

Христич Т.М., Телекі Я.М., Гонцарюк Д.О., Оліник О.Ю., Жигульова Е. О. .

## **ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ**

*клінічно-патогенетичні особливості розвитку поєднаних захворювань та методи  
медикаментозної корекції (друге видання, перероблене, доповнене)*

Чернівці, 2022 р

Христич Т.М., Телекі Я.М., Гонцарюк Д.О., Оліник О.Ю., Жигульова Е.О.

## **ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ**

*клінічно-патогенетичні особливості розвитку поєднаних захворювань та методи  
медикаментозної корекції (друге видання, перероблене, доповнене)*

Чернівці, 2022 р

УДК 616.37-002.2-2-036.1-07-092-08

X - 64

Рекомендовано до видання Вченою Радою ВДНЗ «Буковинського державного медичного університету» 2021 року (протокол №6)

**Рецензенти:**

**Бабінець Л. С.** – завідувач кафедри первинної медико-санітарної допомоги та загальної практики-сімейної медицини ВДНЗ України «Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського», д.мед.н., професор

**Боднарєнко О.О.** – професор кафедри терапії №1 та медичної діагностики ВДНЗ України Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.мед.н., професор

Пасієшвілі Л. М. – завідувач кафедри загальної практики-сімейної медицини та внутрішніх хвороб ВДНЗ України «Харківського національного медичного університету», д.мед.н., професор

**Христин Т.М., Телекі Я.М., Гонцарюк Д.О., Оліник О.Ю., Жигульова Е. О.** Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості розвитку поєднання деяких захворювань та методи медикаментозної корекції (друге видання, перероблене, доповнене). – Чернівці, 2022. – 515 с.

ISBN 978-966-697-934-9

У монографії обговорюються питання епідеміології, етіології, значення у патогенезу, клініки та лікування ряду коморбідних із хронічним панкреатитом захворювань. розглядаються особливості сучасних методів діагностик не тільки хронічного панкреатиту, а і ІХС, ХОЗЛ, ревматичних захворювань. Розкриваються особливості диференційованого підходу до лікування хворих із поєднаною патологією панкреатиту з ІХС, ХОЗЛ, ревматичними хворобами, метаболічними порушеннями, дієбіотичних розладів. Суттєвим для лікарів є розділи, які присвячені веденню хворих із сучасних підходів, використовуючи рекомендації, які засновані на результатах доказової медицини. Додатки включають відповіді на питання практичних лікарів.

Монографія може бути адресована широкому колу спеціалістів – терапевтам, сімейним лікарям, гастроентерологам, пульмонологом та іншим спеціалістам.

ISBN 978-966-697-934-9

## Перелік умовних скорочень

АОА - антиоксидантна активність  
АОЗ - протиоксидантний захист  
АФК - активні форми кисню  
ВГ - відновлений глутатіон  
ВРО - вільнорадикальне окиснення  
ГВ - глутатіон відновлений  
ГП – глутатіонпероксидаза  
ГР - глутатіонредуктаза  
ГТ - глутатіон-S- трансфераза  
Г-6-ФДГ - глюкозо-6-фосфатдегідрогенази  
ГГТП - гамаглутамілтранспептидаза  
ЕКГ – електрокардіографія  
Ехо-КГ ехокардіографія  
ЕЗВД – ендотелій залежна вазодилатація  
ЗХС - загальний холестерин  
ІЛ-1 $\beta$  – інтерлейкін-1 $\beta$   
ІР - інсулінорезистентність  
ІРІ – імунореактивний інсулін  
ІХС – ішемічна хвороба серця  
МА - малоновий альдегід  
МС – метаболічний синдром  
СРБ - С- реактивний білок  
ОМБ - окисна модифікація білків  
ПА – плечова артерія  
ПЗ - підшлункова залоза  
ПОЛ - пероксидне окиснення ліпідів  
ПЗО - практично здорові особи  
ТГ - тригліцериди  
УЗД – ультразвукове дослідження  
ФНП- $\alpha$  – фактор некрозу пухлин альфа  
ХСН – хронічна серцева недостатність  
ХП - хронічний панкреатит  
ХС ЛПНЦ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ЦД – цукровий діабет

ЯЖ -якість життя

HbA1c – глікований гемоглобін

НОМА – IR – індекс інсулінорезистентності

NO - монооксиду нітроген

TNF $\alpha$  – фактор некрозу пухлин альфа

sVCAM-1 - молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу

## ЗМІСТ

Вступ	сторінки
РОЗДІЛ I. 1. ЕТІОЛОГІЧНІ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ	7-23
РОЗДІЛ I.2. КЛІНІЧНА КАРТИНА ТА ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ ПРО ПЕРЕБІГ І ДІАГНОСТИКУ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ	24-32
РОЗДІЛ I.3 ФАРМАКОТЕРАПІЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ	33- 41
РОЗДІЛ I. 4. ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ: ПРО ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ УСКЛАДНЕНЬ	42 - 66
РОЗДІЛ II. 1.КОМОРБІДНІСТЬ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ – ЗАГАЛЬНІ ЕТІОЛОГІЧНІ, ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЛАНКИ РОЗВИТКУ	67 - 75
РОЗДІЛ II. 2. ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ	75 - 91
РОЗДІЛ II. 3. ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ІЗ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ: ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ	92 - 116
РОЗДІЛ III. 1. ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ КОМОРБІДНОСТІ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ І ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНІВ	117 - 156
РОЗДІЛ III. 2. ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ ЗА КОМОРБІДНОСТІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНІВ	157 - 181
РОЗДІЛ IV. ПРО ПОЄДНАНИЙ ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ	182 -
РОЗДІЛ V. РОЛЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ПОРУШЕННЯХ МЕТАБОЛІЧНОГО ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ	
РОЗДІЛ V.1 . ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ : РОЛЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ПОРУШЕННЯХ МЕТАБОЛІЧНОГО ГОМЕОСТАЗУ, РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТА РАКУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ	
РОЗДІЛ V.1.МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ, ЯКІ ІСНУЮТЬ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ	
РОЗДІЛ VI.1. ПАТОГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ У ПОЄДНАННІ З ДЕЯКИМИ РЕВМАТИЧНИМИ ХВОРОБАМИ	197-210
РОЗДІЛ VI. 2. ДІАГНОСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ПРИ РЕВМАТИЧНИХ ХВОРОБАХ (лабораторно-інструментальні методи)	211-216
РОЗДІЛ VI. 3. ОСТЕОАРТРОЗ ЯК РЕВМАТИЧНА ХВОРОБА У КОМОРБІДНОСТІ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ (особливості патогенетичних механізмів)	218-230

	РОЗДІЛ VI. 4. ОСОБЛИВОСТІ ПІДХОДУ ДО ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ ЗА КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ	230-250
		251-339
	РОЗДІЛ УІІ. ОРГАНІЗАЦІЯ ВІДНОВЛЮВАННОГО ЛІКУВАННЯ ТА ВТОРИННІ ПРОФІЛАКТИКИ ДЛЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ	
	ІХ. АЛГОРИТМ ПІДХОДУ ДО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНІВ	
	РОЗДІЛ Х. ОРГАНІЗАЦІЯ РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ЗАХОДІВ ПРИ РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЗА НАЯВНОСТІ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ	
	Додаток А	
	Додаток В	
	Додаток С	

## РОЗДІЛ І. 1. ЕТІОЛОГІЧНІ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

*Хронічний панкреатит – це хронічне поліетіологічне запальне захворювання тканини підшлункової залози з вогнищевими, сегментарними або дифузними, дегенеративними та деструктивними змінами паренхіми, з розвитком фіброзу та порушенням її екзо- та ендокринної функції.*

Таке визначення було загальноприйнятим до 2016 року, наше тлумачення стосувалося нозологічного сприйняття захворювання.

У серпні 2016 на зустрічі Міжнародної асоціації панкреатологів, Японського панкреатологічного товариства, Азіатсько-Тихоокеанської асоціації панкреатологів у Синдаї американським професором D. Whitcomb було сформульоване нове визначення хронічного панкреатиту.

*Хронічний панкреатит – це патологічний фіброзно-запальний синдром в осіб із генетичними зовнішніми та/або іншими факторами ризику, які призводять до розвитку персистуючої патологічної відповіді на ушкодження паренхіми або стрес.*

Такий синдромний підхід до визначення базувався на встановленні фіброзу, атрофії паренхіми ПЗ на пізніх стадіях ХП, дисплазії, наявності абдомінального болю, нерівності проток, їх стенозі, на кальцифікації, порушенні зовнішньо- та внутрішньосекреторної функції органу [1].

### **Основні етіологічні фактори:**

- *тривале вживання алкоголю (40-90% первинних панкреатитів).* Слід відзначити, що у патогенезі алкогольного панкреатиту значення мають токсичний вплив етанолу, індивідуальна схильність. Ожиріння, тютюнокуріння та ендотоксин грамнегативної кишечної флори (специфічний ліпополісахарид) також мають значення, оскільки в алкоголіків підвищена проникність тонкої та товстої кишки. Ліпополісахарид при цьому проникає в загальний кровообіг, ушкоджується печінка, нирки, легені. Розвиваються ускладнення з боку цих органів. Зловживання алкоголем сприяє розвитку зовнішньосекреторної та трофологічної недостатності у таких хворих [2]. За даними 7 клінічних рандомізованих досліджень за участі пацієнтів із ХП частота абдомінального болю у тих, хто не вживав алкоголь була значно нижчою, ніж у тих, хто продовжував зловживати [3].

- *захворювання жовчного міхура та жовчовивідних шляхів (ЖВШ).* Значення має формування жовчно-кам'яної хвороби, оскільки відбувається міграція конкрементів по жовчовивідних шляхах. Також причиною розвитку хронічного біліарного панкреатиту можуть бути тривала гіпомоторна дискінезія жовчного міхура, спазм сфінктера Одді, анатомічні особливості жовчних та панкреатичних проток, місця їх з'єднань, їх довжина, діаметр, біліарний сладж, дуоденостаз і дуоденальна гіпертензія, а також хронічні захворювання печінки (стеатоз печінки, гепатити, цирози) [4].

- *захворювання дванадцятипалої кишки (ДПК) – папіліт, стриктури, поліпоз Фатерова сосочка, дискінезії ДПК з рефлюксом жовчі у панкреатичну протоку.*

- *захворювання інших органів травлення (виразкова хвороба, гастрит та ін.).*



- *вірусна інфекція*. Захворювання викликають віруси гепатитів В і С у реплікативній фазі, ентеровіруси, цитомегаловірусу, віруси Коксакі, ЕСНО, Епштейна-Барр, герпеса, епідемічного паротиту та бактерії (сальмонели, кампілобактерії, хламідії, мікоплазми, туберкульозна паличка). Інфекції та паразити (аскаридоз, опісторхоз) мають відповідну нішу в етіології ХП [5].

- *порушення обміну речовин (гіперпаратиреозидизм), гормональні зміни*. Дослідження останніх років засвідчили, що рівень тиреотропного гормону контролюється тиреотропним рилізінг гормоном, який також продукується і знаходиться в шлунково-кишковому тракті. Рівень його значно підвищується в крові та сечі у пацієнтів з гострим панкреатитом. Цей факт може засвідчувати про участь клітин ПЗ у такому процесі. Встановлена властивість тиреотропного гормону пригнічувати секрецію і виділення панкреатичних ферментів [6]. Мабуть, при загостренні хронічного панкреатиту підвищення концентрації тиреотропного гормону носить компенсаторний характер, спрямований на пригнічення зовнішньосекреторної функції ПЗ.

Суттєва роль у регуляції кальцієвого обміну належить гормону щитоподібної залози – кальцитоніну та прищитоподібної залози – паратгормону. Встановлено, що у пацієнтів із значним зниженням зовнішньосекреторної функції ПЗ концентрація кальцитоніну була низькою. Рівень паратгормону при цьому був підвищеним. У хворих із тяжким перебігом хронічного панкреатиту рівні гормонів були високими. Відтак, при довготривалому перебігу хронічного панкреатиту розвивається гіпокальціємія, що проявляється скаргами на біль в кістках при ходьбі, фізичних навантаженнях [7].

