,2–37,6%). На частку пацієнтів з початковими стадіями пухлинного процесу припадало трохи більше половини (51,4%). Істотних змін не відбулося й у показнику, що характеризує кількість хворих, виявлених на профілактичних оглядах (близько 25%). Хірургічне лікування отримали в цьому році тільки 34,2% пацієнтів онкологічного профілю, комбіноване ще менше — 31,8%. Охоплення спеціальним лікуванням було мінімальним у Дніпропетровській і Луганській областях (60,0–63,3%).

Не відрізнялися від попередніх і результати, що стосуються РПЗ. У цьому році було зафіксовано 4806 випадків захворювання, при цьому померло 3950 осіб. На профоглядах було виявлено тільки 3,2% усіх первинних хворих. Морфологічне підтвердження діагнозу було отримано лише у 37,9% з числа вперше виявлених, 73% припадало на III–IV стадії захворювання. Усього комбіноване лікування отримали 6,7% пацієнтів, спеціальне — тільки 25,7%. Не прожили одного року з моменту встановлення діагнозу 77,0% хворих. Найвищим цей показник був у Херсонській, Полтавській, Івано-Франківській областях (89,5–87,4%). Охоплення спеціальним лікуванням було мінімальним у Львівській, Івано-Франківській, Дніпропетровській областях (9,5–12,8%). Найвищу захворюваність зафіксовано в Кіровоградській області і м. Севастополь, (14,7–14,0 випадків на 100 тис. населення), найвищу смертність — у м. Севастополь і Кіровоградській області (12,6–10,0).

Стосовно роботи онкологічних закладів. У зв'язку з високою занедбаністю пухлинного процесу, наявністю у значній кількості пацієнтів захворювань, що є факторами ризику (цукровий діабет, хронічний панкреатит), механічної жовтяниці як прояву раку головки підшлункової залози, у 2010 році було виконано всього 523 хірургічних втручання, проліковано лише 876 хворих на РПЗ. Хірургічна активність при цій патології у Національному інституті раку становила 38,3%, у Донецькому протипухлинному центрі — 52,0%, Кримському республіканському онкологічному диспансері — 72,7%. Незважаючи на те що більшість операцій носили паліативний характер, післяопераційна летальність у деяких лікувальних закладах була дуже високою (Дніпропетровський обласний онкологічний диспансер — 50,0%).

У зв'язку з початком війни у 2014 році, втратою адміністративного контролю над частиною території України, отримання повної інформації, що стосується рівня ураження ЗН, стало неможливим.

Водночас слід зазначити, що більшість показників, які характеризували це питання, не зазнали суттєвих змін порівняно з попередніми роками.

У 2015 році, за уточненими даними [5] Національного канцер-реєстру (НКР) України, показник захворюваності в порівнянні з 2010 р. значно підвищився (375,7 на 100 тис.), показник смертності суттєво не відрізнявся (182,1 на 100 тис. населення). Як і в попередні роки, з урахуванням того, що III–IV стадії захворювання було виявлено більш ніж у 38% пацієнтів, не прожили одного року після встановлення діагнозу більше третини хворих, у яких патологію було виявлено протягом вказаного року. Не змінився і був вкрай низьким відсоток пацієнтів, у яких хворобу діагностували під час профоглядів (25,6%). У цілому з урахуванням усіх ЗН хірургічне лікування отримали тільки 26,3% пацієнтів, комбіноване — лише 21,4%. Найвищу захворюваність відмічали в Кіровоградській і Сумській областях (469,6–435,8 на 100 тис.), найвищу смертність — у Полтавській, Кіровоградській, Сумській, Запорізькій областях (210,8–204,5). Найбільшу кількість пацієнтів, які не прожили одного року після встановлення діагнозу, зафіксовано в Закарпатській, Чернівецькій, Дніпропетровській областях (38,6–34,2%).

Щодо РПЗ, то тут результати, які відображають показники діяльності онкологічної служби в країні, є значно гіршими. На 4399 хворих припадало 3375 померлих, на профоглядах було виявлено тільки 2,7% пацієнтів із цією патологією.

Не прожили одного року з числа вперше захворілих 74,4%. Це пов'язано з великою занедбаністю пухлинного процесу у цього контингенту хворих (I–II стадії — тільки 33,2%). Найбільше хірургічних втручань було проведено в Харківському обласному центрі онкології і Одеському обласному онкологічному диспансері (55,6–45,5%). Водночас в Національному інституті раку цей показник становив лише 21,5% за післяопераційної летальності — 14,8%. Дані, опубліковані в НКР, свідчать про те, що в усіх онкологічних закладах країни в 2016 році у 396 хворих на РПЗ було виконано 445 оперативних втручань.

Слід зазначити, що у вітчизняній клінічній онкології характер лікування завжди визначався його спрямованістю. У звітах, публікаціях у наукових фахових виданнях, під час аналізу клінічних матеріалів у дисертаційних роботах проведено лікування оцінювалося з позицій радикальності. Радикальне — спрямоване на повне видалення пухлинного процесу, паліативне — на зменшення пухлинних вогнищ та затримку росту пухлини, симптоматичне — на усунення лише симптомів захворювання (больових, функціональних, соматичних) [1]. Слід зауважити, що часто відрізнити радикальну терапію від паліативної до того часу, коли буде отримано віддалені результати, дуже складно. Тому радикальний або паліативний характер лікування визначають, виходячи, у першу чергу, зі стадії захворювання, тобто по суті поширеності пухлинного процесу, виявленого під час діагностичних заходів та

лікування [8]. Окрім наведених характеристик, широко використовуються такі визначення, як неоад'ювантна, ад'ювантна та реабілітаційна терапія, які є складовими протоколів радикального лікування. У закордонних публікаціях представлена дещо інша інтерпретація лікувальних характеристик, якої сьогодні дотримуються й українські онкологи. Виділяють зцілювальні (curative) хірургічні втручання, циторедуктивні (debulking), паліативні (palliative) та реконструктивні [13]. Така різниця у визначеннях спричиняє певну плутанину в остаточних характеристиках. Тому, зокрема, за даними НКР зрозуміти, скільки всього було виконано радикальних, паліативних та симптоматичних операцій з приводу РПЗ, дуже складно. Це призводить до певних складнощів в інтерпретації отриманих результатів. Таким чином, оцінювати ці результати можливо лише на підставі загальних показників діяльності онкологічної служби України в різні роки.

2020–2021 роки — це останній період, за який нами було проведено аналіз результатів діяльності онкологічної служби України [6]. У 2020 році відбулося різке зниження рівня захворюваності — на 18,2%, що обумовлено зменшенням кількості звернень за онкологічною допомогою внаслідок пандемії COVID-19. Широкомасштабні воєнні дії на території України в 2022 році теж, безсумнівно, вплинули на роботу багатьох онкологічних закладів, а, відповідно, і на рівень отримання статистичних даних.

У 2020 році загальна кількість зареєстрованих випадків захворювання в країні значно зменшилася (319,5 на 100 тис.), відповідно, зменшилася й кількість померлих пацієнтів (157,7 на 100 тис.). У цей час всі зусилля охорони здоров'я були спрямовані на боротьбу з пандемією. Враховуючи такі обставини, кількість первинних хворих, виявлених на профоглядах, становила лише 17,8%. Інші показники, наведені нами вище, починаючи з 2005 року, практично залишилися незмінними (відсоток хворих, які не прожили одного року з моменту встановлення діагнозу; осіб, які отримали спеціальне, хірургічне та комбіноване лікування; пацієнтів з III–IV стадіями захворювання).

Найбільшу кількість хворих, які не прожили одного року після виявлення хвороби, зафіксовано в Харківській, Тернопільській, Чернігівській областях (37,2–33,9%). Мінімальне охоплення спеціальним лікуванням відмічено в Харківській, Рівненській, Запорізькій областях (62,4–63,1%). Найвищу захворюваність зафіксовано в Кіровоградській, Херсонській, Чернігівській областях (405,6–359,5 випадку на 100 тис.), найвищу смертність відзначали в Кіровоградській, Харківській та Херсонській областях (204,0–194,8).

Тепер щодо результатів лікування РПЗ у 2020–2021 роках, тобто більш ніж через 25 років від відправної точки нашого спостереження [6]. Загальна кількість уперше виявлених випадків протягом року становила 4051. При цьому захворюваність становила 11,4 випадку на 100 тис. населення, а смертність, відповідно, — 8,8. Загальна кількість померлих — 3137. Кількість осіб, що захворіли у 2019–2023 роках

і перебували на обліку в онкологічних закладах — 5888 (чоловіків — 2940, жінок — 2948). На жаль, не прожили одного року з моменту встановлення діагнозу 66,8% первинних хворих, що свідчить, як і раніше, про вкрай високий рівень занедбаності цього захворювання у первинних пацієнтів. По суті, з урахуванням достовірності отриманих статистичних даних, цей показник практично залишився таким самим, як і в попередні роки.

Загалом на I–II стадії захворювання припало лише 26,4% хворих. При цьому морфологічно діагноз було підтверджено тільки у 40,1% пацієнтів, що опосередковано може свідчити про відсоток виконаних хірургічних втручань, за яких було взято «матеріал» для верифікації діагнозу. У цілому впродовж цього року охоплено спеціальним лікуванням лише 29,7% хворих, що теж практично не відрізняється від попередніх років. Причому лише хірургічне лікування отримали 8,6%, а комбіноване і комплексне — 4,7% пацієнтів.

Найбільшу кількість хворих на РПЗ, які не прожили одного року після встановлення діагнозу, зафіксовано в Харківській, Закарпатській, Черкаській областях (78,6–78,0%). У Львівській та Дніпропетровській областях дуже низьким був показник, що відображає охоплення спеціальним лікуванням (17,5–20,2%). Вражають дані щодо Київської області, де цей показник становить 51,3%. Водночас у цьому регіоні частка первинних пацієнтів з IV стадією становила 58,0%, а на профоглядах виявлено тільки 2,0% з усіх хворих на рак цієї локалізації. Найвища захворюваність відмічалася в Кіровоградській, Харківській, Чернігівській областях (16,0–14,4 на 100 тис. населення), найвища смертність — у Чернігівській, Харківській, Черкаській областях (12,6–11,5).

Аналіз конкретних результатів хірургічного лікування хворих на РПЗ в 2021 році свідчить про те, що всього було виконано 789 хірургічних втручань, з них тільки 180 були радикальними (22,8%). Найбільш активними були лікарі в Харківському обласному центрі онкології (31 радикальна операція за летальності 12,9%), у Національному інституті раку (53, за летальності 0%) та Одеському обласному онкологічному диспансері (17, за післяопераційної смертності 5,9%). У всіх інших онкологічних закладах кількість радикальних операцій коливалася від 1 до 13 за рік.

Висновки

Таким чином, підсумовуючи проведений аналіз, слід, на жаль, констатувати, що суттєвої позитивної динаміки в результатах лікування пацієнтів з РПЗ в Україні за останні 25 років не відбулося. Причин, які призвели до цього, декілька. Безумовно, насамперед це агресивність захворювання, пізні клінічні прояви, низька ефективність методів лікування, що призводить до раннього рецидивування пухлини та появи віддалених метастазів.

Водночас слід зазначити, що велике значення для підвищення ефективності лікування пацієнтів з РПЗ має рання діагностика, якій упродовж усього цього часу практично не приділялася і не приділяється

належна увага. У результаті висока занедбаність пухлинного процесу і, як наслідок, і безпосередні, і віддалені результати при цій патології залишають бажати кращого.

Необхідно зауважити, що останнім часом, незважаючи на складнощі, пов'язані з воєнним станом, питанням боротьби з онкологічними захворюваннями на рівні держави почали приділяти значно більше уваги. Насамперед слід відзначити рішення Ради національної безпеки і оборони України від 22 грудня 2023 року «Щодо профілактики, ранньої діагностики та лікування злоякісних новоутворень». У постанові чітко зазначено що «...сьогодні наявна система організації медичної допомоги населенню не спроможна ефективно реагувати на загрозливу тенденцію до зростання рівня передчасної смертності населення України від злоякісних новоутворень, що формує реальні та потенційні загрози

національній безпеці та національним інтересам України». Повною мірою це стосується і окремих локалізацій ЗН, зокрема РПЗ. Ураховуючи це, Рада національної безпеки і оборони України ухвалила рішення про розробку Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 року, визначивши основні цілі та завдання держави у цій сфері. У першу чергу вони стосуються забезпечення розробки та впровадження програм ранньої діагностики найбільш поширених серед населення ЗН, розробки програм обов'язкового скринінгу ЗН, розвитку вітчизняних фундаментальних та прикладних наукових досліджень з питань онкології, заснованих на принципах доказової медицини, запровадження багаторівневої системи заходів щодо профілактики ЗН. Залишається тільки сподіватися, що всі наведені вище положення буде реалізовано.

Список літератури

1. Думанський Ю. В., Шевченко А. І., Галайчук І. Й. та ін. Онкологія: підручник. За ред. Г. В. Бондаря. 2-ге вид., перероб. та допов. Київ: ВСВ «Медицина»; 2019. 520 с.
2. Федоренко З. П., Гулак Л. О., Горох Є. Л. та ін. Рак в Україні, 1998–2000. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби: Бюлетень Національного канцер-реєстру України. За ред. С. О. Шалімова. Київ; 2001. 117 с.
3. Федоренко З. П., Гулак Л. О., Горох Є. Л. та ін. Рак в Україні, 2005–2006. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби: Бюлетень Національного канцер-реєстру України. За ред. С. О. Шалімова. Київ; 2007: 7. 94 с.
4. Федоренко З. П., Гулак Л. О., Горох Є. Л. та ін. Рак в Україні, 2009–2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби: Бюлетень Національного канцер-реєстру України. За ред. І. Б. Щепотіна. Київ; 2011: 12. 117 с.
5. Федоренко З. П., Михайлович Ю. Й., Гулак Л. О. та ін. Рак в Україні, 2015–2016. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби: Бюлетень Національного канцер-реєстру України. За ред. О. О. Колесник. Київ; 2017: 18. 130 с.
6. Федоренко З. П., Сумкіна О. В. та ін. Рак в Україні, 2020–2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби: Бюлетень Національного канцер-реєстру України. За ред. А. Ф. Шипка. Київ; 2022: 23. 129 с.
7. Федоренко З. П., Бондар С. В., Войкшнарас О. Б. та ін. Злоякісні новоутворення в Україні в 1993–1995 рр. (епідеміологія, організація онкологічної допомоги). Київ; 1996. 103 с.
8. Федоренко З. П., Гулак Л. О., Михайлович Ю. Й. та ін. Повнота та якість інформації про хірургічне лікування хворих в національному канцер-реєстрі на прикладі хворих на рак підшлункової залози. Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 17 «Рак в Україні, 2014–2015 рр.». Київ; 2016: 76–85.
9. Cancer in Ukraine, 2022–2023. Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. Bulletin of the national cancer registry of Ukraine. Kyiv; 2024: 25. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/index_e.htm.
10. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services, WHO report 2024. <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing-amidst-mounting-need-for-services>.
11. Бондар Г. В., Думанський Ю. В., Антіпова С. В. та ін. Вибрані лекції з клінічної онкології: навч. посіб. Луганськ: ВАТ «Луганська обласна друкарня»; 2009. 560 с.
12. Marino P., Mininni M., Deiana G. et al. Healthy lifestyle and cancer risk: modifiable risk factors to prevent cancer. *Nutrients*. 2024; 16(6): 800. <https://doi.org/10.3390/nu16060800>.
13. Nakagohri T., Kimshita T., Konishi M. et al. Nodal involvement is strongest predictor adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Hep Gastroent*. 2005; 52(1): A152.
14. Weiderpass E., Portanen T., Kaaks R. et al. Occurrence trends and environmental etiology of pancreatic cancer. *Scand J Work Environ Health*. 1998; 24: 165–74.

UA Злоякісні пухлини підшлункової залози: стан проблеми та шляхи розвитку в Україні**Ю. В. Думанський¹, О. Ю. Столярова², А. С. Мусаєв²**¹Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького Національної академії наук України, Київ, Україна²Національний інститут раку Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна**Ключові слова:** рак підшлункової залози, захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічних закладів, шляхи підвищення ефективності лікування в Україні.**Мета:** аналіз проблеми надання онкологічної допомоги хворим на рак підшлункової залози в Україні.**Результати та обговорення:** стратегія розвитку клінічної онкології — це по суті загальнонаціональна проблема, що потребує значних зусиль для її вирішення, а отже, має бути невід'ємною частиною комплексної національної стратегії в галузі охорони здоров'я. На прикладі хворих на рак підшлункової залози, який є найпоширенішим пухлинним захворюванням, охарактеризовано захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби України в цілому, а також в окремих регіонах нашої країни, акцентовано увагу на недоліках в організації онкологічної допомоги з 1995 до 2021 р. Визначено основні причини недостатньої ефективності надання онкологічної допомоги цій категорії хворих — тривалий прихований перебіг захворювання, неспецифічні клінічні прояви, подібні до клінічної картини хронічного панкреатиту, обмежені можливості морфологічної верифікації діагнозу. Продемонстровано нагальну необхідність в адаптації роботи онкологічної служби до реалій сьогодення з акцентом на трьох основних параметрах, що визначають якість надання медичної допомоги населенню з урахуванням безпосередніх та віддалених результатів лікування — профілактика, рання діагностика, скринінг. Слід зауважити, що у зв'язку з повною відсутністю на сьогодні перспективних методів скринінгу для виявлення ранніх форм раку підшлункової залози актуальною залишається проблема лікування пацієнтів з поширеними і метастатичними формами захворювання. Водночас уже сьогодні доцільним є запровадження у рамках програми медичних гарантій для хворих на цю патологію пакета медичних послуг з молекулярно-генетичних,

імунологічних, морфологічних досліджень для попередження та ранньої діагностики цієї хвороби, також призначення адекватного лікування.

EN Malignant tumors of the pancreas. The state of the problem and ways of development in Ukraine**Yu. V. Dumansky¹, O. Yu. Stolyarova², A. S. Musaev²**¹R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine²National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine**Key words:** pancreatic cancer, morbidity, mortality, performance indicators of oncology institutions, ways to increase the effectiveness in Ukraine.**Purpose:** analysis of the problem of providing oncological care to patients with pancreatic cancer in Ukraine.**Result and discussion:** the strategy for the development of clinical oncology is essentially a nationwide problem that requires significant efforts to solve, and therefore should be an integral part of a comprehensive national strategy in the field of health care. Using the example of patients with pancreatic cancer, which is the most common cancer, the incidence, mortality, and performance indicators of the oncology service of Ukraine as a whole, as well as in the regions of our country, are characterized, and attention is focused on shortcomings in the organization of oncology care from 1995 to 2021. The main reasons for the lack of effectiveness of oncological care to this category of patients have been identified — a long latent course of the disease, nonspecific clinical manifestations similar to the clinical picture of chronic pancreatitis, limited possibilities of morphological verification of the diagnosis. The urgent need to adapt the work of the oncological service to the current realities has been demonstrated with an emphasis on three main parameters that determine the quality of medical care to the population, taking into account the immediate and long-term treatment outcomes — prevention, early diagnosis, screening. It should be noted that due to the complete absence of promising screening methods for detecting early forms of pancreatic cancer, the problem of treating widespread and metastatic forms of the disease remains relevant. At the same time, it is already appropriate to introduce, within the framework of the medical guarantees program, a package of medical services for patients with this pathology, including molecular genetic, immunological, and morphological studies, for the prevention and early diagnosis of this disease and the adequate treatment.

Харчування при гострому панкреатиті: огляд сучасних точок зору

О. В. Цис

МЦ «Інститут клінічної медицини», Київ, Україна

Ключові слова: гострий панкреатит, ентеральне харчування, парентеральне харчування, види зондового харчування, непереносимість перорального харчування.

Чому необхідною є нутритивна підтримка?

Нутритивна підтримка в лікуванні пацієнтів з гострим панкреатитом (ГП) є проблемою, яка постійно вивчається і розробляється. Процес запалення та некрозу підшлункової залози (ПЗ) є ініціювальним фактором для розвитку синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ). Наступні події включають втрату великої кількості рідини, перерозподіл крові з вісцерального кровообігу, порушення саморегуляції та вазоконстрикцію аферентних артеріол мезентеріальних судин, які живлять ПЗ, що викликає класичне ішемічне / реперфузійне пошкодження [18, 35]. Подальша ішемія може призводити до пошкодження слизової оболонки кишечника [35], стимулюючи оксидативний стрес та активуючи запальні цитокіни, а також вивільняючи лізосомальні ферменти, наслідком чого є підвищення кишкової проникності [18]. Крім того, уповільнення моторики кишечника внаслідок ішемії / реперфузійного пошкодження може призвести до надмірного бактеріального росту в тонкій кишці, кишкового дисбіозу та бактеріальної транслокації [18].

Хоча початковий пусковий механізм має ключове значення, подальше пошкодження слизової оболонки кишечника, що призводить до різноманітних кишкових порушень і пошкодження захисних бар'єрів слизової оболонки, може вплинути на загальну тяжкість захворювання [29]. Підтримка бар'єрної функції слизової оболонки кишечника є важливою в процесі лікування пацієнтів з ГП, її вважають невід'ємною частиною стратегії терапії. Нутритивна підтримка є необхідним компонентом підтримання бар'єрної функції слизової оболонки кишечника і найважливішим елементом лікування хворих на ГП. Нутритивне забезпечення є важливим не тільки для підтримки проникності слизової оболонки, але й тому, що ГП — це метаболічно високозатратний патологічний процес, що активує запальний каскад, який призводить до катаболічного стресу, утворення активних форм кисню та активації імунних реакцій, які можуть швидко пригнічувати вроджену імунну регуляцію та антиоксидантну здатність [1, 27, 57]. ГП асоціюється з типовим метаболічним патерном ССЗВ, з підвищенням катаболізму білків, вираженим

запаленням та порушенням вуглеводного обміну [5, 10]. Якщо ГП ускладнюється сепсисом, катаболізм білків посилюється, що призводить до високих втрат азоту; у свою чергу, негативний азотистий баланс асоціюється з підвищеною смертністю [5, 15]. За тяжкого некротизуючого панкреатиту 80% пацієнтів перебувають у стані катаболізму [46] з високим рівнем енергозатрат та посиленням катаболізму білків [9]. Крім того, перетравлення та всмоктування поживних речовин може бути порушеним при ГП, і без нутритивної підтримки у пацієнтів можуть швидко розвинутися виснаження, затримка рідини та зниження функції м'язів [19, 44]. Через збільшені енерговитрати всі хворі на панкреатит мають бути віднесені до групи з помірним або високим ризиком дефіциту харчування [36, 52]. Нутритивна оцінка цих пацієнтів у перші 24–48 годин з моменту госпіталізації є необхідною для формування плану відповідної нутритивної підтримки [45].

Незважаючи на очевидну важливість харчування при ГП, історично підхід до нього полягав у тому, щоб «заспокоїти ПЗ», «створити їй спокій», повністю виключивши їжу, тим самим усуваючи стимуляцію екзокринної секреції ПЗ, викликану їжею. Передбачалося, що така стратегія мала знизити запалення, зумовлене ферментами, та / або усунути непереносимість перорального харчування (НПХ) за допомогою голодування або призначення повного парентерального харчування (ППХ). За останні два десятиліття відбулося зрушення в уявленнях про нутритивне забезпечення всіх тяжко хворих, зокрема пацієнтів з ГП, у бік раннього харчування, або перорально, або за допомогою ентерального харчування (ЕХ) через зонд, якщо вживання їжі *per os* є неможливим через біль у животі або нудоту. Результати раннього харчування (початого протягом 24–36 годин після госпіталізації) при ГП показали нижчий ризик поліорганної недостатності (ПОН), хірургічних втручань, системних інфекцій, септичних ускладнень та смерті порівняно з традиційним лікуванням (без ентерального / парентерального харчування) або з відстроченим ЕХ [4]. Рандомізовані клінічні дослідження та метааналіз [58] продемонстрували переваги ЕХ над ППХ щодо зниження

ризик розвитку ускладнень, вартості лікування та смерті при прогнозовано тяжких та некротизуючих варіантах ГП, а також при легкій формі ГП. ЕХ порівняно з ППХ знижує ризики виникнення системних інфекцій та ПОН, потребу в хірургічному втручанні та смертність [1, 40]. Основна увага тепер приділяється захисту бар'єрної функції слизової оболонки кишечника шляхом початку ЕХ або перорально, або через ентеральний зонд. ЕХ підтримує висоту кишкових ворсинок та співвідношення CD4 / CD8 у мезентеріальних лімфатичних вузлах, селезінці та периферичній крові порівняно з контрольними пацієнтами, які отримують ППХ [22]. ППХ призводить до швидкої та вираженої атрофії лімфоїдної тканини кишечника та підвищеної частоти бактеріальної транслокації [21]. Частота призначення ППХ знизилася у відповідь на підвищення поінформованості про супутні проблеми, як-от: сепсис, пов'язаний з катетерами, висока вартість лікування, електролітні та метаболічні порушення, атрофія ворсинок та порушення бар'єрної функції кишечника, що спричиняє бактеріальну транслокацію, системний сепсис та ПОН [49].

Коли розпочинати харчування? Прийнято очікувати, поки рівні панкреатичних ферментів нормалізуються, а біль у животі і нудота зникнуть, перш ніж розпочати ЕХ, як це рекомендується в численних настановах [56]. Традиційно пацієнти, дотримуючись стандартного протоколу, починають з гіпокалорійного рідкого харчування, і якщо цей перший прийом їжі переноситься задовільно, поступово вводиться легка дієта, а потім вже повніший раціон (тверда їжа, з калорійністю і вмістом жиру як за нормальної або низькожирової дієти) до тих пір, поки хворий не зможе приймати повноцінне харчування перорально [30]. Хоча цей протокол застосовується широко, на практиці багато рандомізованих контрольованих досліджень показали, що негайне пероральне годування, близьке до нормальної дієти, є безпечним за передбачуваного легкого перебігу панкреатиту і навіть може призвести до більш короткого перебування в стаціонарі. У великому багаточисленному дослідженні N. Teich та співавторів [51] 143 пацієнти з легким ГП були рандомізовані на два типи харчування: орієнтоване на ліпазу (коли рівень ліпази нормалізувався або ставав менше ніж у два рази вищим від верхньої межі норми) та пацієнт-орієнтоване харчування (коли більше не були необхідні знеболювальні препарати). Результати показали, що між групами не було відмінностей щодо тривалості госпіталізації, а інтенсивність болю була однаковою в обох групах. Слід зазначити, що набір у дослідження було передчасно завершено через низьку швидкість підбору учасників, що могло вплинути на результати дослідження. Використовуючи суб'єктивні сигнали для початку харчування, J. Larino-Noia та співавтори [24] рандомізували пацієнтів для отримання перорального харчування або за стандартною процедурою (зменшення вираженості симптомів), або на основі принципу раннього харчування, початок якого визначали за наявністю звуків кишкової перистальтики (кишкових

шумів). Автори не тільки з'ясували, що раннє харчування на основі зменшення симптомів є безпечним, але й що у пацієнтів, яких годували раніше та які одразу отримали повну калорійну дієту, спостерігалось скорочення тривалості госпіталізації; це передбачає клінічну користь раннього харчування. G. E. Eckerwall та співавтори [13] рандомізували 60 пацієнтів на дві групи: голодування або негайного перорального харчування, і виявили, що значних відмінностей між групами не було за рівнем амілази або ССЗВ; більше того, негайне пероральне харчування сприяло більш короткому перебуванню у стаціонарі (4 дні порівняно з 6). Таким чином, при легкому ГП негайне пероральне харчування є можливим, безпечним і може прискорити одужання. J. M. Moraes та співавтори [33] підтвердили це у своєму рандомізованому контрольованому подвійному сліпому дослідженні, у якому 210 пацієнтів рандомізували для отримання однієї з трьох дієт (рідина, м'яка або тверда їжа) як першого прийому їжі при пероральному харчуванні та моніторували рецидиви болю, споживання їжі та тривалість госпіталізації. Результати показали, що не було відмінностей у частоті рецидивів болю між трьома дієтами, і фактично було скорочено тривалість госпіталізації (медіана — 1,5 дня) серед пацієнтів, які отримували повністю тверду їжу, без рецидиву болю в животі. Недавній метааналіз, що поєднує дані про НПХ 17 досліджень, показав, що рівень ліпази в сироватці крові, плевральний випіт і перипанкреатичні скупчення рідини значно відрізнялися між пацієнтами, у яких розвинулася НПХ, і тими, хто її не мав [4]. Зокрема, у хворих, у яких виникла НПХ, рівні ліпази були як мінімум у 2,5 рази вищими, ніж у тих, у кого вона не розвивалася. Необхідним є рандомізоване контрольоване дослідження для порівняння початку харчування, орієнтованого на ліпазу, з традиційним покроковим харчуванням, а також для визначення, чи може бути використаний пороговий рівень ліпази в сироватці крові як сигнал для оптимального часу початку харчування. Зважаючи на все вищесказане, пацієнти з легким ГП можуть отримувати тверду їжу (зазвичай низькожирову), як тільки зможуть її переносити.

Як годувати пацієнтів з ГП: способи введення харчування (перорально чи ентеральним зондом), використовувати назогастральний чи назоеюнальний шляхи введення?

Пероральне введення їжі є критично важливим для бар'єрної функції слизової оболонки кишечника і є основним елементом лікування пацієнтів з ГП; наступним кроком є визначення того, як саме слід вводити харчування. Перший прийом їжі, який отримують хворі на ГП, має велике значення для з'ясування того, чи переноситься пероральне харчування [3]. Однією з цілей, які слід враховувати на початку харчування, є мінімізація ризику НПХ та дисфункції кишечника, оскільки це може призвести до атрофії ворсинок і подовжити перебування у стаціонарі. Відповідно до цієї мети широко підтримуваним підходом є своєчасне введення низьких доз ЕХ. G. Pupelis та співавтори [42] включили

до дослідження 129 пацієнтів з тяжким ГП (без виражених порушень моторики кишечника), які отримували раннє пероральне харчування, що складалося з невеликих доз стандартної ентеральної формули протягом 48–72 годин після госпіталізації. Після двох днів адекватної переносимості харчування ентеральну формулу доповнювали легкою їжею, а потім поступово переходили до повної дієти. Обсяг та частота ентеральних дозувань збільшувалися залежно від переносимості кожного пацієнта. Це дослідження було продовжено у більшому випробуванні, у якому 129 хворих отримували ранні низькокалорійні дози перорального годування (ELVO), що містять 248–330 ккал на день, з метою стимуляції функції шлунково-кишкового тракту. Пацієнти, які отримували ELVO протягом 72 годин після госпіталізації, були віднесені до групи 1, а ті, хто отримував ELVO після 72 годин, були зараховані до групи 2. Дослідження показало, що ELVO забезпечує фізіологічну стимуляцію та сприяє відновленню функції кишечника. Рівні С-реактивного білка (СРБ) на сьомий день були значно нижчими у групі 1; в обох групах рівні СРБ нормалізувалися до 14-го дня. Рівень інфекцій та необхідність у хірургічному втручанні були значно вищими у групі 2, як і тривалість госпіталізації [42]. Автори дослідження припускають, що важливим фактором для якнайшвидшого відновлення є надходження поживних речовин у кишечник, а не кількість їжі або нутритивний статус. У дослідженні MIMOSA [37] 35 пацієнтів з легким та помірним ГП були рандомізовані або для отримання назогастрального годування протягом 24 годин, або повної відмови від їжі до початку перорального харчування відповідно до традиційного протоколу. У хворих, які отримували раннє ЕХ через зонд, відмічали значно нижчий ризик НПХ, меншу потребу в опіатах та нижчу інтенсивність болю в животі. Водночас дослідження PUTHON спростувало ці результати. У цьому багатоцентровому рандомізованому контрольованому дослідженні пацієнтів випадково розподіляли на групи для отримання ЕХ протягом 24 годин через назоеюнальний зонд або для прийому їжі за запитом протягом перших чотирьох днів (і починали ЕХ тільки в разі НПХ). У цьому голландському випробуванні не було виявлено значних відмінностей між групами та інтерпретовано результати як підтвердження того, що годування на 3–4-й день після госпіталізації є еквівалентним ефективній стратегії харчування. Приблизно 20% пацієнтів у цьому дослідженні були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії, і у близько 8% відмічали персистуючу ПОН (понад 48 годин). Таким чином, пацієнти в цьому дослідженні отримали обмежену користь від ЕХ через зонд у контексті основної кінцевої точки (смертність та інфекційні ускладнення). Цікаво, що в цьому дослідженні при порівнянні груп раннього та пізнього ЕХ через зонд менше ніж $\frac{1}{3}$ пацієнтів у контрольній групі зрештою потребували годування через зонд. Потенційна користь від початку раннього годування через зонд для хворих із прогнозовано тяжким ГП підкреслюється іншими даними, зокрема прямим порівнянням

раннього та пізнього годування через зонд у рандомізованому дослідженні [50], а також метааналізом рандомізованих контрольованих досліджень та ретроспективними когортними дослідженнями. Посібники Міжнародної асоціації панкреатології (International Association of Pancreatology – IAP) / Американської панкреатичної асоціації (American Pancreatic Association – APA) не містять рекомендацій щодо раннього ЕХ як такого, але в них відзначається, що годування через ентеральний зонд має бути основною терапією для хворих із прогнозовано тяжким ГП, яким потрібна нутритивна підтримка, а пацієнтам, які можуть самостійно приймати їжу, не потрібне додаткове ЕХ через зонд. Найсильніші докази впливу харчування на результат захворювання наявні щодо тяжкого ГП [27]. В інших посібниках також пропонують починати пероральне харчування якомога раніше, якщо це переносимо, а у разі НПХ радять починати годування через зонд, з варіаціями за часом початку [8, 55, 56, 59].