Гіперкальціємія частіше виникає при гіперпаратиреозі. Знайдено певний зв'язок між вираженістю гіперпаратгормонемії та ступенем морфологічних змін у ПЗ (кальцифікація ПЗ, активація зовнішньосекреторної функції, а саме, трипсиногену, призводить до вогнищ аутолізу ПЗ) [8]. Крім того, кальцій стимулює зовнішньосекреторну функцію ПЗ, внутрішньоорганно активує трипсиноген, що призводить до виникнення вогнищ аутолізу.

При гіперкортицизмі також відбувається надлишкова стимуляція панкреатичної секреції, знижується використання тканинної глюкози. Крім того, адреналін та норадреналін пригнічують секрецію інсуліну. Значення у цьому процесі має і АКТГ, він має прямий вплив на наднирники. Але відомі й такі дії кортикотропіну в жировій тканині, як посилення процесів ліполізу, стимуляція поглинання м'язовими тканинами амінокислот і глюкози, що викликає гіпоглікемію, стимулюючи звільнення інсуліну з бета-клітин ПЗ. Це має відношення до розвитку і прогресування інсулінорезистентності, метаболічних порушень, які характерні для метаболічного синдрому.

Естрогени також викликають резистентність до інсуліну, а соматотропний гормон підвищує глікогенез та знижує засвоєння глюкози тканинами. Такі процеси сприяють порушенню вуглеводного обміну, формуванню хронічного панкреатиту і інсулінорезистентності з наступним розвитком метаболічних захворювань.

Гіперліпідемія і гіпертригліцеридемія часто виникають при збільшенні вмісту тригліцеридів понад 1000 мг/дл. Ну літературі наводяться дані про можливе виникнення жирової дистрофії підшлункової залози,

стеатопанкреатиту (особливо при ЦД типу 2) [ 8]. У цьому процесі бере участь і соматотропний гормон. При хронічному підвищенні соматотропного гормону підсилюється використання глюкози жировими тканинами і м'язами, посилюється глікогенез у печінці. Компенсація діабетогенного впливу соматотропного гормону відбувається завдяки підвищенню секреції інсуліну. Виникає гіперінсулінемія (в тому числі і завдяки зменшенню інсулінових рецепторів), яка при виснаженні резервних можливостей бета-клітин ПЗ може змінюватися гіпоінсулінемією. Може виникати абсолютна недостатність інсуліну та формуватися цукровий діабет [5].

При метаболічному синдромі розвивається жовчнокам'яна хвороба, неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольна жирова хвороба ПЗ. Але неалкогольна жирова хвороба печінки може розвинутих і після резекції ПЗ або панкреатектомії. Такий розвиток асоціюється із атрофією культі залози, розширенням вірсунгіанової протоки, трофологічною недостатністю та атрофією *m. iliopsoas*. Однією з причин вважається мальнутриція, яка супроводжує зовнішньосекреторну недостатність ПЗ.

- *дефіцит білку в дієті*. Доведена негативна роль тяжкої білково-енергетичної недостатності з розвитком гіпоальбумінемії, дефіцитом вітамінів і мікроелементів (міді, селену). Тому недостатнє вживання з їжею білків, жирів та антиоксидантів з одного боку та висококалорійна, багата на білок дієта з дуже високим або низьким вмістом жиру (з другого боку) можуть погіршити функціональний стан ПЗ, якщо паралельно не застосовувати замісну ферментну терапію. Вживання великої кількості овочів і фруктів захищає підшлункову залозу від захворювання. Вживання м'яса, холестерину, висококалорійних продуктів збільшує ризик виникнення пухлини.

Споживання великої кількості фруктози вважають причиною інсулінорезистентності, гіпертригліцеридемії, метаболічного синдрому, цукрового діабету, подагри, жовчних каменів, неалкогольного стеатогепатиту та хронічної ниркової хвороби. Шляхами нівелювання негативних проявів можуть бути споживання фруктози не більше як 50 г/добу, урахування супутніх захворювань опорно-рухового апарату (у тому числі суглобів) та захворювань нирок.

- *алергічні прояви*.

- *атеросклероз мезентеріальних судин*.

- *хронічна ниркова недостатність (ХНН)* збільшує вірогідність розвитку ХП завдяки того, що рівень креатиніну в крові перевищує 300 мкг/мл. Таке сприяє підвищенню концентрації гастрину, холецистокініну, гастроінгібуючого поліпептиду та глюкагону. Підвищується концентрація гормонів, особливо протеолітичних (гіперхолецистокінінемія стимулює секрецію трипсину) [7]. Вони стимулюють гіперферментемію ПЗ. Відомо, що у 57% випадків при хронічній нирковій недостатності відбуваються гістологічні зміни підшлункової залози. Ці зміни були схожими до таких, що характеризують стан після внутрішньопротокової преципітації білку завдяки надлишку алкоголю.

- *доброякісні панкреатичні гіперферментемії*. Зазвичай, підвищення рівня ферментів ПЗ частіше за все асоціюється не тільки з панкреатитом, але й з захворюваннями жовчовивідних шляхів, печінки, дванадцятипалої кишки, хворобою Уіпла. Вони зустрічаються при нирковій недостатності, ураженнях

слинних залоз, раку легень, ВІЧ/СНІД, феохромоцитомі, позаматковій вагітності тощо. Наприклад, причиною підвищення амілази може бути не тільки діяльність ацинарних клітин, але й інших органів і тканин. Так, ліпаза синтезується ще й в шлунку, кишечнику, головному мозку, її знаходять в слині. Трипсин вважається панкреатоспецифічним ферментом. Тим не менш його показники також змінюються при захворюваннях органів гепатобіліарної зони, при хронічній нирковій недостатності (це пов'язане з порушенням виведення ферменту та його накопиченням).

Крім того, існує персистуюча *безсимптомна гіперферментемія*, яка у 1996 році італійським дослідником Гулло була названа «доброякісна панкреатична гіперферментемія». У подальшому було виділено *синдром Гулло* як сімейну панкреатичну гіперферментемію. Він може поєднуватися з синдромом Жильбера, безсимптомним підвищенням креатинфосфокінази, трансаміназ [20].

- *муковісцидоз*. Муковісцидоз є найбільш частою спадковою патологією підшлункової залози, яка зустрічається вже у дітей. Це спадкове захворювання з аутосомно-рецесивним типом успадкування, при якому ураження ПЗ відбувається внутрішньоутробно завдяки мутації гена муковісцидозу – CFTR. Він регулює трансмембранну провідність, що змінює кальцій-залежний регуляторний білок і порушує транспорт рідини у білковий субстрат панкреатичного соку. Завдяки цьому формується аномальний секрет – густий та в'язкий, що утруднює його рух по протоках і призводить до їх обструкції. Відбувається деструкція протокового й ацинарного епітелію із заміщенням фіброзною тканиною. Фіброзний кістоз, зовнішньосекреторна недостатність ПЗ розвивається з моменту народження.

- *негативний вплив медикаментів* (аспірин, тетрациклін, фуросемід, імунодеприсанти, антикоагулянти, хлортіазид, глюкокортикостероїди, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), сульфаніламід, парацетамол, застосування пероральних контрацептивів).

***Основними патогенетичними ланками*** вважають порушення наступних захисних механізмів:

- нормального метаболізму ацинозних клітин;
- достатньої концентрації інгібіторів ферментів у тканині залози;
- нормального відтоку панкреатичного секрету;
- достатнього утворення слизу епітелієм проток;
- лужного середовища в тканині залози.

Слід відмітити, що аутоагресію підсилює рефлюкс жовчі в протоки підшлункової залози; підсилена продукція секретину; підвищення внутрішньопотокового тиску; утворення білкових пробок у протоках підшлункової залози, що викликає їх обтурацію.

Більшість вчених вказує на патогенетичне значення внутрішньопотокової гіпертензії та інтрадуктального утворення білково – кальцієвих преципітатів. Механізми їх розвитку (згідно думки різних авторів) відрізняються [9]. Недостатній відтік панкреатичного соку в поєднанні з підвищеною концентрацією білка і в'язкістю секрету зумовлює його преципітацію з

утворенням «білкових пробок», які частково або повністю обтурують різні відділи панкреатичних проток («гіпотеза великої протоки» і «гіпотеза малих проток»), викликаючи виражений абдомінальний біль.

Характерним для «хвороби великих проток» є післяпрандіальне підсилення болю часто інтенсивного характеру [10]. За відновлення відтоку панкреатичного вмісту біль достовірно зменшується [11]. За «хвороб малих проток» і хронічного системного запалення збільшується кількість рецепторів до фактору росту нервів (NGF), завдяки чому відбувається гіпертрофія і зростання внутрішньопанкреатичних нервів. Крім того ушкоджується їх оболонка і підвищується чутливість до цитокінів, які секретуються. Виділено деякі медіатори, які відповідають за таку сенсibiliзацію: трипсин, триптаза, субстанція P, calcitonin-related peptide, growth-associated protein 43, NGF, protease-activated receptor-2.

Стриктурна великого сосочка ДПК, який викликається біліарним літіазом, є головною і найбільш частою причиною, що формує стеноз [12]. Біліарні конкременти блокують головну панкреатичну протоку. Це призводить до її гіпертензії і розвитку гострого панкреатиту, або при частковій обструкції – до розвитку хронічного рецидивуючого панкреатиту. Тобто, в клінічній практиці зустрічаються випадки, клініка яких може бути пояснена як з точки зору теорії загальної протоки, так і теорії малих проток.

З точки зору «теорії малих проток» – «теорії інтрадуктального літіазу» (або «теорії порушеної секреції») суттєве значення має алкоголь, який підвищує вміст білка в панкреатичному вмісті, збільшуючи в'язкість панкреатичного секрету [13], призводячи до пошкодження епітелію з наступною атрофією і розвитком локального фіброзу або фіброзних рубців. Потім у тканині ПЗ, яка дронується пошкодженими протоками, з'являються паренхиматозні зміни, які можуть приймати форму кістозного переродження або атрофії ацинарних дольок. У подальшому прогресуючий фіброз, який спочатку утворюється біля протоки, розповсюджується на всю дольку, заміщує ацинарну тканину і призводить до хронічного кальцифікуючого панкреатиту. Вважається, що основою для таких припущень є зниження концентрації літостатину у панкреатичному вмісті хворих на алкогольний ХП [14].

Іншими можливими причинами обструкції можуть бути пухлини ПЗ (карциноми, кісти, ендокринні пухлини), а також пухлини великого дуоденального сосочка, стеноз головної панкреатичної протоки (внаслідок перенесеного некротизуючого панкреатита). Блокада проток ПЗ різного порядку викликається у хворих при атаці гострого панкреатиту на фоні мутації гена катіонічного трипсиногену. За цієї теорії мутація генів катіонічного трипсиногену (SPINK1) і панкреатичного інгібітора трипсину видозмінює перебіг хвороби, можливо за рахунок зниження порогу реалізації дії інших генетичних факторів навколишнього середовища [15], а можливо за інших механізмів.

«Теорія первинного клітинного ушкодження» (теорія активації ферментів) заснована на тому, що клітинне ушкодження індукує активність лізосомальних ферментів і ліпідпероксидази, що сприяє підвищенню вільних радикалів кисню. За цих умов при загостреннях і атаках у хворих на панкреатити передчасно активуються панкреатичні проферменти.

Активация ферментів створює умови для деструкції клітин паренхіми, прогресування фіброзу і розвитку обструкції (вона є вторинною відносно процесів розвитку локального фіброзування) [16]. Для реалізації первинного ушкодження тканини ПЗ ферментами необхідним фактором є «поломка» механізмів самозахисту органу

Теорія аутоактивації трипсиногена дозволила припустити, що цей процес є унікальною особливістю саме людського трипсиногену, оскільки він активується при низьких значеннях рН і проявляється тільки при блокаді секреції і підвищенні концентрації трипсину.

Існують дві лінії захисту, які регулюють цей процес. Перша лінія – це панкреатичний секреторний інгібітор трипсину, який блокує активність трипсину і рівні його залишаються низькими. У випадках надмірної активації трипсиногену властивість інгібітора трипсину виснажується запускається каскад активації гастроінтестинальних ферментів. Друга лінія захисту представлена трипсином, який за рахунок механізму зворотного зв'язку гідролізує зв'язок, що з'єднує дві шаровидні ділянки в рецепторі 122Н, N291, інших молекул трипсина. Припускається, що саме передчасна активація трипсину є основним механізмом у розвитку панкреатиту (і його рецидивів) у людини.

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

При хронічному рецидивуючому панкреатиті, його гострій атаці (як і при гострому панкреатиті) у відповідь на причинні чинники, ферментемію, ендо- і екзотоксемію, неконтрольованість вільнорадикальних процесів, у відповідь на активацію протеазного механізму, патологічної імунної реакції на цитокіновому рівні, активацію білків гострої фази, на порушення коагуляційної рівноваги в системі гемостазу, парадоксальний дефіцитно-вазоконстрикторний рівень вазопресину і рефрактерну вазодилатацію, може виникнути генералізована надмірна запальна реакція – синдром запальної системної відповіді (як її розуміють хірурги) [17]. Клінічними проявами при цьому будуть: лихоманка більше 380С або гіпотермія менша за 360С; тахікардія (ЧСС > 90 в 1мин; тахіпноє (ЧДД > 20 в 1 мин. або PaCO<sub>2</sub> < 32 мм рт.ст.); лейкоцити крові > 12 x 10<sup>9</sup>/л або < 4 x 10<sup>9</sup>/л або наявність незрілих форм клітин > 10%, що потребує невідкладної госпіталізації у відповідні стаціонарні умови [18].

Але при ХП такі процеси часто перебігають в іншому руслі - латентно, тому *синдром зміненої імунної відповіді став носити назву – синдром малоінтенсивної хронічної запальної реакції (синдром низькоінтенсивної хронічної запальної відповіді, синдром хронічного системного запалення)*. Запалення при цьому перебігає латентно і морфологічно відповідає моноцитарно-інфільтративному типу [19]. Загострення не сприяє клінічним проявам, оскільки розповсюджений фіброз (навіть недифузний) і атрофія залози обмежують розвиток вираженого оксидативного процесу й активацію трипсину (за недостатності трипсиногену або завдяки фіброзним структурним змінам ПЗ). Важливо, що і в загостренні, і в ремісії мононуклеари виділяють фібронектин, унаслідок чого фіброзуючий процес персистує.

В. М. Yooetal (2005) вважають, що у розвитку хронічної малоінтенсивної реакції оксидативний стрес є пусковим моментом, порушуючи захисну функцію антиоксидантної системи [20]. Роль компонентів АОС захисту неоднозначна на різних етапах розвитку запального процесу. На висоті загострення (запалення) провідна роль належить плазмовим компонентам АОС зокрема церулоплазміну, який набуває здатності нейтралізувати перекиси, що в надлишку накопичуються в умовах гострофазової відповіді, і корелює із рівнем інших гострофазових маркерів (СРБ, ІЛ-6). У регуляції процесу пероксидації також беруть участь мембранні антиоксиданти, але на другій лінії захисту (у період зниження запального процесу [21]). Третя лінія захисту представлена глутатіонзалежними ферментами.

Посилення процесів пероксидації при ХП пов'язане не тільки з автолізом паренхіми ПЗ, але й з гіпоксією, ішемією органа, стресовим впливом, на тлі дефіциту антиоксидантів [22]. У таких випадках виникає «хибне» коло: гіпоксія призводить до подальшої активації процесів пероксидації ліпідів (ПОЛ) та окисної модифікації білків, збільшення модифікованої атерогенної фракції ліпопротеїдів, інгібування ферментів антиоксидантної системи (АОС) захисту, що і надалі зумовлює посилення гіпоксичних та ішемічних змін в органах і тканинах [23,24].

Нерегульована модифікація білків, та втрата їх біологічної активності, а також поява патологічних метаболітів [25] викликає метаболічну (ендогенну) інтоксикацію організму, зумовлюючи безліч внутрішньоклітинних змін, зокрема апоптоз [26].

Так, за наявності затримки або послаблення процесів, регулюючих апоптоз, при панкреатичних атаках може розповсюджуватися аутолітичний процес. Ступінь нагромадження вторинних метаболітів визначає перебіг захворювання, розвиток його ускладнень і прогноз [27].

За важкого перебігу ХП в центроацинарних клітинах виявляються ІЛ-8 і ядерний антиген мРНК-ENA78. При латентному перебігу і середній тяжкості ХП алкогольної етіології в ацинарній тканині експресується протеїн хемотаксису моноцитів-1 – мессенджер мРНК у центроацинарних клітинах, ендотеліоцитах, фібробластах, макрофагах, Т-лімфоцитах (що може не супроводжуватися клінічними проявами), іноді і в нервах (що спонукає до наростаючого характеру абдомінального болю і потребує диференціації з раком підшлункової залози). Відтак, тяжкість і перебіг ХП залежать від ступеня інтоксикації та неспецифічного захисту і специфічної імунної відповіді у.

С. І. Іващук та співав (2017) дослідили залежність рівня клітинної реактивності, ступеня тяжкості інтоксикації у хворих при загостренні ХП від поліморфізму генів (від поліморфізму CFTR (dF508, rs 113993960), PRSS1 (R122H, rs111033565), ІЛ-4 (C-590T, rs 2243250) ITNF-a (G-308A, rs 1800629)). Встановлено суттєве значення NN-генотипу гена CFTR у рівні клітинної реактивності (її активації) та нейтралізації токсичних речовин. Це може формувати несприятливий перебіг і засвідчувати початок деструктивного процесу. На деалергізацію організму впливають як NN-генотип, так і NM-генотип, але більшого значення набуває NM-генотип (він був активнішим інгібітором гіперчутливості системи імунітету ніж NN-генотип). Важливо, що у носіїв GA- генотипу гена PRSS1 спостерігається ефективніша активація

клітинної реактивності у відповідь на бактеріальні токсини та продукти розпаду клітин ПЗ і паралельно слабо розвиваються алергічні реакції. Найтяжчий ступінь інтоксикації за гіпореактивності та при максимальній лімітації гіперчутливості імунної системи до екзо- та ендотоксинів відзначався у носіїв ТТ-генотипу гена ІЛ-4 [28]. Отримані результати можуть пояснювати ті або інші клінічні прояви та прогноз перебігу захворювання, а також визначати тактику лікування.

Можливим первинним механізмом синдрому малоінтенсивної хронічної системної запальної реакції може бути постійно підвищена концентрація СРБ, а також інших білків (що реагують на запалення або пошкодження із певною активністю), які контролюються ІЛ-6, ІЛ-1 та ФНП- $\alpha$  [56]. Зв'язування СРБ із хроматином активує систему комплементу і знищує ядра, блокує продукцію медіаторів запалення, бере участь у регуляції функції імунокомпетентних клітин, призводячи через апоптоз до фіброзу тканини підшлункової залози [29].

СРБ, виступаючи в якості тригерного механізму активації багатьох неспецифічних реакцій, які беруть участь у хронізації та прогресуванні ХП, надалі виступає зв'язуючою та регулюючою ланкою даних механізмів, змушуючи їх брати участь у розвитку хронічного синдрому системної відповіді на запалення із відповідною симптоматикою ХП, частіше в'ялоперебігаючого. Встановлено, що пропорційно концентрації СРБ (вторинного месенджера запалення) в плазмі крові відбувається активація клітин пухкої сполучної тканини, що реалізують характер індивідуальної імунної відповіді [30]. Вважається, що при цьому СРБ-пентамер та СРБ-мономер виконують різну фізіологічну (або патофізіологічну) функцію, мають різну біологічну активність і значення в проявах клінічної симптоматики, в тому числі і в мінімізації запальних симптомів і синдромів. Вони можуть реалізовувати прозапальну активність різними шляхами (швидким і повільним). Зважаючи на це можна припустити, що патогенез латентного перебігу ХП зумовлюється повільним шляхом розвитку низькоінтенсивного запалення і може визначати особливості симптоматики захворювання, які необхідно вивчати.

В.М. Титовим и соівавт. (2008) припущено, що значна індивідуальна розкиданість концентрації СРБ визначена відповідними генами. Доказом можуть слугувати дослідження гомозиготних фенотипів ТТ, СС і гетерозиготного фенотипу ТС, виявлених методом полімеразної ланцюгової реакції після введення суспензії з ліпополісахариду. Аналіз результатів засвідчив, що при варіанті СС (порівняно з гомозиготним фенотипом ТТ) рівень ІЛ-6 був у 2 рази вищим, а ФНП- $\alpha$  – в 4 рази, що визначає гостроту перебігу захворювання. Втім, концентрація СРБ значно підвищувалася при фенотипі ТТ. За думкою авторів саме генетично детерміновані особливості регуляції СРБ визначають індивідуальні риси відповіді імунної ланки при впливі ендогенного або екзогенного патогенного фактору.

Здібність СРБ взаємодіяти з клітинами імунної системи, які визначають характер сили імунної відповіді, відіграє значну роль у хронізації панкреатиту.

До того ж, вільні радикали активують синтез молекул адгезії клітин на поверхні монослою (внутрішньоклітинні і судинні молекули) і вихід клітин гематогенного походження (моноцитів, нейтрофілів и лімфоцитів) із внутрішньосудинного середовища у тканини *per diapedesis* [29], підтримуючи

латентний характер запалення, що трактується нами як нестійка або стійка клінічна ремісія.

У 2017 році на 49-ій зустрічі Європейського Клубу Панкреатологів англійські вчені виступили з доповіддю «Системне запалення та його вплив на якість життя». Вони вивчали зв'язок рівня прозапальних цитокінів крові з різними симптомами захворювання та якістю життя у 220 пацієнтів. За їхніми даними високі показники ІЛ-6 у крові асоціювали з інтенсивністю болю, зменшення показників ІЛ-8 поєднувалося зі зниженням фізичного та соціального функціонування, порушенням когнітивного функціонування. Підвищення показника ІЛ-16 асоціювало з більшою частотою нудоти, блювання, зниження апетиту. Відмічено, що зниження ІМТ асоціювало з достовірним погіршенням загального здоров'я. Алкогольна етіологія корелювала з підвищенням почуття вини.

У патогенезі хронічного панкреатиту важливе значення надається наявності *ентеропанкреатичного синдрому*, який виникає на тлі зовнішньої секреторної недостатності ПЗ, дисбіозу товстої кишки. За ферментної недостатності при хронічному панкреатиті, порушення глибини травлення у дванадцятипалій кишці та інших відділах тонкої кишки гідроліз харчових нутрієнтів під дією тонкокишечних та панкреатичних ферментів є недостатнім, що зумовлює надходження до товстої кишки недостатньо перетравлених білків. Внаслідок активується протеолітична мікрофлора, вона забезпечує активацію процесів гниття, утворення великої кількості токсичних речовин (аміаку, меркаптопуринів, індолу, скатолу). Такі процеси призводять до дисбіозу з розвитком не тільки хронічного низькоінтенсивного запалення, але і до зниження противірусного та протипухлинного імунітету, гіповітамінозів.

Ранні клінічні симптоми гіповітамінозів В1 і В6 з боку травної системи проявляються зниженням апетиту, нудотою, закрепамми. Із боку нервової системи клінічними симптомами виступають головний біль, дратівливість, ослаблення пам'яті, сонливість.

Крім того, у частини хворих із хронічним панкреатитом (наприклад, при ХП алкогольного генезу) підвищується проникність кишки, що сприяє транслокації ліпополісахариду грамнегативних ентеробактерій у загальний кровоплин. Слідом за цим ушкоджується тканина печінки та легень. Підтвердженням такому висновку є експериментальні дослідження, які засвідчують утворення крупних везикул, наявність незрілих зимогенних гранул, різке розширення ендоплазматичного ретикулуму ацинарних клітин [32].

Роботи останніх десятиліть показали, що кишкові бактерії при ХП можуть ініціювати ожиріння, інсулінорезистентність завдяки активності ліпополісахариду, що може викликати запальний процес шляхом утворення комплексу CD14 із толл-рецепторами, а саме з TLR4. Зниження кількості TLR4 зменшує ожиріння, яке викликається інсулінорезистентністю. У цьому процесі бере участь і TLR2, його дефіцит сприяє розвитку діабетичних васкулопатій, діабетичної нефропатії. Саме у таких випадках функція мікробіоти важлива як функція «метаболічного органу», який впливає на енергетичний гомеостаз і контроль за масою тіла, що потребує відповідного аналізу (для відповідної тактики лікування). При цьому харчування є ключовим механізмом



моделювання кишкового мікробіому, що важливо для формування стратегії медичної реабілітації хворих із ожирінням.