У настановах IAP / APA зазначено, що пацієнти можуть не переносити годування через назогастральний зонд через сповільнене випорожнення шлунка [56]. Теоретично годування через назогастральний зонд може стимулювати більш активне виділення панкреатичного соку. Однак тоді як встановлення назогастрального зонда є простою процедурою, назоеюнальний зонд має бути встановлений радіологічно або ендоскопічно, що може викликати затримку початку раннього ЕХ. З появою комерційного зонда з електромагнітною системою GPS-візуалізації встановлення назоентеральних зондів у постпілоричну зону стало значно простішим, хоча для цього має бути доступний спеціально навчений фахівець. F. C. Eatock та співавтори [11] першими розглянули ці проблеми в перспективному пілотному дослідженні та дійшли висновку, що годування через назогастральний зонд загалом є безпечним та добре переноситься. Потім було проведено два рандомізовані контрольовані дослідження, в яких порівнювали годування через назогастральний та назоеюнальний зонди і дійшли висновку, що не було відмінностей у тривалості госпіталізації, хірургічних втручаннях і рівні смертності між двома групами [12, 23]. Подальший метааналіз, що включав 157 пацієнтів, показав, що не було значних відмінностей у смертності, явищах аспірації, діареї, посилення болю або дотримання калорійних потреб між годуванням через назогастральний та назоеюнальний зонди [7]. Отже, встановлення зонда в постпілоричну або єюнальну зону більше не вважається необхідним для годування пацієнтів з ГП [17, 31, 32]. Таким чином, типи годування через назогастральний або назодуоденальний зонд, встановлений фахівцем, є найбільш реальними варіантами в клінічній практиці, оскільки вони з найнижчою імовірно призведуть до затримки початку ЕХ.

У всіх міжнародних рекомендаціях [17, 20, 30–32] стверджується, що нутритивна підтримка при тяжкому ГП має здійснюватися шляхом ЕХ. ЕХ є кращим за ППХ, навіть якщо наявні такі ускладнення, як нориці, асцит і псевдокісти [31, 32].

ЕХ рекомендується і після операції з приводу панкреатиту (через інтраопераційну єюностому), і у разі обструкції воротаря (кінчик зонда має бути встановлений нижче від місця обструкції). Пролонгований паралітичний ілеус — це відносно протипоказання для ЕХ; однак навіть у такому разі в рекомендаціях Європейського товариства клінічного харчування та метаболізму (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism — ESPEN) наведено пораду комбінувати парентеральне харчування з невеликою кількістю ЕХ (10–30 мл/год), що тривало надходить у тонку кишку [31].

Чим годувати? Оскільки встановлено, що тривалого голодування слід уникати (якщо це можливо) у всіх пацієнтів з ГП, наступне важливе питання полягає в тому, яку форму харчування слід застосовувати. Згідно з рекомендаціями Американського коледжу гастроентерології (American College of Gastroenterology — ACG) [52], Американської гастроентерологічної асоціації (American Gastroenterological Association — AGA) [8] та IAP / APA [56] ЕХ за допомогою зонда має бути основною терапією для тих пацієнтів з прогнозовано тяжким ГП, які потребують поживної підтримки. Парентеральне харчування слід застосовувати, тільки якщо ентеральний шлях недоступний, не переноситься або не задовольняє потреби в калоріях [8, 52, 56]. Пацієнти, які можуть самостійно харчуватися, не потребують додаткового ЕХ через зонд.

Метааналіз, до якого було включено 20 рандомізованих контрольованих досліджень, показав, що немає певного типу ЕХ або імунного харчування, що поліпшує результати при ГП [38, 39]. Також у Кокрейнівському огляді 2015 року [41] не було виявлено корисних ефектів від однієї конкретної формули ЕХ порівняно з іншою. У Кокрейнівському огляді спеціально розглядали імунні живильні суміші, їх порівнювали з контролем та виявили зниження загальної смертності. Однак коли аналіз було проведено тільки для досліджень, у яких ці суміші порівнювали з іншими формулами ЕХ, такий ефект не було підтверджено, і автори відзначили, що всі ці висновки ґрунтуються на даних низької якості. Щодо безпеки використання пробіотиків у пацієнтів у критичному стані, то було зафіксовано випадки фунгемії у осіб, що перебували у відділеннях інтенсивної терапії, пов'язані із застосуванням *Saccharomyces boulardii*, а також погіршення клінічних результатів при тяжкому панкреатиті [2, 25]. Рандомізоване контрольоване дослідження ROPATRIA, у якому досліджували використання пробіотика з декількома видами бактерій, включно з *Bifidobacterium*, у пацієнтів з ГП, було зупинено на ранній стадії через підвищення частоти ішемії кишечника та ПОН [2]. З огляду на ризик розвитку несприятливих подій використання пробіотиків у лікуванні хворих на ГП на сьогодні не може бути рекомендовано [31].

Систематичний огляд та метааналіз літератури щодо формул ЕХ при ГП показали, що використання полімерних формул порівняно з напівелементними формулами не призводить до значного

підвищення ризику непереносимості харчування, інфекційних ускладнень або смерті у пацієнтів з ГП [39]. Ні додавання пробіотиків до ЕХ, ні використання імунного харчування не сприяють значному поліпшенню клінічних результатів [39]. Окремий метааналіз, у якому вивчали лише ефект імунного харчування, також підтвердив його неефективність [38]. Одне невелике рандомізоване проспективне пілотне дослідження, у якому порівнювали напівелементну формулу з полімерною, показало, що обидві формули були добре переносимими (не було відмінностей у вираженості болю, здуття або необхідності в анальгезивних засобах). Однак напівелементна формула була пов'язана з меншою втратою маси тіла та скороченням тривалості госпіталізації [53]. До досліджуваної групи входили пацієнти з помірно тяжким панкреатитом; автори зазначили, що у цих хворих не очікувалися панкреатична екзокринна недостатність чи труднощі з переносимістю полімерної формули. Теоретично пацієнти, які можуть отримати користь від елементної формули, це особи з тяжким панкреатитом. У ретроспективному когортному дослідженні з використанням японської національної адміністративної бази даних порівнювали пацієнтів, які отримували елементну формулу, з контрольною групою, учасникам якої призначали напівелементну або полімерну формулу. Дослідження показало, що не було значних відмінностей у рівні смертності у стаціонарі та в усіх вторинних показниках, включаючи сепсис, повторну госпіталізацію та вартість лікування [14]. Американське товариство парентерального й ентерального харчування (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition — ASPEN) та Товариство інтенсивної терапії (Society of Critical Care Medicine — SCCM) рекомендують використовувати стандартну полімерну формулу на початку ЕХ в умовах реанімації [28]. У рекомендаціях ESPEN [31] та Міжнародних консенсусних рекомендаціях [32] пропонують використовувати пептид-засновану формулу середньоланцюгових тригліцеридів для поліпшення переносимості, що відповідає тому факту, що більшість клінічних досліджень проводилися з використанням пептидної формули [6, 16, 26, 34, 43, 48, 54]. У клінічній практиці розумно починати ЕХ з використання стандартної формули, а якщо вона не переноситься, перейти на пептидну формулу з огляду на більш високу вартість останньої.

Що стосується часу, коли пацієнти можуть бути переведені з ЕХ, то більшість хворих на ГП, які отримують ЕХ, мають тяжчу форму захворювання і у них можуть виявляти ПОН, що триває, та / або перипанкреатичні скупчення рідини, з більш високою ймовірністю розвитку НПХ. Пероральне харчування може бути введено поступово, як тільки буде вирішено проблему з обструкцією воротаря, при цьому воно не має викликати болю, також слід здійснювати контроль щодо виникнення ускладнень [31]. ЕХ через зонд може бути поступово відмінено в міру поліпшення переносимості перорального споживання їжі.

Список літератури

- Al-Omran M., Albalawi Z. H., Tashkandi M. et al. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (1): CD002837.
- Besselink M. G., van Santvoort H. C., Buskens E. et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008; 371(9613): 651–659. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60207-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60207-X).
- Bevan M. G., Asrani V., Petrov M. S. The oral refeeding trilemma of acute pancreatitis: what, when and who? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015; 9: 1305–1312. <https://doi.org/10.1586/17474124.2015.1079125>.
- Bevan M. G., Asrani V. M., Bharmal S. et al. Incidence and predictors of oral feeding intolerance in acute pancreatitis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Clin Nutr.* 2017; 36: 722–729. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.06.006>.
- Bouffard Y. H., Delafosse B. X., Annat G. et al. Energy expenditure during severe acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1989; 13: 26–29. <https://doi.org/10.1177/014860718901300126>.
- Cassim M. M., Allardyce D. B. Pancreatic secretion in response to jejunal feeding of elemental diet. *Ann Surg.* 1974; 180: 228–231. <https://doi.org/10.1097/00000658-197408000-00017>.
- Chang Y. S., Fu H. Q., Xiao Y. et al. Nasogastric or nasojejunal feeding in predicted severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Crit Care.* 2013; 17: R8. <https://doi.org/10.1186/cc12790>.
- Crockett S. D., Wani S., Gardner T. et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on initial management of acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2018; 154: 1096–1101. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.032>.
- Dickerson R. N., Vehe K. L., Mullen J. et al. Resting energy expenditure in patients with pancreatitis. *Crit Care Med.* 1991; 19: 484–490. <https://doi.org/10.1097/00003246-199104000-00005>.
- Dungan K. M., Braithwaite S. S., Preiser J. C. Stress hyperglycaemia. *Lancet.* 2009; 373(9677): 1798–1807. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60553-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60553-5).
- Eatock F. C., Brombacher G. D., Steven A. et al. Nasogastric feeding in severe acute pancreatitis may be practical and safe. *Int J Pancreatol.* 2000; 28: 23–29. <https://doi.org/10.1385/IJGC:28:1:23>.
- Eatock F. C., Chong P., Menezes N. et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 432–439. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.40587.x>.
- Eckerwall G. E., Tingstedt B. B., Bergenzaun P. et al. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery: a randomized clinical study. *Clin Nutr.* 2007; 26: 758–763. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2007.04.007>.
- Endo A., Shiraiishi A., Fushimi K. et al. Comparative effectiveness of elemental formula in the early enteral nutrition management of acute pancreatitis: a retrospective cohort study. *Ann Intensive Care.* 2018; 8: 69. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0414-6>.
- Feller J.H., Brown R.A., Toussaint G. et al. Changing methods in the treatment of severe pancreatitis. *Am J Surg.* 1974; 127: 196–201. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(74\)90157-3](https://doi.org/10.1016/0002-9610(74)90157-3).
- Grant J.P., Davey-McCrae J., Snyder P.J. Effect of enteral nutrition on human pancreatic secretions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1987; 11: 302–304. <https://doi.org/10.1177/0148607187011003302>.
- Greenberg J. A., Hsu J., Bawazeer M. et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg.* 2016; 59: 128–140. <https://doi.org/10.1503/cjs.015015>.
- Guo Z. Z., Wang P., Yi Z. et al. The crosstalk between gut inflammation and gastrointestinal disorders during acute pancreatitis. *Curr Pharm Des.* 2014; 20: 1051–1062. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990414>.
- Hill G. L., Jonathan E., Rhoads Lecture. Body composition research: implications for the practice of clinical nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1992; 16: 197–218. <https://doi.org/10.1177/0148607192016003197>.
- Italian Association for the Study of the Pancreas, Pezzilli R., Zerbi A., Campra D. et al. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis. *Dig Liver Dis.* 2015; 47: 532–543. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.03.022>.
- Kang W., Gomez F. E., Lan J. et al. Parenteral nutrition impairs gut-associated lymphoid tissue and mucosal immunity by reducing lymphotoxin beta receptor expression. *Ann Surg.* 2006; 244: 392–399. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000234797.42935.46>.
- Kotani J., Usami M., Nomura H. et al. Enteral nutrition prevents bacterial translocation but does not improve survival during acute pancreatitis. *Arch Surg.* 1999; 134: 287–292. <https://doi.org/10.1001/archsurg.134.3.287>.
- Kumar A., Singh N., Prakash S. et al. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40: 431–434. <https://doi.org/10.1097/00004836-200605000-00013>.
- Larino-Noia J., Lindkvist B., Iglesias-Garcia J. et al. Early and/or immediately full caloric diet versus standard refeeding in mild acute pancreatitis: a randomized open-label trial. *Pancreatol.* 2014; 14: 167–173. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2014.02.008>.
- Lherm T., Monet C., Nougier B. et al. Seven cases of fungemia with *Saccharomyces boulardii* in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 797–801. <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1267-9>.
- McArdle A. H., Echave W., Brown R. et al. Effect of elemental diet on pancreatic secretion. *Am J Surg.* 1974; 128: 690–692. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(74\)80031-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(74)80031-0).
- McClave S. A., Chang W. K., Dhaliwal R. et al. Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006; 30: 143–156. <https://doi.org/10.1177/0148607106030002143>.

28. McClave S. A., Taylor B. E., Martindale R. et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016; 40: 159–211. <https://doi.org/10.1177/0148607109335234>.
29. McClave S. A. Factors that worsen disease severity in acute pancreatitis: implications for more innovative nutrition therapy. *Nutr Clin Pract.* 2019; 34(Suppl 1): S43–S48. <https://doi.org/10.1002/ncp.10371>.
30. Meier R., Beglinger C., Layer P. et al. ESPEN guidelines on nutrition in acute pancreatitis. *European Society of Parenteral and Enteral Nutrition. Clin Nutr.* 2002; 21: 173–183. <https://doi.org/10.1054/clnu.2002.0543>.
31. Meier R., Ockenga J., Pertkiewicz M. et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: pancreas. *Clin Nutr.* 2006; 25: 275–284. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2006.01.019>.
32. Mirtallo J. M., Forbes A., McClave S. A. et al. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012; 36: 284–291. <https://doi.org/10.1177/0148607112440823>.
33. Moraes J. M., Felga G. E., Chebli L. et al. A full solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and results in a shorter length of hospitalization: results from a prospective, randomized, controlled, double-blind clinical trial. *J Clin Gastroenterol.* 2010; 44: 517–522. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181c986b3>.
34. Neviackas J. A., Kerstein M. D. Pancreatic enzyme response with an elemental diet. *Surg Gynecol Obstet.* 1976; 142: 71–74.
35. Pagliari D., Saviano A., Newton E. E. et al. Gut microbiota-immune system crosstalk and pancreatic disorders. *Mediators Inflamm.* 2018; 2018: 7946431. <https://doi.org/10.1155/2018/7946431>.
36. Pan L. L., Li J., Shamoon M. et al. Recent advances on nutrition in treatment of acute pancreatitis. *Front Immunol.* 2017; 8: 762. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00849>.
37. Pendharkar S. A., Plank L. D., Windsor J. et al. Quality of life in a randomized trial of nasogastric tube feeding in acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016; 40: 693–698. <https://doi.org/10.1177/0148607115574290>.
38. Petrov M. S., Atduev V. A., Zagainov V. E. Advanced enteral therapy in acute pancreatitis: is there a room for immunonutrition? A meta-analysis. *Int J Surg.* 2008; 6: 119–124. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2008.01.003>.
39. Petrov M. S., Loveday B. P., Pylypchuk R. D. et al. Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2009; 96: 1243–1252. <https://doi.org/10.1002/bjs.6862>.
40. Petrov M. S., van Santvoort H. C., Besselink M. G. et al. Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Surg.* 2008; 143: 1111–1117. <https://doi.org/10.1001/archsurg.143.11.1111>.
41. Poropat G., Giljaca V., Hauser G. et al. Enteral nutrition formulations for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (3): CD010605.
42. Pupelis G., Plaudis H., Zeiza K. et al. Oral feeding in necrotizing pancreatitis. *Acta ChirBelg.* 2014; 114: 34–39.
43. Ragins H., Levenson S. M., Signer R. et al. Intrajejunal administration of an elemental diet at neutral pH avoids pancreatic stimulation. *Studies in dog and man. Am J Surg.* 1973; 126: 606–614.
44. Rinninella E., Annetta M. G., Serricchio M. et al. Nutritional support in acute pancreatitis: from physiopathology to practice. An evidence-based approach. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017; 21: 421–432.
45. Roberts K. M., Nahikian-Nelms M., Ukleja A. et al. Nutritional aspects of acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2018; 47: 77–94. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.10.002>.
46. Shaw J. H., Wolfe R. R. Glucose, fatty acid, and urea kinetics in patients with severe pancreatitis. The response to substrate infusion and total parenteral nutrition. *Ann Surg.* 1986; 204: 665–672. <https://doi.org/10.1097/00000658-198612000-00008>.
47. Song J., Zhong Y., Lu X. et al. Enteral nutrition provided within 48 hours after admission in severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97: e11871. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011871>.
48. Stabile B. E., Borzatta M., Stubbs R. et al. Intravenous mixed amino acids and fats do not stimulate exocrine pancreatic secretion. *Am J Physiol.* 1984; 246: G274–G280. <https://doi.org/10.1152/ajp-gi.1984.246.3.G274>.
49. Stigliano S., Sternby H., de Madaria E. et al. Early management of acute pancreatitis: a review of the best evidence. *Dig Liver Dis.* 2017; 49: 585–594. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.01.168>.
50. Sun J. K., Mu X.W., Li W. et al. Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients. *World J Gastroenterol.* 2013; 19: 917–922. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i6.917>.
51. Teich N., Aghdassi A., Fischer J. et al. Optimal timing of oral refeeding in mild acute pancreatitis: results of an open randomized multicenter trial. *Pancreas.* 2010; 39: 1088–1092. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3181d3ce05>.
52. Tenner S., Baillie J., DeWitt J. et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 1400–1415; 1416. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.218>.
53. Tiengou L. E., Gloro R., Pouzoulet J. et al. Semi-elemental formula or polymeric formula: is there a better choice for enteral nutrition in acute pancreatitis? Randomized comparative study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006; 30: 1–5. <https://doi.org/10.1177/014860710603000101>.
54. Vison N., Hecketsweiler P., Butel J. et al. Effect of continuous jejunal perfusion of elemental and complex nutritional solutions on pancreatic enzyme secretion in human subjects. *Gut.* 1978; 19: 194–198. <https://doi.org/10.1136/gut.19.3.194>.

55. Vivian E., Cler L., Conwell D. et al. Acute Pancreatitis Task Force on Quality: development of quality indicators for acute pancreatitis management. *Am J Gastroenterol.* 2019; 114: 1322–1342. <https://doi.org/10.14309/ajg.000000000000264>.
56. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2013; 13(4 Suppl 2): e1-e15. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.07.063>.
57. Wu B. U., Banks P. A. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2013; 144: 1272–1281. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.075>.
58. Yi F., Ge L., Zhao J. et al. Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. *Intern Med.* 2012; 51: 523–530. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.6685>.
59. Yokoe M., Takada T., Mayumi T. et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2015; 22: 405–432. <https://doi.org/10.1002/jhbp.259>.

УДК 616.37-002.1-085.874.24(048.8)"312"

doi: 10.33149/vkr.2025.03.05

UA Харчування при гострому панкреатиті: огляд сучасних точок зору

О. В. Цис

МЦ «Інститут клінічної медицини», Київ, Україна

Ключові слова: гострий панкреатит, ентеральне харчування, парентеральне харчування, види зондового харчування, непереносимість перорального харчування.

Нутритивна підтримка в лікуванні пацієнтів з гострим панкреатитом (ГП) є проблемою, яка постійно вивчається і розробляється. Нутритивне забезпечення є важливим не тільки для підтримання проникності слизової оболонки, але й тому, що ГП — це метаболічно високозатратний патологічний процес, що активує запальний каскад, який призводить до катаболічного стресу, утворення активних форм кисню та активації імунних реакцій, які можуть швидко пригнітити вроджену імунну регуляцію й антиоксидантну здатність.

Традиційно пацієнти за стандартним протоколом починають з гіпокалорійного рідкого харчування, і якщо цей перший прийом їжі переноситься задовільно, поступово вводиться легка дієта, а потім вже повніший раціон (тверда їжа, з калорійністю і вмістом жиру нормальної або низькожирової дієти) до тих пір, поки хворий не зможе приймати повноцінне пероральне харчування. Хоча цей протокол застосовується широко, на практиці багато рандомізованих контрольованих досліджень показали, що негайне пероральне харчування, близьке до нормальної дієти, є безпечним за передбачуваного легкого перебігу панкреатиту і навіть може сприяти більш короткому перебуванню в стаціонарі.

Перший прийом їжі, який отримують пацієнти з ГП, має велике значення для з'ясування того, чи переноситься пероральне харчування. Відповідно до цієї мети широко підтримуваним підходом є своєчасне введення низьких доз ентерального харчування (ЕХ). У всіх міжнародних рекомендаціях стверджується, що нутритивна підтримка при тяжкому ГП має здійснюватися шляхом ЕХ, воно є кращим, ніж повне парентеральне харчування.

Пацієнти можуть не переносити годування через назогастральний зонд у зв'язку з сповільненим випорожненням шлунка. Теоретично годування через назогастральний зонд може стимулювати більш активне виділення панкреатичного соку. Однак тоді як встанов-

лення назогастрального зонда є простою процедурою, назоєюнальний зонд має бути встановлений радіологічно або ендоскопічно, що може викликати затримку початку раннього ЕХ.

Систематичний огляд та метааналіз літератури щодо формул ЕХ при ГП показали, що використання полімерних формул порівняно з напівелементарними не призводить до значного підвищення ризику непереносимості харчування, інфекційних ускладнень або смерті у пацієнтів з ГП.

EN Nutrition in acute pancreatitis: a review of current views

О. V. Tsys

MC «Institute of Clinical Medicine», Kyiv, Ukraine

Key words: acute pancreatitis, enteral nutrition, parenteral nutrition, types of tube feeding, intolerance to oral nutrition.

Nutritional support for the treatment of acute pancreatitis (AP) is an issue that is constantly being studied and developed. Nutritional support is important not only for maintaining mucosal permeability but also because AP is a metabolically demanding pathological process that activates an inflammatory cascade that leads to catabolic stress, the formation of reactive oxygen species, and the activation of immune responses that can quickly suppress innate immune regulation and antioxidant capacity. Traditionally, patients on the standard nutrition protocol start with a hypocaloric liquid diet, and if this first meal is well tolerated, a light diet is gradually introduced, followed by a fuller diet (solid foods with the calorie and fat content of a normal or low-fat diet) until the patient can take a full oral diet. Although this protocol is widely used, in practice, many randomised controlled trials have shown that immediate oral nutrition close to a normal diet is safe in presumed mild pancreatitis and may even lead to a shorter hospital stay.

The first meal that patients with AP receive is crucial in determining whether oral nutrition is tolerated. In line with this goal, the timely administration of low-dose enteral nutrition (EN) is a widely supported approach. All international guidelines state that EN, which is preferable to full parenteral nutrition, should provide nutritional support in severe AP.

Due to slow gastric emptying, patients may not be able to tolerate feeding through a nasogastric tube. Theoret-

ically, feeding through a nasogastric tube can stimulate a more active secretion of pancreatic juice. However, while the placement of a nasogastric tube is a simple procedure, the nasojejunal tube must be placed radiologically or endoscopically, which can cause a delay in the onset of early EN.

A systematic review and meta-analysis of the literature on EN formulas in AP showed that the use of polymeric formulas compared to semi-elemental formulas does not significantly increase the risk of nutritional intolerance, infectious complications, or death in patients with AP.

Вплив Антралю на інтенсивність системного запалення та фіброзування підшлункової залози при хронічному панкреатиті за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень у фазі загострення

О. С. Хухліна, І. В. Дудка

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, хронічне обструктивне захворювання легень, Антраль, підшлункова залоза, системне запалення, оксидативний стрес, оксидантно-антиоксидантний гомеостаз.

Висока частота коморбідності хронічного панкреатиту (ХП) із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), яка знаходиться в межах 12–18%, вказує на актуальність цієї проблеми в клініці внутрішньої медицини, потребу в оптимізації методів лікування пацієнтів з обома коморбідними патологічними станами, враховуючи встановлені нові патогенетичні ланки взаємообтяження цих хвороб [2, 12, 13]. Активація системного запалення та фіброзувальних процесів у легенях та підшлунковій залозі (ПЗ) спричиняє прогресування ХП та ХОЗЛ за їх коморбідного перебігу, формує передумови для розвитку зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) ПЗ та легеневої недостатності [6, 8–12].

Результати проведених досліджень доводять участь інтенсифікації оксидативного стресу (ОС), активації пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) — як універсального механізму пошкодження мембран — у патогенезі руйнування ацинарного епітелію ПЗ із активацією системного запалення при ХП [12, 13]. Інтенсивність цих процесів посилюється за коморбідності з ХОЗЛ у фазі загострення, оскільки ХОЗЛ суттєво впливає на перебіг ХП. З цієї точки зору слід розглядати повторні курси панкреатоксичних антибіотиків при інфекційному загостренні ХОЗЛ, що спричиняють дисбіоз товстої кишки, антибіотик-асоційовану діарею, кандидамікоз товстої кишки, посилення синдрому ендогенної інтоксикації, що напряму обумовлює прогресування ХП, розвиток інфікованого некрозу ПЗ, активацію системного запалення [1, 14–16]. Застосування інгаляційних, а в пацієнтів з ХОЗЛ групи Е — і системних глюкокортикостероїдів спричиняє порушення вуглеводного обміну, гіперліпідемію, що обумовлює виникнення стеатозу ПЗ, обструкцію хіломікронами

судин ПЗ, індукцію ХП [3–5, 12]. Чільне місце в патогенезі взаємообтяження ХОЗЛ та ХП відіграє хронічна гіпоксемія, що спричиняє гіпоксію тканини ПЗ, активацію ОС, пошкодження ацинарного епітелію ПЗ, прискорення його апоптозу, прогресування ХП з розвитком панкреатогенного цукрового діабету (ЦД) [9, 10, 12]. За умови ХОЗЛ зростає інтенсивність оксидативного та нітрозитивного стресу з утворення пероксинітриду, що спричиняє інтенсивне пошкодження ПЗ, активацію системного запалення низької інтенсивності, розвиток ХП та ЦД [6, 11]. При загостренні ХОЗЛ активується системне запалення, набуває активного стану система тканинних фіброblastів, які обумовлюють гіперпродукцію колагену з розвитком пневмофіброзу, прогресуючим фіброзуванням ПЗ, розвитком ЦД [12].

Згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом первинної та спеціалізованої медичної допомоги “Хронічний панкреатит”», затвердженим Наказом МОЗ України від 4 липня 2023 року № 1204, було уточнено визначення хронічного панкреатиту, що передбачає захворювання ПЗ, за якого рецидивне запалення призводить до заміщення паренхіми ПЗ фіброзною сполучною тканиною. Ця фіброзна перебудова ПЗ є причиною прогресування екзокринної і ендокринної недостатності ПЗ [5].

Тому до комплексного лікування ХП, особливо за умови коморбідності з ХОЗЛ, слід додавати цитопротекторні засоби політропної дії з антиоксидантними, протизапальними, протинабряковими властивостями, які б мали лімітований перелік побічних ефектів і позитивно впливали на низку патогенетичних ланок запального процесу в ПЗ [6–13]. Основною групою протизапальних засобів, які використовуються в медичній практиці, є група

нестероїдних протизапальних препаратів. Водночас їх застосування при ХП є дещо обмеженим. Відомо, що нестероїдні протизапальні препарати справляють негативний ульцерогенний вплив на слизову оболонку шлунка, дванадцятипалої кишки, мають гепатотоксичну та панкреотоксичну дію, спричиняють дисбаланс секретинової та холецистокінінової регуляції зовнішньосекреторної функції ПЗ. Особливо значущий гепатотоксичний вплив на тканину печінки та панкреотоксичний вплив на тканину ПЗ справляє парацетамол, який застосовують з метою зниження інтенсивності больового синдрому при загостренні ХП [4]. З клінічної фармакології відомо, що антиоксидантний вплив поєднується з анальгетичним ефектом. Антиоксиданти зменшують вираженість запалення при ХП. Встановлено гальмування каскаду фіброзувальних реакцій у ПЗ при застосуванні антиоксидантів [7]. При цьому пригнічується активність зірчастих клітин ПЗ і знижується активність фіброзувальних реакцій через регуляцію TGF- β /Smad-шляху [12].

На основі N-(2,3-диметилфеніл)-антранілової кислоти в Інституті фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України синтезовано координаційну сполуку «Антраль» з протизапальними, знеболювальними, цитопротекторними, антиоксидантними та імуномодулювальними властивостями [2].

Проведена III фаза рандомізованого подвійного плацебо-контрольованого клінічного дослідження (код дослідження FM-ANTR-22, версія протоколу № 2 від 01.02.2023 р.) ефективності Антралю (АТ «Фармак», Україна) з антиоксидантними, протизапальними властивостями в монотерапії при загостренні ХП, яка завершилася у 2023 році, вказує на високу ефективність Антралю при ізольованому перебігу ХП. У дослідженні взяли участь 73 особи із загостренням ХП (основна група – О), які, крім харчових обмежувальних рекомендацій, отримували Антраль® 200 мг по 1 таблетці 3 рази на добу впродовж 28 днів. Контрольну групу (К) становили 75 осіб із загостренням ХП, які, крім дієтичних рекомендацій, отримували плацебо по 1 капсулі 3 рази на добу впродовж 28 днів. Дослідження продемонструвало вищу ефективність монотерапії Антралем за досягненням кінцевої точки «Максимальна з оцінок інтенсивності абдомінального болю протягом останнього 7-денного періоду лікування (з 22-го до 28-го дня включно)» дорівнює 0–2 см за Візуальною аналоговою шкалою (відсутність болю або незначний біль), кінцевої точки «Сумарна вираженість симптомів ХП (зниження апетиту, метеоризм, відчуття важкості після їди, нудота, блювання, відрижка, здуття живота) <4 балів після закінчення курсу лікування (29-й день), при вираженості будь-якого з симптомів ХП \leq 1 бала за 5-бальною вербальною аналоговою шкалою», вторинної кінцевої точки ефективності «Кількість та частка (%) пацієнтів у групах, у яких спостерігалася позитивна динаміка даних УЗД ПЗ після закінчення курсу лікування». Грунтуючись на результатах проведеного аналізу, можна констатувати, що за головною

змінною достатня ефективність при ХП була досягнута у 68,0% суб'єктів в основній групі і у 2,74% – у контрольній групі з наявністю вірогідної різниці між групами ($p < 0,001$), різниця часток становила 65,26% (95% довірчий інтервал (ДІ) 52,19–74,92%), що дозволяє дійти висновку щодо доведеної вищої ефективності терапії із застосуванням лікарського засобу Антраль®, 0,2 г таблетки, вкриті оболонкою, виробництва АТ «Фармак», Україна, у порівнянні з плацебо у пацієнтів з ХП.