При ХП є й інший варіант патогенезу та перебігу, особливо за фіброзу підшлункової залози - виникає *трофологічна недостатність* та порушення терміну взаємодії між гідролізом нутриєнтів, їх абсорбцією, що може підтримувати персистенцію хронічного системного запалення і викликати тяжкі порушення обміну речовин з акцентом на недостатність такої амінокислоти, як таурин. Ця амінокислота підвищує холесекреторну функцію та кон'югацію токсичних жовчних кислот, попереджає набрякові процеси у печінці шляхом затримки калію внутрішньоклітинно та сприяє репарації шляхом участі у синтезі білку. Тобто, у хворих із ХП і трофологічним синдромом дефіцит таурину порушує гідроліз жирів, білків і визначає ступінь мальдигестії (у випадку значної панкреатичної недостатності перебіг захворювання стає тяжчим). До того ж, дефіцит даної амінокислоти негативно впливає і на психічний стан хворих, що має неабиякий вплив на якість життя пацієнтів.

Слід вказати, що за трофологічного синдрому гальмується синтез інгібіторів трипсину, ензимів, зимогенів. Але це не виключає інтрапанкреатичну активацію ферментів та атаку панкреатиту, що погіршує перебіг, тяжкість захворювання, інтенсифікує формування синдрому мальабсорбції. важливо, що ступінь трофологічної недостатності корелює з вираженістю гіпотрофії ендокринного апарату ПЗ та рівнем секреції інсуліна (*цукровий діабет при цьому стає незворотним*).

Загальновідомим фактом є виникнення гострої виразки, гострого панкреатиту при стресі у надзвичайних ситуаціях. Але при хронічному стресі також формується хронічний панкреатит завдяки порушення системного та місцевого гемостазу (вазоконстрикції, порушення мікроциркуляції, тромбогенезу, ішемізації, гіпоксії), тобто завдяки наявності латентного ДВЗ-синдрому. Такий механізм необхідно враховувати при ішемічному панкреатиті [53]. Але це питання потребує детальнішого вивчення.

В останнє десятиліття інтенсивно розробляється *патогенез аутоімунного панкреатиту*. Концепцію аутоімунного панкреатиту запропоновано у 1995 році К. Yoshida [60]. Аутоімунний панкреатит – це особлива форма хронічного панкреатиту, яка клінічно характеризується частим розвитком обструктивної жовтяниці, перебігає з підвищенням або без підвищення розмірів ПЗ; гістологічно – з перидуктальною лімфоплазмоцитарною інфільтрацією та муароформним фіброзом; терапевтично – зі швидкою та вираженою відповіддю на кортикостероїди. Термін «аутоімунний панкреатит» запропонований вперше у 2001 році і отримав міжнародне визнання. Раніше це захворювання мало такі формулювання: неалкогольний ХП із деструкцією панкреатичних проток, лімфоплазмоцитарний склерозуючий панкреатит, хронічний склерозуючий панкреатит, псевдотуморозний ХП, ХП із звуженням головної панкреатичної протоки, ідіопатичний протоковий ХП.

Серед запропонованих гіпотез патогенезу аутоімунного ХП виділяється концепція про те, що тригером розвитку захворювання є антигенне ушкодження панкреатичних проток або ацинарних клітин, особливо аберантна експресія HLA-DR. При цьому CD-4E-лімфоцити можуть розпізнавати

комплекс HLA II класу й антигенні пептиди, гомологічні карбоангідази II або лактоферин із наступною реалізацією хелперної або цитотоксичної функції, ідуваючи апоптоз. У 2000 році К. Okazaki та співавтор висловили припущення, що у патогенезі захворювання лежать аутоімунні реакції, які спрямовані проти карбоангідази-II та лактоферину [33].

На сьогодні при вирішенні питання щодо механізму розвитку аутоімунного панкреатиту вважається, що він пов'язаний з дифузною або вогнищевою запальною лімфоцитарною інфільтрацією підшлункової залози плазматичними клітинами. Клітини експресують IgG4 з наступним розвитком облітеруючого флебіту та фібросклерозу залози і супроводжується підвищенням вмістом IgG4 в сироватці крові. Захворювання перебігає з різним ступенем агресивності з ураженням тільки підшлункової залози або з мультисистемними патологічними змінами у холедосі та синдромом Шегрена, ревматоїдним артритом тощо. При використанні ультрасонографічного дослідження характерною ознакою є дифузне збільшення ПЗ, її «ковбасоподібна» форма та периферичний набряк. Отже аутоімунний панкреатит на сучасному етапі відносять до групи IgG4-асоційованих хвороб (IgG4-AX).

*Вторинний хронічний панкреатит може формуватися і за ІХС* завдяки наявності оксидативного, карбонільного і нітрозольного стресу, гіпоксії, ендотоксикозу. Такі механізми можуть призвести до розвитку як локальної запальної реакції в ПЗ, так і хронічної малоінтенсивної генералізованої запальної реакції при ІХС через активацію цитокинової ланки, білків гострої фази запалення, порушення гемостазіологічних механізмів, які викликають латентний ДВЗ-синдром (що також відіграє важливу роль у патогенезі обох захворювань), сприяючи розвитку ангіогенезу, апоптозу і заключної стадії запалення – фіброзу у пацієнтів із ХП з ІХС [34].

За останні роки в клініку внутрішніх хвороб введений термін *ліпідний дистрес-синдром*, патогенетичним ланцюгом якого є дисліпідемія гіпертригліцеридемія, які мають відношення до формування ліпідного панкреатиту, і, можливо, до неалкогольної жирової хвороби ПЗ. У патогенезі гіперліпідемічних панкреатитів відіграє роль обструкція судин залози жировими часточками, жирова інфільтрація ацинарних клітин, поява великої кількості цитотоксичних вільних жирних кислот. Вони утворюються завдяки інтенсивного гідролізу тригліцеролів під впливом ліпази [35].

Пропонується у склад ліпідного дистрес-синдрому включити наступні захворювання: ішемічну хворобу серця, облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок, холестероз жовчного міхура, жовчнокам'яну хворобу, ліпогенний панкреатит. Вони об'єднуються спільними патогенетичними механізмами – ліпідним дисбалансом, інсулінорезистентністю, ожирінням, метаболічним синдромом, цукровим діабетом, дисметаболічною формою ХП тощо. Гіпертригліцеридемія понад 11,3% ммоль/л є третьою причиною панкреатитів (після зловживання алкоголем і жовчокам'яної хвороби) [36].

Зниження ХС ЛПВЩ, підвищення ХС ЛПНЩ, аполіпропротеїну В певним чином впливають на регулювання сталості вуглеводного обміну. Так, доведеним є факт, що ЛПНЩ і ЛПДНЩ знижують продукцію острівців Лангерганса. Контрінсулярний ефект характерний і для аполіпропротеїну В,

який має спільні антигенні детермінанти і може конкурувати за специфічні інсулінові рецептори.

Роботами К. В. Ферфецької (2017) виявлено залежність клінічних проявів, показників ліпідограми від Ins/Del поліморфізму гена Apo-B та досліджено ризику появи ХП, ЦД 2 і ожиріння з урахуванням алельного стану гена Apo-B. Перебіг ХП за коморбідності із ожирінням та ЦД 2 супроводжується підвищенням вмісту атерогенних ліпідних фракцій у плазмі крові, особливо ХС ЛПНЩ у носіїв DelDel-генотипу гена Apo-B у порівнянні з такими у носіїв Ins/Ins та Ins/Del генотипів. За характером алельного розподілу Ins/Del поліморфізму гена Apo-B домінує «дикий» Ins-алель над Del-алелем. Наявність Del-алеля (InsDel, DelDel генотипи) підвищує ризик гіпертонічної хвороби у 3,75 рази, анемічного синдрому – у 4,50 рази, хронічного некалькульозного холециститу – у 2,69 рази. Автором підтверджено, що поєднання ХП з ожирінням та ЦД типу 2 призводить до більш тяжкого перебігу захворювань, що проявляється інтенсивним хронічним системним низькоінтенсивним запаленням, інсулінорезистентністю (IP) та атерогенною дисліпідемією [37].

Зростання ожиріння, ранні прояви метаболічного синдрому [38] та розвиток атеросклеротичних процесів і неклінічних форм ІХС відмічається в осіб молодого віку [39]. На сьогодні вже в підлітковому віці ми можемо говорити про множинність захворювань [40] на тлі ожиріння (у тому числі і неалкогольної жирової хвороби печінки та підшлункової залози [41], тим більше у людей за 30 років.

При розвитку *хронічного панкреатиту з давністю до 3 років* розвивається глікемія натще, від 3-х до 5 років частіше встановлюється порушення толерантності до глюкози. Якщо терміни перебігу ХП переходять за 5 років може розвинути «панкреатогенний» цукровий діабет. Отже, при збільшенні терміну захворювання на ХП спостерігається збільшення проценту розповсюдженості даного типу ЦД. Крім того, значення у патогенезі може набувати трофологічна недостатність та порушення терміну взаємодії між гідролізом нутрієнтів, їх абсорбцією, що викликає тяжкі порушення обміну речовин при ХП. При цьому порушується толерантність до глюкози та часто виявляється *цукровий діабет 2 типу або «панкреатогенний»* (цукровий діабет ЦД типу 3с).

Вважається, що причиною «панкреатогенного» цукрового діабету може бути ушкодження острівцевих клітин ПЗ, порушення травлення, секреції інкретину, що сприяє зменшенню вивільнення інсуліну із бета-клітин, які залишилися. У таких випадках відбувається деструкція клітин, які секретують глюкагон, панкреатичний поліпепид, що призводить до складного порушення метаболізму, в тому числі до «панкреатогенного» цукрового діабету (ЦД типу 3с). Даний стан недооцінюється і невірно діагностується [42].

Пропонуються наступні критерії для ЦД типу 3с : наявність екзокринної панкреатичної недостатності за визначенням фекальної еластази; патологічна візуалізація ПЗ (сонографічні дослідження, МРТ, КТ); відсутність аутоімунних маркерів. Визначено і малі критерії. Це відсутність секреції панкреатичного поліпептиду, порушення секреції інкретину (аналогі глюкагоноподібного пептиду-1, інгібітори дипептидилпептидази); відсутність інсулінрезистентності;

порушення функції бета-клітин, відношення С-пептид/глюкоза», низькі рівні жиророзчинних вітамінів.

Додатковим діагностичним тестом може бути оцінка відповіді панкреатичного поліпептиду на інсулін-індуковану гіпоглікемію, секретин-інфузію або прийом харчових сумішей. Відсутній панкреатичний поліпептид дозволяє диференціювати ЦД типу 3с із раннім ЦД типу 1 та типу 2 (для якого характерним є підвищення показників панкреатичного поліпептиду). Але такі дослідження ще не ввійшли в клінічну практику.

*Медикаментозний панкреатит* має свій патогенез. Вважається, що механізмами можуть бути імуносупресивна, цитотоксична, метаболічна та вазопресорна дія препаратів, стискання вірсунгіанової протоки, тромбоз судин ПЗ, пряма токсична дія препаратів [43,44].

Слід зауважити, що препарати, які застосовуються для лікування туберкульозу володіють прямою токсичною дією. При цьому на хронічний перебіг панкреатиту нашаровується туберкульоз, що створює певні труднощі у проведенні повноцінної антибактеріальної терапії та знижує ефективність етіотропного лікування. Встановлено, що ізоніазид, піразинамід входять до групи високого ризику розвитку рецидиву панкреатиту [44].

Медикаментозний панкреатит може виникнути при передозуванні таких препаратів, як вітамін D, кальцій, цинк. Ризик розвитку захворювання часто зумовлюється недостатністю тих або інших ферментів, які беруть участь у метаболізмі відповідних речовин [45].

Наступним механізмом може бути ідіосинкразія, вона є негативним патогенетичним механізмом і припускає розвиток побічної дії на фоні використання стандартного дозування. Таке можуть викликати тіазидні діуретики, глюкокортикоїди, естрогени, інгібітори АПФ, сульфаніламід, метронідазол, 6-меркаптопурин, азатіоприн, саліцилати.

Залежно від механізму виникнення реакція ідіосинкразії поділяється на імунно-опосередковану реакцію гіперчутливості, реакцію індивідуальної підвищеної чутливості неімунного типу, які часто виникають завдяки індивідуальних генетичних особливостей метаболізму лікарських препаратів; ідіосинкразію, яка прямо впливає на ті органи й системи, лікування яких не мали на увазі; ішемічну (при призначенні азатіоприну), за тромбозу судин ПЗ; ендокринну – гіперкальціємія завдяки гіперпареоїдиту; ті, що виникають завдяки підвищення в'язкості соку ПЗ

Слід пам'ятати, що реакції гіперчутливості можуть розвинутися не зразу, а впродовж місяця після їх застосування. Такі препарати, як ацитомінофен можуть викликати медикаментозний панкреатит після одноразового використання.

Таким чином, наші знання про етіологію та патогенез хронічного панкреатиту розширюються, уточнюються, стосуються не тільки механізмів розвитку, пов'язаних із процесами, що відбуваються завдяки хронічному системному запаленню у залозі, але й з аутоімунними механізмами, і тими, що пов'язані із коморбідністю перебігу з іншими захворюваннями внутрішніх органів та медикаментозним впливом.

***Список використаних літературних джерел***

1. Новости Европейской панкреатологии (по материалам 48-й встречи Европейского Клуба панкреатологов, 6-9 июля 2016г., Ливерпуль, Великобритания) /Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Г. М. Лукашевич, А. Е. Клочков, П. Г. Фоменко // Вестник Клуба панкреатологов. – 2016. - №4 (33). – С.11-20.
- 2.Бабінець Л.С. Кореляція між трофологічним статусом та основними характеристиками захворювання у пацієнтів із хронічним панкреатитом біліарного генезу /Л. С. Бабінець, Ю. Я. Коцаба, К. Ю. Кицай, І. М. Галабіцька // Вестник клуба панкреатологов. – 2017. - №1 (34). – С.38-40.
3. Казюлин А. Н. Современные представления об этиологии хронического панкреатита /А. Н. Казюлин // Вестник клуба панкреатологов. – 2016. - №3 (32). – С.40-43.
4. Эпидемиология хронического панкреатита /P. Levy, E.D] Domingues-Munoz, C. Imre, M.Lohr, P. Masionneuve //Вестник клуба панкреатологов. – 2015ю - №3 (28). – С.7-16.
5. Христин Т. Н. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы / Т. Н. Христин, В. П. Пишак, Т. Б. Кендзерская. – Черновцы, 2006. – 280с.
6. Губергриц Н. Б. , Казюлин А. Н. Метаболическая панкреатология. / Н. Б. Губергриц , А. Н. Казюлин. Донецк : ООО «Лебедь», 2011. – 460с.
7. Христин Т.М. Інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів, захисних протиоксидантних систем та структурно-функціональні зміни еритроцитів при хронічному панкреатиті / Т .М. Христин, З. А. Мельничук, Т. І. Волощук // Гастроентерологія. Міжвідом.зб. – Вип.30. – Д., 2000. – С. 162-165.
8. Губергриц Н. Б. Гиперпаратиреоз: панкреатит и другие гастроэнтерологические проявления. / Н. Б. Губергриц // Вестник клуба панкреатологов. – 2015. – №2 (27). – С. 4-7.
9. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христин. – Донецк: ООО «Лебедь», 2000. – 416 с.
10. Lieb J.G.Reviewarticle: painandchronicpancreatitis / J. G. Lieb,C. E. Forsmark //Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 29. – P.706-719.
11. Endoscopic measurement of pancreatic tissue perfusion in patients with chronic pancreatitis and control patients / M.P. Lewis, S. K. Lo, P. U. Reber [etal.] // Gastrointest. Endosc. – 2000. – Vol. 51. – P. 195-199.
12. Маев И. И. Болезни поджелудочной железы / И.И. Маев,Ю.А. Кучерявый // М.: « ГЭОТАР – Медиа », 2009. – С.105-136.
13. Кисты поджелудочной железы: лечение (обзор литературы. / А. П. Кошель, С. С. Клоков, Е. С. Дроздов, А. В. Красноперов, Т. В. Дибина, Н. С. Рудая // Вестник клуба панкреатологов. – 2015. - №4 (29). – С.39-45.
14. Small gallstones preserved gall bleder motilite and fast crystallization are associated wsth pancreatitis / N. G. Venneman, W. Renooij, J. F. Rehfeld [et al.]// Hepatology. – 2005. – Vol. 41. – P. 738-746.
15. Христин Т.Н. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы : монография / Т.Н. Христин, В.П. Пишак, Т.Б. Кендзерская. – Черновцы, 2006. – 280с.

16. Федів О.І. Сучасні аспекти діагностики хронічного панкреатиту / О.І.Федів, Д.О.Гонцарюк // Вестник Клуба Панкреатологов. – 2009. -№2. – С.33-36.
17. Глумчер Ф. С. Септический шок: новые концепции патогенеза и лечения / Ф. С. Глумчер // Мистецтво лікування. – 2004. – № 8. – С. 4-8.
18. Козлов В. К. Сепсис, тяжелый сепсис, септический шок как смысловые и клинические категории (общая методология диагностики) / В. К. Козлов // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2008. – № 2 (13). – С. 39-50.
19. Гонцарюк Д.А. Хронический панкреатит: сочетание с заболеваниями гастродуоденальной зоны /Д.А.Гонцарюк //Укр журн медицины, біології та спорту – 2015. - №2 (2). – С.48-52.
20. Novel Antioxidant Ameliorates the Fibrosis and Inflammation of cerulean-induced Chronic Pancreatitis in a Mouse Model / В. М. Yoo, Т. Y. Oh, Y. В. Kim [etal.] // Pancreatology. – 2005. – Vol.5. – P. 165-176.
21. Study on free radicals and pancreatic fibrosis induced by repeated injections of superoxide dismutase inhibitor / N. Matsumura, K. Ochi, M. Ichimura [etal.] // Pancreas. – 2001. – Vol. 22, № 1.–P.53-57.
22. Передерий В.Г. Практическая гастроэнтерология: руководство для врачей / В. Г. Передерий, С. М. Ткач. – Винница : СПД Коштелянов А. И., 2011. – 776 с.
23. Гонцарюк Д.О., Федів О.І. Запалення, інсулінорезистентність, ендотеліальна дисфункція за коморбідності хронічного панкреатиту та ішемічної хвороби серця, корекція лікування – Чернівці, Видавництво БДМУ 2016. - 196с.
24. Kiral F. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in rats exposed to cigarette smoke / F. Kiral, P. A. Ulutas, U. R. Fidanci // Ankara Univer Fac Derg. – 2008. – P. 145-148.
25. The antioxidant profiles of patients with recurrent acute and chronic pancreatitis / J. Gareth, G. J. Morris-Stiff, D. J. Bowrey, [etal.] // Am. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 94 (8).–P. 2135-2140.
26. Христинич Т.Н. Абдоминальная ишемическая болезнь / Т.Н.Христинич, Т.Б.Кендзерская // Острые и неотложные состояния в практике врача (Гастроэнтерология). – 2008. - №2/1. – С.44-51.
27. Масік М.П. Роль перекисного окислення ліпідів у патогенезі системних проявів у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень / М. П. Масік // Biomedical and biosocial anthropology. – 2008. – № 10. – С. 17-22.
28. Іващук С. І. Рівень клітинної реактивності організму і ступінь тяжкості інтоксикації у хворих на гострий панкреатит і з загостренням хронічного панкреатиту залежно від поліморфізму генів CFTR, PRSS1, IL-4 ITNF-а. /С. І. Іващук, Л. П. Сидорчук, О. М. Коровенкова //Вестник клуба панкреатологов. -2017. - №1. –С. 29-33.
29. Титов В. Н. С-реактивный белок – вектор переноса жирных кислот к клеткам, которые непосредственно реализуют синдром системного воспалительного ответа / В. Н. Титов // Клини. лаб. диагностика. – 2008. – № 6. – С. 3-17.

30. Христинич Т. Н. Хронический рецидивирующий панкреатит в период острой атаки и синдром системного воспалительного ответа: патогенетические и клинические аспекты / Т. Н. Христинич // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 4 (48). – С. 14-17.
31. Христинич Т. М. Показники С-реактивного білку у хворих на хронічний панкреатит / Т. М. Христинич, Д. О. Гонцарюк, Я. М. Телекі // Світ медицини та біології. – 2010. – № 2. – С. 187-198.
32. Маев И. И. Болезни поджелудочной железы / И. И. Маев, Ю. А. Кучерявый. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – С. 105-136.
33. Autoimmun-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response / K. Okazaki, K. Uchida, M. Ochana [et al.] // Pancreatology. – 2000. – Vol. 118. – P. 86-91.
34. Гонцарюк Д.О. Індекс деформабельності еритроцитів та відносна в'язкість еритроцитарної суспензії у хворих на хронічний панкреатит за супутньої серцевої недостатності / Д.О.Гонцарюк, О.Я.Дорундяк / Хист. - 2011. – вип..13. – С. 61.
35. Новости мировой панкреатологии (по материалам совместной встречи Международной Ассоциации Панкреатологов и Комитета рака поджелудочной железы Китайской противораковой Ассоциации, Китай, Шанхай, 27-29 августа 2015г) /Н. Б. Губергриц, Н. В. Бельева, А. Е. Клочков, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко //Вестник клуба панкреатологов. – 2016. – №1 (30). – С. 5-15.
36. Христинич Т. М. Хронічний панкреатит за коморбідности з ішемічною хворобою серця: ліпідний спектр крові, можливості корекції /Т. М. Христинич, Д. О. Гонцарюк //Вестник клуба панкреатологов 2018. - №3 (40). – С.31-39.
37. Ферфецька К. В. Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного панкреатиту, поєданого з ожирінням та цукровим діабетом 2 типу з урахуванням поліморфізму генів : автореф дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед наук : спец. 14.01.02 – внутрішні хвороби / Ферфецька К. В. ДВНЗ «Ужгородський національний університет» – Ужгород, 2017. – 23с.
38. Бондаренко О.О. Метаболічний синдром: довгий шлях еволюції – від повного заперечення до всесвітнього визнання /О.О.Бондаренко, М. І. Сорочка //Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2018. - №3 (35). – С.13-19.
39. Лук'яненко О. Ю. Особливості ліпідного обміну у дітей зі стеатозом підшлункової залози / О. Ю. Лук'яненко //Сучасна гастроентерологія. – 2017. – №5 (97). – С. 75-83.
40. (26) Новости мировой панкреатологии (по материалам объединенной встречи Международной ассоциации панкреатологов, Японского панкреатологического общества, Азиатско- Тихоокеанской ассоциации панкреатологов, Сендей, Япония, август 2016 / Н. Б. Губергриц, Н. В. Бельева, А. Д. Зубов, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко // Вестник клуба панкреатологов. – 2017. - №1 (34). – С.5-12.

41. (74) Бондаренко О.О. Метаболічний синдром: довгий шлях еволюції – від повного заперечення до всесвітнього визнання /О.О.Бондаренко, М. І. Сорочка //Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2018. - №3 (35). – С.13-19.
42. (62) Христич Т.М. Етіологічні фактори, що формують хронічний панкреатит /Т.М.Христич, Д.О.Гонцарюк // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2018. - №3 (35). – С.20-27.
43. (63) Гриднев А. Е. Лекарственный панкреатит / А. Е. Гриднев, Л. В. Богун //Ліки України . – 2011. – №7 (153). – С. 56-60.
44. (64) Тодоріко Л. Д. Поширеність хронічного панкреатиту у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень /Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів // Вестник Клуба Панкреатологов. – 2017. – №2 (35). – С. 49-52.
45. Пархоменко Л. К. Нейрогуморальная регуляция внешнесекреторной функции печени и поджелудочной железы у детей с сахарным диабетом 1-го типа / Л. К. Пархоменко, А. В. Рылова, Е. А. Будрейко // Гастроентерологія. Міжвідомчий збірник. – 2011. – С. 132-140.
46. Христич Т.М., Гонцарюк Д.О., Телекі Я.М. Хронічний панкреатит і роль порушень метаболічного гомеостазу // Здоров'я України. Гастроентерологія. – 2017. - №3 (400). – С.2-4.