Водночас наведені дані стосуються винятково застосування Антралю у хворих на ХП з ізольованим перебігом. В умовах реальної клінічної практики наявність коморбідної патології справляє не лише негативний вплив на перебіг ХП, але й може впливати на ефективність призначеної терапії.

Метою нашого дослідження було з'ясувати ймовірний вплив Антралю на динаміку клінічних синдромів загострення ХП, стан оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, стан чинників протеїназо-інгібіторної системи та інтенсивність системного запалення у хворих на ХП з коморбідним ХОЗЛ.

Матеріал та методи

Обстежено 85 хворих на ХП змішаної етіології у фазі загострення середньої тяжкості з коморбідним ХОЗЛ, група Е. Для визначення ефективності лікування за випадковою ознакою було сформовано дві репрезентативні групи пацієнтів. Середній вік хворих становив $43,5 \pm 4,3$ року. Групу порівняння склали 30 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку та статі. Контрольна (К) група (група 1 – 40 осіб) отримувала нормокалорійне харчування з усуненням екстрактивних страв, інгібітор протонної помпи езомепразол 40 мг 2 рази на добу впродовж 10 днів, платифіліну гідротартрат 0,2% 1 мл підшкірно впродовж 10 днів, поліферментний засіб (панкреатин 40–50 тис. ОД на кожний прийом їжі), а також комплексне лікування з приводу ХОЗЛ (будесонід 160 мкг/д + формотеролу фумарат 4,5 мкг/д інгаляційно 2 рази на добу протягом 30 днів, іпратропіум / фенотерол (250/500 мкг/мл) небулайзерні інгаляції 2 рази на добу впродовж 10 днів) впродовж 30 днів. Основна (О) група (45 осіб), крім наведеної вище терапії, отримувала Антраль® (АТ «Фармак») по 200 мг 3 рази на добу впродовж 30 днів. Менеджмент та моніторування інтенсивності клінічних синдромів загострення ХП, ХОЗЛ, ультразвукове дослідження ПЗ, біохімічних, лабораторних показників функціонального стану ПЗ проводили в динаміці через 30 днів лікування.

У дослідженні також використовували дані клінічного аналізу крові, біохімічного дослідження вмісту маркерів синдрому ухилення ферментів ПЗ у кров (за активністю альфа-амілази крові), синдрому запалення (за вмістом у крові С-реактивного білка (СРБ)), вмісту еластази-1 у калі. Вміст у крові кінцевого молекулярного продукту ПОЛ – малонного альдегіду в еритроцитах (МА ер.) вивчали за Ю. А. Владимировим, А. І. Арчаковим. Вміст у крові відновленого глутатіону визначали традиційним методом за О. В. Травіною в модифікації І. Ф. Мещишена, І. В. Петрової. Інтенсивність

ендотоксикозу вивчали за вмістом у крові середньо-молекулярних пептидів (СМП) за методом Н. І. Габріелян, вмістом у крові нітритів / нітратів — за методом L. C. Green зі співавторами за допомогою імуноферментного аналізу. Зміни метаболізму компонентів позаклітинного матриксу визначали за вмістом у крові вільного (ВОП) та білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП), гексозамінів (ГА), рівнем колагенолітичної активності плазми крові (КЛА) за інтенсивністю лізису азоколу.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду проведеного дослідження та типів числових даних, які було одержано. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро — Вілка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середнього (M) ± стандартне відхилення (S). Дискретні величини подані у вигляді абсолютних та відносних частот (відсоток спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стьюдента або F-критерію Фішера. Різниця $p < 0,05$ вважалася статистично значущою. Для оцінки ступеня залежності між змінними використовували кореляційний аналіз Пірсона у разі параметричного розподілу та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена у випадку розподілу показників, який ймовірно відрізнявся від нормального. Статистичну та графічну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакетів програм StatSoft STATISTICA 10.0.1011 Enterprise edition (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз впливу запропонованої терапії хворим на ХП О групи на перебіг патології у порівнянні з К групою виявив наступні результати. Покращення самопочуття, зменшення ознак астено-вегетативного, інтоксикаційного синдромів, диспепсичних проявів у пацієнтів О групи відмічали на 5–7-й день від початку лікування, тоді як у хворих К групи — лише через 10 днів терапії. Через місяць від початку лікування астено-вегетативний синдром значно нижчої інтенсивності зберігався лише у 7 осіб (15,6%) О групи, тоді як в К групі він залишався у 28 хворих (70,0%) (табл. 1). Таким чином, інтенсивність дезінтоксикаційного ефекту терапії в О групі перевищила контрольну в 2,8 рази (відношення шансів (ВШ) 2,81, 95% ДІ 1,29–6,12) ($p < 0,05$).

Через місяць лікування у більшості хворих О групи зникли біль та відчуття важкості в епігастральній ділянці (відповідно, у 45 (100,0%) проти 16 (40,0%)). Таким чином, інтенсивність знеболювального ефекту терапії в О групі перевищила контрольну в 2,5 рази (ВШ 2,5; 95% ДІ 1,23–5,09) ($p < 0,05$). Також практично не турбували диспепсичні явища (у О групі 93,3–97,8% проти 37,5–42,5% у К групі) (ВШ 2,61; 95% ДІ 1,26–5,38) ($p < 0,05$). Частота усунення діарейного синдрому під час загострення ХП в О групі мала суттєву перевагу ефективності лікування (у 2,9 рази) над ефектом у К групі ($p < 0,05$) (табл. 1). Ультрасонографічні показники розмірів ПЗ також змінилися на користь О групи (табл. 1). У пацієнтів О групи усунення набряку голівки ПЗ на 30-й день лікування становило 100,0% порівняно з 47,5% у К групі ($p < 0,05$), тіла і хвоста — відповідно 95,5% ($p < 0,05$) проти 42,5% ($p < 0,05$). Таким чином,

Таблиця 1. Клінічні прояви ХП за коморбідності з ХОЗЛ у динаміці лікування (M±m)

Клінічний симптом	Групи обстежених хворих				ВШ	
	Група К, n=40		Група О, n=45		ВШ	ДІ
	N	%	n	%		
Загальна кваліть (відсутня)	12	30,0	38	84,4	2,81*	1,29–6,12
Працездатність (відновилася)	14	35,0	44	97,8	3,26*	1,51–7,02
Сухість у роті (не турбує)	17	42,5	42	93,3	2,19*	1,08–4,45
Нудота (не турбує)	15	37,5	44	97,8	2,61*	1,26–5,38
Здуття живота (не турбує)	6	15,0	27	60,0	4,0*	1,49–10,68
Біль у лівій підреберній ділянці (відсутній)	16	40,0	43	95,5	2,39*	1,17–4,88
Відчуття важкості, біль в епігастральній ділянці оперізуючого характеру (відсутні)	16	40,0	45	100,0	2,5*	1,23–5,09
Поліфекалія, стеаторея (відсутня)	13	32,5	43	95,5	2,94*	1,38–6,24
Набряк голівки ПЗ (відсутній)	19	47,5	45	100,0	2,11*	1,06–4,18
Набряк тіла і хвоста ПЗ (відсутній)	17	42,5	43	95,5	2,25*	1,11–4,55
Синдром гіперферментемії (N α -амілази в крові)	29	72,5	45	100,0	1,38	0,73–2,59
Запалення (N СРБ)	15	37,5	41	91,1	2,43*	1,17–5,04
ЗСН ПЗ (N еластази-1 калу)	12	30,0	33	73,3	2,44*	1,11–5,37

Примітки: ВШ — відношення шансів усунення синдрому, симптому після лікування в О та К групі;

*різниця є статистично вірогідною у порівнянні з показником частоти синдрому після лікування у К групі ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Результати дослідження функціонального стану ПЗ, маркерів запалення та інтенсивності ухилення ферментів у кров хворих на ХП за коморбідності з ХОЗЛ ($M \pm m$)

Показник, од. вимір.	ПЗО, n=30	Групи обстежених хворих			
		К група, до лікування, n=40	К група, після лікування, n=40	О група, до лікування, n=45	О група, після лікування, n=45
TSS (PEI-Q)	0,20±0,001	1,53±0,02*	1,21±0,01*/**	1,54±0,03*	0,63±0,02 */**/**
А-амілаза крові, г/год×л	26,73±1,12	68,23±2,2*	44,62±2,17*/**	68,52±2,1*	27,35±1,77**/**
Еластаза-1 калу, мкг/л	215,11±7,25	112,93± 6,86*	147,42± 6,52*/**	113,14±6,53*	181,23±5,71*/**/**
СРБ, мг/л	0,24±0,13	5,21±0,21*	3,15±0,18*/**	5,26±0,24*	0,63±0,19**/**
МА ер., мкмоль/л	9,07±0,13	18,92±0,34 *	14,23±0,27*/**	19,83±0,37*	9,11±0,25**/**
ГВ, ммоль/л	0,91±0,01	0,54±0,01 *	0,65±0,01*/**	0,53±0,01*	0,93±0,01**/**
Нітрити / нітрати, ммоль/л	15,45±1,38	28,84±1,37 *	24,58±1,41*	28,79±1,42*	17,66±1,26**/**
СМП 254, у. о./л	0,23±0,001	0,47±0,003 *	0,39±0,002*/**	0,48±0,005 *	0,25±0,002*/**/**
БЗОП, мкмоль/л	42,71±3,45	88,26±3,83 *	81,52±4,89*	87,29±3,84 *	59,35±4,07*/**/**
ВОП, мкмоль/л	12,52±0,26	9,73±0,26*	9,51±0,25*	9,72±0,27 *	12,74±0,24**/**
Колаген IV типу, нг/мл	14,21±1,18	33,53±2,37 *	29,14±1,37*	33,51±2,33*	17,28±1,15**/**
ГА, ммоль/л	5,52±0,02	7,20±0,03*	6,22±0,04 *	7,16±0,04*	5,41±0,03**/**
КЛА, мкМ/л×год	2,59±0,06	2,15±0,03*	2,51±0,04**	2,16±0,03	2,79±0,03**/**
Лізис АА, Е440/мл×год	2,41±0,02	4,35±0,17*	4,20±0,09*	4,36±0,16*	2,87±0,08*/**/**

Примітки: TSS – Total Symptom Score; PEI-Q – Pancreatic Exocrine Insufficiency Questionnaire;

*різниця є статистично вірогідною у порівнянні з показником ПЗО ($p < 0,05$);

**різниця є статистично вірогідною у порівнянні з показником до лікування ($p < 0,05$);

***різниця є статистично вірогідною у порівнянні з показником після лікування у хворих контрольної групи ($p < 0,05$).

можна дійти висновку про те, що Антраль® має додаткові потужні протизапальні, протинабрякові (у 2,1–2,5 раза), модифікуючі структуру властивості відносно зменшення інфільтрації ПЗ порівняно з традиційною терапією при ХП.

Аналізуючи функціональний стан ПЗ, слід відзначити вищу ефективність лікувальної програми у хворих О групи (табл. 1). Так, показники активності α -амілази у крові на тлі встановленої до лікування гіперферментемії у фазі загострення ХП уже після 30 днів лікування істотно знизилася у хворих О групи (100,0%) порівняно з 72,5% у групі контролю (у 1,4 раза, $p > 0,05$). Аналіз показників впливу терапії на стан зовнішньосекреторної функції ПЗ вказує на вищу ефективність призначення комплексної терапії в комбінації з Антралем. Зокрема, динамічні показники активності еластази-1 у калі на 30-й день лікування зросли з нормалізацією показника у 73,3% О групи хворих ($p < 0,05$) порівняно з 30,0% у К групі (ВШ 2,44; 95% ДІ 1,11–5,37). Таким чином, застосування Антралю у комплексній терапії при ХП на тлі ХОЗЛ є доцільним і обґрунтованим, оскільки справляє протизапальний, протинабряковий ефекти, активно усуває синдром гіперферментемії без застосування інгібіторів протеїназ та аналогів соматостатину

і водночас стимулює зовнішньосекреторну функцію ПЗ із нормалізацією показників активності еластази-1 у калі після закінчення лікування.

Ці дані підтверджують результати аналізу біохімічних показників у динаміці лікування: до терапії активність α -амілази в крові пацієнтів 1-ї та 2-ї груп була значно вищою порівняно з групою контролю – відповідно у 2,6 раза ($p < 0,05$) (табл. 2). У динаміці лікування активність α -амілази в крові знизилася у К групі у 1,5 раза, у О групі – у 2,5 раза ($p < 0,05$) з вірогідною міжгруповою різницею ($p < 0,05$) та нормалізацією показника в О групі.

Про наростаючу ЗСН ПЗ у обстежених хворих на ХП свідчило вірогідне зниження вмісту фекальної еластази-1, відповідно, у пацієнтів К та О груп – у 1,9 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з рівнем у ПЗО (табл. 2). Показники вмісту фекальної еластази-1 після проведеного лікування хворих на ХП із ХОЗЛ зросли, відповідно, у 1,3 та 1,6 раза у К та О групах спостереження, що свідчить про потужні регенераторні та відновлювальні властивості Антралю ($p < 0,05$).

Ці факти підтверджує аналіз результатів проведення опитування обстежених пацієнтів за допомогою опитувальника PEI-Q. Так, показник TSS перевищував дані у ПЗО у 7,7 раза, що свідчить про

переважання випадків ХП із ЗСН ПЗ середньої тяжкості ($p < 0,05$) та потребує тривалої замісної поліферментної терапії. У динаміці лікування показник TSS знизився, відповідно, у 1,3 та 2,4 раза — у К та О групах із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$).

Вміст у крові СРБ до лікування був вірогідно вищим у порівнянні з показником у ПЗО у пацієнтів обох груп у 21,7 раза, що вказує на загострення хронічного запального процесу в тканині ПЗ (табл. 2). Показники вмісту СРБ в крові після проведеного лікування хворих на ХП із ХОЗЛ знизилися, відповідно, у 1,7 та 8,3 раза у К та О групах спостереження, що свідчить про значні протизапальні властивості Антралю ($p < 0,05$).

Дослідження інтенсивності оксидативного та нітрозитивного стресу проводили за вмістом кінцевих продуктів ПОЛ в еритроцитах, а також нітритів / нітратів, які внаслідок взаємодії з активними формами кисню перетворюються на пероксинітрит (NOOO) — токсичну реакційноздатну сполуку, що може викликати пошкодження мембран органел та плазматичних мембран клітин у разі інтенсивніше за вплив перексиду водню. Комплексне лікування хворих на ХП основної групи сприяло вірогідному зниженню у 2,2 раза ($p < 0,05$) вмісту в крові МА ер. з нормалізацією показника порівняно зі зниженням у 1,3 раза в К групі (табл. 2). У пацієнтів О групи вміст нітритів / нітратів після лікування знизився також більш інтенсивно: у 1,6 раза порівняно з невірогідними змінами в К групі ($p < 0,05$). Застосування Антралю сприяло істотному зниженню вмісту в крові СМП: відповідно, у К та О групах — у 1,2 та 2,0 раза ($p < 0,05$). Отримані дані можна пояснити потужними антиоксидантними властивостями Антралю. Динамічні показники вмісту в крові глутатіону відновленого в О групі зростали істотніше (у 1,8 раза) порівняно з 1,2 раза в К групі ($p < 0,05$). Отже, можна стверджувати, що застосування Антралю на тлі комплексної терапії усуває прояви ОС, нітрозитивного стресу та ендотоксикозу в цілому за рахунок відновлення вмісту глутатіону в еритроцитах.

Дослідження вмісту в крові білкових та вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу в динаміці комплексного лікування за цієї коморбідності показало наступні результати (табл. 2). Згідно з отриманими даними, підвищений до лікування вміст у крові БЗОП у динаміці лікування хворих О групи знизився у 1,5 раза ($p < 0,05$) з нормалізацією показника, а у хворих К групи — лише мав тенденцію до зниження ($p > 0,05$) (табл. 2). Водночас показник вмісту в крові ВОП, який є біохімічним маркером інтенсивності колагенлізу, у хворих О групи після лікування зріс у 1,3 раза з нормалізацією показника ($p > 0,05$), а у хворих К групи зміни були невірогідними ($p > 0,05$) з наявністю різниці з показником після лікування в О групі ($p < 0,05$). Інтенсивність лізису колагену в крові в динаміці лікування зросла у хворих обох

груп — К та О: відповідно, у 1,2 та 1,3 раза ($p < 0,05$), з нормалізацією показника ($p > 0,05$). Вміст у крові ГА також змінювався більш суттєво в О групі — знизився у 1,3 раза ($p < 0,05$) порівняно з невірогідними змінами в К групі ($p < 0,05$). Застосування Антралю сприяло гальмуванню синтезу колагену в 1,9 раза ($p < 0,05$), у той час як у К групі зміни були невірогідними ($p > 0,05$). Запропонована комплексна терапія з включенням засобу антиоксидантної, дезінтоксикаційної, мембраностабілізуючої дії, на нашу думку, сприяла стабілізації компонентів сполучної тканини позаклітинного матриксу, нормалізації активності колагенлізу та відновленню балансу гомеостазу колагену в організмі хворих на ХП та ХОЗЛ. Водночас комплексне лікування з додаванням Антралю сприяло нормалізації протеїназо-інгібіторного гомеостазу, результати дослідження щодо цього наведено в табл. 2.

За відсутності в базисній терапії інгібіторів протеїназ комплексне застосування Антралю сприяло вірогідному зниженню інтенсивності лізису азоальбуміну в хворих О групи: у 1,5 раза ($p < 0,05$). У хворих К групи інтенсивність лізису азоальбуміну залишалася на рівні вихідних показників ($p > 0,05$). Отримані дані свідчать про те, що застосування у хворих на ХП на тлі ХОЗЛ комплексної терапії з додаванням Антралю призвело до врівноваження процесів синтезу та розпаду колагену та глікопротеїнів, яке супроводжувалося зростанням колагенлізу з досягненням балансу в системі метаболізму сполучної тканини. Відновлення процесів анаболізму колагену, а також системне гальмування необмеженого протеолізу лежить в основі досягнення стабільної ремісії запалення ПЗ, коморбідного ХОЗЛ, зниження ризику їх прогресування.

Висновки

1. Додавання Антралю до комплексної терапії при загостренні ХП у хворих на ХОЗЛ упродовж 1 місяця сприяло швидшому досягненню клінічної ремісії ХП, усуненню гіперамілаземії, відновленню зовнішньосекреторної функції ПЗ (за вмістом еластази-1 у калі), істотному зниженню активності запалення (за вмістом у крові СРБ), зниженню показника TSS (за опитувальником PEI-Q) у 2,4 раза ($p < 0,05$).

2. Комплексне лікування хворих на ХП на тлі ХОЗЛ із застосуванням протизапального засобу Антраль® («Фармак») сприяло нормалізації оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, зниженню ступеня ендотоксикозу, врівноваженню процесів синтезу та розпаду колагену й глікопротеїнів позаклітинного матриксу ПЗ, гальмуванню необмеженого протеолізу, підсиленню колагенлізу, що лежить в основі досягнення стабільної ремісії запалення ПЗ, коморбідного з ХОЗЛ, зниження ризику їх прогресування.

Перспективи подальших досліджень властивостей Антралю: вивчення його здатності впливати на вуглеводний та ліпідний обмін у хворих на коморбідні ХП і ХОЗЛ.

Список літератури

1. Антраль доказова ефективність при лікуванні захворювань печінки. 2007. [Ел. ресурс] https://farmak.ua/publication/antral_dokazatel-naya_effektivnost_pri_lechenii_zabolevaniy_pecheni/
2. Бабінець Л. С. Ведення хворих на гострий і хронічний панкреатит у практиці сімейного лікаря. Сімейна медицина. 2019; 4(84): 6–9. http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2019_4_3.
3. Бабінець Л. С. Хронічний панкреатит і трофологічна полінутриєнтна недостатність: предиктори формування, підходи до її корекції: монографія. Т.: Магнолія 2006; 2021. 328 с.
4. Губергріц Н. Б., Беляева Н. В., Лукашевич Г. М. та ін. Доказова панкреатологія: що ми знаємо про хронічний панкреатит до 2020 року? Сучасна гастроентерологія. 2020; 3: 96–9. <http://doi.org/10.30978/MG-2020-3-96>.
5. Наказ МОЗ України від 04.07.2023 № 1204 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний панкреатит». Київ; 2023. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/07/1204_05072023_ukpmd.pdf.
6. Хухліна О. С., Дудка І. В. Інтенсивність системної запальної відповіді у хворих із загостренням хронічного панкреатиту і хронічного обструктивного захворювання легень: шляхи медикаментозної корекції. Гастроентерологія. Тези НПК з міжнародною участю «XII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології», присвяченої 60-річчю Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України» (Україна, Буковель, 12–14 червня 2024 р.). 2024; 58(2): 190–1. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.2.2024.612>.
7. Хухліна О. С., Дудка І. В., Дудка Т. В. Антраль у комплексній терапії клінічних проявів і оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на хронічний панкреатит із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень. Гастроентерологія. Тези НПК з міжнародною участю «XII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології», присвяченої 60-річчю Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України» (Україна, Буковель, 12–14 червня 2024 р.). 2024; 58(2): 190–1. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.2.2024.612>
8. Arvanitakis M., Ockenga J., Bezmarevic M. et al. ESPEN practical guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr.* 2024; 43(2): 395–412. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.12.019>.
9. ASGE Standards of Practice Committee; Sheth S. G., Machicado J. D., Chalhoub J. M. et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in the management of chronic pancreatitis: summary and recommendations. *Gastrointest Endosc.* 2024; 100(4): 584–94. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2024.05.016>.
10. Gardner T. B., Adler D. G., Forsmark C. E. et al. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology.* 2020; 115(3): 322–339. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000535>.
11. Jalal M., Campbell J. A., Hopper A. D. Practical guide to the management of chronic pancreatitis. *Frontline Gastroenterol.* 2019; 10(3): 253–260. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2018-101071>.
12. Khukhlina O. S., Dudka I. V., Dudka T. V. Oxidative and nitrozative stress – the leading mechanisms of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease interaction and inducers of their progression. *Gastroenterology.* 2023; 4: 195–200. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.4.2023.567>.
13. Molero X., Ayuso J. R., Balsells J. et al. Chronic pancreatitis for the clinician. Part 2: Treatment and follow-up. Interdisciplinary position paper of the Societat Catalana de Digestologia and the Societat Catalana de Pàncrees. *Gastroenterología y Hepatología (English Edition).* 2022; 45(4): 304–14. <https://doi.org/10.1016/j.gastre.2021.05.003>.
14. Shimizu K., Ito T., Irisawa A. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021. *Journal of Gastroenterology.* 2022; 57(10): 709–24. <https://doi.org/10.1007/s00535-022-01911-6>.
15. Thierens N., Verdonk R. C., Löhr J. M. et al. Chronic pancreatitis. *Lancet.* 2025; 404(10471): 2605–18. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)02187-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)02187-1).
16. Tłustochowicz K., Krajewska A., Kowalik A. et al. Treatment Strategies for Chronic Pancreatitis (CP). *Pharmaceuticals.* 2025; 18(3): 311. <https://doi.org/10.3390/ph18030311>.

UA Вплив Антралю на інтенсивність системного запалення та фіброзування підшлункової залози при хронічному панкреатиті за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень у фазі загострення

О. С. Хухліна, І. В. Дудка

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, хронічне обструктивне захворювання легень, Антраль, підшлункова залоза, системне запалення, оксидативний стрес, оксидантно-антиоксидантний гомеостаз.

Активация системного запалення та фіброзувальних процесів у легенях та підшлунковій залозі спричиняє прогресування хронічного панкреатиту (ХП) та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) за їх коморбідного перебігу, формує передумови розвитку зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози та легеневої недостатності. Результати проведених досліджень доводять участь інтенсифікації оксидативного стресу, активації пероксидного окиснення ліпідів як універсального механізму пошкодження мембран у патогенезі руйнування ацинарного епітелію підшлункової залози з активацією системного запалення при ХП. Тому до комплексного лікування пацієнтів з ХП, особливо за умови коморбідності з ХОЗЛ, слід додавати цитопротекторні засоби політропної дії з антиоксидантними, протизапальними, протинабряковими властивостями, які б мали лімітований перелік побічних ефектів і позитивно впливали на низку патогенетичних ланок запального процесу в підшлунковій залозі.

Мета дослідження: з'ясувати ймовірний вплив Антралю на динаміку клінічних синдромів загострення ХП, стан оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, чинників протеїназо-інгібіторної системи та інтенсивність системного запалення у хворих на ХП з коморбідним ХОЗЛ.

Матеріали та методи. Обстежено 85 хворих на ХП змішаної етіології у фазі загострення середньої тяжкості з коморбідним ХОЗЛ, група Е. Для визначення ефективності лікування за випадковою ознакою було сформовано дві репрезентативні групи пацієнтів. Контрольна (К) група (група 1 — 40 осіб) отримувала нормокалорійне харчування з усуненням екстрактивних страв, інгібітор протонної помпи езомепразол 40 мг 2 рази на добу впродовж 10 днів, платифіліну гідротартрат 0,2% 1 мл підшкірно впродовж 10 днів, поліферментний засіб (панкреатин 40–50 тис. Од на кожний прийом їжі), а також комплексне лікування з приводу ХОЗЛ (будесонід 160 мкг/д + формотеролу фумарат

4,5 мкг/д) інгаляційно 2 рази на добу 30 днів, іпратропіум / фенотерол (250/500 мкг/мл) небулайзерні інгаляції 2 рази в добу 10 днів) впродовж 30 днів. Основна (О) група (45 осіб), крім наведеної вище терапії, отримувала Антраль® (АТ «Фармак») по 200 мг 3 рази на добу впродовж 30 днів.

Результати дослідження. Покращення самопочуття, зменшення ознак астено-вегетативного, інтоксикаційного синдромів, диспепсичних проявів у пацієнтів О групи відмічали на 5–7-й день від початку лікування, тоді, як у хворих К групи — лише через 10 днів терапії. Через місяць лікування у більшості пацієнтів О групи зникли біль та відчуття важкості в епігастральній ділянці (відповідно у 45 (100,0%) порівняно з 16 (40,0%). У пацієнтів О групи усунення набряку голівки підшлункової залози на 30-й день лікування становило 100,0% порівняно з 47,5% у К групі ($p < 0,05$), тіла і хвоста — відповідно, 95,5% ($p < 0,05$) порівняно з 42,5% ($p < 0,05$). Показники активності α -амілази у крові вже після 30 днів лікування істотно знизилися у хворих О групи (100,0%) порівняно з 72,5% у групі контролю (у 1,4 раза, $p > 0,05$). Показники активності еластази-1 у калі на 30-й день терапії зросли з нормалізацією показника у 73,3% О групи хворих ($p < 0,05$) порівняно з 30,0% у К групі. Застосування Антралю сприяло істотному зниженню вмісту в крові середньомолекулярних пептидів — відповідно, у К та О групах — у 1,2 та 2,0 раза ($p < 0,05$). Підвищений до лікування вміст у крові білковозв'язаного оксипроліну у динаміці лікування хворих О групи знизився у 1,5 раза ($p < 0,05$) з нормалізацією показника, а у пацієнтів К групи — лише мав тенденцію до зниження ($p > 0,05$). Показник вмісту в крові вільного оксипроліну, який є біохімічним маркером інтенсивності колагенолізу, у хворих О групи після лікування зріс у 1,3 раза з нормалізацією показника ($p > 0,05$), а у представників К групи зміни були невірнісними ($p > 0,05$) з наявністю різниці з показником після лікування в О групі ($p < 0,05$).

Висновки. 1. Додавання Антралю до комплексної терапії при загостренні ХП у хворих на ХОЗЛ впродовж 1 місяця сприяло швидшому досягненню клінічної ремісії ХП, усуненню гіперамілаземії, відновленню зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, істотному зниженню активності запалення, зниженню показника TSS.

2. Комплексне лікування хворих на ХП на тлі ХОЗЛ із застосуванням протизапального засобу Антраль® («Фармак») сприяло нормалізації оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, зниженню ступеня ендотоксикозу, врівноваженню процесів синтезу та розпаду колагену та глікопротеїнів позаклітинного матриксу підшлункової залози, гальмуванню необмеженого протеолізу, підсиленню колагенолізу, що лежить в основі досягнення стабільної ремісії запалення підшлункової залози, коморбідного ХОЗЛ, зниження ризику їх прогресування.

EN **Effect of Antral on the intensity of systemic inflammation and fibrosis of the pancreas in chronic pancreatitis with comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease in the exacerbation phase**

O. S. Khukhlina, I. V. Dudka

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, chronic obstructive pulmonary disease, antral, pancreas, systemic inflammation, oxidative stress, oxidant-antioxidant homeostasis.

Activation of systemic inflammation and fibrotic processes in the lungs and pancreas contributes to the progression of chronic pancreatitis (CP) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in their comorbid course, forms the prerequisites for the development of exocrine pancreatic insufficiency and pulmonary insufficiency. The results of the conducted studies prove the participation of intensification of oxidative stress, activation of lipid peroxidation — as a universal mechanism of membrane damage in the pathogenesis of destruction of the acinar epithelium of the pancreas with activation of systemic inflammation in CP. Therefore, in the complex treatment of CP, especially in conditions of comorbidity with COPD, cytoprotective agents of polytropic action with antioxidant, anti-inflammatory, anti-edema properties should be added, which would have a limited list of side effects and positively affect a number of pathogenetic links of the inflammatory process in the pancreas.

Aim of the study: to determine the probable effect of Antral on the dynamics of clinical syndromes of exacerbation of CP, the state of oxidant-antioxidant homeostasis, the state of factors of the proteinase inhibitory system and the intensity of systemic inflammation in patients with CP with comorbid COPD.

Material and methods. 85 patients with CP of mixed etiology in the phase of moderate exacerbation with comorbid COPD, group E, were examined. To determine the effectiveness of treatment, two representative groups of patients were formed randomly. The control (C) group (group 1–40 people) received a normocaloric diet with the elimination of extractive foods, the proton pump inhibitor esomeprazole 40 mg 2 times a day for 10 days, Platyphylline hydrotartrate 0.2% 1 ml for 10 days, a polyezyme agent (pancreatin 40–50 000 per meal), as well as complex treatment of COPD (budesonide 160 mcg/d + formoterol fumarate 4.5 mcg/d) inhalation 2 times a day for 30 days, ipratropium/fenoterol (250/500 mcg/ml) nebulizer inhalations 2 times a day for 10 days for 30 days. The main (O) group (45 people),

in addition to the above therapy, received Antral® (Farmak) 200 mg 3 times a day for 30 days.

Research results. Improvement of well-being, reduction of signs of astheno-vegetative, intoxication syndromes, dyspeptic manifestations in patients of group O were noted on the 5–7th day from the start of treatment, while in patients of group K only after 10 days of therapy. After a month of treatment, pain and feeling of heaviness in the epigastric region disappeared in most patients of group O (respectively in 45 (100.0%) versus 16 (40.0%). In patients of group O, elimination of edema of the head of the pancreas on the 30th day of treatment was 100.0% versus 47.5% in group K ($p < 0.05$), body and tail — 95.5% ($p < 0.05$) versus 42.5% ($p < 0.05$), respectively. The activity indicators of α -amylase in the blood after 30 days of treatment significantly decreased in patients of group O (100.0%) versus 72.5% in the control group (1.4 times, $p > 0.05$). The activity indicators of elastase-1 in feces on the 30th day of treatment increased with the normalization of the indicator in 73.3% of patients of group O ($p < 0.05$) versus 30.0% in group K. The use of Antral® contributed to a significant decrease in the content of medium-molecular peptides in the blood — in groups K and O, respectively — by 1.2 and 2.0 times ($p < 0.05$). The content of protein-bound oxyproline in the blood, which was increased before treatment, decreased by 1.5 times ($p < 0.05$) in the dynamics of treatment of patients of group O with the normalization of the indicator, and in patients of group K — only had a slight tendency to decrease ($p > 0.05$). The content of free oxyproline in the blood, which is a biochemical marker of collagenolysis intensity, in patients of group O after treatment increased by 1.3 times with normalization of the indicator ($p > 0.05$), and in patients of group K the changes were not significant ($p > 0.05$) with the presence of a difference with the indicator after treatment in group O ($p < 0.05$).

Conclusions. 1. Adding Antral® to the complex therapy of exacerbation of CP in patients with COPD for 1 month contributed to a faster achievement of clinical remission of CP, elimination of hyperamylasemia, restoration of exocrine pancreatic function, significant reduction in inflammation activity, reduction in TSS index.

2. Complex therapy of patients with CP on the background of COPD with the use of the anti-inflammatory agent Antral® (Farmak) contributed to the normalization of oxidant-antioxidant homeostasis, a decrease in the degree of endotoxemia, a balance in the processes of synthesis and breakdown of collagen and glycoproteins of the extracellular matrix of the pancreas, inhibition of unlimited proteolysis, enhancement of collagenolysis, which underlies the achievement of stable remission of pancreatic inflammation, comorbid COPD, and a reduction in the risk of their progression.

Ураження печінки при хронічному гелікобактеріозі та коморбідному хронічному панкреатиті

І. М. Шухтіна

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Ключові слова: виразкова хвороба шлунка, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, хронічний гелікобактеріоз, гепатобіліарна система, підшлункова залоза, *Helicobacter pylori*.

Вступ

За деякими даними різних літературних джерел, окрім типового перебігу виразкової хвороби шлунка та виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, при хронічному гелікобактеріозі відзначається нетиповий варіант патології у 7–26% хворих, з «холецистоподібною» модифікацією виразкової хвороби [7]. Добре відомо, що у 45% хворих виявляють ознаки хронічного некалькульозного холециститу, а у 19–24% пацієнтів діагностують поєднання виразкових уражень шлунка та дванадцятипалої кишки з жовчнокам'яною хворобою [2, 7] та / або тяжким гострим панкреатитом [3], аутоімунним панкреатитом [5]. Останніми роками обговорюється можливий зв'язок між інфікованістю *Helicobacter pylori* (Hр) та розвитком і прогресуванням метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки (за старою номенклатурою — неалкогольної жирової хвороби печінки) [1, 4, 6].

Мета дослідження: визначення стану панкреато-гепатобіліарної системи за біохімічними та сонографічними даними у хворих на виразкову хворобу шлунка та виразкову хворобу дванадцятипалої кишки при хронічному гелікобактеріозі на тлі хронічного панкреатиту.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження було включено 56 хворих гастроентерологічного профілю (20 чоловіків та 36 жінок) з виразковою хворобою шлунка та виразковою хворобою дванадцятипалої кишки, обумовленою наявністю хронічного гелікобактеріозу, які протягом останніх 6 місяців не приймали препаратів, що входять до схеми антигелікобактерної терапії (основна група), та 26 осіб контрольної групи, яким було виконано біохімічне дослідження крові, езофагофіброгастроуденоскопію з подальшим взяттям біопсійного матеріалу, причому гістологічне дослідження на *Helicobacter pylori* (Hр) було позитивним у всіх хворих. Крім того, проведено уреазний та мікробіологічний тести на Hр, які також були позитивними в усіх пацієнтів. Було виконано

ультразвукове дослідження органів гепатобіліарної зони та підшлункової залози. У осіб контрольної групи Hр не виявлено.

У всіх хворих основної групи діагностовано хронічний панкреатит.

Результати дослідження

Під час обстеження у пацієнтів основної групи було зафіксовано скарги на печію в 69,3% випадків, відрижку кислим — у 71,1%, біль, відчуття важкості в епігастральній ділянці та / або лівому підбер'ї — у 78,8%, нудоту — у 73,9%, блювання — у 2,3%, метеоризм — у 7,8%, розлад випорожнення (закрепи, діарея) — у 71,6%, обкладений язик (жовтий, сірий, білий наліт) — у 88,1%, прояви інтоксикації — в 97%.

Також у ході комплексного обстеження хворих основної групи виявили наступну супутню патологію: хронічний панкреатит — у 56, хронічний безкам'яний холецистит — у 27, постхолецистектомічний синдром — у 3, артеріальну гіпертензію — у 12, ішемічну хворобу серця — у 7, хронічні захворювання нирок — у 9, онкопатологію — у 1, захворювання легеневої системи — у 4 осіб. Результати отриманих нами даних говорять про необхідність вивчення функціонального та біохімічного стану панкреато-гепатобіліарної системи у пацієнтів при хронічному гелікобактеріозі.

Під час проведення езофагогастроуденоскопії було отримано наступні результати, які відображені в табл. 1.

Під час обстеження 56 хворих (20 чоловіків та 36 жінок) на виразкову хворобу шлунка та виразкову хворобу дванадцятипалої кишки при хронічному гелікобактеріозі на тлі хронічного панкреатиту та контрольної групи (26 осіб) виконано біохімічне дослідження крові, яке було проведено на первинному етапі обстеження до початку лікування. Пацієнти, яких направляли на біохімічне дослідження крові, протягом останніх 6 місяців не приймали препаратів, що входять до схеми антигелікобактерної терапії (табл. 2).

Таблиця 1. Частота виявлення патології гастродуоденальної зони у хворих на хронічний гелікобактеріоз на тлі хронічного панкреатиту (n = 56)

Форма патології	Частота виявлення різноманітних форм патології гастродуоденальної зони	
	Кількість хворих (n = 56)	%
Хронічний гастродуоденіт	42	75
Виразкова хвороба дванадцятипалої кишки + хронічний гастродуоденіт	5	9
Ерозивно-виразковий бульбіт + хронічний гастродуоденіт	1	2
Виразкова хвороба шлунка + хронічний гастродуоденіт	2	4
Ерозивні ураження слизової оболонки шлунка + хронічний гастродуоденіт	1	2

Примітка: n — кількість досліджень.

Таблиця 2. Дані біохімічного дослідження хворих на хронічний гелікобактеріоз, виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки на тлі хронічного панкреатиту до призначення антигелікобактерної терапії

Показники біохімічного дослідження	Контроль (n=26)	Основна група (n=56)
Загальний білок, г/л	74,72±1,92	76,23±6,24
Холестерин, ммоль/л	4,73±0,96	5,12±1,63
Білірубін загальний, мкмоль/л	13,05±2,02	17,14±3,54*
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,55±0,96	3,11±1,64
Білірубін непрямої, мкмоль/л	10,74±2,18	11,76±3,12
Аланінамінотрансфераза, од/л	17,68±1,24	25,21±2,76*
Аспартатамінотрансфераза, од/л	19,87±3,11	23,67±2,23*
Лужна фосфатаза, од/л	168,63±11,23	191,12±12,64
Тимолова проба, од	1,53±0,96	1,66±0,82
Сечовина, ммоль/л	5,25±0,62	5,29±0,92
Глюкоза, ммоль/л	5,21±0,82	5,31±1,89
Амілаза, од/л	34,84±2,76	62,4±1,97*

Примітки: n — кількість досліджень;

* — статистично достовірні зміни відносно контрольної групи, p < 0,05.

Представлені в табл. 2 дані біохімічного дослідження панкреато-гепатобіліарної системи у пацієнтів з виразковою хворобою шлунка та виразковою хворобою дванадцятипалої кишки при хронічному гелікобактеріозі на тлі хронічного панкреатиту свідчать про ознаки порушення функціонально-біохімічного стану гепатобіліарної системи у вигляді цитолізу гепатоцитів.

Комплексне обстеження основної групи хворих включало проведення ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини. УЗД проводили за загальноприйнятою методикою. Вивчали та аналізували стан печінки, загальної жовчної протоки та міхурової протоки, стінки жовчного міхура, його форму і розмір (об'єм), скорочувальну активність, характер вмісту (наявність осаду, поліпів та конкрементів); особливу увагу звертали на зміни з боку підшлункової залози (табл. 3).

Таблиця 3. Характеристика стану гепатобіліарної системи та підшлункової залози у хворих на хронічний гелікобактеріоз, виразкову хворобу шлунка та виразкову хворобу дванадцятипалої кишки за даними УЗД до призначення антигелікобактерної терапії

УЗД-ознаки	Кількість хворих (n = 56)	
	Абс.	%
Дифузні зміни паренхіми печінки	46	82,1
Ущільнення, потовщення стінки жовчного міхура	39	69,6
Дифузні зміни паренхіми підшлункової залози	56	100
Жирова інфільтрація печінки	34	60,7
Жовчнокам'яна хвороба	7	12,5

Примітка: n — кількість досліджень.

За результатами проведених досліджень виявлено ознаки ураження панкреато-гепатобіліарної системи (рис. 1, 2), такі як потовщення стінки жовчного міхура, зміни структури підшлункової залози, дифузні зміни паренхіми печінки, ознаки наявності конкрементів у жовчному міхурі; ущільнення, потовщення стінки жовчного міхура і його деформацію виявляли частіше у хворих з дуоденальною локалізацією виразок, ніж у пацієнтів із шлунковими виразками.

Як показують наведені дані, у всіх пацієнтів відмічали супутні зміни підшлункової залози, а також у більшості — зміни з боку печінки і жовчного міхура.

Виявлені зміни в ультразвуковій структурі паренхіми печінки проявлялися у вигляді жирової інфільтрації та дифузних змін, що підтверджують наявність патології гепатобіліарної системи у хворих на хронічний гелікобактеріоз на тлі хронічного панкреатиту.

Дифузні зміни паренхіми печінки визначалися у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки частіше, ніж при виразковій хворобі шлунка

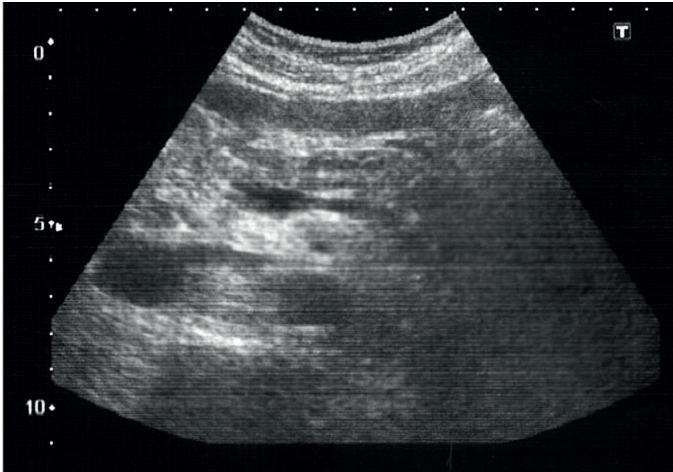


Рис. 1. Пацієнт К., 57 років, діагноз: виразкова хвороба шлунка, *Hp*-асоційована (++) , загострення, виразка (0,9 см) в середній третині шлунка по малій кривині, хронічний панкреатит (підшлункова залоза збільшена (головка — 3,5 см, тіло — 2,0 см, хвіст — 3,4 см), контури хвилясті, структура неоднорідна за рахунок ділянок інфільтрації і фіброзу. Вірсунгова протока не розширена. Загальна ехогенність залози знижена)

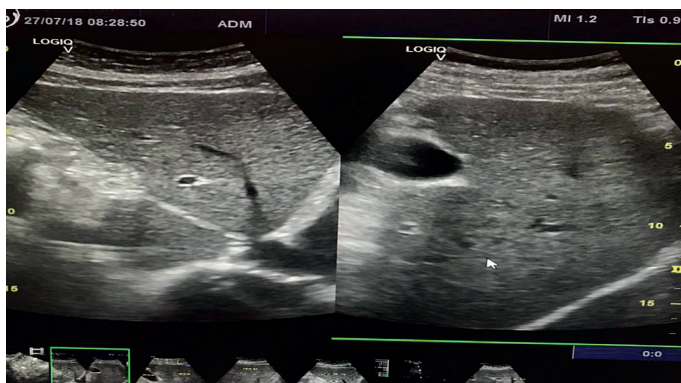


Рис. 2. Хвора П., 47 років, діагноз: хронічний неатрофічний гастрит, *Hp* (++) , загострення, хронічний панкреатит. При сонографії — дифузні зміни паренхіми печінки

та у хворих на хронічний гелікобактеріоз (відповідно, у 42,1; 38,1 та у 29,4% пацієнтів). Жовчнокам'яну хворобу діагностували з однаковою частотою у хворих з дуоденальними та шлунковими виразками.

Список літератури

1. Alvarez C. S., Florio A. A., Butt J. et al. Associations between *Helicobacter pylori* with nonalcoholic fatty liver disease and other metabolic conditions in Guatemala. *Helicobacter*. 2020; 25(6): e12756. <http://doi.org/10.1111/hel.12756>.
2. Cen L., Pan J., Zhou B. et al. *Helicobacter Pylori* infection of the gallbladder and the risk of chronic cholecystitis and cholelithiasis: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2018; 23(1). <http://doi.org/10.1111/hel.12457>.
3. He W., Zhang Y. Analysis of factors associated with *Helicobacter pylori* infection in severe pancreatitis patients and its effect on patient's prognosis. *Am J Transl Res*. 2024; 16(8): 4011–4019. <http://doi.org/10.62347/JKEF1700>.
4. Heydari K., Yousefi M., Alizadeh-Navaei R. et al. *Helicobacter pylori* infection and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Turk J Gastroenterol*. 2022; 33(3): 171–81. <http://doi.org/10.5152/tjg.2022.21467>.
5. Kunovsky L., Dite P., Jabandziev P. et al. *Helicobacter pylori* infection and other bacteria in pancreatic cancer and autoimmune pancreatitis. *World J Gastrointest Oncol*. 2021; 13(8): 835–844. <http://doi.org/10.4251/wjgo.v13.i8.835>.
6. Liu Y., Li D., Liu Y., Shuai P. Association between *Helicobacter pylori* infection and non-alcoholic fatty liver disease, hepatic adipose deposition and stiffness in Southwest China. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 764472. <http://doi.org/10.3389/fmed.2021.764472>.

Отримані нами результати дослідження свідчать про високу частоту патологічних змін ультразвукової картини паренхіми печінки, структури жовчного міхура та підшлункової залози у хворих на виразкову хворобу шлунка та виразкову хворобу дванадцятипалої кишки при хронічному гелікобактеріозі, що повністю узгоджується з літературними даними, окрім деяких відмінностей, що стосуються частоти розвитку жовчнокам'яної хвороби.

Отже, з огляду на наші результати в комплексному обстеженні хворих на виразкову хворобу шлунка та виразкову хворобу дванадцятипалої кишки при хронічному гелікобактеріозі із загостренням необхідно проводити ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, оскільки було виявлено вказані вище порушення з боку печінки та підшлункової залози.

Висновки

Результати наших досліджень вказують на наявність змін ультразвукової картини підшлункової залози та паренхіми печінки у хворих на виразкову хворобу шлунка та виразкову хворобу дванадцятипалої кишки при хронічному гелікобактеріозі, що співпадають з літературними даними.

Під час дослідження лабораторних показників печінки хворих на виразкову хворобу шлунка та виразкову хворобу дванадцятипалої кишки при хронічному гелікобактеріозі на тлі хронічного панкреатиту виявлено ознаки цитолізу — підвищення показників трансаміназ: аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази, загального білірубіну.

З огляду на результати наших досліджень вважаємо за доцільне внести до переліку комплексного обстеження пацієнтів з виразковою хворобою шлунка та виразковою хворобою дванадцятипалої кишки при хронічному гелікобактеріозі ультразвукове дослідження гепатобіліарної системи та підшлункової залози.

Таким чином, виходячи зі змін лабораторно-біохімічних показників, даних сонографії, що характеризують стан печінки та підшлункової залози, можемо стверджувати про наявність патологічних змін, які розвиваються в підшлунковій залозі та печінці.

7. Wang L., Chen J., Jiang W. et al. The Relationship between *Helicobacter pylori* Infection of the Gallbladder and Chronic Cholecystitis and Cholelithiasis:

A Systematic Review and Meta-Analysis. Can J Gastroenterol Hepatol. 2021; 2021: 8886085. <http://doi.org/110.1155/2021/8886085>.

УДК 616.36-616.37/616.33
doi: 10.33149/vkr.2025.03.07

UA Ураження печінки при хронічному гелікобактеріозі та коморбідному хронічному панкреатиті

I. М. Шухтіна

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Ключові слова: виразкова хвороба шлунка, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, хронічний гелікобактеріоз, гепатобілярна система, підшлункова залоза, *Helicobacter pylori*.

Мета дослідження: визначення стану панкреато-гепатобілярної системи за біохімічними та сонографічними даними у пацієнтів з виразковою хворобою шлунка та / або дванадцятипалої кишки (ДПК), асоційованою з хронічним гелікобактеріозом, та коморбідним хронічним панкреатитом.

Матеріали та методи. Обстежено 56 пацієнтів гастроентерологічного профілю (20 чоловіків та 36 жінок) з виразковою хворобою шлунка та / або ДПК, обумовленою хронічним гелікобактеріозом, та 26 відносно здорових осіб, які ввійшли до контрольної групи. Усім пацієнтам виконано об'єктивне обстеження, лабораторне (біохімічне) дослідження крові, езофагофіброгастроуденоскопію з біопсією, проведено уреазний тест на інфікованість *Helicobacter pylori* (*Hp*), ультразвукове дослідження гепатобілярної системи та підшлункової залози.

Результати. У всіх хворих з основної групи, крім виразкової хвороби шлунка та / або ДПК, відмічали хронічний панкреатит (n=56), а також різноманітні супутні захворювання: хронічний безкам'яний холецистит (n=27), постхолецистектомічний синдром (n=3), артеріальну гіпертензію (n=17), ішемічну хворобу серця (n=7), хронічні захворювання легень (n=3), хронічні захворювання нирок (n=8). У результаті аналізу інфікованості *Hp* за ступенем обсіменіння та топографічними зонами виявлено найвищу ступінь бактеріального обсіменіння активними формами *Hp* в слизовій оболонці тіла шлунка по малій кривизні (p < 0,05); середню ступінь бактеріального обсіменіння неактивними формами *Hp* частіше спостерігали в тілі шлунка по малій кривизні порівняно з антрумом та іншими відділами шлунка (p > 0,05).

У переважній більшості хворих основної групи відмічали ультразвукові ознаки патології гепатобілярної зони: потовщення стінки жовчного міхура (9,6%), зміни структури підшлункової залози (100%), дифузні зміни паренхіми печінки (82,1%), конкременти жовчного міхура (12,5%). Найчастіше у пацієнтів з виразковою хворобою ДПК діагностували потовщення стінки жовчного міхура та його деформацію.

Висновки. Результати наших досліджень демонструють ультразвукові зміни паренхіми печінки у хворих

на виразкову хворобу шлунка та ДПК, асоційовану з хронічним гелікобактеріозом, та коморбідним хронічним панкреатитом, що відповідає даним літератури. Перебіг супутнього ураження печінки в цієї когорти пацієнтів відбувається під маскою цитолітичного та холестатичного синдромів легкої тяжкості. Перелік пунктів комплексного обстеження хворих на виразкову хворобу шлунка та / або ДПК, асоційовану з хронічним гелікобактеріозом, та коморбідний хронічний панкреатит доцільно розширити за рахунок додавання ультразвукового дослідження гепатобілярної системи.

EN Liver damage in chronic helicobacteriosis and comorbid chronic pancreatitis

I. M. Shukhtina

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Key words: gastric ulcer, duodenal ulcer, chronic helicobacter pylori, hepatobiliary system, pancreas, *Helicobacter pylori*.

The study aimed to determine the state of the pancreatic-hepatobiliary system by biochemical and sonographic data in patients with gastric and/or duodenal ulcer associated with chronic helicobacter pylori and comorbid chronic pancreatitis.

Materials and methods. We examined 56 gastroenterological patients (20 men and 36 women) with gastric ulcer and/or duodenal ulcer caused by chronic helicobacter pylori and 26 relatively healthy individuals who formed the control group. All patients underwent an objective examination, laboratory (biochemical) blood tests, esophagofibrogastrroduodenoscopy with biopsy, urease test for *Helicobacter pylori* (*Hp*) infection, ultrasound examination of the hepatobiliary system and pancreas.

Results. All patients in the main group, in addition to gastric ulcer and/or duodenal ulcer, suffered from chronic pancreatitis (n=56) and had various comorbidities: chronic stone-free cholecystitis (n=27), post-cholecystectomy syndrome (n=3), arterial hypertension (n=17), coronary heart disease (n=7), chronic lung disease (n=3), and chronic kidney disease (n=8). The analysis of *Hp* infection by the degree of contamination and topographic zones revealed the highest degree of bacterial contamination with active forms of *Hp* in the gastric mucosa along the small curvature (p < 0,05); the average degree of bacterial contamination with inactive forms of *Hp* was more frequently observed in the body of the stomach along the small curvature compared to the antrum and other parts of the stomach (p > 0,05).

The vast majority of patients in the main group had ultrasound signs of hepatobiliary pathology: thickening of the gallbladder wall (9.6%), changes in the structure of the pancreas (100%), diffuse changes in the liver parenchyma (82.1%), and gallbladder calculi (12.5%). Most often, patients with peptic ulcer disease were

diagnosed with thickening of the gallbladder wall and its deformation.

Conclusions. The results of our study demonstrate ultrasound changes in the liver parenchyma in patients with gastric and peptic ulcer associated with chronic helicobacter pylori and comorbid chronic pancreatitis, which is in line with the literature. The concomitant liver damage

in this cohort of patients occurs under the mask of cytolytic and cholestatic syndromes of mild severity. The list of comprehensive examinations of patients with gastric ulcer and/or duodenal ulcer associated with chronic helicobacter pylori and comorbid chronic pancreatitis should be expanded by adding ultrasound examination of the hepatobiliary system.

Новий час — нові захворювання (клінічне спостереження еозинофільного езофагіту в поєднанні з макроамілаземією)

Н. Б. Губергріц¹, Н. В. Беляєва^{1, 2}, Т. Л. Можина³

¹Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

²Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв, Україна

³Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна

Ключові слова: еозинофільний езофагіт, дисфагія, «вклинення» їжі, макроамілаземія, диференційна діагностика, топічні кортикостероїди, інгібітори протонної помпи, елімінаційна дієта.

Хворобам числа немає.

Пліній

*Якщо хворобу не визначено,
неможливо лікувати її.*

Ас-Самарканді

Насамперед ми хотіли б відзначити незаперечний факт: із часом кількість хвороб, з якими стикається людство, неухильно зростає; чисельність одних збільшується за рахунок поліпшення діагностичних можливостей, тоді як кількість інших безпосередньо відображає зворотний бік «золотої медалі» прогресу. Але поява деяких недуг, як і їх діагностика, стала можливою лише через особливості сучасного життя і харчування людини, стану довкілля та появу нових методів дослідження. Поки провідні світові вчені працюють над створенням ультрасучасних ліків, здатних подолати нові хвороби, лікарі практичної медицини не лише пізнають нюанси діагностики, лікування давно відомої патології, але й осягають секрети нещодавно виявлених захворювань, тонкощі їх діагностики та шляхи можливої корекції.

Клінічний випадок

У лютому 2018 р. на консультативний прийом до професора Н. Б. Губергріц звернувся зубний технік Г., 23 років, який не мав скарг на момент огляду, але розповів цікаву медичну історію про своє захворювання.

Анамнез хвороби

Уперше погіршення самопочуття пацієнт відзначив у січні 2013 р., коли після 5-місячного перебування в Польщі (міграція з метою здобуття освіти) з'явилися епізоди блювання, що супроводжувалися діареями та зменшенням маси тіла. Діагностовано синдром подразненої кишки, призначена терапія сприяла швидкому відновленню нормального самопочуття. У травні 2017 р. пацієнт приїхав до України; через 2 тижні після повернення на батьківщину розвинувся різкий біль у животі, що супроводжувався втратою свідомості, субфебрильною температурою

тіла. Було проведено скринінг щодо порушення ритму, неврологічних порушень, епістатусу, гіпертагіпоглікемії. Відповідні причини втрати свідомості не підтверджено. Причина непритомності залишилася нез'ясованою. У ході обстеження виявлено антитіла до вірусу герпесу 1-го типу, опісторхісу, лямблій, призначено протипаразитарну терапію. У серпні 2017 р. зафіксовано підвищення рівня амілази в крові та аланінамінотрансферази до 1,5 норми. Маркери інфікування та реплікації вірусних гепатитів В та С виявилися негативними. На тлі гепатопротекторної терапії рівні трансаміназ нормалізувалися, проте гіперамілаземія зберігалася.

У жовтні 2017 р. виникло різке погіршення самопочуття, яке клінічно проявлялося вираженою діареєю та підвищенням температури тіла до субфебрильних цифр. У ході лабораторного обстеження відзначено гіперамілаземію (до 2 норм), еозинофілію (6,7%) при збережених значеннях фекальної еластази, амілази в сечі, функціональних печінкових та ниркових проб. Під час проведення верхньої ендоскопії запідозрено грижу харчового отвору діафрагми, діагностовано рефлюкс-езофагіт, недостатність стравохідно-шлункового жому та дуоденогастральний рефлюкс. Незважаючи на проведені лікування, стали періодично виникати епізоди утруднення пасажу їжі стравоходом, для полегшення її проходження пацієнту потрібно було постукати себе по грудині, пострибати, покашляти, випити води, теплого чаю, а також періодично турбували неприємні відчуття в животі неясної локалізації. Хворий приймав високі дози ферментних препаратів (Креон — 50 тис. од. ліпази з основним прийомом їжі, 30 тис. од. ліпази — з проміжними

прийомами їжі) без видимого ефекту. Усі ці скарги, відсутність позитивної динаміки на тлі медикаментозної терапії змусили пацієнта замислитися про стан свого здоров'я та погодитися на більш поглиблене дослідження — проведення комп'ютерної томографії з контрастуванням (січень 2018 р.), під час якої органічної патології не виявлено. Дисонанс між незадовільним самопочуттям та відносно спокійними результатами дослідження спонукали хворого звернутися за консультативною допомогою.

Анамнез життя

Туберкульоз, тифи, малярію, венеричні захворювання, ВІЛ, травми та оперативні втручання заперечує. Алергологічний анамнез обтяжений: відзначав появу кропив'янки при прийомі невідомого медикаментозного препарату, хворіє на алергічний риніт (загострення відбуваються щорічно — з серпня до кінця вересня), при проведенні внутрішньошкірних проб встановлено алерген — амброзія. Шкідливих звичок не має (алкоголем не зловживає, прийом наркотичних речовин заперечує). Спадковий анамнез обтяжений: у батька пацієнта виявлено поліноз і харчову алергію на морепродукти.

Дані об'єктивного огляду та лабораторно-інструментального обстеження на момент звернення (2018)

При об'єктивному огляді загальний стан у цілому задовільний, положення активне, свідомість ясна, ознаки зниженого харчування (індекс маси тіла — 18,5 кг/м²). Шкірні покриви і видимі слизові оболонки чисті, звичайного забарвлення, слідів позалікарняних ін'єкцій немає. Периферичних набряків немає. Температура тіла — 36,6 °С. Периферичні лімфовузли не збільшені. Щитоподібна залоза у розмірах не збільшена. Опорно-руховий апарат без видимої патології, активні та пасивні рухи у суглобах збережені в повному обсязі. При пальпації грудна клітка резистентна, безболісна. Грудна клітка циліндричної форми, перкуторно над усією поверхнею легень ясний легеневиий звук, аускультативно — везикулярне дихання. При огляді передсердної ділянки патологічної пульсації не виявлено, перкуторно межі відносної серцевої тупості в нормі. Тони серця звучні, діяльність ритмічна, додаткові шуми не вислуховуються. Частота серцевих скорочень — 68 ударів на 1 хвилину, пульс — 68 ударів на 1 хвилину, задовільних властивостей, ритмічний. Артеріальний тиск на правій руці відповідав такому на лівій і становив 110/70 мм рт. ст. Язик рожевий, обкладений білим нальотом, з відбитками зубів по краях, вологий. Живіт округлої форми, симетричний, у розмірах не збільшений, бере активну участь в акті дихання. При поверхневій пальпації живіт м'який, безболісний. Симптоми Кера, Ортнера, подразнення очеревини негативні. Печінка не виступає з-під краю правої реберної дуги, нижній край еластичний, гладкий, рівний, безболісний. Розміри печінки за Курловим — 9:8:7 см. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з двох сторін. Добовий діурез — до 1,0 л. Фізіологічні оправлення: випорожнення кишечника 1 раз на добу, калові маси оформлені, коричневого

кольору, без патологічних домішок. Сечовипускання безболісне, не утруднене.

У клінічному аналізі крові виявлено незначний еритроцитоз ($5,39 \times 10^{12}/л$), лейкопенію ($3,83 \times 10^9/л$), тромбоцитопенію ($159 \times 10^9/л$) зі зрушенням лейкоцитарної формули вправо: зниження рівня нейтрофілів (37,3%), зростання популяції лімфоцитів (50,2%) та еозинофілів (6,7%) за збереження інших показників. У біохімічному аналізі крові відзначено гіпер- α -амілаземію (125 Од/л за норми до 100 Од/л) на тлі нормального рівня трансаміназ, лужної фосфатази та γ -глутамілтранспептидази, міжнародного нормалізованого відношення, панкреатичної ізоамілази, ліпази. Панкреатична еластаза в калі — норма (525,32 мкг/г), амілазокреатиніновий кліренс 0,9%.

При дослідженні маркерів інфікування та реплікації вірусного гепатиту В (HBsAg, анти-HBs, HBeAg, анти-HBe, ДНК HBV), а також наявності сумарних антитіл до вірусного гепатиту С отримано негативні значення. Усі показники, що відображають функціональну активність нирок (сечовина, креатинін, клінічний аналіз сечі), перебували у межах нормативних значень, вміст амілази в сечі — норма.

У ході поглибленого лабораторного обстеження не виявлено антитіл до гладкої мускулатури, антинуклеарних антитіл, функціональна активність щитоподібної залози повністю відповідала нормативним значенням, антитіла до збудників різних паразитарних захворювань (опісторхоз, клонорхоз, фасціольоз, дикроцеліоз, гіменолепідоз, аскаридоз, трихоцефальоз, анкілостомідоз, стронгілоїдоз, трихостронгільоз, некатороз, шистосомоз, лямблійоз, криптоспориоз, ізоспоро, бластоцистоз) не визначено. Яєць глистів та найпростіших у калі під час неодноразових досліджень не виявлено. Зафіксовано високий рівень загального IgE (178 МО/мл за норми до 130 МО/мл), а також діагностовано харчову алергію (визначення алерген-специфічного IgE) до таких продуктів: казеїн, ячний білок і жовток, пшеничне борошно (найбільш виражена).

При ендоскопічному огляді (Гастроцентр «Olymed», Київ) протягом усього стравоходу відзначено вертикальні борозни (лінійні поздовжні зміни на кшталт «котячих подряпин») за відсутності стриктур, циркулярних кілець та ексудату (рис. 1, А). У ході ендосонографії змін з боку підшлункової залози, вірсунгової протоки не виявлено, збільшених лімфатичних вузлів не визначали (рис. 1, В).