## **РОЗДІЛ 1.2. КЛІНІЧНА КАРТИНА ТА ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ ПРО ПЕРЕБІГ І ДІАГНОСТИКУ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ**

Клінічна картина хронічного панкреатиту у значній мірі визначається тривалістю персистування симптомів та тяжкістю перебігу. Виділяють три періоди. *Начальний* період характеризується періодами загострення та ремісії і перебігає біля 10 років. *Другий* період – це розвиток зовнішньосекреторної недостатності. Диспепсичний синдром виходить на перший план. Симптоми шлункової диспепсії частіше за все зумовлюються дуоденостазом, гастроєзофагеальним рефлюксом. *Кишечна диспепсія* виникає на тлі мальдигестії та порушення моторики кишечника.

Зважаючи на відсутність чіткої інтерпретації клінічної картини запропоновані наступні варіанти ХП: виразковоподібний, за типом лівосторонньої ниркової кольки, синдрому правого підребер'я (який у 40% перебігає з жовтяницею), дисмоторного больового синдрому (локального або розповсюдженого, тобто без чіткої локалізації).

*При цьому неабияке значення має лікарський анамнез* із акцентом на перенесені захворювання. Для диференційного діагнозу важливо з'ясувати час виникнення перших симптомів, простежити їх динаміку, оцінити ефективність та адекватність терапії, яка попередньо застосовувалася. Обов'язково з'ясовують, які операції переніс хворий. Увага приділяється наявності рецидивуючого перебігу ХП (частіше характерно для біліарнозалежного панкреатиту) або перенесеного гострого тяжкого панкреатиту. Стосовно больового нападу, то необхідно з'ясувати, чи є він повторним або виник вперше. Наприклад, для жовчнокам'яної хвороби і для хронічного панкреатиту характерні повторювані больові напади. Найбільш часто появі болю при ХП передують прийом алкоголю, переїдання (жирна, смажена, м'ясна їжа), особливо у вечірній і нічний час. Травма ПЗ, гіперпаратиреоїдний криз, напади жовчної



кольки також можуть бути причиною болю при ХП. При частих госпіталізаціях з приводу однотипного болю без наявної причини слід подумати про симуляцію. Деякі лікарські та наркотичні засоби можуть провокувати загострення ХП із подальшим хірургічним втручанням. Алкоголь, тіазидні препарати, діуретики, пентамідин і азатіоприн іноді сприяють розвитку панкреатиту.

Розпитування починають із з'ясування обставин виникнення болю. Анамнез повинен дати відповіді на наступні питання: локалізацію, ірадіацію, інтенсивність, характер, тривалість болю. Увага приділяється віку, статі пацієнта та його негативним звичкам.

Як правило абдомінальний біль при ХП виникає в епігастральній області зліва або посередині, ірадіює у спину, іноді носить оперізуючий характер. У деяких випадках локалізується у спині, іноді пацієнти скаржаться на біль у ребрах або нижніх відділах грудної клітки зліва. Однак частіше за все пацієнтів турбує біль у епігастрії та лівому підребер'ї.

Больовий синдром може носити переймоподібний характер із тривалістю атак від годин до 2-3 діб, може бути постійним монотонним або постійним із нападами. *Постійний біль* може посилюватися і слабшати, але не проходить повністю і не виникає у вигляді нападів. Він характерний для запальних і пухлинних захворювань підшлункової залози. *Переймоподібний біль* зазвичай виникає при обструкції порожнинного органу або при підвищенні тиску в просвіті органу внаслідок інших причин. При розвитку панкреонекрозу інтенсивність його зменшується внаслідок загибелі чутливих нервових закінчень. Може турбувати біль, який пов'язаний із порушенням секреції бікарбонатів. Він характеризується клінікою виразкової хвороби. Але може засвідчувати і про ерозивно-виразкове ушкодження ДПК у якості ускладнення ХП. При прогресуванні ХП, її зовнішньосекреторної недостатності абдомінальний біль стає менш інтенсивним, починає домінувати переймоподібний характер болю у біляпупковій зоні. Завдяки супутньому холецистити (у тому числі калькульозному), дуоденіту, гепатиту або цирозу печінки хворих турбує біль у правому підребер'ї.

Слід пам'ятати, що у 30% і більше при вираженому та тривалому болю, який перебігає з вираженим інтоксикаційним синдромом (завдяки гіпеферментії), можуть розвинути психічні порушення. Психічні порушення можуть виникнути не тільки від безуспішності консервативної терапії впродовж років, що змушує приймати психотропні й наркотичні засоби, але й при алкогольному генезі ХП (таких пацієнтів повинен лікувати терапевт і психіатр).

Частіше біль ірадіює у ліву половину грудної клітки зі сторони спини, у ліву половину попереку по типу «лівого полупоясу» або «повного поясу». Можлива також ірадіація у ліву руку, за груднину, у перикардіальну область і, навіть ліву половину нижньої щелепи (що характерно для стенокардії та ішемічної хвороби черевної порожнини, ішемічного панкреатиту).

Слід зауважити, що пацієнти скаржаться на спастичний післяпрандіальний біль (у 90% випадків) зразу після їжі, він продовжується від 30 хв до 2 годин. Зменшення або посилення інтенсивності впродовж 4-6 годин нехарактерно для хронічної мезентеріальної ішемії. Завдяки больового синдрому пацієнти

приймають їжу малими порціями, відказуються від жирів, пропускають один з прийомів їжі, що сприяє схудненню та появі страху перед їжею (ситофобії), мальнутриції.

До 35% хворих скаржаться на діарею, яка не має підґрунтя. При тяжкому багатосудинному ураженні абдомінальний больовий синдром стає довготривалим (до 5 годин) і супроводжується наростанням слабкості та діареї. Такі пацієнти віднесені до групи ризику виникнення інфаркту товстої кишки. У ряді випадків синдром абдомінальної ішемії перебігає як панкреатит, виразкова хвороба, хвороба Крона, правобічний коліт (що може бути при стенозі верхньої мезентеріальної артерії).

Існують особливості клінічного перебігу обструктивного і біліарного ХП. Так, для *обструктивного ХП* характерним є постійний абдомінальний біль різної інтенсивності (при кістах ПЗ, деформації головних проток ПЗ, утворення стриктур у них). Часом він наростає, носить свердлий характер, може продовжуватися місяцями. *Біліарний панкреатит* перебігає по типу жовчної кольки з проявами жовтяниці.

При аускультатії живота майже у половини хворих вислуховується систолічний шум, який локалізується посередині лінії між мечоподібним відростком та пупком. З метою виявлення природи, ступеня стенозу та вираженості колатералей використовують дуплексну ультрасонографію, комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну томографію, ангіографію. Сучасна цифрова обробка і можливість 3D-реконструкції зображення є надзвичайно інформативним методом КТ (але недоліком є високе променеве навантаження). Селективна мезентеріальна ангіографія залишається «золотим стандартом» у діагностиці хронічного ішемічного больового синдрому, особливо при ураженні дистальних судин або при плануванні одночасного ендovasкулярного способу лікування.

*Блювота, яка супроводжує больовий синдром*, характерна для початкової стадії гострого (або загострення хронічного) панкреатиту і гострого холециститу. При механічній кишковій непрохідності частота та інтенсивність блювоти залежать від локалізації обструкції: чим вона вища, тим частіше блювота. Відсутність в блювотних масах жовчі означає обструкцію ШКТ проксимальніше фатерова соска [33].

#### *Значення фізикального обстеження за хронічного панкреатиту*

Загальний стан пацієнтів може коливатися від задовільного до край тяжкого і залежити від інтенсивності больового, інтоксикаційного синдрому, ступеня трофологічної недостатності, порушення у діяльності центральної та периферичної нервової системи.

Дослідження живота починають з огляду. Оцінюють загальний стан і позу хворого. При огляді живота звертають увагу на рубці, їх локалізацію. За розташуванням рубця можна зробити висновок про характер перенесеної операції і тим самим прискорити диференційний діагноз. Оцінюють ступінь здуття живота: з'ясовують, чим викликано здуття живота – скупченням рідини (асцит) чи газу. Локальне випинання живота часто буває зумовлено об'ємним утворенням. Як правило, чим дистальніше обструкція кишечника, тим сильніше роздутий живіт.

Пальпація ПЗ може засвідчити щільний болючий тяж. Спочатку проводять поверхневу орієнтовну пальпацію, визначаючи зони найбільшої чутливості. Дослідження живота завершують глибокою пальпацією. За допомогою глибокої пальпації методично досліджують всі органи черевної порожнини; оцінюють чутливість, болісність, напругу м'язів передньої черевної стінки, виявляють об'ємні утворення і визначають розміри органів. Діагностичне значення зберігають больові зони та точки на черевній стінці.

При *превалюванні запально-деструктивних процесів в області голівки* ПЗ пальпаторно відзначається болючість в холедохопанкреатичній зоні *Шоффара* і точці *Дежардена*. При залученні в процес тіла і хвоста ПЗ – болючість локалізується відповідно в зоні *Губергріца-Скульського*, точці Губергріца і зоні *Мейо-Робсона* (лівий реберно-хребетний кут). Незважаючи на те, що зазначені місця пальпації болючі, сама черевна стінка м'яка і захисна реакція її м'язів на пальпацію часто відсутня. Можлива поява на шкірі зон гіпералгезії *Захар'їна-Геда* (*VIII-X грудні сегменти*). Додаткове значення мають симптом *Воскресенського* – відсутність пульсації черевної аорти за рахунок набряку підшлункової залози; симптом *Грота* – атрофія підшкірно-жирової клітковини в ділянці проєкції підшлункової залози; симптом *Кулена* – цианоз навколо пупка; симптом *Барельхеймера* – поява пігментації на шкірі над ділянкою підшлункової залози; симптом *Мюсі-Георгієвського* – біль при натискуванні між ніжками лівого груднино-ключично-соскоподібного м'яза в місці прикріплення до медіального краю груднини; симптом *Малле-Гі* – болючість зліва нижче реберної дуги вздовж зовнішнього краю прямого м'яза живота; симптом *Кача* – шкіряна гіперестезія в зоні інервації VIII грудного сегмента зліва; симптом *Тужиліна* – поява яскраво-червоних плям на шкірі груді, спини, живота, які представляють собою аневризми судин і зникають при натискуванні; симптом *Грея-Турнера* – поява плям цианозу на бокових поверхнях живота; симптом *Мондора* – поява плям цианозу на щоках.

Слід звернути увагу на симптоми, які пов'язані з гіперферментією (до яких також відносять інтоксикацій і тромбогеморагічний синдроми): загальний цианоз, симптом *Холстеда* – ділянки цианоза на передній черевній стінці; симптом *Турнера* – цианоз у куті, який утворений XII ребром і хребцем справа; симптом *Грюнвальда* – екхімози біля пупка; *Кулена* – цианоз біля пупка; симптом *Мондора* – фіолетові плями на обличчі та тулубі; *Лагерльофа* – цианоз обличчя; *Гюльзова* – почервоніння обличчя з цианотичним відтінком; симптом *Тужиліна* – поява яскраво-червоних краплинок на шкірі грудей, спини, живота (вони є судинними аневризмами, які не зникають після натискування, частіше зустрічається при рецидивуючому ХП); синдром *Бальзара* – жирові некрози підшкірної клітковини (при жировому некрозі залози).

Симптоми, які пов'язані із значним набряком ПЗ або збільшенням її розмірів при пухлинах і кістах: субіктеричність або іктеричність слизових оболонок і шкіри. Якщо жовтяниця поступово зникає разом із абдомінальним болем, то це характерно для панкреатиту. При раку ПЗ жовтяниця не зникає і має відповідний колір. Пацієнт приймає колінно-ліктьове положення з метою зменшення тиску на сонячне сплетення. Симптом *Фітца* вказує на дуоденостаз. При цьому визначається збільшення, випинання епігастральної ділянки живота.

Симптом перитонізму або перитоніту – Щьоткіна-Блюмберга. Він у 30% засвідчує гострий панкреатит, виникає і при геморагічному панкреатиті та при скупченні ексудату в сальниковій сумці або у вільній черевній порожнині.