Під час гістологічного дослідження біоптатів (рис. 1, С), отриманих у верхній та середній третині стравоходу, виявлено ознаки еозинофільного еозофагіту (ЕоЕ), при морфометрії кількість еозинофілів становила 158 клітин/мм² (≈ 47 клітин в 0,3 мм²) за збільшення 400.

З огляду на той факт, що місяць тому під час проведення комп'ютерної томографії органів грудної клітки, черевної порожнини та малого таза органічної патології не виявлено, ультрасонографічне дослідження зазначених анатомічних ділянок не проводили. Під час ультразвукового дослідження слинних залоз патологічних утворень не відмічено.

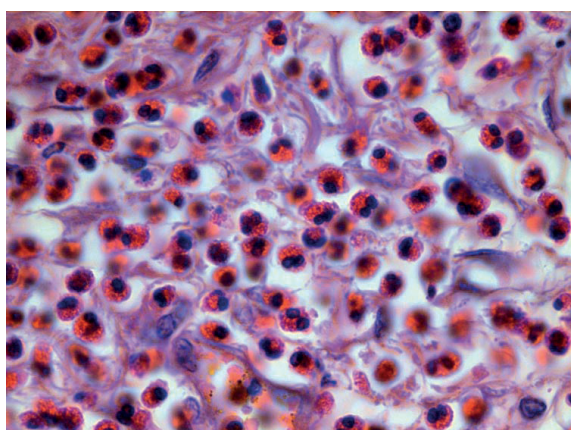
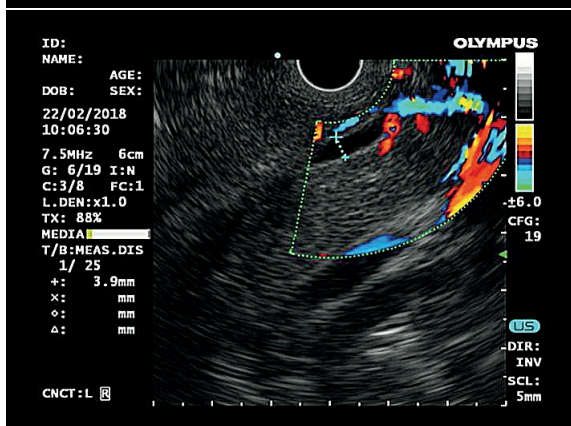
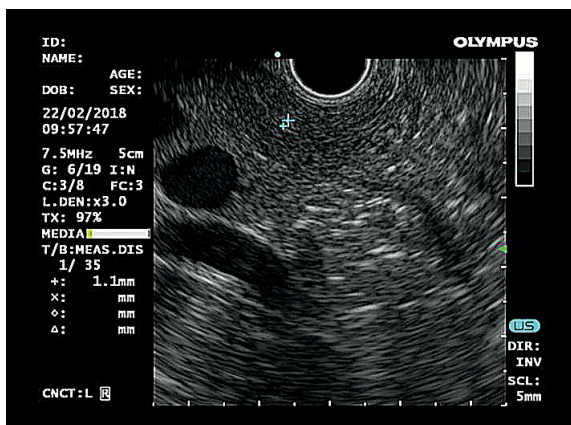
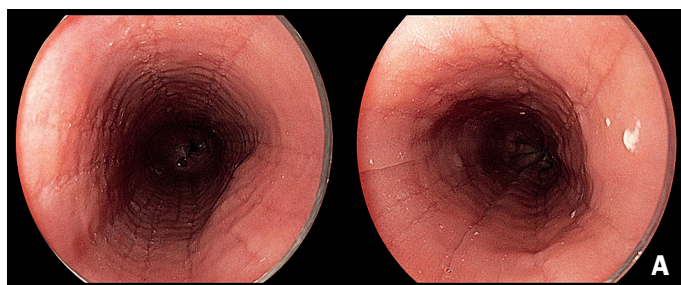


Рис. 1. Результати ендосонографічного дослідження пацієнта Г.: А — ендоскопічний огляд (вертикальні борозни); В — ендосонографія підшлункової залози (норма); С — патоморфологічне дослідження біоптату стравоходу

На підставі даних анамнезу хвороби, життя, об'єктивного огляду, результатів лабораторно-інструментального дослідження сформульовано можливий клінічний діагноз.

Попередній діагноз. Еозинофільний езофагіт (?) Макроамілаземія(?).

Диференціальна діагностика

Необхідність підтвердження діагнозу ЕоЕ та генезу макроамілаземії (МАЕ) визначила напрямок діагностичного пошуку. Виражена еозинофілія з переважним ураженням слизової оболонки стравоходу зумовила проведення аналізу аутоімунних захворювань, перебіг яких характеризується інфільтрацією органів шлунково-кишкового тракту еозинофілами (табл. 1).

Таблиця 1. Основні захворювання, перебіг яких характеризується інфільтрацією еозинофілами слизової оболонки травного тракту (за М. Collins і співавт., 2018 [4])

Захворювання	Уражена ділянка травного тракту
Харчова алергія	Будь-яка локалізація
ЕоЕ	Стравохід
Запальні захворювання кишечника	Тонкий та товстий кишечник
Вплив ліків	Будь-яка локалізація, включно з медикаментозно-індукованим езофагітом
Системний мастоцитоз	Тонкий, товстий кишечник
Неоплазії (лейоміома)	Стравохід
Васкуліти (еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом)	Будь-яка локалізація
Захворювання сполучної тканини (системний склероз)	
Гіперезозинофільний синдром	
Целіакія	Стравохід, дванадцятипала кишка
Трансплантація органів	Будь-яка локалізація
Паразитози (<i>Helicobacter pylori</i> , <i>Strongyloides stercoralis</i> , <i>Giardia</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Dientamoeba fragilis</i> , <i>Blastocystis</i> species, <i>Balanitidium coli</i> , <i>Trichuris trichiura</i> , <i>Angiostrongylus costaricensis</i> , <i>Enterobius vermicularis</i>)	Будь-яка локалізація

Деякі автори вказують на зв'язок еозинофілії, інфільтрації еозинофілами внутрішніх органів з іншими захворюваннями (табл. 2).

Гіперамілаземія не завжди є ознакою гострого або хронічного панкреатиту, існує ціла низка захворювань, що супроводжуються підвищеним рівнем амілази (табл. 3).

Під час аналізу ймовірних причин еозинофілії та гіперамілаземії було досить швидко виключено паразитози, захворювання підшлункової залози, пухлинні процеси різної локалізації та як найбільш імовірні нозології обрано ЕоЕ та МАЕ.

Огляд літературних даних

ЕоЕ

ЕоЕ — це досить нове захворювання, яке стало відомим медикам нещодавно: перший випадок цієї хвороби описано тільки в 1970-х роках,

Таблиця 2. Захворювання, що супроводжуються активацією еозинофілів (за N. Diny і співавт., 2017 [6])

Захворювання	Рівень доказовості	Імовірний механізм	Стимуляція еозинофілів	Інфільтрація тканин	Еозинофілія
Бульозний пімфегоїд	Сильний	Протеази еозинофілів викликають деградацію екстрацелюлярного матриксу, призводячи до відокремлення власне дерми від тканини, що розташована під нею	Еотаксин-1, що експресується кератиноцитами	+	+, асоційована з активністю захворювання
Запальні захворювання кишечника	Сильний	Вивільнення пероксидази еозинофілів, головного лужного білка, інтерлейкін (ІЛ)-22-зв'язувального протеїну, підвищення проникності слизового бар'єра, потенційна дія на ентеричні нервові волокна	Еотаксин-1, експресується різними типами клітин	+, корелює зі ступенем тяжкості захворювання	
Еозинофільний гранулематоз з поліангіттом	Помірний	Ймовірно, пряма цитотоксична дія на ендотеліальні клітини, нерви та інші залучені органи, протромбогенний ефект	Еотаксин-3, експресований різними клітинами	+ (діагностичний критерій)	+ (діагностичний критерій)
Еозинофільний міокардит	Помірний	Ймовірно, пряма цитотоксична дія на міоцити, ендокард, протромбогенний ефект, активація опасистих клітин, вивільнення ІЛ-4	Еотаксин-1, -3	+ (діагностичний критерій)	Не завжди є
Оптичний нейромієліт	Сильний	Вивільнення еозинофільної пероксидази призводить до ураження астроцитів антитілозалежним шляхом	Еотаксин-2, -3	+, частково на ранніх стадіях	
ЕоЕ	Сильний	Ймовірно, пряма цитотоксична дія на клітини слизової оболонки стравоходу	Еотаксин-1, -3	+ (діагностичний критерій)	+

Таблиця 3. Найбільш ймовірні причини гіперамілаземії (за Д. І. Абдулганієвою і співавт., 2013 [1])

Захворювання підшлункової залози	Захворювання інших органів черевної порожнини	Інші захворювання та стани
Панкреатит (гострий, хронічний)	Захворювання жовчних шляхів (холецистит, холедохолітаз)	Ниркова недостатність
Ускладнення панкреатиту (хибна кіста або абсцес підшлункової залози, панкреатогенний асцит)	Перфорація / пенетрація виразки шлунка або дванадцятипалої кишки	Захворювання слинних залоз (епідемічний паротит, слинокам'яна хвороба, променевий сіалоаденіт, щелепно-лицьові операції)
Травма	Кишкова непрохідність / інфаркт кишечника	Злоякісні новоутворення (рак легені, стравоходу, молочної залози, яєчника)
Неопластичне ураження	Позаматкова вагітність, що перервалася, перитоніт	МАЕ
	Аневризма аорти	Опіки
	Хронічні захворювання печінки	Діабетичний кетоацидоз
	Післяопераційний стан	Вагітність Трансплантація нирки Черепно-мозкова травма

а в 1990-х — сформульовано уявлення про неї як про окремий клініко-патологічний синдром. Саме з того моменту почалося активне вивчення ЕоЕ, що призвело до виявлення великої кількості пацієнтів із цим захворюванням у всіх країнах світу; цей факт значно підвищив інтерес до хвороби як учених, так і представників практичної охорони здоров'я. У 2008 р. ЕоЕ включено до Міжнародної класифікації хвороб поряд з еозинофільним гастритом, гастроентеритом, колітом, з наданням коду 530.13. Сьогодні вважається, що ЕоЕ є однією з найпоширеніших причин хронічного езофагіту після

гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), а також основним джерелом появи дисфагії та «вклинення» їжі у дітей та підлітків.

За короткий проміжок часу, що минув з моменту виявлення цієї патології, проведено достатню кількість фундаментальних та клінічних досліджень, опубліковано результати систематичних оглядів та метааналізів, консенсуси різних експертних груп, а також декілька практичних посібників, розроблених американським та європейським науковими товариствами. Проте значний прогрес у діагностиці цього захворювання, публікація результатів

нещодавно завершених рандомізованих клінічних досліджень яскраво продемонстрували, що перші практичні настанови, які, здавалося б, з'явилися зовсім недавно, вже встигли безнадійно застаріти, і принципи діагностики та лікування ЕоЕ, закладені в цих нормативних документах, не можуть використовуватися на сучасному етапі розвитку медичної науки.

Тому в 2017 р. представники Об'єданого європейського гастроентерологічного товариства (United European Gastroenterology – UEG) у співдружності з експертами Європейського товариства педіатричної гастроентерології, гепатології та нутриціології (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition – ESPGHAN), Європейської академії алергії та клінічної імунології (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI), Європейського товариства еозинофільного езофагіту (European Society of Eosinophilic Oesophagitis – EUREOS) розробили та опублікували практичний посібник з діагностики та лікування ЕоЕ у дітей та дорослих [3].

Дефініція

У вищевказаному посібнику експерти UEG дають таке визначення ЕоЕ (табл. 4).

Таблиця 4. Положення настанови UEG з лікування та діагностики ЕоЕ (2017) [8]

Дефініція
ЕоЕ є хронічним локальним імуноопосередкованим захворюванням стравоходу, що клінічно проявляється симптомами дисфункції стравоходу, а гістологічно – запаленням з переважанням еозинофілів. Інші системні та локальні причини появи езофагеальної еозинофілії мають бути виключені, при цьому клінічні прояви чи патоморфологічні дані не слід трактувати ізольовано одні від одних.

Вказівка в назві захворювання на еозинофільний характер запалення наголошує на появі в слизовій оболонці стравоходу нехарактерних для цього відділу травного тракту клітин лейкоїдного ряду – еозинофілів.

Епідеміологія

Поширеність ЕоЕ і захворюваність на нього точно не відомі [3, 4, 6–8]. Слід зазначити, що ця хвороба може виникати у дітей, підлітків, дорослих. Виявляють ЕоЕ переважно у чоловіків, причому співвідношення чоловіків і жінок серед хворих на ЕоЕ, що становить 3:1, спостерігається в аналогічній пропорції в дитячій та дорослій популяціях [3].

У розділі «Концепція та епідеміологія ЕоЕ» нового посібника UEG наведено наступні дані (табл. 5).

Етіопатологія

Причини виникнення ЕоЕ нині достеменно невідомі [3, 4, 6–8]. У визначенні ЕоЕ, сформульованому експертами UEG, наголошується на домінантній ролі еозинофілів у розвитку цього захворювання.

Еозинофіли є гранулоцитами, які утворюються в кістковому мозку під впливом переважно ІЛ-5 і частково ІЛ-3, гранулоцитарно-макроцитарного колоніестимулюючого фактора та ІЛ-33 (рис. 2). ІЛ-5

Таблиця 5. Положення настанови UEG з лікування та діагностики ЕоЕ (2017) [8]

Концепція й епідеміологія ЕоЕ
Дорослі пацієнти, які досягли клінічної та гістологічної ремісії під час проведення терапії інгібіторами протонної помпи (ІПП), є частиною континууму ЕоЕ, а не самостійними одиницями. Особи, які відповіли та не відповіли на терапію ІПП, демонструють поєднання фенотипових, генетичних та механістичних ознак захворювання.
ЕоЕ та ГЕРХ є самостійними захворюваннями; вони можуть співіснувати, можуть бути не пов'язані одне з одним або посилювати дію одне одного.
Захворюваність на ЕоЕ значно зросла і на сьогодні варіює від 1 до 20 випадків на 100 000 жителів на рік (середнє значення – 7). Поширеність коливається в межах 13–49 випадків на 100 000 жителів. Частота діагностування ЕоЕ у дорослих пацієнтів із симптомами з боку стравоходу, які перенесли верхню ендоскопію, становить 7%. Цей показник може зростати до 23–50% у пацієнтів з дисфагією та відчуттям «вклинення» харчової грудки в стравохід. ЕоЕ може розвиватися у будь-якому віці; найчастіше її відмічають у дітей та дорослих віком 30–50 років.
Риніт, бронхіальна астма, екзема найбільш характерні для хворих на ЕоЕ порівняно з представниками загальної популяції. Однак немає переконливих доказів того факту, що атопія спричиняє розвиток ЕоЕ.
ЕоЕ відрізняється від харчової алергії. ІgE-опосередкована харчова алергія характерна для пацієнтів з ЕоЕ. ЕоЕ та целіакія є незалежними захворюваннями. ЕоЕ, ймовірно, не утворює причинного чи тимчасового взаємозв'язку з гіпереозинофільними синдромами, запальними захворюваннями кишечника, атрезією стравоходу, захворюваннями сполучної тканини.

також опосередковує процеси дозрівання еозинофілів у периферичній крові та їх міграцію в тканини [6]. У нормі еозинофіли виявляють у кістковому мозку, крові, селезінці, тимусі, травному тракті та матці. На тлі патологічної стимуляції еозинофіли можуть проникати в інші тканини та інфільтрувати їх.

Основними хемотаксинами (речовини, що викликають цілеспрямований рух клітин) еозинофілів є еотаксини, під впливом яких еозинофіли заповнюють гастроінтестинальний тракт, тимус, матку та інші органи. В організмі людини виробляється три еотаксини, що впливають на еозинофіли (CCL11, CCL24, CCL26); при цьому значна кількість рецепторів до еотаксину CCR3 експресується на мембранах еозинофілів і набагато менше – на базофілах, опасистих клітинах і Th2-клітинах [6, 7]. До інших найбільш значущих хемоатрактантів відносять CCL5 та ліпідні медіатори (лейкотрієн В4 та простагландин D2), хоча ці фактори не є строго специфічними для еозинофілів (рис. 2).

Унікальною характеристикою еозинофілів є наявність у цих клітин специфічних (інша назва – вторинних, або секреторних) гранул. Вони є секреторними бульбашками, у яких міститься велика

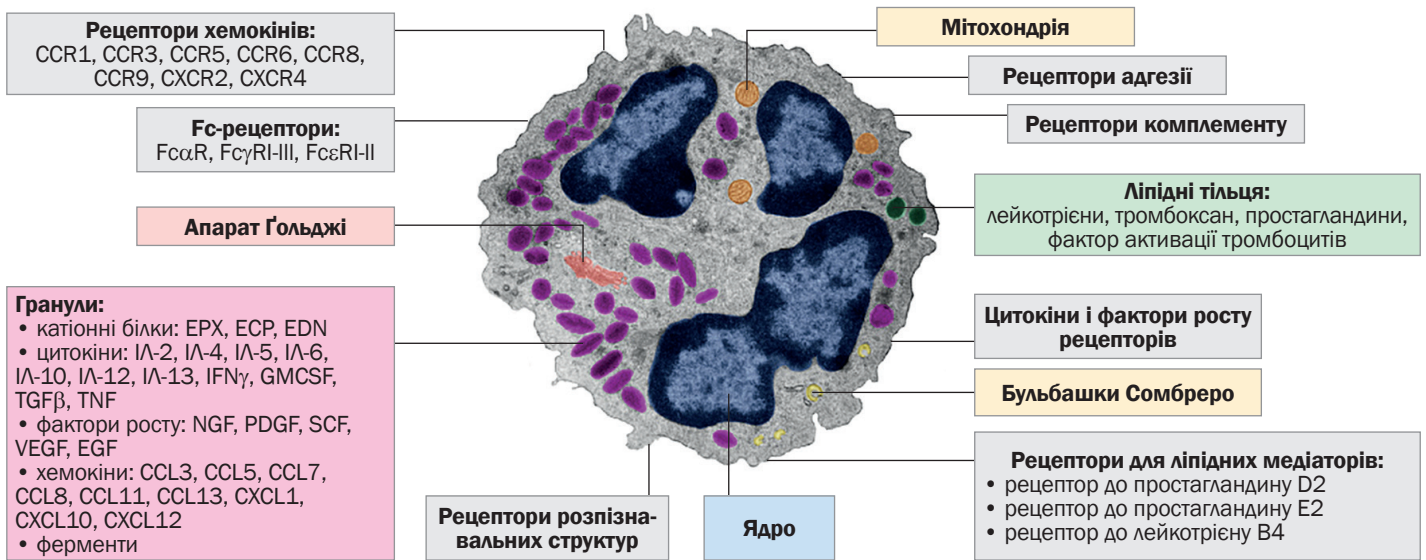


Рис. 2. Клітинна структура, рецептори та медіатори еозинофілів (за N. Diny та співавт., 2017 [6])

Подано типові ознаки еозинофілів: багатолопатеве ядро, специфічні гранули, ліпідні тільця і бульбашки Сомбреро. Гранули еозинофілів містять катіонні білки, цитокіни, фактори росту, хемокини та ферменти. Вміст гранул вивільняється під час стимуляції. Ліпідні тільця є місцем синтезу численних ліпідних медіаторів. Вміст гранул може вивільнятися через бульбашки Сомбреро. Еозинофіли мають численні рецептори на клітинній поверхні: рецептори хемокинів, Fc-рецептори, рецептори розпізнавальних структур, рецептори ліпідних медіаторів, рецептори цитокінів і факторів росту, рецептори комплементу, рецептори адгезії.

Примітки: CCL — ліганд CC-хемокинів; CCR — рецептор CC-хемокинів; CXCL — ліганд CXC-хемокинів; CXCR — рецептор CXC-хемокинів; ECP — катіонний білок еозинофілів; EDN — нейротоксин еозинофілів; EGF — епідермальний фактор росту; EPX — пероксидаза еозинофілів; GM-CSF — гранулоцитарний макрофагальний колонієстимулювальний фактор; IFN γ — інтерферон гамма; NGF — нейротрофічний фактор росту; PDGF — тромбоцитарний фактор росту; SCF — фактор росту стовбурових клітин; TGF β — трансформувальний фактор росту β ; TNF — фактор некрозу пухлини; VEGF — фактор судинного ендотеліального росту.

кількість гранул білків і численні цитокіни, хемокини, фактори росту (рис. 2). Реакція дегрануляції — це один з механізмів використання еозинофілами токсичного вмісту своїх гранул. Цитотоксичний вплив на тканини організму-хазяїна справляє більша частина білків, що секретуються: еозинофільний катіонний білок, еозинофільний нейротоксин і пероксидаза, головний основний білок еозинофілів (він же еозинофільний катіонний білок). Він здатний зруйнувати клітинну мембрану, справляючи цим виражену цитотоксичну дію на клітини, гельмінтів та бактерії. Саме під впливом еозинофільного катіонного білка відбувається скорочення гладкої мускулатури, включно з дегрануляцією опасистих клітин та базофілів, що провокує викид ацетилхоліну з периферичних клітин.

Гранули еозинофільного катіонного білка та еозинофільного нейротоксину є рибонуклеазами, які мають виражену нейротоксичну та сильну протівірусну активність, а також імуномодулювальну функцію. Еозинофільна пероксидаза здатна генерувати активні форми кисню, дія яких спрямована екстрацелюлярно [6]. Усі ці субстанції справляють найрізноманітніші ефекти, зокрема цитотоксичний, протромбогенний та прозапальний (табл. 6).

Потрапляючи в слизову оболонку стравоходу, еозинофіли дегранулюються, вивільняючи головний основний і катіонний білки, пероксидазу, нейротоксин. Протеолітичні ферменти мають виражену цитотоксичну дію на клітини епітелію стравоходу,

Таблиця 6. Можливі ефекторні функції еозинофілів при автоімунних захворюваннях (за N. Diny та співавт., 2017 [6])

- Пошкодження тканин за допомогою вивільнення цитотоксичних білків, що містяться в гранулах еозинофілів
- Антитілозалежна клітинна цитотоксичність
- Активація ремоделювання тканини та фіброзу
- Представлення антигенів
- Модуляція адаптивної імунної відповіді
- Активація В-клітинної відповіді
- Індукція процесів репарації тканин

а дегрануляція еозинофілів запускає каскад імунологічних реакцій за участю IL-1, -3, -4, -5, -13, факторів росту та некрозу пухлини. Гіперекспресія IL-13 та фактора росту пухлини β призводить до стимуляції проліферації клітин, посилення фіброза та ангіогенезу. Синтез еозинофілами лейкотрієнів C4, D4, T4 зумовлює підвищення судинної проникності, гіперпродукцію слизу, стимуляцію скорочення гладком'язових клітин [9].

Крім еозинофілів, у слизовій оболонці стравоходу хворих на ЕоЕ виявляють велику кількість мастоцитів (які в нормі в цьому відділі травного тракту відмічають досить рідко). На поверхні мастоцитів при ЕоЕ розташовуються синтезовані IgE, що сприяють активації опасистих клітин харчовими алергенами. Активовані мастоцити здатні вивільняти різноманітні

медіатори запалення, зокрема цитокіни, гістамін, протеази. Масивне пошкодження слизової оболонки імунокомпетентними клітинами швидко призводить до залучення до процесу фібробластів і ендотеліоцитів, відбувається гіперплазія базального шару епітелію і гладком'язових клітин, активація фіброгенезу та ангіогенезу в підслизовому шарі, що врешті-решт реалізується втратою еластичності м'язової тканини та утворенням стриктур стравоходу [3].

ЕоЕ може співіснувати з GERX. У таких випадках GERX посилює перебіг ЕоЕ, спричиняючи проникнення антигенів через слизову оболонку, пошкоджену кислотно-пептичним рефлюксатом. Кислий рефлюкс посилює ступінь еозинофільної інфільтрації слизової оболонки стравоходу, а розширення міжклітинних просторів, що має місце при GERX, призводить до взаємодії антигенпрезентувальних клітин з алергенами. Цей факт наочно пояснює, чому багато пацієнтів з клініко-гістологічними ознаками ЕоЕ добре відповідають на антисекреторну терапію, що супроводжується зниженням ступеня еозинофільної інфільтрації слизової оболонки стравоходу [3].

Усі вищенаведені фактори в сукупності зумовлюють розвиток хронічного вираженого імунозапального процесу з повільним прогресуванням, результатом якого є склероз слизового, підслизового шару стінки стравоходу, а також формування стриктур [3, 4, 6–8], що ускладнює проходження їжі та провокує появу дисфагії (табл. 7).

Таблиця 7. Положення настанови UEG з лікування та діагностики ЕоЕ (2017) [8]

Природний перебіг ЕоЕ
Нелікований ЕоЕ, як правило, асоціюється з подальшим персистуванням клінічної симптоматики та запального процесу, що призводить до ремодельовання стравоходу за рахунок формування стриктур та функціональних порушень. Є низка доказів, які підтверджують, що ефективна протизапальна терапія може обмежувати прогресування захворювання.
Немає доказів того, що ЕоЕ є передраковим станом.

Клініка і діагностика

Діагностика ЕоЕ ґрунтується на виявленні характерних клінічних, лабораторних та інструментальних ознак захворювання. Найбільш типовий портрет хворого на ЕоЕ — це молодий чоловік, який має скарги на епізоди «вклинення» їжі в стравохід і дисфагію, що минає. Дисфагія, яка виникає під час вживання твердої їжі, є одним із частих і характерних симптомів ЕоЕ: для проходження їжі хворим потрібно її тривалий час пережовувати та запивати великою кількістю води для завершення ковтка, тому час прийому їжі у таких осіб може значно збільшуватися. У низці випадків може виникати гостра дисфагія внаслідок тривалого, хронічного запального процесу з утворенням склеротичних змін стравоходу. Низка авторів рекомендує у разі нападу гострої обтураційної дисфагії, що виникла при маніфестації захворювання або повторюється багаторазово, обов'язково виключити ймовірність ЕоЕ [3].

Слід знати, що ЕоЕ може мати безсимптомний перебіг. Так, J. Ronkainen та співавтори [9] виконали верхню ендоскопію 2860 дорослим і виявили еозинофільну інфільтрацію слизової оболонки стравоходу в 4,7% випадків. Пізня діагностика ЕоЕ, зокрема безсимптомного, призводить з часом до підвищення ризику виникнення стриктури стравоходу [10].

У ході фізикального обстеження не виявляють жодних специфічних ознак ЕоЕ, але об'єктивний огляд дозволяє виявити супутні алергічні захворювання. Перебіг хвороби може ускладнюватися «вклиненням» їжі (затримкою щойно проковтнутої харчової грудки в просвіті стравоходу), яка, незважаючи на всі зусилля хворого (запивання водою, закидання рук за голову, стрибки вгору і вниз) залишається в стравоході. У таких випадках може знадобитися невідкладне хірургічне чи ендоскопічне втручання [3]. Найбільш типовими ускладненнями ЕоЕ є формування стриктур стравоходу, звуження просвіту органу чи перфорація його стінки.

У клінічному аналізі крові привертає увагу виражена еозинофілія, при додатковому обстеженні можуть фіксуватися високі рівні загального IgE. Однак вирішальне значення в діагностиці ЕоЕ надається ендоскопічному обстеженню з морфологічним дослідженням біоптату. Під час проведення верхньої ендоскопії виявляють характерні особливості ЕоЕ (табл. 8).

Таблиця 8. Ендоскопічні особливості ЕоЕ (за В. Т. Івашкіним та співавт., 2013 [3])

Ізольовані стриктури (проксимальні або дистальні)
Поздовжні звуження стравоходу
Білуватий ексудат
Вертикальні борозни
Фіксовані концентричні кільця (трахеєподібний стравохід)
Рухливі концентричні кільця (котячий стравохід)

У цьому розділі ми можемо скористатися положеннями більш сучасної настанови — практичними рекомендаціями Американської колегії гастроентерологів (American College of Gastroenterology — ACG), які були опубліковані у 2025 р. та присвячені діагностиці та лікуванню ЕоЕ [5]. У зазначеному документі американські спеціалісти наводять таку типову гістологічну ознаку ЕоЕ, як інтраепітеліальна еозинофільна інфільтрація з кількістю еозинофілів у полі зору мікроскопа великої роздільності 15 клітин (табл. 9).

Лікування

Терапія при ЕоЕ фокусується як на поліпшенні клінічних симптомів та гістологічної картини біоптатів, так і на запобіганні ускладненням. Зараз ведення хворих на ЕоЕ базується на трьох китах: дієті, фармакотерапії та ендоскопічній дилатації. З урахуванням того, що нові рекомендації ACG (2025) щодо лікування ЕоЕ дещо відрізняються від тих, що існували раніше, наводимо нижче основні положення цієї настанови (табл. 10).

Таблиця 9. Положення настанови ACG (2025) з діагностики ЕоЕ [5]

Рекомендації з діагностики
1. Ми рекомендуємо діагностувати ЕоЕ на підставі виявлення ознак езофагеальної дисфункції та щонайменше 15 еозинофілів у полі зору за великого збільшення в біоптатах стравоходу після виключення не-ЕоЕ захворювань, які провокують або потенційно здатні призвести до розвитку езофагеальної еозинофілії (<i>якість доказів — низька, сила рекомендації — сильна</i>)
2. Ми рекомендуємо використовувати систематичну бальну ендоскопічну шкалу оцінювання (наприклад шкала ЕоЕ Endoscopic Reference Score) для характеристики ендоскопічних ознак ЕоЕ при кожній ендоскопії (<i>якість доказів — низька, сила рекомендації — сильна</i>)
3. Ми рекомендуємо отримати щонайменше 6 біоптатів стравоходу щонайменше з 2 відділів стравоходу (наприклад проксимального / середнього та дистального) з ендоскопічними ознаками ЕоЕ, якщо це можливо, з метою оцінки гістологічних ознак, притаманних ЕоЕ (<i>якість доказів — низька, сила рекомендації — сильна</i>)
4. Ми рекомендуємо кількісно визначати число еозинофілів у біоптатах стравоходу, отриманих під час кожної ендоскопії, проведеної з метою виявлення ЕоЕ (<i>якість доказів — низька, сила рекомендації — сильна</i>)
Ключові положення з діагностики
<ul style="list-style-type: none"> • Ми рекомендуємо ретельно зібрати анамнез щодо ознак езофагеальної дисфункції, включно з відмовою від споживання деяких продуктів та модифікацією харчової поведінки • Лікарям доцільно розглянути ймовірність наявності інших станів, які здатні підвищити ризик розвитку ЕоЕ, зокрема численні atopічні захворювання та сімейний анамнез • Ми рекомендуємо проводити ендоскопію до призначення лікування (наприклад без дієтичних обмежень та призначення ІПП) у разі підозри на ЕоЕ з метою максимального підвищення діагностичної чутливості • Лікарям доцільно мати можливість отримання інформації про інші гістологічні ознаки ЕоЕ на додаток до кількості еозинофілів

Таблиця 10. Положення настанови ACG (2025) з лікування пацієнтів з ЕоЕ [5]

Рекомендації з лікування
1. Ми рекомендуємо ІПП для лікування хворих на ЕоЕ (<i>низька, умовна</i>)
2. Ми рекомендуємо використовувати пероральні стероїди для лікування пацієнтів з ЕоЕ (<i>помірна, сильна</i>)
3. Ми рекомендуємо використовувати флутиказону пропіонат або будесонід у пацієнтів з ЕоЕ, які раніше отримували місцеві стероїди (<i>низька, умовна</i>)
4. Ми пропонуємо емпіричну елімінаційну дієту як спосіб лікування хворих на ЕоЕ (<i>низька, умовна</i>)
5. Ми не пропонуємо доступні на сьогодні алергологічні тести для призначення дієти з виключенням харчових продуктів для лікування пацієнтів з ЕоЕ (<i>дуже низька, умовна</i>)

Рекомендації з лікування
6. Ми пропонуємо дупілумаб для лікування ЕоЕ в осіб віком від 12 років, які не відповідають на терапію ІПП (<i>помірна, умовна</i>)
7. Ми пропонуємо дупілумаб для лікування пацієнтів дитячого віку (1–11 років) з ЕоЕ, які не відповідають на терапію ІПП (<i>низька, умовна</i>)
8. Ми не можемо надати рекомендацію за або проти цендакімабу, бенраліумабу, лірентелімабу, меполіумабу або ресліумабу у лікуванні хворих на ЕоЕ
9. Ми не рекомендуємо використовувати омаліумаб для лікування пацієнтів з ЕоЕ (<i>низька, умовна</i>)
10. Ми не рекомендуємо використовувати кромолін та монтелукаст для лікування осіб з ЕоЕ (<i>дуже низька, умовна</i>)
11. Ми пропонуємо використовувати ендоскопічну дилатацію як доповнення до медикаментозної терапії з метою лікування стриктур стравоходу, що спричиняють дисфагію у пацієнтів з ЕоЕ (<i>низька, умовна</i>)
12. Ми пропонуємо продовжувати ефективну дієтичну або фармакологічну терапію при ЕоЕ з метою запобігання рецидивам захворювання, прогресуванню ознак гістологічного запалення та ендоскопічних змін

Ключові положення з лікування
<ul style="list-style-type: none"> • Ми рекомендуємо використовувати високі дози ІПП для лікування пацієнтів з ЕоЕ • Ми радимо лікарям консультувати хворих щодо обґрунтування застосування ІПП при ЕоЕ • Ми вважаємо, що індукція пероральними місцевими стероїдами з будесонідом та флутиказоном зменшує симптоматику, поліпшує гістологічну картину та знижує ендоскопічну активність захворювання у підлітків та дорослих з ЕоЕ • Ми рекомендуємо застосовувати місцеві стероїди після вживання їжі або перед сном, при цьому нічого не їсти і не пити протягом 30–60 хвилин, щоб сприяти максимальній затримці ліків у стравоході • Медичні працівники можуть розглянути можливість розпочати елімінаційну дієту з менш обмежувальної емпіричної елімінації як ініціальну дієтотерапію вибору • Ми радимо лікарям співпрацювати з дієтологом / нутриціологом, які спостерігають за пацієнтами, що отримують елімінаційну дієту • Не слід ізолювати використовувати симптоми захворювання для визначення харчових тригерів • Ми радимо лікарям використовувати дупілумаб як ступінчасту терапію у пацієнтів, які важко піддаються лікуванню; лікарям слід розглянути можливість його застосування у хворих на ЕоЕ та численними atopічними станами, які також відповідають вимогам щодо призначення дупілумабу • Ми радимо ендоскопістам мати високий рівень настороженості щодо наявності стриктур та звуження стравоходу при ЕоЕ, особливо у пацієнтів з дисфагією або виключенням деяких продуктів / модифікацією харчової поведінки • Ми рекомендуємо підхід «починати обережно та рухатися повільно» при дилатації стравоходу • Ми рекомендуємо комбінувати дилатацію стравоходу з протизапальним лікуванням

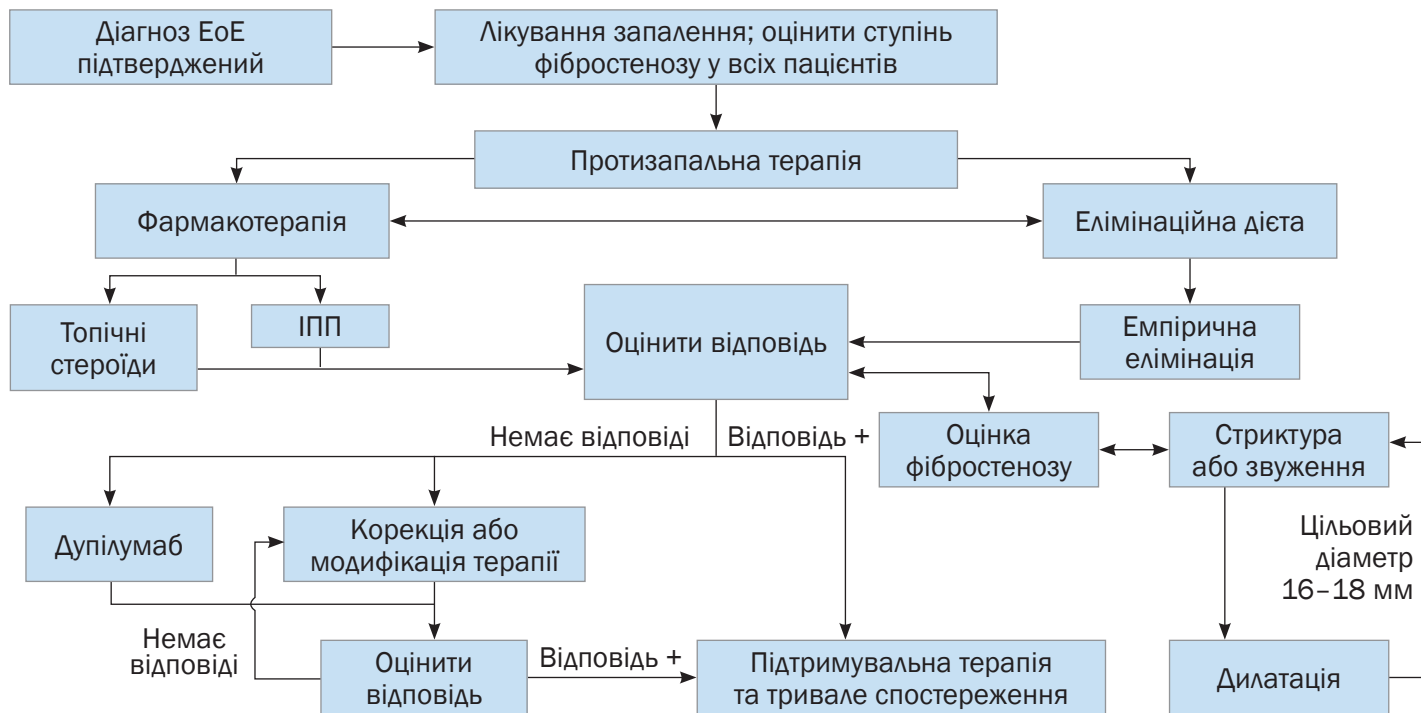


Рис. 3. Алгоритм лікування хворих на ЕоЕ згідно з рекомендаціями ACG (2025) [5]

Під елімінаційною дієтою експерти UEG розуміють виключення з раціону шести таких продуктів: білок коров'ячого молока, пшениця, яйця, соя, ананас / горіхи, риба та морепродукти [8].

Зазвичай застосовуються стероїдні протиастматичні препарати у мультидозових інгаляторах або небулайзерах, як-от будесонід або флутиказон, які не інгалюються, а проковтуються. Ці лікарські засоби добре переносяться хворими, найчастіше сприяють зменшенню вираженості симптомів та езофагальної еозинофілії. На сьогодні проведено 9 рандомізованих клінічних досліджень ефективності топічних стероїдів у хворих на ЕоЕ, зокрема флутиказону порівняно з плацебо, флутиказону проти преднізолону, флутиказону порівняно з езомепразолом, будесоніду проти плацебо та ін. Якщо застосування місцевих стероїдів після завершення початкового етапу лікування припиняється, то у більшості пацієнтів спостерігається рецидив симптомів. Це характерно для всіх видів терапії, оскільки ЕоЕ – хронічне захворювання, і після проведення лікування симптоматика разом з гістологічним погіршенням найчастіше рецидує. Тому хворим на ЕоЕ показано проведення тривалої підтримувальної терапії.

Представники ACG (2025) пропонують наступний алгоритм дій при веденні хворих на ЕоЕ (рис. 3).

Після встановлення діагнозу ЕоЕ всім пацієнтам слід призначати засоби для зниження інтенсивності запального процесу та одночасно оцінити наявність і ступінь вираженості фіб्रोстенозу, необхідність проведення дилатації стравоходу.

Профілактика і прогноз

На жаль, точних даних про ефективність первинної і вторинної профілактики поки немає, адже історія наших знань про ЕоЕ налічує не більше ніж 40 років. За цей час запальний процес за участю еозинофілів не поширювався за межі стравоходу (у шлунок

або дванадцятипалу кишку), не було випадків розвитку гіпереозинофільного синдрому, злоякісних пухлин або передракових змін слизової оболонки стравоходу, ЕоЕ не впливав на нутритивний статус пацієнта [3, 4, 6–8].

МАЕ

МАЕ – це стан, який виникає внаслідок появи у кровотоку активних у ферментному відношенні макромолекулярних комплексів, що включають амілазу; ці комплекси погано фільтруються нирками (внаслідок свого великого розміру) та затримуються в кровотоку.

Класифікація МАЕ

Виділяють три форми (ступені) МАЕ [2]:

- тип 1 – характеризується стійкою гіперамілаземією, зниженням рівня амілази в сечі та відносно високою концентрацією макроамілазного комплексу (комплексу амілази з білком) у сироватці крові;
- тип 2 – характеризується гіперамілаземією, але концентрація амілази в сечі може бути знижена незначно, а співвідношення макроамілази (МА) та звичайної амілази в сироватці крові є значно меншим, ніж при гіперамілаземії 1-го типу;
- тип 3 – характеризується нормальною активністю амілази в сироватці, нормальними показниками амілази в сечі, а також зазвичай низьким співвідношенням МА та звичайної амілази в сироватці крові.

МА є великими молекулами, молекулярна маса яких варіює в межах від 150 000 до 2 000 000 (у нормі молекулярна маса амілази людини становить 50 000–55 000) [2]. Молекула МА теоретично може бути: полімером нормальної амілази, аномальною амілазою, комплексом нормальної сироваткової амілази з білком або комплексом нормальної сироваткової амілази з небілковою речовиною, наприклад з вуглеводами.

Таблиця 11. Причини підвищення активності амілази залежно від вираженості гіперамілаземії

Незначне підвищення (перевищення верхньої межі норми ≤ 3 рази)	Помірне підвищення (перевищення верхньої межі норми у 3–5 разів)	Значне підвищення (перевищення верхньої межі норми ≥ 5 разів)
<ul style="list-style-type: none"> • Ураження слинних залоз; • хронічна ниркова недостатність; • МАЕ; • введення морфіну (спазм сфінктера Одді); • травми верхнього відділу черевної порожнини 	<ul style="list-style-type: none"> • Проривна дуоденальна виразка; • непрохідність кишечника; • інші стани «гострого живота»; • гостра ниркова недостатність з олігурією; • діабетичний кетоацидоз 	<ul style="list-style-type: none"> • Гострий панкреатит

Макроамілазні комплекси можуть формуватися за наявності в крові аномальних білків, що з'єднуються з амілазою, наприклад, при мієломній хворобі. Якщо в нормі амілаза крові представлена двома варіантами ізоамілази (панкреатичної — Р-тип, слинної — S-тип), то до складу МА входить переважно S-ізоамілаза. При патології підшлункової залози в крові підвищується переважно активність амілази Р-типу, а при патології слинних залоз — S-типу.

Епідеміологія

У МАЕ немає географічних і расових переваг. Її дещо частіше виявляють у чоловіків (60,0%), ніж у жінок (40,0%) [2]. Цікаво, що МАЕ найчастіше виникає після 50 років; нині немає підтверджень її спадкового характеру.

Причини та клінічні прояви

Основні причини підвищення активності амілази в крові наведено залежно від вираженості гіперамілаземії в табл. 11.

Особливості клінічної картини аналізували тільки у хворих з 1- та 2-м типами МАЕ, тому що у них підвищена активність амілази в крові; пацієнти з МАЕ 3-го типу випадають з поля зору лікарів через відсутність гіперамілаземії, і їх виявляють лише при цілеспрямованих дослідженнях. МАЕ не супроводжується специфічним симптомокомплексом. Хоча біль у животі дуже характерний для хворих з МАЕ 1- та 2-го типів, чіткого причинно-наслідкового зв'язку між ними не встановлено. Біль у животі, як правило, є лише приводом для поглибленого обстеження хворого, що іноді призводить до виявлення МАЕ. Головний клінічний інтерес до цієї патології за наявного в нас рівня знань про неї полягає в необхідності навчитися відрізняти її від інших станів, що супроводжуються гіперамілаземією та потребують спеціального лікування.

Слід наголосити на тому, що виявлення МАЕ не виключає панкреатит або інші причини гіперамілаземії. Можливою є ситуація, коли у пацієнта з МАЕ розвинувся алкогольний або інший банальний панкреатит. Тоді співіснування МАЕ та патології підшлункової залози є можливим, звичайно, за відповідної клініки, наприклад панкреатиту. У літературі описано випадки поєднання МАЕ та панкреатиту. Якщо ж є тільки гіперамілазна МАЕ без клінічних проявів панкреатиту, слід задовольнитися діагнозом «макроамілаземія». Гострі стани, які самі собою викликають гіперамілаземію, іноді розвиваються у хворих, у яких МАЕ навіть не підозрювали. У міру зменшення вираженості симптомів гострого

захворювання активність амілази в сироватці крові знижується, але не зникає зовсім. Оскільки можуть бути інші пояснення стійкої гіперамілаземії після перенесеного панкреатиту (наприклад формування псевдокісти), ігнорування можливості МАЕ може призвести до проведення численних непотрібних та неінформативних досліджень, включно з діагностичною лапаротомією. Біль у животі, на який так часто скаржаться хворі на МАЕ 1- та 2-го типів, у деяких випадках можна пояснити супутніми захворюваннями, зокрема хронічним панкреатитом. Однак найчастіше причина такого болю залишається незрозумілою. Домінує думка, відповідно до якої частота виявлення болю при МАЕ пояснюється лише більш частим обстеженням пацієнтів з болем. Тим не менш зберігається можливість того, що МА або процес, що призводить до її формування, можуть якимось чином викликати біль у животі. На додаток можна сказати, що цікаве і багато в чому загадкове явище МАЕ слід, ймовірно, сприймати як біохімічну аномалію, яку необхідно клінічно відрізняти від інших причин гіперамілаземії [2]. Принаймні зараз її можна розглядати як «біохімічну аберацію», яку часто випадково виявляють при обстеженні хворого.

Діагностика

МАЕ слід підозрювати в тих випадках, коли активність амілази в крові стійко підвищена без будь-яких явних причин, а активність амілази в сечі є зниженою без порушення функції нирок [2]. Однак ці симптоми не є специфічними для МАЕ. Їх можна виявити при гіперамілаземії S-типу — стані, за якого МА в крові не виявляють, а гіперамілаземія викликана головним чином збільшенням умісту в крові ізоамілази S-типу [2]. Крім того, МАЕ може супроводжуватися й нормальною активністю амілази в сечі (МАЕ 2-го типу), і навіть нормальними показниками амілази і в крові, і в сечі (МАЕ 3-го типу). Тому для впевненого діагностування МАЕ необхідним є чітке підтвердження наявності молекули МА в крові.

Розроблено кілька методів виявлення МА в крові. Усі вони засновані на тій чи іншій відмінності молекули МА від молекул звичайної амілази. Деякі з цих методів є прямими, оскільки за їх допомогою встановлюють наявність у крові амілазного комплексу, що має набагато більш високу молекулярну масу, ніж молекула нормальної амілази, на основі поділу сироватки білків за молекулярною масою. Інші методи є непрямими, тому що вони підтверджують наявність МА в крові не шляхом виявлення самого амілазного комплексу, а засновані на визначенні якої-небудь

з його властивостей. Прямі тести мають більше діагностичне значення і тягнуть за собою менше технічних і діагностичних помилок. Для діагностики МАЕ використовують колонкову, прискорену рідинну, тонкошарову хроматографію, ультрацентрифугування, електрофорез, ізоелектричне фокусування, осадження поліетиленгліколем, оцінку теплової чутливості амілази, імунологічні методи (реакція з моноклональними антитілами; використання антисироватки до імуноглобулінів — компонентів макроамілазного комплексу). З наведених методів найбільш простими та швидкими є електрофорез та тест з поліетиленгліколем. Крім того, простим та доступним методом діагностики МАЕ є визначення співвідношення кліренсів амілази та креатиніну (кліренс амілази / кліренс креатиніну). Нездатність макроамілазного комплексу проходити через гломерулярний фільтр проявляється різким зниженням співвідношення кліренсів [2]. При гіперамілаземії та нормальній функції нирок співвідношення кліренс амілази / кліренс креатиніну <1% робить діагноз МАЕ досить імовірним. Але навіть за такого низького співвідношення кліренсів краще провести пряме дослідження (наприклад хроматографію), оскільки зниження співвідношення кліренсів є можливим і при гіперамілаземії S-типу [2].

У нормі амілазо-креатиніновий кліренс становить 1–2,5% (за нашими даними). Деякі автори вказують вищу межу норми — 4%. При захворюваннях підшлункової залози (зокрема, при панкреатитах) співвідношення кліренсів підвищується, причому збільшення його є можливим навіть за відсутності гіперамілаземії та утримується довше за неї. Така різноспрямована зміна співвідношення кліренсів при МАЕ (зниження) та панкреатитах (підвищення), простота, доступність та низька вартість дослідження дозволяють рекомендувати його і для діагностики МАЕ, і для її диференціальної діагностики.

Лікування

Оскільки МАЕ не має клінічних проявів, то вона, мабуть, не потребує спеціального лікування. Терапія має бути спрямована на захворювання, яке, можливо, спровокувало розвиток МАЕ.

Зараз немає способів ефективного розділення *in vivo* макроамілазного комплексу. Якщо навіть у перспективі це стане можливим, то незрозуміло, що це дасть з клінічної точки зору. Адже не доведено, що розділення макроамілазного комплексу позбавляє болю в черевній порожнині. Серйозною проблемою є біль у животі, що часто повторюється, неясного походження, на який часто скаржаться пацієнти з МАЕ. На жаль, зараз їм не може бути запропоновано нічого більшого, крім симптоматичної терапії.

Прогноз

Цілком очевидно, що МАЕ може бути тимчасовою і скороминущою. Про що свідчить зникнення МАЕ? На це важливе з клінічної точки зору запитання поки що відповісти не можна через брак інформації. У пацієнтів з МАЕ 3-го типу доведено часовий зв'язок між зникненням з крові МА та одужанням від захворювання, яке, можливо, спровокувало МАЕ [2]. Аналогічний зв'язок відзначено у деяких хворих з МАЕ

1- та 2-го типів, зокрема, у пацієнтів із синдромом мальабсорбції при целіакії після призначення аглютенної дієти. А що ж відбувається при персистуючій МАЕ? Дані про ці випадки є надто обмеженими та суперечливими, що не дозволяє дати аргументовану відповідь. У переважної частини цих пацієнтів упродовж багатьох років немає жодних клінічних проявів, але в деяких виникають епізоди болю в черевній порожнині без будь-якої органічної причини. І хоча далеко не все ясно у патогенезі, діагностиці, лікуванні та прогнозі цього стану, є підстави вважати перебіг МАЕ відносно сприятливим.

Остаточний діагноз і тактика ведення пацієнта

Особливості анамнезу життя (харчова алергія, atopічний риніт), клінічної картини (характерний дисфагічний синдром, періодична поява болю в животі неясної локалізації), результати лабораторного (еозинофілія, високий рівень загального IgE, позитивні результати алергологічного обстеження, зниження рівня ліпази в крові) та інструментального досліджень (специфічні дані ендосонографії — відсутність патології підшлункової залози, відсутність ознак патології слинних залоз, дані патоморфологічного дослідження біоптатів стравоходу за відсутності патологічних змін в інших внутрішніх органах за даними комп'ютерної томографії, ультразвукового дослідження слинних та щитоподібної залоз), проведена диференціальна діагностика підтвердили правоту початково зробленого нами припущення. І це дозволило нам сформулювати заключний клінічний діагноз.

Остаточний діагноз. Еозинофільний езофагіт. Макроамілаземія 2-го типу.

Пацієнту рекомендована елімінаційна дієта з виключенням продуктів, що викликають харчову алергію, призначено Контролок по 20 мг 2 рази на добу. Через 20 днів, продовжуючи приймати призначену терапію, хворий почував себе абсолютно здоровим та вів активне соціальне життя. Спостереження за пацієнтом продовжується. У динаміці контролюються показники амілази та ліпази в крові, проводиться сонографія підшлункової залози та ендоскопічне дослідження з біопсією слизової оболонки стравоходу. Протягом багатьох років (до тепер — 2025 р.) пацієнт скарг не має.

Наприкінці наводимо основні дані щодо ЕоЕ та МАЕ, які представлені в цій статті (табл. 12).

Таблиця 12. Ключові положення

ЕоЕ — це хронічне імуно- / антиген-опосередковане захворювання стравоходу, що клінічно характеризується симптомами дисфункції стравоходу, а гістологічно — вираженим еозинофільним запаленням
Єдиним вірогідним методом діагностики ЕоЕ на сьогодні є ендоскопія з біопсією
Мінімальний пороговий критерій для встановлення діагнозу ЕоЕ становить 15 еозинофілів у полі зору під великим збільшенням (стандартний розмір ≈0,3 мм ²) у слизовій оболонці стравоходу

У разі підозри на ЕоЕ має проводитися оцінка алергологічного статусу
Терапія першої лінії ЕоЕ включає елімінаційну дієту, прийом ІПП, протизапальне лікування топічними кортикостероїдами
ЕоЕ має відносно сприятливий перебіг (за умови своєчасної діагностики та лікування), оскільки ця патологія не є передраковим станом

МАЕ слід підозрювати за підвищення активності амілази в крові, але нормальних показників амілази в сечі та за відсутності ознак патології підшлункової та слинних залоз
Простим та доступним методом діагностики МАЕ є визначення співвідношення кліренсів амілази та креатиніну
МАЕ не підлягає лікуванню, а лише спостереженню за пацієнтами. За необхідності проводиться терапія з приводу захворювання, яке, можливо, викликало формування МАЕ

Список літератури

1. Абдуганиева Д. И., Одинцова А. Х., Черемина Н. А. Всегда ли гиперamilаземия связана с хроническим панкреатитом? Актуальные проблемы медицины. 2011; 7: 157–159.
2. Губергриц Н. Б., Лукашевич Г. М., Загоренко Ю. А. Макроамилаземия — безобидное заблуждение или опасное незнание? Сучасна гастроентерологія. 2006; 6(32): 93–99.
3. Ивашкин В. Т., Баранская Е. К., Трухманов А. С., Кайбышева В. О. Эозинофильный эзофагит. Учебное пособие для врачей. Москва. 2013:78.
4. Collins M. H., Capocelli K., Yang G.-Y. Eosinophilic Gastrointestinal Disorders Pathology. Front. Med. 2018; 4: 261. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00261>
5. Dellon E. S., Muir A. B., Katzka D. A. et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis. Am J Gastroenterol. 2025; 120(1): 31–59. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000003194>.
6. Diny N. L., Rose N. R., Ciháková D. Eosinophils in Auto-immune Diseases. Front Immunol. 2017; 8: 484. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00484>.
7. Durrani S., Rothenberg M. Recent advances in eosinophilic esophagitis [version 1; referees: 3 approved]. F1000Research 2017; 6(F1000 Faculty Rev): 1775. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11798.1>.
8. Lucendo A., Molina-Infante J., Arias A. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J. 2017; 5(3): 335–358. <https://doi.org/10.1177/2050640616689525>.
9. Ronkainen J., Talley N. J., Aro P. et al. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population-based Kalixanda study. Gut. 2007; 56(5): 615–620.
10. Schooepfer A. M., Safroneeva E., Bussmann C. et al. Delay in Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis Increases Risk for Stricture Formation in a Time-Dependent Manner. Gastroenterology. 2013; 145: 1230–1236.

УДК 616.329-002:616-003.8211-071

doi: 10.33149/vkr.2025.03.08

UA Новий час — нові захворювання (клінічне спостереження еозинофільного езофагіту в поєднанні з макроамілаземією)

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляєва^{1,2}, Т. Л. Можина³

¹Багатопрфільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

²Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв, Україна

³Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна

Ключові слова: еозинофільний езофагіт, дисфагія, «вклинення» їжі, макроамілаземія, диференційна діагностика, топічні кортикостероїди, інгібітори протонної помпи, елімінаційна дієта.

Еозинофільний езофагіт (ЕоЕ) є одним з найпоширеніших захворювань стравоходу, провідною причиною дисфагії та «вклинення» харчової грудки у дітей та дорослих. ЕоЕ — це хронічна імунно- / антиген-опосередкована хвороба стравоходу, що клінічно характеризується симптомами дисфункції стравоходу, а гістологічно — вираженим еозинофільним запаленням. Єдиним вірогідним методом діагностики ЕоЕ на сьогодні є ендоскопія з біопсією. Мінімальний пороговий критерій для встановлення діагнозу ЕоЕ становить

15 еозинофілів у полі зору при великому збільшенні (стандартний розмір $\approx 0,3 \text{ мм}^2$) у слизовій оболонці стравоходу. У разі підозри на ЕоЕ має проводитися оцінка алергологічного статусу.

Терапія першої лінії при ЕоЕ включає елімінаційну дієту, прийом інгібіторів протонної помпи та лікування топічними кортикостероїдами.

ЕоЕ має відносно сприятливий перебіг (за умови своєчасної діагностики та лікування), оскільки ця патологія не є передраковим станом.

Макроамілаземію слід підозрювати у разі підвищення активності амілази в крові, але нормальних показників амілази в сечі та за відсутності ознак патології підшлункової та слинних залоз. Простим і доступним методом діагностики цієї хвороби є визначення співвідношення кліренсів амілази та креатиніну

Макроамілаземія не підлягає лікуванню, потрібне лише спостереженню за пацієнтами. За необхідності проводиться терапія з приводу захворювання, яке, можливо, викликало формування макроамілаземії.

У статті представлено клінічне спостереження хворого з ЕоЕ та макроамілаземією. Викладено рекомендації Американської колегії гастроентерологів (American College of Gastroenterology — ACG), які засновані на даних доказової медицини щодо діагностики, способів лікування ЕоЕ, а також спостереження за пацієнтами із цією патологією. У публікації також наведено дефініцію, розглянуто форми макроамілаземії, її клінічну значущість та прогноз.

EN **New times – new diseases
(clinical case of eosinophilic
esophagitis combined
with macroamilasemia)**

N. B. Gubergrits¹, N. V. Bieliaieva^{1,2}, T. L. Mozhyna³

¹Into Sana Multidisciplinary Clinic, Odesa, Ukraine

²Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine

³Dr. Krakhmalova Healthy Heart Centre, Kharkiv, Ukraine

Key words: eosinophilic esophagitis, dysphagia, food impaction, macroamilasemia, differential diagnostics, topical steroids, proton pump inhibitors, elimination diet.

Eosinophilic esophagitis (EoE) is one of the most prevalent esophageal diseases and the leading cause of dysphagia and food impaction in children and young adults.

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic immune/antigen-mediated disease of the esophagus, clinically characterised by symptoms of esophageal dysfunction and histologically by severe eosinophilic inflammation. Currently, the only reliable method for diagnosing EoE is endoscopy with biopsy. The minimum threshold criterion

for the diagnosis of EoE is 15 eosinophils in the field of view at high magnification (standard size $\approx 0.3 \text{ mm}^2$) in the esophageal mucosa. If EoE is suspected, the allergic status should be assessed.

First-line therapy for EoE includes an elimination diet, proton pump inhibitors, and topical corticosteroids. EoE has a relatively favourable course (provided timely diagnosis and treatment), as this pathology is not a pre-cancerous condition.

Macroamilasemia should be suspected when blood amylase activity is elevated but urine amylase levels are normal and there are no signs of pancreatic or salivary gland pathology. A simple and affordable method of diagnosing macroamilasemia is determining the ratio of amylase and creatinine clearances.

Macroamilasemia cannot be treated, but only monitored. If necessary, the disease that may have caused the formation of macroamilasemia is treated.

A clinical case of a patient with EoE and macroamilasemia is presented. The ACG's evidence-based recommendations for EoE diagnosis, treatment modalities, and patients' follow up are shown in the article. The article represents definition and forms of macroamilasemia, clinical significance and prognosis.

Щодо перенесення (трансференції) больових відчуттів у черевній порожнині

В. П. Образцов

Статтю вперше опубліковано в 1915 р. Образцов В. П. *Щодо фізичного дослідження шлунково-кишкового каналу та серця.* 4-те вид., без змін. Київ: Видання Видавничої комісії студ. мед. і медич., 1915: 85–98.

Пропонуємо до уваги наших читачів статтю-роздум легенди світової медичної науки й основоположника сучасної внутрішньої медицини професора Василя Парменовича Образцова, який упродовж багатьох років жив у Києві та з 1891 р. читав блискучі лекції на медичному факультеті Київського університету ім. Св. Володимира, займаючи посаду приват-доцента. Уже через 2 роки він очолив кафедру приватної патології та терапії, а з 1904 р. — кафедру факультетської терапії. Засновник Київського товариства лікарів багато та плідно працював у Київському військовому госпіталі та Центральній міській клінічній лікарні. У цій статті, вперше опублікованій у 1915 р., неперевершений діагност і хірург не тільки описує використання методичної пальпації органів черевної порожнини, але й розмірковує про рефлекторні дуги, особливості роботи вісцеральної нервової системи та функціонування широко відомої на сьогодні осі «кишківник — головний мозок». Публікація також є цікавою використанням основ статистичного аналізу в роботі практичного лікаря.

Біль як результат впливу різного роду подразників на чутливі нерви та їх закінчення відчувається людиною або у місці самого подразнення — місцевий біль, або — у разі сильного подразнення — поширюється на сусідні нерви і сплетіння та відчувається в ділянці їх розгалуження — іррадіація болю, або ж він може бути перенесений у ділянки інших нервів, інших сплетінь, інших органів. В останньому випадку передбачається, що болісні відчуття, які дійшли з периферії до центральних нервових апаратів, відображаються, рефлектують у ділянці поширення інших нервів — рефлекторний біль. Ділянка цього останнього болю є дуже великою, і локалізація його є надзвичайно різноманітною й іноді дуже примхливою. У фізіології вчення про рефлекси розроблено досконало переважно у сенсі рефлекторних рухів, що йдуть за чутливими подразненнями. Але щодо рефлекторних больових явищ даних у фізіології не особливо багато, і ці дані становлять надбаня клініки, оскільки такі явища спостерігаються у людей, і, можливо, не у всіх людей, а головним чином у таких, у яких нервова система видається менш, ніж зазвичай, стійкою в силу чи то тривалості

соматичних або психічних страждань, чи то наявності строго визначених і ясно виражених загальних неврозів, як-от неврастенія, істерія тощо.

Питання про такі, що видаються примхливими, локалізації болю при різних стражданнях внутрішніх, вісцеральних органів, до яких належать, крім грудної і власне черевної порожнини, і органи малого таза, а також придаткові органи черевної порожнини, як-от статеві залози, сім'яні канатики тощо, звичайно, не є новим. Клінічних спостережень у цьому напрямку багато. Особливо з цього питання, як і взагалі з питання про відображені явища у сфері не тільки чутливій, а й у сферах руховій, секреторній, вазомоторній, трофічній, кровотворній тощо, багато говорив і написав покійний Сергій Петрович Боткін. Не можу також не згадати про покійного нашого київського терапевта, професора Є. І. Афанасьєва, який визнавав високе значення відображених явищ.

Якщо ж я, однак, наважуюся знову порушити це питання, то тільки тому, що воно має видатний практичний інтерес і для терапевта, і для хірурга, і для гінеколога, і для невропатолога, і, крім того, ще тому, що в розробці його останнім часом клініцисти пішли дещо новим шляхом, ніж йшли досі, стали користуватися методами, які раніше при вирішенні цього питання не застосовувалися.