Симптоми білково-енергетичної недостатності – синдром Едельмана – кахексія, фолікулярний гіперкератоз, стоншення шкіри, її сірувата дифузна пігментація, параліч очних м'язів, вестибулярні розлади, зміни психіки.

Симптом *Грота* – атрофія підшкірної клітковини у проекції ПЗ.

Симптом *Бартельхеймера* – пігментація шкіри над проекцією ПЗ.

Клінічний перебіг хронічного панкреатиту оцінюють за загальноприйнятими критеріями (за клініко-статистичною класифікацією Інститута гастроентерології АМН України, 2003): легкий перебіг – рецидиви не більше двох разів впродовж року, легко усуваються за 13-14 діб, можливі ремісії тривалістю 1 рік і більше; перебіг середньої тяжкості – рецидиви 2-3 рази на рік з мінімальною дисфункцією ПЗ (відновлення функціонального стану протягом 48-72 год), без ускладнень, ремісії нетривалі; тяжкий перебіг – рецидиви більше трьох разів на рік, для їх усунення необхідно лікувати більше місяця, розвиваються ускладнення, іноді рецидиви повністю не усуваються, відбувається лише періодичне послаблення або посилення болювого синдрому.

Деякі автори у клінічній картині розрізняють чотири стадії [34]. *I стадія* вважається преклінічною. Вона характеризується відсутністю клінічних ознак захворювання і випадковим виявленням характерних ознак для ХП завдяки КТ та УЗД. *II стадія* вважається стадією початкових проявів. Вона характеризується частими епізодами загострення ХП, які можуть сприйматися як гострий панкреатит. Рецидиви захворювання можуть бути легкими або тяжкими. Вже на цій стадії виникають ускладнення. Захворювання перебігає з тенденцією до прогресування. Якість життя знижується або не змінюється. Стадія продовжується декілька років. У більшості пацієнтів із часом інтенсивність болю зменшується. Він посилюється при загостреннях. Іноді захворювання дуже швидко прогресує, розвивається фіброз та атрофія залози, наростає ферментна та ендокринна недостатність. *III стадія* може характеризуватися постійним абдомінальним болем, пацієнти можуть ставати наркозалежними, їжу приймають у дуже малій кількості. Прогресує зовнішньосекреторна та ендокринна функція ПЗ. *IV стадія* є кінцевою, характеризується трофологічною недостатністю, панкреатичною стеатореєю, цукровим діабетом. У таких пацієнтів розвиваються різні ускладнення ХП, зокрема, рак ПЗ.

***Рекомендації щодо лабораторної та інструментальної діагностики ХП згідно положень Наказу Міністерства охорони здоров'я №638 від 10.09.2014р.***

Лабораторна та інструментальна діагностика ХП в Україні чітко регламентована і повинна проводитися згідно з наказом МОЗ України №638 від 10.09.2014р., положення якого тісно пов'язані з рекомендаціями Українського клубу панкреатологів. На етапі первинної медичної допомоги (I етап) проводиться мінімум досліджень, на II етапі (вторинної, спеціалізованої

амбулаторної допомоги) та вторинної спеціалізованої стаціонарної допомоги (III етап) проводять розширений спектр досліджень.

На I етапі при загостренні ХПП призначають загальний аналіз крові (виявляють лейкоцитоз із зсувом формули вліво, нейтрофіліоз, прискорена ШОЕ) та сечі (без особливостей). Крім того, визначають рівень глюкози. Інструментальні дані УЗД органів черевної порожнини та нирок, ЕКГ (може бути норма або порушення процесів реполяризації). Лікар первинної ланки направляє пацієнта на консультацію:

1. Гастроентеролога – впродовж тижня для підтвердження або уточнення діагнозу ХПП

2. Хірурга – за наявності тривожних симптомів (лихоманка, інтоксикація, інтенсивний абдомінальний біль, немотивоване схуднення, при підозрі на гострий перебіг, наявність ускладнень направляти необхідно зразу ж).

3. Ендокринолога – за наявності симптомів ЦД упродовж тижня

На II етапі встановлюють діагноз ХПП, проводять диференціальну діагностику з іншими захворюваннями, оцінюють ризик тяжких ускладнень.

До обов'язкових лабораторних досліджень відносять:

1. Біохімічний аналіз крові (рівень амілази, глюкози, глікований гемоглобін)
2. Аналіз сечі (амілаза)
3. Копроскопія (виявляють амілореї, креатореї, стеатореї)

Фекальна еластаза 1 (для з'ясування ступеня зовнішньосекреторної обов'язкової недостатності).

До обов'язкових інструментальних досліджень відносять:

1. УЗД органів черевної порожнини
2. Езофагогастродуоденоскопію з оглядом ретробульбарного відділу дванадцятипалої кишки (для виключення патології футерова сосочка, атрофічного дуоденіта)
3. ЕКГ

На цьому етапі лікар направляє на консультацію до хірурга (при тривожних симптомах), до онколога (при підозрі на рак), до ендокринолога (за наявності симптомів ЦД).

Щодо III етапу, то із лабораторних методів призначається

1. Загальний аналіз крові, біохімічний аналіз (рівень амілази, панкреатичної ізоамілази, ліпази, глюкози, глікованого гемоглобіну, печінкових проб). При цьому визначають рівень білірубину (значення має прямий), лужної фосфатази (при синдромі холестазу), показники трансаміназ, гама-глутамилтранспептидази, лактатдегідрогенази (вони змінюються за наявності блоку жовчачого протоку, реактивного гепатиту у хворих на алкогольний ХПП).

2. Аналіз сечі
3. Копроскопія
4. Фекальна еластаза 1.

До інструментальних методів, які призначають на III етапі відносять:

1. ЕКГ
2. УЗД органів черевної порожнини та нирок
3. Езофагогастродуоденоскопію

4. Комп'ютерну томографію (КТ) органів черевної порожнини та забрюшинного простору. КТ більш інформативний метод для діагностики пізніх форм ХП, є кращим неендоскопічним методом виявлення локалізації кальцифікатів ПЗ, потовщення пери панкреатичної фасції, тромбоз селезінкової вени. КТ із внутрішньовенним контрастуванням дозволяє виявити зону некрозу ПЗ, кісти.

5. Магнітно-резонансну томографію / магнітно-резонансну холангіопанкреатографію за недостатньої інформативності УЗД та КТ. Цей метод дозволяє виявити неоднорідність структури, наявність кіст, псевдокіст, зону некрозу (при контрастуванні). Магнітно-резонансна холангіопанкреатографія з секретинним тестом є надійним методом візуалізації змін паренхіматозної структури ПЗ на ранніх стадіях ушкодження.

6. Ендоскопічне УЗД ПЗ за необхідності (виявляють паренхіматозні зміни, зміни проток ПЗ та біліарного дерева).

7. Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) – розширення проток за типом «озер» або норма). Цей метод призначається при недостатній інформативності всіх інших методів діагностики, його призначають рідко, тому що виникають ускладнення і в 0,3%- 0,5% випадків виникає смерть [1]

І все ж таки рішення про діагноз «хронічний панкреатит» приймає лікар, порівнюючи лабораторні та клінічні дані, наявністю панкреатичної недостатності, трофологічного синдрому.

### ***Список використаних літературних джерел***

1. Новости Европейской панкреатологии (по материалам 48-й встречи Европейского Клуба панкреатологов, 6-9 июля 2016г., Ливерпуль, Великобритания) /Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Г. М. Лукашевич, А. Е. Клочков, П. Г. Фоменко // Вестник Клуба панкреатологов. – 2016. - №4 (33). – С.11-20.
2. Бабінець Л.С. Кореляція між трофологічним статусом та основними характеристиками захворювання у пацієнтів із хронічним панкреатитом біліарного генезу /Л. С. Бабінець, Ю. Я. Коцаба, К. Ю. Кицай, І. М. Галабіцька // Вестник клуба панкреатологов. – 2017. - №1 (34). – С.38-40.
3. Казюлин А. Н. Современные представления об этиологии хронического панкреатита /А. Н. Казюлин // Вестник клуба панкреатологов. – 2016. - №3 (32). – С.40-43.
4. Эпидемиология хронического панкреатита /P. Levy, E.D] Domingues-Munoz, C. Imre, M.Lohr, P. Masionneuve //Вестник клуба панкреатологов. – 2015ю - №3 (28). – С.7-16.
5. Христич Т. Н. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы / Т. Н. Христич, В. П. Пишак, Т. Б. Кендзерская. – Черновцы, 2006. – 280с.
6. Губергриц Н. Б. , Казюлин А. Н. Метаболическая панкреатология. / Н. Б. Губергриц , А. Н. Казюлин. Донецк : ООО «Лебедь», 2011. – 460с.
7. Христич Т.М. Інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів, захисних протиоксидантних систем та структурно-функціональні зміни еритроцитів при хронічному панкреатиті / Т .М. Христич, З. А. Мельничук,

- Т. І. Волощук // Гастроентерологія. Міжвідом.зб. – Вип.30. – Д., 2000. – С. 162-165.
9. Губергриц Н. Б. Гиперпаратиреоз: панкреатит и другие гастроэнтерологические проявления. / Н. Б. Губергриц // Вестник клуба панкреатологов. – 2015. – №2 (27). – С. 4-7.
9. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христич. – Донецк: ООО «Лебедь», 2000. – 416 с.
10. Lieb J.G.Reviewarticle: painandchronicpancreatitis / J. G. Lieb,С. E. Forsmark //Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 29. – P.706-719.
11. Endoscopic measurement of pancreatic tissue perfusion in patients with chronic pancreatitis and control patients / M.P. Lewis, S. K. Lo, P. U. Reber [etal.] // Gastrointest. Endosc. – 2000. – Vol. 51. – P. 195-199.
12. Маев И. И. Болезни поджелудочной железы / И.И. Маев,Ю.А. Кучерявый // М.: «ГЭОТАР – Медиа», 2009. – С.105-136.
13. Кисты поджелудочной железы: лечение (обзор литературы. / А. П. Кошель, С. С. Клоков, Е. С. Дроздов, А. В. Красноперов, Т. В. Дибина, Н. С. Рудая // Вестник клуба панкреатологов. – 2015. - №4 (29). – С.39-45.
15. Small gallstones preserved gall bleder motilite and fast crystallization are associated wsth pancreatitis / N. G. Venneman, W. Renooij, J. F. Rehfeld [et al.]// Hepatology. – 2005. – Vol. 41. – P. 738-746.
15. Христич Т.Н. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы : монография / Т.Н. Христич, В.П. Пишак, Т.Б. Кендзерская. – Черновцы, 2006. – 280с.
16. Федів О.І. Сучасні аспекти діагностики хронічного панкреатиту / О.І.Федів, Д.О.Гонцарюк // Вестник Клуба Панкреатологов. – 2009. -№2. – С.33-36.
- 17 Глумчер Ф. С. Септический шок: новые концепции патогенеза и лечения / Ф. С. Глумчер // Мистецтво лікування. – 2004. – № 8. – С. 4-8.
18. Козлов В. К. Сепсис, тяжелый сепсис, септический шок как смысловые и клинические категории (общая методология диагностики) / В. К. Козлов // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2008. – № 2 (13). – С. 39-50.
19. Гонцарюк Д.А. Хронический панкреатит: сочетание с заболеваниями гастродуоденальной зоны /Д.А.Гонцарюк //Укр журн медицини, біології та спорту – 2015. - №2 (2). – С.48-52.
21. Novel Antioxidant Ameliorates the Fibrosis and Inflammation of cerulean-induced Chronic Pancreatitis in a MouseModel / В. М. Yoo, Т. Y. Oh, Y. В. Kim [etal.] // Pancreatology. – 2005. – Vol.5. – P. 165-176.
21. Study on free radicals and pancreatic fibrosis induced byrepeated injections of superoxidedismutase inhibitor / N. Matsumura, K. Ochi, M. Ichimura [etal.] // Pancreas. – 2001. – Vol. 22, № 1.–P.53-57.
22. Передерий В.Г. Практическая гастроентерология: руководство для врачей / В. Г. Передерий, С. М. Ткач. – Винница : СПД Коштелянов А. И., 2011. – 776 с.
23. Гонцарюк Д.О., Федів О.І. Запалення, інсулінорезистентність, ендотеліальна дисфункція за коморбідності хронічного панкреатиту та