Першим поштовхом до дослідження цікавих для нас тепер явищ послужив мені випадок, що спостерігався мною 10 років тому. Восени 1889 р. я опікувався хворою, 42-річною жінкою, яка, за її словами, влітку того ж року перенесла у себе в селі напад жовчних кольок. Ці кольки спостерігалися в неї впродовж останніх 2–3 років кілька разів. Я призначив їй лікування в Карлсбаді¹ для запобігання повторенням цих кольок, але тижнів через три від початку терапії в Карлсбаді я був до неї спішно запрошений, оскільки знову з'явився напад жовчних кольок. Хвора сильно страждала від болю, що локалізувався в надчеревній ділянці і супроводжувався блюванням за дещо підвищеної температури тіла. На мій подив, печінка, що видавалася на 2 пальці з-під краю

¹Карлсбад — більш рання назва м. Карлові Вари, Чеська Республіка.

реберної дуги по правій сосковій лінії і промацувалася цілком чітко, під час пальпації особливої болісності не показувала. Збільшення печінки також не можна було довести, оскільки хвора, крім цього, страждала на хронічний бронхіт, емфізему і мала мляві черевні стінки, а отже, край печінки, що промацувався, потрібно було віднести на рахунок її опущення, а не на рахунок гострого її набухання під час нападу жовчних кольок. Я став потім систематично досліджувати черевну порожнину і під час пальпації в ділянці правої здухвинної западини намацав перитифлітичний інфільтрат, при натисканні на який виникав жорстокий біль, але не в ньому, не в цьому інфільтраті, і не в правій здухвинній ділянці, а тільки у підложечній, викликаючи ті самі «жовчні» кольки, на які скаржилася хвора. Наступного дня температура тіла ще підвищилася, у правій здухвинній ділянці виросла пухлина завбільшки з куряче яйце, і потім хвора показала формений апендицит, який ще двічі рецидивував. При подальшому перебігу сама пухлина під час пальпації демонструвала деяку чутливість, але все ж таки і самостійний біль, і такий, що викликається пальпацією пухлини, локалізувався переважно під ложечкою.

Інший подібний випадок я спостерігав у 1894 р. 17-річна гімназистка, дуже анемічна, отримала раптово також сильний біль під ложечкою з повторним блюванням, але з нормальною температурою тіла. У всьому животі я нічого не знайшов, що могло б мені пояснити цей біль, і я назвав хворобу тяжкою гастралгією на істеричному ґрунті. Але наступного ж дня підвищилася температура тіла, і я зміг знайти місце в правій здухвинній западині, натискання на яке викликало той самий жорстокий гастралгічний біль, який я вважав самостійним. Незабаром розвинувся тяжкий апендицит перисигмоїдичної форми, який протримав хвору близько 4 місяців у ліжку.

Але ще більш разючий приклад цього болю я спостерігав у 1898 р. Хвора, 18-річна дівчина, прийшла до мене на прийом 9 вересня з наступними явищами. Хворіє 2 роки з нападами болю під ложечкою, що супроводжуються блюванням і повторюються кожні 4–6 тижнів. Останній напад — 5 днів тому з підвищенням температури тіла до 38 °С. Чи траплялися раніше підвищення температури — не знає, оскільки раніше температуру тіла не вимірювала, але пам'ятає, що трохи знобило. Апетит поза нападами задовільний, кашлю немає, серцебиття буває; нудота та блювання під час нападів; жовтяниці не було. Випорожнення — завжди жорстокі запори; сечовипускання без відхилень. Регули неправильні, з болем у попереку, мізерні. Об'єктивне дослідження: статура добра, досить вгодована, серце і легені без відхилень, але пульс — 144. Права реберна дуга тимпанічна на 1 см. Тонкі кишки тимпанічні. Шлунок біля пупка, сигмоподібна кишка з вказівний палець, клубова кишка зі злегка потовщеними стінками, сліпа кишка також із потовщеними стінками, нерухома, промацується досить чітко, нечутлива. Донизу від сліпої кишки і назовні від клубової промацується мотузок завтовшки з великий палець, нерухомий. Пальпаторний тиск на цей мотузок викликає різкий

біль лише під ложечкою та слабкий у правій нозі. На місці нього біль не відчувається. Біль цей такого ж характеру, як і самостійний біль під час нападів жовчних кольок, як було названо хворобу раніше. Наприкінці листопада 1898 р. було проведено хворій у тутешній хірургічній клініці операцію апендициту професором Л. О. Малиновським, і з того часу ніяких нападів у пацієнтки немає.

Мені здається, що ці три випадки певною мірою підходять під ту форму апендициту, яку описав навесні цього 1899 р. Евальд на підставі 5 випадків, що спостерігалися ним, і названу ним прихованим апендицитом. Прихованим — тому що хвороба маскується симптомами, властивими будь-якому іншому захворюванню, а не апендициту; у наших же випадках, особливо в першому і третьому, апендицит довго маскувався надзвичайно великим суб'єктивним симптомом, а саме локалізацією болю не в місці захворювання, а в іншому, зокрема в надчеревній ділянці, де він міг бути прийнятий швидше за все за печінкову кольку.

Явище це — перенесення болю з одного місця на інше в черевній порожнині при місцевих перитонітичних запаленнях — не є рідкісним. Так, Нотнагель вказує, що біль при апендициті нерідко на початку хвороби локалізується в лівій половині живота чи епігастрії; при цьому посиляється ще на інших авторів, які підкреслюють найчастіше на початку апендициту локалізацію самостійного болю в згадуваних ділянках. Той же Нотнагель про початкові суб'єктивні симптоми раку товстих кишок пише, що кілька разів він спостерігав, як хворі на початку страждання часом переносять обмежений біль в інші місця і відчувають його не там, де потім розвивається пухлина, наприклад, при раку сліпої кишки в ділянці сигмоподібної, і навпаки.

Уже з цих послань видно, що перенесення болювих відчуттів у черевній порожнині спостерігається нерідко, причому це перенесення помічається або самостійно, або при натисканні на який-небудь запалений фокус, новоутворення тощо. Але, крім передавання болю за наявності названих джерел цього болю в черевній порожнині, нерідко помічається *передавання також болювих відчуттів в інші ділянки з місць, де наявність будь-яких патологічних змін довести важко*. Так, ще з початку 1890-х років я став помічати у деяких хворих появу болю де-небудь у лівому підребер'ї, у лівій здухвинній западині, біля пупка, в епігастрії тощо при пальпації правої здухвинної ділянки, а саме її задньої стінки, причому в самій западині не можна було знайти абсолютно ніяких патологічних явищ.

У 1896, 1897 і частково 1898 р. у своїх хворих я став відзначати цю віддачу або прямо перенесення болю в іншу ділянку, і тут хочу навести короткі нотатки про цих хворих.

1. Ш., жінка, 28 років. Шматками слиз при випорожненнях; біль у лівому підребер'ї. Статура та харчування задовільні. Права нирка опущена. Сліпа кишка завтовшки 3 см, стінки не змінені, поперечна ободова кишка на 4 см нижче від пупка, шлунок на 3 см нижче від пупка, мала кривизна шлунка на 6 см

вище від пупка. Одні пологи. Органи малого таза без змін (професор Рейн). Колінний рефлекс підвищений. При натисканні на злегка потовщену сигмоподібну кишку біль відчувається під ложечкою та в ділянці серця.

2. Б., жінка, 45 років. Запори, тиск під ложечкою з болем, часто блювання, якщо не приймає проносних. Двоє пологів; на маткові хвороби не страждала. Середнє харчування; права реберна дуга тимпанічна на 2 пальці (по сосковій лінії). При натисканні в правій здухвинній ділянці біль відчувається то ліворуч від пупка, то трохи далі.

3. Б. К., жінка, 20 років. Запори; іноді головний біль. Одна дитина. Лікувалася від маткових хвороб. Харчування нижче від середнього. Нижня межа шлунок на пупку. При натисканні на скорочену сигмоподібну кишку — біль у надчеревній ділянці, там же біль відчувається при натисканні в правій здухвинній ділянці нижче від сліпої кишки. При натисканні на хребет ніякого болю. При подальшому натисканні на сигмоподібну кишку біль під ложечкою не відзначається, але, як і раніше, відзначається при натисканні нижче від сліпої кишки.

4. Д., жінка, 30 років. Запори, проноси, страшні сні. Страждає яєчниками, ставить мушки на їх ділянку, незаміжня, є білі. Чотири роки тому — плеврит. Харчування середнє. Шлунок на пупку, сліпа кишка з дещо потовщеними стінками. При натисканні на задню стінку правої здухвинної ділянки, нижче від сліпої кишки — біль, що розходить у напрямку до пупка і в поперек.

5. Р. Г., жінка, 52 роки. Серцебиття, запори, тисне під ложечкою, відрижки, печії. Ще менструє. Печінка мала, чутлива, сліпа кишка у 2 пальці. Напухання правого яєчника (професор Рейн). Колінний феномен різко підвищений. При натисканні на здухвинну кишку біль у надчеревній ділянці.

6. Ю., жінка, 30 років. 6 місяців тому біль у животі з блюванням, зараз тільки запори. Троє пологів. Харчування нижче від середнього. Шлунок до пупка. Печінка опущена, нечутлива. При натисканні на сигмоподібну кишку біль у ділянці жовчного міхура.

7. А., жінка, 28 років. 8 років біль у лівому боці, незначний кашель. Диспептичних явищ немає. Випорожнення правильні. Страждає на жіночі хвороби. Харчування середнє. Грудні органи без відхилень. Обидві нирки опущені. Шлунок до пупка. Сліпа кишка розтягнута. При натисканні на праву здухвинну ділянку — біль у лівій здухвинній.

8. Л., жінка, 32 роки. Давні запори. Останні 4 тижні біль у животі; переважно біля пупка. Тиск під ложечкою після вживання їжі, відрижка, печія. Випорожнення тільки після проносного, завжди з болем. 12 років тому дизентерія. Статура середня. Права реберна дуга тимпанічна на 1 палець. Шлунок до пупка. Сигмоподібна кишка у середній палець, скорочена; чутливість унизу живота. При натисканні нижче від сліпої кишки біль біля пупка.

9. Ш., жінка, 42 роки. П'ятнадцять років болю у верхніх та нижніх кінцівках, часом набряк у нижніх кінцівках. Два роки тому колота рана в живіт з випадінням кишок. Апетит нерівний. Є кашель,

серцебиття; випорожнення — то запор, то пронос зі слизом. Харчування вище за середнє. У легенях бронхітичні хрипи. У правій здухвинній ділянці черевна стінка випинається; під шкірою лежать кишки. Через грижовий отвір вільно входять у черевну ділянку три пальці. При натисканні на праву клубову — біль у надчеревній ділянці.

10. Д., чоловік, 36 років. Три роки болю в правій здухвинній ділянці. Апетит поганий. Печія, відрижка, запори. Добре вгодований. Печінка досить щільним краєм видається на 4 см по правій сосковій лінії. Шлунок не доходить до пупка на 8 см. При натисканні на праву здухвинну ділянку — біль у лівому підребер'ї.

11. С., жінка, 30 років. Півтора роки слабкість, головний біль, біль у нижніх кінцівках, у прямій кишці та поперек. Випорожнення — то пронос, то запор. Страждає на жіночі хвороби. Харчування вище за середнє. Обидві нирки опущені. Рефлекси підвищені. Печінка при глибоких вдиханнях на 2 см виходить з-під дуги, болюча. Шлунок на 1 см вище від пупка. Сліпа кишка у 2 пальці. Fissura ani. При натисканні на ліву здухвинну ділянку — біль в епігастрії. При натисканні на *promontorium* біль поширюється вгору і вниз.

12. Р., чоловік, 27 років. В останнє півріччя два напади болю у правій здухвинній, що тривали по тижню і супроводжувалися блюванням. Апетит задовільний. Запори. Статура середня. Обидва внутрішні пахові отвори розширені. Права реберна дуга тимпанічна на два пальці. Шлунок на 6 см вище від пупка. Сигмоподібна кишка з великий палець. Права клубова ділянка чутлива. Виразно диференціювати тут щось не вдається. При натисканні на праву здухвинну — біль у лівій здухвинній ділянці.

13. В., жінка, 33 роки. Рік болю в правому підребер'ї; проноси; незначний кашель. Іноді відрижка, нудота. Випорожнення 2–3 рази на добу з болем та слизом. Слиз у вигляді пльок. Харчування вище за середнє. Промачується вся права нирка. Рефлекси різко збільшені. Права реберна дуга тимпанічна на 1 поперечний палець. Печінка м'яким краєм при вдиханні виходить з-під дуги на 1 см. У лівій (і правій?) клубовій бурчання. Яєчок глистів не знайдено. Пельвіоперитоніт. Зміщення та фіксація яєчників (доктор Яхонтов). При натисканні нижче від сліпої кишки біль у правому підребер'ї.

14. Б., жінка, 30 років. Хвора 8 місяців. Спочатку ревматизм, що тривав 6 тижнів з підвищенням температури тіла. Біль у кінцівках, у серці, під ложечкою та в лівому підребер'ї. Поганий апетит; незначний кашель; серцебиття. Випорожнення — то проноси, то запори. Худа, бліда. Грудні органи без відхилень. При натисканні нижче від сліпої кишки біль, що не відчувається в місці тиску, відчувається в лівому підребер'ї, під ложечкою і в ділянці серця, іноді в лівій здухвинній.

15. І., жінка, 29 років. Хворіє 2 місяці. Біль у животі, особливо біля пупка; проноси. Часто температура тіла підвищена. Кашель, серцебиття, поганий апетит. Випорожнення рідкі, нерясні. Худа. У лівій легені рясні субкрепітуючі хрипи. У мокротинні

туберкульозні бацили. Шлунок на 1,5 см вище за пупок. Сигмоподібна кишка з великий палець, злегка бурчить. У правій здухвинній бурчання. При натисканні на сліпу кишку біль відразу нижче від пупка.

16. Б., жінка, 50 років. Два місяці біль у боках, у правій руці та в нижніх кінцівках; слабкість, поганий апетит, серцебиття, відрижка та нудота; запори, прискорене сечовипускання. Регули неправильні, з проміжками в 2–3 місяці. Добре вгодована. Правий фланк напружений, чутливий. Пупкова грижа. Печінка при глибоких вдиханнях виходить на 2 см, дуже чутлива. Сеча без відхилень. При натисканні на сигмоподібну кишку біль відчувається у правій здухвинній ділянці; при натисканні на праву клубову — у надчеревній ділянці.

17. Р., чоловік, 35 років. Три роки поганий апетит, повнота під ложечкою після їди, відчуття поколювання в серці, біль у нижніх кінцівках. Запори. Сечовипускання прискорене. Харчування середнє. Різка епігастральна пульсація (неврастенічна ознака). Печінка по білій лінії на середині між мечем та пупком. Шлунок на 1 см нижче від пупка. Сигмоподібна кишка тонка. Сеча та вміст шлунка (пробний сніданок) без відхилень. При натисканні на сліпу кишку і нижче — біль між мечем і пупком.

18. І., жінка, 28 років. Хворіє 10 років. Раніше щорічно холерина (?), зараз болюча точка вище від пупка, тяжкість під ложечкою після вживання їжі. Усі диспептичні явища до блювання включно. Схильність до запорів. Дисменорейні явища. Задовільно вгодована. Права реберна дуга тимпанічна на 4 см; шлунок на 4 см вище за пупок. Незначне підвищення кислотності шлункового вмісту, незначний стаз. Тонкі кишки тимпанічні, товсті не промацуються. Болюча точка відразу вище пупка (отже, нижче від великої кривизни шлунка). При натисканні внизу живота біль відчувається тільки в болючій точці відразу вище пупка.

19. О., жінка, 30 років. Десять років болю під ложечкою, поганий апетит; біль не залежить від вживання їжі. Биття та завмирання серця. Нудота і часом кисле блювання. Запори. При випорожненні багато слизу. Регули з болем. 6 років тому жовтяниця. Худа. Шлунок на пупку; на 1 см нижче від пупка поперечна ободова кишка з великий палець. При натисканні на праву здухвинну ділянку — біль у надчеревній ділянці.

20. Б., жінка, 29 років. Два роки кашель. Кровохаркання; серцебиття; набряки ніг; запори. Повторні викидні. Худа. Мітральний стеноз. Обидві нирки опущені. Печінка по середній лінії на 2 см вище від пупка. Рефлекси підвищені. При натисканні на сигмоподібну кишку різкий біль в епігастрії.

21. Р., жінка, 28 років. Біль у лівій здухвинній ділянці. Випорожнення двічі, між 4-ю та 7-ю годинами вечора; при твердому випорожненні кров. Апетит є. Іноді напади сильного болю в правому підребер'ї з наступною легкою жовтяницею. За 4 місяці черевний тиф з альбумінурією, уремічними нападами, з тенезмами та болем у лівій здухвинній ділянці. Добре вгодована. Фланки напружені. Права реберна дуга тимпанічна на 2 см. Печінка при вдиханні

виходить на 3 см, край ущільнений, чутливий. Сигмоподібна кишка товста, щільна, болісна. На рівні 3-го сфінктера звуження, що ледве пропускає мізинець. При натисканні на печінку біль у верхній частині грудини на рівні 3-го ребра. Там же біль при натисканні на праву здухвинну ділянку.

22. С., жінка, 28 років. Останні пів року часом з'являються по тілу синюваті плями, які потім переходять у жовтий колір. Поява плям супроводжується підвищенням температури тіла, блюванням та утрудненням ковтання. Апетит хороший, випорожнення правильні. Страждає на жіночі хвороби. Вище середнього вгодована. Права нирка опущена, підвищені рефлекси. Печінка неболюча. При натисканні на праву здухвинну ділянку біль відчувається під ложечкою і йде вгору по грудині.

23. Б., чоловік, 50 років. Три роки кашель, задишка, біль у правому боці, відрижка; схильність до проносів. Досить гладкий. Обрюзгле обличчя; слизові оболонки ціанотичні. У легенях ослаблені дихальні шуми та бронхітичні хрипи. Серце та нирки без відхилень. Печінка на 2 см виходить з-під дуги, сама нечутлива, але при натисканні на край біль донизу і вліво від пупка.

24. Р., жінка, 32 роки. Хвора 4 роки, часто проноси, незначний кашель. Апетит поганий. Худа. У легенях розлиті бронхітичні хрипи. Шлунок до пупка. У правій здухвинній ділянці бурчання. При натисканні на праву здухвинну ділянку біль відчувається в надчеревній ділянці.

25. Б., жінка, 22 роки. Хворіє півтора року. Часто проноси, слабкість, схуднення; випорожнення зі слизом, з болем до та після випорожнення. Харчування задовільне. Рефлекси підвищені. Тонкі кишки тимпанічні, у правій здухвинній бурчання; сигмоподібна кишка тонка. При натисканні на сигмоподібну кишку — біль у правій здухвинній ділянці.

26. О., жінка, 33 роки. Хворіє 1 рік. Біль у животі. Випорожнення тверді, з великою кількістю слизу. Апетит поганий. Шлунок на 1 см нижче від пупка. Сигмоподібна кишка з вказівний палець. Сліпа кишка злегка розтягнута, рухлива, стінки не потовщені. При натисканні на сигмоподібну кишку — різкий біль у правій здухвинній ділянці; при натисканні на праву здухвинну — біль у лівому підребер'ї; при натисканні на точку нижче за пупок — біль під ложечкою.

27. М., жінка, 43 роки. Два роки схильність до запорів; відрижка; печії. Бувало блювання. Дітей не було. Добре вгодована. Печінка гладким краєм при вдиханні виходить з-під дуги на 2 см, неболісна. При натисканні на ділянку вище від симфізу біль під ложечкою.

28. Ч., чоловік, 30 років. Хворіє рік. Ночами тиск у грудях, руки та ноги німіють. Страх, туга, удари в ділянці серця. Апетит гарний; диспептичних явищ немає. Випорожнення щодня 2 рази, правильні. 14 років тому люес. Задовільно вгодований. Серце, легені, органи живота — в порядку, лише рефлекси різко підвищені. При натисканні в правій здухвинній ділянці — біль відразу вище пупка і доходить до верхньої частини грудини, поширюючись і в ділянці серця.

29. Б., жінка, 18 років. Хворіє 4 місяці. Уранці задишка, біль у грудях. Часто кашель. Апетит гарний. Буває серцебиття. Диспептичних явищ немає. Випороження — то проноси, то запори. Регули правильні. Бліда, анемічні шуми на шиї, в серці тони чисті. В обох верхівках ослаблене дихання. Рефлекси підвищені. Сліпа кишка розтягнута. При натисканні на неї — біль у правій ділянці нирок і в ділянці серця.

30. Л., жінка, 31 рік. Кашель з мокротинням; нічні поти; схильність до проносів. Тричі пологи. Виснажена. У правій верхівці притуплення та бронхіальний видих. Сліпа кишка трохи розтягнута; клубова йде вертикально, чутлива. При натисканні на здухвинну кишку біль у ділянці пупка.

31. К., жінка, 28 років. Три місяці біль у ділянці пупка і дещо вище, особливо після їди. Апетит поганий. Іноді серцебиття. Диспептичних явищ немає. Випороження 2–3 рази на день зі слизом. Статева сфера не в порядку. Середнє харчування. Шлунок на 1 см вище від пупка. Сліпа кишка на 1 см вище за рівень ості. По ходу клубової кишки промацується мотузка з мізинець завтовшки, при натисканні на яку відчувається біль у ділянці пупка.

32. Т., жінка, 30 років. Хворіє 4 роки. Нерідко екзема та жовтяниця, кровоточивість ясен. Нерідко біль у печінці і під ложечкою. Регули з болем. Незаміжня. Задовільно вгодована. Печінка по сосковій лінії на 3 см нижче за дугу, промацується не виражено. При натисканні на праву здухвинну — біль у ділянці печінки, переважно в зовнішній її частині, і в лівій здухвинній ділянці.

33. Л., жінка, 28 років. Одні пологи та 4 викидні. Хворіє 1 рік. Спочатку бронхіт та плеврит. Тепер слабкість, головний біль, підвищене потовиділення, запаморочення, кашель, серцебиття. Схильність до запорів. Худа. Ліворуч і вниз від серцевого поштовху афрікт і видих. Права нирка низько. Рефлекси різко підвищені. Шлунок на пупку. Поперечна кишка на 2 см нижче від пупка. Сліпа кишка розтягнута. При натисканні на здухвинну кишку біль у лівому підребер'ї.

34. П., чоловік, 44 роки. Хворіє рік. Біль у ділянці серця з віддачею в ліву руку; біль у правому підребер'ї, підпирає під ложечку; відрижка, печія, запори. Страждав 16 років на геморої, торік операція шишок. Сечовипускання прискорене. Добре вгодований. Епігастральна пульсація. Серце та легені без відхилень. Рефлекси підвищені. Шлунок на 1 см вище від пупка. Сигмоподібна кишка товста. Під час дослідження через пряму кишку незначне збільшення простати. Печінка під час глибоких вдихів виходить на 2 см. При пальпації печінки біль у 2-му міжреберному проміжку з віддачею в ліву руку і наскрізь у спину між лопатками.

35. Ш., чоловік, 31 рік. Три роки параліч ніг та затримка сечі. Біль у серці. Апетит задовільний; кашлю немає; серцебиття буває; диспептичних явищ немає. Схильність до запорів. Жовтяниця 4 роки тому. Задовільно вгодований. Параплегія. Серце без відхилень. Печінка м'яким краєм при вдиханні виходить з-під дуги на 2 см. При натисканні на печінку біль у ділянці лівого соска; при натисканні на праву

здухвинну ділянку по ходу здухвинної кишки, що промацується, — біль у лівому підребер'ї і в лівій здухвинній ділянці.

36. Н., жінка, 34 роки. Три викидні. Хворіє 1 рік. Запаморочення, нудота, тиск у серці, серцебиття; печія; відрижка; біль у правому підребер'ї нападами та в нижніх кінцівках. Випороження правильні. Нудота під час нападів болю у правому підребер'ї. Добре вгодована. Рефлекси підвищені. Печінка промацується на 3 см нижче від дуги по сосковій лінії, край досить щільний, чутливий. При натисканні на сигмоподібну кишку біль віддає в ділянку жовчного міхура.

37. Д., чоловік, 32 роки. Біль та печіння під ложечкою та в лівому боці; кислий присмак у роті, відрижка. Чотири роки тому страждав на напади болю під ложечкою. 9 років тому жовтяниця. Схильність до проносів. 4 роки тому люес. Добре вгодований. Рефлекси різко збільшені. Права реберна дуга тимпанічна на 3 см. Тонкі кишки тупотимпанічні. Сліпа кишка розтягнута. Сигмоподібна кишка товста, чутлива. Печінка не промацується. При натисканні на праву клубову — біль під ложечкою та в ділянці серця.

Таким чином, із 37 перелічених хворих — 29 жінок і 8 чоловіків. За віком вони розподілені так: більшість була від 20 до 40 років (а саме 30 із 37), від 40 до 53 років було 6 хворих і до 20 років — одна хвора.

Передавання болю спостерігалось: при натисканні на сліпу кишку — 2 рази, на клубову кишку — 4 рази, нижче від сліпої кишки — 4 рази, на праву клубову, без вказівки окремих органів і ділянок, — 12 разів, при натисканні на сигмоподібну кишку — 8 разів, на ліву здухвинну — 1 раз, при натисканні на низ живота — 2, печінку — 4, відразу під пупком — 1 раз. Якщо ж ми з'єднаємо органи, що лежать в одній ділянці, то побачимо, що натискання на праву здухвинну ділянку викликало передачу болю 22 рази, на ліву здухвинну — 9, на низ живота — 2 рази і відразу під пупком — 1. Місця, куди біль віддавався або переносився, такі (у сумарних обчисленнях): відразу під мечем — 11 разів, епігастрій — 4, ділянка пупка — 3, ліва здухвинна — 6 разів, вліво від пупка — 2 рази, права здухвинна — 2, попереk — 1, праве підребер'я — 1, ліве підребер'я — 4, нижче від пупка — 1, ділянка жовчного міхура — 2, больова точка над пупком — 1, верхня частина грудини — 3, лівий сосок — 1, ділянка серця — 6 разів.

Звідси видно, що *найчастішою локалізацією больових відчуттів на відстані при натисканні на задню стінку черевної порожнини є епігастрій і особливо точка, що лежить відразу під мечем*; потім часто біль відчувається в лівій здухвинній западині, у ділянці серця, пупка, у лівому підребер'ї, у верхній частині грудини, у ділянці жовчного міхура тощо. У більшості випадків спостерігалось одне місце натискання, що викликало відчуття болю також в одному певному місці, наприклад, натискання на сліпу кишку — відчуття болю під ложечкою; але було чимало і таких випадків, де вказано два або три пункти, звідки ставалося перенесення болю, наприклад, випадок 26: у жінки-неврастенічки з перетинчастим колітом натискання на сигмоподібну кишку

викликало біль у правій клубовій, натискання на праву клубову — біль у лівому підребер'ї, натискання на ділянку відразу нижче від пупка викликало біль під ложечкою.

Звичайно, ми повинні шукати якісь правила, якщо не закони, цих локалізацій болю при натисканні на відстані, але, на жаль, ця закономірність для нас ще зовсім не ясна. Можна тільки сказати, що при натисканні на праву здухвинну западину біль зазвичай іде не вертикально, а або по діагоналі, або горизонтально; під час натискання на сигмоподібну кишку біль також частіше локалізується не у вертикальному напрямку, а наближаючись до діагоналі або горизонтально, тобто в епігастрії, у ділянці жовчного міхура і в правій здухвинній западині. Велику сталість місця перенесення болю можна відмітити при пальпації печінки. При промацуванні її за правою сосковою лінією біль частіше відчувається за грудиною і трохи вліво від неї, на рівні від 2-го до 4-го міжреберного проміжку. Цей висновок я роблю не на підставі тільки цього матеріалу, але й серед наших хворих з чотирьох біль локалізувався в ділянці груднини у двох, в одного в ділянці серця і в одного вліво і вниз від пупка. Ці спостереження узгоджуються зі спостереженнями Гленара, який вказує на нерідкісну локалізацію болю в ділянці груднини при пальпації болісної печінки і де відкриття цього перенесення може мати й діагностичне значення, на доказ чого він наводить кілька випадків, коли за наявності цього явища призначалося лікування печінки, що викликало зникнення болю в ділянці серця або у верхній частині груднини. Таких прикладів і я бачив кілька, і з них можу навести такий: у червні 1899 р. до мене звернувся хворий офіцер, 34 роки, зі скаргами на біль у 2-му та 3-му міжреберному проміжках одразу вліво від груднини і частково на тому ж рівні в самій груднині. Серце та аорта без змін, печінка промацується, мало чутлива, досить щільної консистенції, край дещо потовщений, при пальпації біль відчувається в ділянці груднини. Після лікування в Карлсбаді зникнення болю в груднині, як самостійного, так і відображеного при дослідженні печінки.

Відомо, що перенесення болю спостерігається нерідко при дослідженні органів малого таза, особливо в жінок, у яких малий таз так часто служить місцем походження рефлекторних явищ найрізноманітнішого характеру, зокрема й болю. Чимало таких явищ спостерігається також хірургами. Особливо різноманітні грижі черевної порожнини, хвороби яєчка, сім'яного канатика, сечового міхура тощо нерідко супроводжуються локалізаціями болю під ложечкою, біля реберних дуг, біля пупка і т. д.

Як ми можемо пояснити причину появи цього болю не в місці його походження, але в місцях, більш-менш віддалених? У поясненні цих явищ ми не можемо не відчувати великих труднощів. Нам досить зрозумілою є іррадіація болю. Надзвичайно сильне подразнення центру з периферії поширюється по сірій речовині центральних нервових апаратів, що з'єднана з сусідніми чутливими нервовими волокнами, і ми маємо периферичну болісну ділянку, де найбільш сильне больове відчуття

локалізується в місці захворювання, від якого йдуть у вигляді радіусів ділянки з дедалі більше ослабленими больовими відчуттями. Такий характер болю в ділянці трійчастого нерва при зубному болю, такий біль при грудній жабі, при жовчній кольці тощо. Але наші випадки, наші явища до іррадіації болю не підходять.

У такому разі, можливо, можна визнати ці явища істеричними, що залежать переважно від захворювань жіночих статевих органів? Допустити це припущення є цілковиті підстави. Серед наших хворих переважна більшість жінок і до того ж у віці дітонородження, тобто від 20 до 40 років. І в наших записах є вказівки на безперечні захворювання у жінок тазових органів. Так, хвора у випадку 13 мала пельвіоперитоніт, зміщення та фіксацію яєчників тощо; але, з іншого боку, є помітки в інших хворих, у яких професором Рейном не виявлено жодних змін в органах таза.

Присутність серед наших хворих 7 чоловіків також говорить не про виняткову залежність явища перенесення болю від страждання жіночих статевих органів. Взагалі на ґрунті однієї істерії навряд чи ми можемо збудувати всі пояснення цього явища. Ми не проводили, припустимо, систематичного дослідження наших хворих власне у цьому напрямку, не визначали точно їхньої чутливості, поля зору тощо, але у деяких випадках, наприклад у хворої С., оперованої з приводу апендициту, чітких відхилень у її шкірній чутливості ми не знайшли. Висновок такий, що навряд чи всі випадки перенесення болю ми можемо пояснити істерією і лише істерією.

Намагаючись пояснити це явище, ми не можемо не згадати про чудові роботи Геда та Фабера щодо появи рефлекторних шкірних гіперестезій при захворюваннях внутрішніх органів. Гед виявив, що рефлекторний біль при хворобах внутрішніх органів нерідко супроводжується гіперестезіями шкіри, що поширюються на тулубі на пояси, досить різко окреслені і тотожні з поясами поширення оперізувального лишая. Гіперестетичні або, правильніше, гіпералгезичні пояси, як і пояси оперізувального лишая, відповідають не ділянці поширення окремих нервів або окремим корінцям спинномозкових нервів, а окремим сегментам самого спинного мозку, до яких за допомогою симпатичних чутливих волокон надходить подразнення, яке потім поширюється в поясі розгалуження периферичних чутливих нервів, що беруть початок у цьому сегменті. Кількість спинномозкових сегментів відповідає кількості нервів, що виходять зі спинного мозку. 12 спинним (грудним) сегментам відповідають 12 досить горизонтальних поясів на шкірі. Верхні два пояси поширюються на верхні кінцівки і частково на тулуб, інші ж лежать один над іншим аж до пахового згину. Таким чином, справа не в тому, що кожен орган має свою власну зону, куди він один надсилає свої імпульси, але кожен орган, імовірно, знаходиться у зв'язку з низкою сегментів, і ці сегменти можуть бути залучені до поєднаного страждання при ураженні кількох органів. Так, при хворобах аорти і серця можуть відбуватися гіперестезії від 1-го

до 8-го грудних поясів, при захворюваннях легень — від 3-го до 9-го, при патології печінки — від 7-го до 10-го спинного пояса, при захворюваннях нирок — від 10-го до 12-го спинного та 1-го поперекового тощо. При стражданні шлунково-кишкового каналу спостерігаються гіперестезії від 7-го до 12-го грудних поясів. При відносно слабкому подразненні з боку внутрішніх органів може з'явитися гіперестезія на шкірі не всього пояса, а тільки в «максимальних» точках, яких у кожному поясі здебільшого є дві, одна лежить біля хребта на спині, а інша попереду, поблизу від середньої лінії. У людей, ослаблених тривалим стражданням, у анемічних, неврастеніків і в істеричних суб'єктів рефлекторні гіперестезії

шкіри часто «генералізуються», тобто не обмежуються тільки поясом того сегмента, до якого надходить подразнення з боку хворого органа, а подразнення переходить на низку сусідніх та віддалених сегментів з поширенням гіперестезії у відповідних, нерідко дуже віддалених від хворого органа, поясах.

Такий короткий, надзвичайно неповний екстракт результатів досліджень Геда. Фабер, який працював на ту саму тему незалежно від Геда, підтверджує висновки його стосовно шкірних гіперестезій при захворюваннях органів травлення.

Слід думати, що цими дослідженнями можна буде скористатися і при поясненні явища трансференції больових відчуттів у черевній порожнині.

УДК 616.381-009.7-031.72
doi: 10.33149/vkr.2025.03.09

UA **Щодо перенесення (трансференції) больових відчуттів у черевній порожнині**

В. П. Образцов

Статтю вперше опубліковано в 1915 р.
Образцов В. П. *Щодо фізичного дослідження шлунково-кишкового каналу та серця*. 4-те вид., без змін. Київ: Видання Видавничої комісії студ. мед. і медич., 1915: 85–98.

EN **On the transference of painful sensations in the abdominal cavity**

V. P. Obratsov

The article was first published in 1915.
Obratsov V. P. *On the physical examination of the gastrointestinal tract and heart*. 4th ed. unchanged. Kyiv: Edition of the Publishing Commission of Medical Students, 1915: 85–98.

Дисбактеріоз у розвитку та прогресуванні злоякісних пухлин травної системи людини

О. В. Кайряк

Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: мікробіота, дисбактеріоз, рак порожнини рота, рак шлунка, рак кишківника, канцерогенез, еволюція пухлини, імунна система.

Вступ

Злоякісні новоутворення є поліетіологічними захворюваннями. Фактори фізичної, хімічної та біологічної природи виснажують нормальну епітеліальну тканину. Існують давно відомі чинники, що впливають на розвиток онкологічного процесу. Однак в останні десятиріччя з'явилися роботи, в яких досліджують вплив мікробіому на виникнення та прогресію раку. У цій галузі дуже багато незрозумілого, досить протиріч, оскільки напрямок лише починає розвиватися. У представленому огляді ми проаналізуємо вплив мікробіому на виникнення та еволюцію епітеліальних злоякісних пухлин шлунково-кишкового тракту та пов'язані із цим заходи, спрямовані на профілактику.

Наш геніальний співвітчизник Ілля Ілліч Мечников наполягав на тому, що порушення мікробіоти людини відіграє ключову роль у виникненні захворювань, які не дозволяють досягти біологічної вікової межі виду. У трактаті «Етюди оптимізму» він проаналізував факти та теорії, пов'язані зі старінням, дряхлістю та атрофією. Домінантною на той час була теорія Рудольфа Вірхова про зниження проліферативного потенціалу тканини з віком. Це припущення корифея блискуче підтвердилося в наш час. Було доведено, що нормальні клітини не можуть ділитися скільки завгодно. Їх проліферацію обмежує феномен Хейфлика: максимальна кількість мітозів дорівнює 58. Пов'язане це явище з недореplikацією кінцівок хромосом при мітозі ферментом теломеразою. Теломераза недореplikує прості повтори, з яких складається теломера, вона з кожним поділом скорочується і тому кількість мітозів обмежена. До того ж, теломераза наявна тільки в стовбурових та ракових клітинах. Клітини, що стали на шлях диференціювання, її не мають. І. І. Мечников наполягає на участі макрофагів в ініціації запалення та атрофії, пов'язаної зі старістю [4]. У наш час доведено, що вікова кістково-м'язова атрофія пов'язана з діяльністю макрофагів. Наявність такої хвороби, асоційованої з віком, як остеопороз, обумовлена підвищеною активністю остеокластів. Остеокласти є кістковими макрофагами, похідними від моноцитів.

Ілля Ілліч підтримав відкриття болгарського студента Грегорєва, який звернув увагу на культуру

харчування людей у гірській частині Болгарії, які вживали в великій кількості кисломолочні продукти. Серед цих болгар спостерігався великий відсоток довгожителів (більше 100 років). У подальшому І. І. Мечников виділив ряд кисломолочних бактерій з болгарських кисломолочних продуктів і заснував вчення про корисні та шкідливі мікроорганізми, з яких складається мікробом людини. У наш час лікування більшості захворювань людини є неможливим без призначення пробіотиків [4].

Згідно з результатами Human Microbiome project, нормальними симбіонтами людини є близько 2172 видів мікроорганізмів, які належать до 12 філумів. Найбільш поширеними є *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* та *Fusobacteria* [5]. Кількість генів бактерій-симбіонтів (3,3 млн) є на 2 порядки більшою, ніж у людини (23 тис.) [6]. Мікробіом змінюється залежно від факторів середовища і це дає змогу організму-хазяїну вижити в найнесприятливіших умовах, використовуючи гени такого великого різноманіття мікробіому. Але той же самий мікробом змінюється і спричиняє розвиток різноманітних захворювань, якщо організм-хазяїн не дотримується золотой середини в своїх звичках.

Міжнародне агентство з вивчення раку (International Agency for Research on Cancer) визнало, що деякі види *Streptococcus bovis*, *Helicobacter pylori*, *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus faecalis*, *Clostridium septicum*, *Fusobacterium spp.*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Chlamydia pneumoniae* і *Mycoplasma spp.* мають канцерогенні властивості [6]. Ці мікроорганізми можуть бути наявні і в здорових людей, але при злоякісних пухлинах кількість переростає в якість.

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (World Health Organization – WHO), пробіотики – це мікроорганізми, які у разі введення в визначеній адекватній кількості покращують стан здоров'я хазяїна. Ефективний пробіотик має відповідати низці критеріїв. Це спроможність давати явну користь хазяїну, виживати в шлунково-кишковому тракті, мати стійкість до дії соляної кислоти шлунка, неспроможність переносити гени стійкості до антибіотиків. До палітри захворювань шлунково-кишкового тракту, при яких допомагають пробіотики,

належать кишкові інфекції, антибіотикоасоційована діарея, некротизуючий ентероколіт у новонароджених, запальні захворювання кишківника, синдром подразненого кишківника та рак товстої і прямої кишки. Крім того, користь пробіотиків є відчутною при профілактиці та лікуванні урогенітальних захворювань, бактеріальному запаленні піхви у жінок, atopічних захворюваннях, харчовій гіперчутливості та профілактиці карієсу зубів [16]. Деякі види та штами пробіотиків здатні допомогти в корекції надмірної маси тіла, знижують рівень запалення при аутоімунних хворобах.

Ротова порожнина

Порожнина рота людини містить близько 700 видів бактерій та більше 100 грибів й одноклітинних евкаріотів [21], які потрапляють у нижче розташовані органи травної системи. Ці мікроорганізми можуть впливати на канцерогенез у цих органах, якщо подолають кислотний шлунковий бар'єр. Безпосередньо в порожнині рота дисбактеріоз пов'язаний з плоскоклітинним раком. *Porphyrromonas gingivalis* колонізує пухлини ротової порожнини більше, ніж нормальні тканини, тим самим підвищує ризик розвитку онкопатології, вірогідність появи первісно множинного злоякісного утворення та спричиняє прогресування пухлини [21]. *Fusobacterium Nucleatum* діє на слизову оболонку порожнини рота, як і *Porphyrromonas gingivalis*. Крім того, обумовлює епітеліально-мезенхімальний перехід та інвазивність пухлини. Надходили повідомлення про збільшення кількості мікроорганізмів зі зростанням пухлинної маси (від 1-ї до 4-ї стадії). *Prevotella sp.*, *Alloprevotella sp.*, *Capnocytophaga s.* виявили як в слині, так і в біопсійному матеріалі хворих на рак ротової порожнини. Ці бактерії є самостійними факторами ризику розвитку раку порожнини рота та не пов'язані з класичними факторами, такими як паління, вживання алкоголю та наявність онкогенних штамів вірусу папіломи людини. До виникнення та розвитку раку ротової порожнини має відношення ціла низка стрептококів, найбільш вивченим з яких є *Streptococcus anginosus*. [20] Ця дроб'янка виявлена в зубному нальоті хворих на рак і може бути використана як неінвазивний біомаркер онкопатології ротоглотки [12, 15, 17]. Відомо, що вірус папіломи людини пов'язаний з виникненням та розвитком раку ротової порожнини. Крім того, злоякісні новоутворення спричиняє і вірус простого герпесу.

Шлунок

Порожнина шлунка з постійною наявністю соляної кислоти є своєрідним бар'єром, який перешкоджає потраплянню бактерій ротової порожнини в нижче розташовані відділи системи травлення. Але дискінетичні порушення в органах травної системи призводять до закидання жовчі в шлункову порожнину, викликаючи підвищення рН. Гіпоацидні та анацидні гастрити є факторами ризику розвитку раку шлунка. В останні роки визначені мікроорганізми, які корелюють з онкопатологією. *Helicobacter pylori* є етіологічним фактором виразкової хвороби шлунка. Також доволі часто цей мікроорганізм пов'язаний з мальтомами — злоякісними лімфомами шлунка [3]. Існують статті, у яких цю бактерію

асоціюють з розвитком раку шлунка [5]. Наявність *Streptococcus* пов'язана з більш високим ризиком виникнення раку шлунка. З'ясовано, що *Alloprevotella* та *Veillonella* корелюють з ураженням кардіального відділу шлунка [21].

Кишківник

Давно відомо, що підвищена маса тіла є фактором ризику виникнення не тільки колоректального раку, а й раку молочної залози, тіла матки, підшлункової залози та печінки. Результати 26 рандомізованих досліджень, які включали 1720 осіб, що вживали пробіотики, свідчать про достовірне зменшення маси тіла, об'єму талії, рівня інсуліну натщесерце. Іншим відомим фактором ризику є хронічне запалення. Дієта здатна нівелювати запалення, яке виснажує нормальну слизову оболонку товстого кишківника. У разі нестачі нутрієнтів для бактерій, які надходять з їжею (клітковини), вони використовують муцини кишківника, оголюючи його епітелій, який стає більш вразливим до токсинів. Найбільш частим мікроорганізмом, вилученим зі злоякісної пухлини кишківника, є *Fusobacterium Nucleatum*. Антагоністичними бактеріями є кислomолочна флора, яка корелює з дієтами, багатими на овочі, фрукти, горіхи, бобові та цільнозернові продукти. Механізмом, завдяки якому стримується злоякісне зростання та наступна еволюція пухлин, є зниження рН товстокишкового вмісту. Лактобактерії виробляють молочну, оцтову кислоти [13]. Іншим засобом зниження рН є використання клізм зі слабким розчином оцту, які застосовували деякі хворі під час проведення хіміотерапії в 1990-х роках у Донецькому протипухлинному центрі. Ця процедура знижувала токсичність лікування. У наш час доведено, що *Lactobacillus reuteri* виробляють коротколанцюгові органічні кислоти, у тому числі молочну й оцтову, що створює комфортні умови для росту лактобактерій, які модулюють активність імунної системи [11].

Іншим цікавим фактом є вплив способу введення препаратів заліза хворим на рак товстої кишки з анемією [19]. У пацієнтів онкологічного профілю, якщо анемія розвинулася як ускладнення онкологічного процесу, вона є переважно залізодефіцитною. Для корекції потрібні препарати заліза. Ми віддавали перевагу внутрішньовенним формам, тому що за їх допомогою анемія корегувалася швидше і ми скоріше призначали специфічне лікування. Рандомізовані клінічні дослідження продемонстрували перевагу внутрішньовенних форм заліза в порівнянні з пероральними препаратами [14]. Крім того, було логічним припущення про інвертований мікробом у разі наявності ракової пухлини і небажання стимулювати «погані» мікроорганізми пероральними препаратами заліза. У практиці рекомендації внутрішньовенних форм заліза онкохворим сімейними лікарями змінювалися на пероральні лікарські засоби як більш зручні. Цікаво було б простежити загальну та безрецидивну виживаність у стратифікованих групах пацієнтів з різними варіантами введення заліза.

Дисбіоз при колоректальному раку обумовлений зменшенням кількості *L. gallinarum*, *Streptococcus thermophilus* та збільшенням чисельності *Firmicutes*

та *Bacteroidetes*, а також зниженням бактеріального різноманіття [6]. В останнє десятиріччя найбільш популярною як серед дослідників, так і серед населення стала *Lactobacillus reuteri* завдяки своїй здатності підтримувати якість кишкового бар'єру [22]. Лактобактеріям притаманна функція підтримки імунної системи хазяїна, зниження рН вмісту кишківника, рівня запалення. Крім того, автори виявили, що ці бактерії сприяють більш швидкому відновленню пошкодженого кишкового епітелію завдяки стимулюванню проліферації прекомітованих до кишківника стовбурових клітин.

Було показано [2], що у хворих на рак шлунка в ремісії сенсibiliзація до нормальної тканини спостерігалася частіше, ніж у пацієнтів з несприятливим прогнозом (38,89 і 6%). Також більш високий рівень сенсibiliзації до нормальної слизової оболонки шлунка був показником кращого перебігу захворювання. Найбільш показовим прикладом є єдиний випадок серед проаналізованих хворих, коли рівень сенсibiliзації до нормальної тканини шлунка в декілька разів перевищував сенсibiliзацію до ракової пухлини. Пацієнтку проліковано в 1985 році з приводу раку шлунка (Т3N3M0) і вона жива до нашого часу (39 років). Пацієнтці було зроблено гастректомію та проведено 2 курси хіміотерапії. Отримавши такі результати, ми провели низку експериментів на тваринах з перещепленою пухлиною Герена, однак результати не були задовільними. Тільки в наш час з'ясовано [22], що головну роль у відновленні нормальної слизової оболонки відіграє *Lactobacillus reuteri*.

Ця молочнокисла бактерія долає шлунковий солянокислий бар'єр і є в нормі коменсалом системи травлення. Шляхом порівняння кількості бактерій *Lactobacillus reuteri* у різних видів хребетних (людина, свиня, собака, курка та індичка) показано, що в людини ця кількість є мінімальною. Цікаво, що раніше в людей (середина ХХ сторіччя) вона була більшою [23]. Можливо, це пов'язано зі змінами в культурі харчування і розповсюдженням дієти «західного типу», неконтрольованим вживанням антибіотиків та підвищенням стандартів гігієнічних звичок [16]. За наявності злякисних новоутворень кишківника ця бактерія майже повністю зникає з пухлин, а додавання її до кишківника мишей з раковими пухлинами достовірно зменшувало розмір новоутворень [7]. Також окремі штами здатні сприяти відновленню клітин як вродженого, так і набутого імунітету на моделі тварин, яким давали циклофосфан [9, 18].

Список літератури

1. Губергріц Н. Б., Можина Т. В., Беляєва Н. В. Синдром подразненого кишечника: сучасний погляд на епідеміологію, патофізіологію та лікування кризі призми кишкового мікробіому. Вісник клубу панкреатологів. 2024; 2: 39–51.
2. Кайряк О. В. Сенсibiliзация лейкоцитов к антигенам опухоли и нормальной слизистой у больных раком желудка. Тезисы докладов VIII съезда онкологов Украины. Донецк. 1990: 548–549.
3. Крячок И. А., Ульяновченко Е. О., Кадникова Т. В. та ін. Malt-лимфома: причины возникновения, патогенез, классификация, клиническая картина. Клиническая онкология. 2017; 1(25): 33–36.
4. Милославський Д. К. Пробиотики: від Іллі Мечникова до сьогодення (до 175-річчя від дня народження І. І. Мечникова). Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2020; 2: 109–115.
5. Чехун В. Ф., Лук'янова Н. Ю., Швець Ю. В. Вплив мікробіоти на розвиток пухлинних захворювань

Як мікробіота впливає на організм хазяїна і розвиток злякисних новоутворень? По-перше, корегування піддаються регуляторні системи організму — нервова [1], ендокринна [6] та імунна [5]. По-друге, мікроорганізми діють безпосередньо на клітини хазяїна. По-третє, вплив реалізується завдяки бактеріальним метаболітам [5]. У безмікробних мишей різко знижується концентрація нейротрофіну, внаслідок чого зменшується проліферація та виживаність холінергічних, серотонінергічних та дофамінергічних нейронів. Це призводить до зниження пластичності нейронів та когнітивних функцій, але цей стан нівелиювався шляхом бактеріальної реколонізації. Крім того, бактерії виробляють масу позаклітинних везикул, які завдяки малим розмірам без перешкод долають гематоенцефалічний бар'єр [1].

Доведено, що мікробом здатен впливати на рівень естрогенів та проліферацію, яку естрогени стимулюють не тільки в тканинах молочної залози та ендометрію. Рецептори до естрогенів виявлені в шлунку та товстому кишківнику [8, 10]. У нормальній тканині кишківника знаходяться α - та β -рецептори, але переважають естрогенорецептори β , тоді як в злякисних пухлинах кількість естрогенорецепторів α збільшується. Естрогенорецептори α підсилюють проліферацію, тоді як β діють як проапоптотичний фактор, активуючи каспазу 3 [10].

Висновки

Імунна система шлунково-кишкового тракту в організмі живих тварин є унікальною системою, яка поєднує прояви імунітету та толерантності до мікроорганізмів-симбіонтів та речовин їжі, які є для макроорганізму чужорідними. Еволюція відібрала тільки такий варіант взаємодії між мікро- та макроорганізмом, за якого в органах травної системи переважає імунологічна толерантність. Перехід від стану імунологічної толерантності до продуктивної імунної відповіді призводить до стану хронічного запалення, що становить, за Р. Вірховим, основу канцерогенезу.

Безпосередній вплив на епітелій мікроорганізми здійснюють шляхом мутаційного та епігенетичного втручання. Доведено, що аномальна мікробіота та її метаболіти можуть викликати розриви в ДНК, інгібувати продукти проапоптотичних генів та генів — супресорів пухлинного росту, провокувати аномальне метилювання [5]. Вважаємо, що подальші дослідження доведуть необхідність використання пробіотиків як профілактики захворюваності на рак шлунково-кишкового тракту.

- людини. Онкологія. 2020; 22: 1–2. <https://doi.org/10.32471/oncology.2663-7928.t-22-1-2020-g.8759>.
6. Широбоков В. П., Янковський Д. С., Димент Г. С. Роль мікробіому в розвитку онкологічної патології. Вісник НАН України. 2021; 11: 24–42. <https://doi.org/10.15407/visn2021.11.024>.
 7. Bell H. N., Rebernick R. J., Goyert J. et al. Reuterin in the healthy gut microbiome suppresses colorectal cancer growth through altering redox balance. *Cancer Cell*. 2022; 40(2): 185–200.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.12.001>.
 8. Chen C., Gong X., Yang X. et al. The roles of estrogen and estrogen receptors in gastrointestinal disease. *Oncol Lett*. 2019; 18(6): 5673–5680. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10983>.
 9. Cervantes-Barragan L., Chai J. N., Tianero D. et al. *Lactobacillus reuteri* induces gut intraepithelial CD4⁺CD8 $\alpha\alpha$ ⁺ T cells. *Science*. 2017; 357(6353): 806–810. <https://doi.org/10.1126/science.aah5825>.
 10. Ditonno I., Losurdo G., Rendina M. et al. Estrogen Receptors in Colorectal Cancer: Facts, Novelties and Perspectives. *Curr. Oncol*. 2021; 28(6): 4256–4263. <https://doi.org/10.3390/curroncol28060361>.
 11. Hu Ch., Xu B., Wang X. et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids regulate group 3 innate lymphoid cells in HCC. *Hepatology*. 2022; 77(1): 48–64. <https://doi.org/10.1002/hep.32449>.
 12. Ganly I., Yang L., Giese R.A. et al. Periodontal pathogens are a risk factor of oral cavity squamous cell carcinoma, independent of tobacco and alcohol and human papillomavirus. *Int J Cancer*. 2019; 145: 775–784. <https://doi.org/10.1002/ijc.32152>.
 13. Kato I., Sun J. Microbiome and diet in colon cancer development and treatment. *Cancer J*. 2023; 29(2): 89–97. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000649>.
 14. Keeler B. D., Simpson J. A., Ng O. et al. Randomized clinical trial of preoperative oral versus intravenous iron in anaemic patients with colorectal cancer. *Br J Surg*. 2017; 104(3): 214–221. <https://doi.org/10.1002/bjs.10328>.
 15. Mager D. L., Haffaje A. D., Devlin P. M. et al. The salivary microbiota as a diagnostic indicator of oral cancer: a descriptive, non-randomized study of cancer-free and oral squamous cell carcinoma subjects. *J Transl Med*. 2005; 3: 27. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-3-27>.
 16. Mu Q., Tavella V.J., Luo X. Role of *Lactobacillus reuteri* in Human Health and Diseases. *Front Microbiol*. 2018; 9: 757. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00757>.
 17. Panda M., Rai A. K., Rahman T. et al. Alterations of salivary microbial community associated with oropharyngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma patients. *Arch. Microbiol*. 2020; 202: 785–805. <https://doi.org/10.1007/s00203-019-01790-1>.
 18. Park Ch., Ji S.Y., Hwangbo H. et al. Enhancement of immune functions by *Limosilactobacillus reuteri* KBL346: in vitro and in vivo studies. *Int J Mol Sci*. 2023; 25(1): 141. <https://doi.org/10.3390/ijms25010141>.
 19. Phipps O., Al-Hassi H. O., Quraishi M. et al. Oral and intravenous iron therapy differentially alter the on- and off-Tumor microbiota in anemic colorectal cancer patients. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 6. <https://doi.org/10.3390/cancers13061341>.
 20. Tateda M., Shiga K., Saijo S. et al. Streptococcus anginosus in head and neck squamous cell carcinoma: implication in carcinogenesis. *Int J Mol Med*. 2000; 6: 699–703. <https://doi.org/10.3892/ijmm.6.6.699>.
 21. Stasiewicz M., Karpiński T.M. The oral microbiota and its role in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol*. 2022; 86(3): 633–642. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.11.002>.
 22. Wu H., Xie S., Miao J. et al. *Lactobacillus reuteri* maintains intestinal epithelial regeneration and repairs damaged intestinal mucosa. *Gut microbes*. 2020; 11(4): 9971014. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1734423>.
 23. Walter J., Britton R. A., Roos S. Host-microbial symbiosis in the vertebrate gastrointestinal tract and the *Lactobacillus reuteri* paradigm. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 108(1): 4645–4652. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000099107>.

УДК:616.34-008.6:616.3-006.6

doi: 10.33149/vkr.2025.03.10

UA Дисбактеріоз у розвитку та прогресуванні злоякісних пухлин травної системи людини

О. В. Кайряк

Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

Ключові слова: мікробіота, дисбактеріоз, рак порожнини рота, рак шлунка, рак кишківника, канцерогенез, еволюція пухлини, імунна система.

Злоякісні пухлини є другою після серцево-судинних захворювань причиною смертності. Існує ряд давно відомих чинників, що впливають на розвиток онкопа-

тології, однак в останні десятиріччя з'явилися роботи, присвячені впливу мікробіому на виникнення та прогресію раку. У цій галузі дуже багато незрозумілого, протиріч, оскільки напрямок тільки починає розвиватися. У представленому огляді ми проаналізуємо вплив мікробіому на виникнення та еволюцію епітеліальних злоякісних пухлин шлунково-кишкового тракту та пов'язані із цим заходи, спрямовані на профілактику. Ілля Ілліч Мечников наполягав на тому, що порушення мікробіоти людини відіграє ключову роль у виникненні захворювань, які не дозволяють досягти біологічної вікової межі виду.

Згідно з результатами Human Microbiome project, симбіонтами людини є близько 2172 видів мікроорганізмів, які належать до 12 філумів. Найбільш поширеними є *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* та *Fusobacteria*.

Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, пробіотики — це мікроорганізми, які при введенні в визначеній адекватній кількості покращують стан здоров'я хазяїна. Ефективний пробіотик має відповідати низці критеріїв. Це спроможність давати явну користь хазяїну, виживати в шлунково-кишковому тракті, мати стійкість до дії соляної кислоти шлунка, неспроможність переносити гени стійкості до антибіотиків.

Porphyromonas gingivalis, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella sp.*, *Alloprevotella sp.*, *Capnocytophaga s*, *Streptococcus anginosus* виявлені в порожнині рота хворих на рак ротової порожнини. Але невідомо, чи є вони ініціаторами зміни мікробіому (драйверними), чи бактеріями-пасажирами. *Alloprevotella*, *Veillonella* мають відношення до розвитку раку шлунка. Найбільш частим мікроорганізмом, вилученим зі злоякісної пухлини кишківника, є *Fusobacterium Nucleatum*. Дисбіоз при колоректальному раку обумовлений зменшенням кількості *L. gallinarum*, *Streptococcus thermophilus* та збільшенням чисельності *Firmicutes* і *Bacteroidetes*, а також зниженням бактеріального різноманіття. Антагоністичними бактеріями є кисломолочна флора, яка корелює з дієтами, багатими на овочі, фрукти, горіхи, бобові та цільнозернові продукти. Механізмом, завдяки якому стримується злоякісне зростання та наступна еволюція пухлин, є зниження рН товстокишкового вмісту. Лактобактерії виробляють молочну, оцтову кислоти. В останнє десятиріччя найбільш популярною як серед дослідників, так і серед населення стала *Lactobacillus reuteri* завдяки своїй здатності підтримувати якість кишкового бар'єру. Лактобактеріям притаманна функція підтримки імунної системи хазяїна, зниження рН вмісту кишківника, рівня запалення. Крім того, виявили, що ці бактерії сприяють більш швидкому відновленню пошкодженого кишкового епітелію завдяки стимулюванню проліферації прекомітованих до кишківника стовбурних клітин. Раніше нами було показано, що у хворих на рак шлунка в ремісії сенсibilізація до нормальної тканини спостерігалася частіше, ніж у пацієнтів з несприятливим прогнозом (38,89 і 6%). Також більш високий рівень сенсibilізації до нормальної слизової оболонки шлунка був показником кращого перебігу захворювання. Тільки в наш час з'ясовано, що головну роль у відновленні нормальної слизової оболонки відіграє *Lactobacillus reuteri*.

EN Dysbiosis in the development and progression of malignant tumours of the human digestive system

O. V. Kayryak

Donetsk National Medical University, Liman, Ukraine

Key words: microbiota, dysbacteriosis, oral cancer, stomach cancer, intestinal cancer, carcinogenesis, tumour evolution, immune system.

Malignant tumors are another cause of human death after heart disease. Along with long-known officials in the last ten years, robots have appeared that are associated with the influx of microbiome on the cause and progression of cancer. There is a lot of stupidity, a lot of friction, so that the direction begins to develop. In this review, we look at the influx of the microbiome into the origin and evolution of epithelial malignant tumors of the intestinal tract and related approaches to prevention. In this gallery Ilya Illich Mechnikov emphasized that the disruption of human microbiota plays a key role in the development of illness, which does not allow the biological age of the species to reach.

According to the World Health Organization, probiotics are microorganisms that, when administered in an adequate amount, improve the health of the owner. An effective probiotic must meet the lowest criteria. This has the potential to bring obvious bark to the owner, to survive in the intestinal tract, resistance to hydrochloric acid in the gut, and inability to transfer genes of resistance to antibiotics.

Porphyromonas gingivalis, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella sp.*, *Alloprevotella sp.*, *Capnocytophaga s*, *Streptococcus anginosus* were found in empty mouth patients for oral cancer. It is not clear whether they are the initiators of microbiome change (drivers) or bacteria — passengers. *Alloprevotella*, *Veillonella* may be present before the development of carcinoma of the stomach.

The most common microorganism isolated from malignant intestinal tumors is *Fusobacterium Nucleatum*. Dysbiosis in colorectal cancer is associated with a decrease in the number of *L. gallinarum*, *Streptococcus thermophilus* and an increase in *Firmicutes* and *Bacteroidetes*, as well as a decrease in bacterial diversity. Antagonistic bacteria are fermented milk flora, which correlates with diets rich in vegetables, fruits, peas, legumes and whole grain products. The mechanism by which the malignant growth and subsequent evolution of puffballs is overcome is a decrease in the pH of the colon.

In the last ten years, *Lactobacillus reuteri* has become the most popular among both its predecessors and the population due to its ability to promote the acidity of the intestinal barrier. *Lactobacilli* have the assigned function of supporting the host's immune system, lowering the pH of the intestines, and changing the level of inflammation. In addition, the authors found that these bacteria are more likely to renew the damaged intestinal epithelium by stimulating the proliferation of pre-committed cells to the intestine. Previously, we showed that in patients with stomach cancer in remission, sensitization to normal tissue occurred more often than in patients with an unfavorable prognosis (38.89% and 6%). Also, a higher level of sensitization to the normal mucous tissue of the pouch was an indicator of a best prognosis. It is now clear that the main role in the recovery of normal mucous tissue is played *Lactobacillus reuteri*.

Антраль

ПОЗИТИВНО ВПЛИВАЄ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ТА ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ²

- ✓ Забезпечує виражений протизапальний ефект^{1,4}
- ✓ Має знеболювальну дію^{1,4}
- ✓ Проявляє антиоксидантні властивості^{1,4}
- ✓ Призводить до регресу стеатозу на клітинному рівні^{1,4}
- ✓ Короткий курс лікування – 3-4 тижні¹



1-Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Антраль 2-«Патогенетичне обґрунтування застосування Антраля в лікуванні пацієнтів із хронічними захворюваннями підшлункової залози», Г.А. Анохіна, М.С. Романенко, // Здоров'я України, №3, 2016 3-«Досвід і перспективи застосування нового препарату "Антраль" у клінічній практиці» Фролов В.М., Григор'єва Г.С., Лоскутова І.В. //Український медичний часопис, № 2(34),2003,с.65-68 4- «Застосування препарату Антраль в лікуванні неалкогольного стеатогепатиту: теперішнє та майбутнє», Т.Д. Звягінцева, А.І. Чернобай, // Здоров'я України, №17, 2006, с. 2-3

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. РП. № UA/6893/01/02, від «14» липня 2017р (наказ МОЗ України від «14» липня 2017р. №798). Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63, тел.: +38 (044) 496-87-87/е-mail: info@farmak.ua / веб-сайт: www.farmak.ua UKP/ПРОМО/07/2024/АНТ/ДМ/101

КРЕАЗИМ – КРЕАТИВНИЙ ЕНЗИМ!

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

Як працює КРЕАЗИМ

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

Кислотостійка оболонка мікрогранул дозволяє зберегти 100% активності ферментів*

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

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

Містить симетикон*



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



* Інструкція до препарату Креазим

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