- ішемічної хвороби серця, корекція лікування – Чернівці, Видавництво БДМУ 2016. - 196с.
24. Kiral F. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in rats exposed to cigarette smoke / F. Kiral, P. A. Ulutas, U. R. Fidanci // *Ankara Univ. Fac. Derg.* – 2008. – P. 145-148.
25. The antioxidant profiles of patients with recurrent acute and chronic pancreatitis / J. Gareth, G. J. Morris-Stiff, D. J. Bowrey, [etal.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 94 (8). – P. 2135-2140.
26. Христин Т.Н. Абдоминальная ишемическая болезнь / Т.Н.Христин, Т.Б.Кендзерская // *Острые и неотложные состояния в практике врача (Гастроэнтерология).* – 2008. - №2/1. – С.44-51.
27. Масік М.П. Роль перекисного окислення ліпідів у патогенезі системних проявів у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень / М. П. Масік // *Biomedical and biosocial anthropology.* – 2008. – № 10. – С. 17-22.
28. Івашук С. І. Рівень клітинної реактивності організму і ступінь тяжкості інтоксикації у хворих на гострий панкреатит і з загостренням хронічного панкреатиту залежно від поліморфізму генів CFTR, PRSS1, IL-4 ITNF-а. /С. І. Івашук, Л. П. Сидорчук, О. М. Коровенкова // *Вестник клуба панкреатологов.* -2017. - №1. –С. 29-33.
29. Титов В. Н. С-реактивный белок – вектор переноса жирных кислот к клеткам, которые непосредственно реализуют синдром системного воспалительного ответа / В. Н. Титов // *Клин. лаб. диагностика.* – 2008. – № 6. – С. 3-17.
31. Христин Т. Н. Хронический рецидивирующий панкреатит в период острой атаки и синдром системного воспалительного ответа: патогенетические и клинические аспекты / Т. Н. Христин // *Сучасна гастроентерологія.* – 2009. – № 4 (48). – С. 14-17.
32. Христин Т. М. Показники С-реактивного білку у хворих на хронічний панкреатит / Т. М. Христин, Д. О. Гонцарюк, Я. М. Телекі // *Світ медицини та біології.* – 2010. – № 2. – С. 187-198.
33. Маев И. И. Болезни поджелудочной железы / И. И. Маев, Ю. А. Кучерявый. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – С. 105-136.
34. Autoimmun-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response / K. Okazaki, K. Uchida, M. Ochana [et al.] // *Pancreatology.* – 2000. – Vol. 118. – P. 86-91.
35. Гонцарюк Д.О.Індекс деформабельності еритроцитів та відносна в'язкість еритроцитарної суспензії у хворих на хронічний панкреатит за супутньої серцевої недостатності / Д.О.Гонцарюк, О.Я.Дорундяк / *Хист.* - 2011. – вип..13. – С. 61.
36. Новости мировой панкреатологии (по материалам совместной встречи Международной Ассоциации Панкреатологов и Комитета рака поджелудочной железы Китайской противораковой Ассоциации, Китай, Шанхай, 27-29 августа 2015г) /Н. Б. Губергриц, Н. В. Белыева, А. Е. Клочков, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко // *Вестник клуба панкреатологов.* – 2016. – №1 (30). – С. 5-15.



37. Христич Т. М. Хронічний панкреатит за коморбідности з ішемічною хворобою серця: ліпідний спектр крові, можливості корекції /Т. М. Христич, Д. О. Гонцарюк //Вестник клубу панкреатологов 2018. - №3 (40). – С.31-39.
38. Ферфецька К. В. Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного панкреатиту, поєданого з ожирінням та цукровим діабетом 2 типу з урахуванням поліморфізму генів : автореф дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед наук : спец. 14.01.02 – внутрішні хвороби / Ферфецька К. В. ДВНЗ «Ужгородський національний університет» – Ужгород, 2017. – 23с.
39. Бондаренко О.О. Метаболічний синдром: довгий шлях еволюції – від повного заперечення до всесвітнього визнання /О.О.Бондаренко, М. І. Сорочка //Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2018. - №3 (35). – С.13-19.
40. Лук'яненко О. Ю. Особливості ліпідного обміну у дітей зі стеатозом підшлункової залози / О. Ю. Лук'яненко //Сучасна гастроентерологія. – 2017. – №5 (97). – С. 75-83.
41. Новости мировой панкреатологии (по материалам объединенной встречи Международной ассоциации панкреатологов, Японского панкреатологического общества, Азиатско-Тихоокеанской ассоциации панкреатологов, Сендей, Япония, август 2016 / Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Д. Зубов, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко // Вестник клубу панкреатологов. – 2017. - №1 (34). – С.5-12.
42. Бондаренко О.О. Метаболічний синдром: довгий шлях еволюції – від повного заперечення до всесвітнього визнання /О.О.Бондаренко, М. І. Сорочка //Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2018. - №3 (35). – С.13-19.
43. Христич Т.М. Етіологічні фактори, що формують хронічний панкреатит /Т.М.Христич, Д.О.Гонцарюк // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2018. - №3 (35). – С.20-27.
44. Гриднев А. Е. Лекарственный панкреатит / А. Е. Гриднев, Л. В. Богун //Ліки України . – 2011. – №7 (153). – С. 56-60.
- 45 Тодоріко Л. Д. Поширеність хронічного панкреатиту у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень /Л. Д. Тодоріко, І. О. Сем'янів // Вестник Клубу Панкреатологов. – 2017. – №2 (35). – С. 49-52.
46. Пархоменко Л. К. Нейрогуморальная регуляция внешнесекреторной функции печени и поджелудочной железы у детей с сахарным диабетом 1-го типа / Л. К. Пархоменко, А. В. Рылова, Е. А. Будрейко // Гастроентерологія. Міжвідомчий збірник. – 2011. – С. 132-140.
47. Христич Т.М., Гонцарюк Д.О., Телекі Я.М. Хронічний панкреатит і роль порушень метаболічного гомеостазу // Здоров'я України. Гастроентерологія. – 2017. - №3 (400). – С.2-4.

### РОЗДІЛ 1.3. ФАРМАКОТЕРАПІЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Лікування ХП є непростою задачею, підходи до терапії залишаються далекими від досконалих. Основною метою є купірування хронічного абдомінального болю, корекція мальабсорбції як результату зовнішньо секреторної недостатності, корекція внутрішньосекреторної недостатності (що характеризується як панкреатогенний цукровий діабет) та попередження розвитку злякисного процесу.

Одним із базових підходів до зменшення болю є корекція образу життя. Цілий ряд досліджень дозволяють рекомендувати відказ від алкоголю та тютюнокуріння (рівень доказовості згідно італійського консенсусу складає 2 b та B відносно відказу від алкоголю, а також 4 та C відносно відказу від тютюнокуріння) [**Forsmark** C. E. Management of chronic pancreatitis / C. E. Forsmark //Gastroenterology. – 2013. – Vol. 144. №6. – P. 1282-1291.; **Basurto** Ona X. Opioids for acute pancreatitis pain / X. Basurto Ona, D. Rigau Comas, G.Urrutia // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – Vol. 7. – CD009179. ].

В основу медикаментозного купірування абдомінального болю покладено рекомендації ВООЗ по трьохступеневому підходу. На першому етапі призначають неопіюїдні анальгетики (парацетамол), нестероїдні протизапальні препарати, включаючи інгібітори циклооксигенази-2. На другому етапі підключають трамадол, налоксен, на третьому додаються опіюїди та можливість хірургічного втручання. Лікування ХП з набряковою (інтерстиціальною) формою проводиться в хірургічному відділенні. Однак, у зв'язку з тим, що набряк підшлункової залози діагностувати складно, такі пацієнти нерідко лікуються у терапевтичному або гастроентерологічному відділеннях. Тому всім хворим з підозрою на розвиток набряково-інтерстиціальних змін необхідно проводити базисну терапію. Додаткова терапія, яка використовується на всіх етапах включає трициклічні антидепресанти, антиконвульсанти, стероїди, психотерапію тощо [**Italian** consensus guidelines for chronic pancreatitis / L. Frulloni, M. Massimo Falconi, A. Gabbrielli [et al]. // *Dig. Liver. Dis.* – 2010. – Vol.42, Suppl. 6. – P. 381-406.; **Pain** chronic pancreatitis / M. Puylaert, L. Kapural, J. Van Zundert [et al] // *Pain Pract.* – 2011. – Vol. 11, N5. – P. 492-505.].

У Кохранівському огляді за 2013 рік було показано, що опіюїди володіють реальною можливістю купірувати біль, їх використання зменшує потребу в інших анальгетиках та викликають ризик ускладнень [**Dominguez-Munoz** J. Chronic pancreatitis and persistent steatorrhea: wath is the correct dose of enzymes?/J. Dominguez-Munoz //Clinical Gastroenterology and Hepatology – 2011. - Vol. 9. – P. 541-546. ].

Перспективним вважається використання антиоксидантів. Вони інгібують окислення, незалежну взаємодію з гідропероксидами (знешкоджує їх), блокують каталізатори вільнорадикального окислення (шляхом утворення комплексів з ними), активізують антирадикальні ферменти захисту (каталазу, супероксиддисмутазу, глутатіонпероксидазу, церулоплазмін).

Інтерес викликали результати, які вказали на зменшення показників маркерів фіброзу: тромбоцитарний фактор росту, трансформуючий фактор росту b1, що було пов'язане зі зменшенням болю [**Randomised clinical** Trail: pregabalin attenuates experimental visctral hain through sub-cortical mechanisms in

patients with painful chronic pancreatitis / S. Olesen, C. Graversen, A. Olesen [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2001. – Vol. 34, N8. – P.878-887. ]

Суттєва роль належить вітамінам А, Е, С, Р, РР, В6 та фолатам. Препарат вітаміну Р (рутин), кверцетин володіє вираженою антиоксидантною дією, депонує дегідроаскорбінову кислоту, покращує мікроциркуляцію. Селен є незамінним мікроелементом, компонентом життєвонеобхідного фермента глутатіонпероксидази (компоненту системи антиоксидантного захисту). Але є деякі особливості. наприклад, використання антиоксидантів прямої дії (вітамін К,Е, А) на тлі виснаження захисних сил може погіршити перебіг захворювання. Так, наприклад, вітамін А (ретинол) може спровокувати утворення вільних радикалів.

Подвійне сліпе рандомізоване дослідження, проведене у 64 пацієнтів показало ефективність прегабаліну. Призначається по 300 мг 2 рази на добу, довготривало(купірує біль впродовж 3-х тижнів). Побічні ефекти не відмічалися. Антиноцицептивна дія реалізується (як передбачається авторами) через субкортикальні механізми блокування кальцієвих каналів [A prospective, randomized trail comparing endoscopic and surh=gical therapy for chronic pancreatitis / P. Dite, M. Ruziska, V. Zboril, I. Novotny // Endoscopy. – 2003. – Vol. 35. – P. 553-558.]. Вважається, що він діє переважно на центральну сенсibiliзацію сомато-сенсорних утворень головного мозку.

Рефрактерний абдомінальний больовий синдром потребує ендоскопічних та хірургічних підходів для декомпресії, блокади черевного стовбура. Два рандомізованих дослідження показали кращий ефект при накладанні панкреатоєюноанастомозу у порівнянні з ендоскопічним лікуванням [Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. Toledo [et al.] // Pancreatology. – 2013. – Vol.13m N4. – P. 336-342.].

*Отже, дослідження у лікуванні больового синдрому показали, що рекомендуються наступні підходи: анальгетики, антиоксиданти при спадковому ХП, локсиглумід – антагоніст рецепторів холецистокініну. У випадку відсутності ефекту рекомендується ендоскопічне або хірургічне лікування аж до панкреатектомії та аутотрансплантації ostrivciv Лангерганса з метою затримки формування цукрового діабету та у випадку інтенсивного запалення й болю.*

Лікування панкреатогенного цукрового діабету не відрізняється від лікування ЦД типу 1,2, однак є деякі особливості. Призначення метформіну є терапією першої лінії, вона на 50-70% зменшує ризик розвитку раку ПЗ, у той же час призначення інсуліну підвищує такий ризик завдяки надлишкової експресії інсулінових рецепторів [Чернявский В. В. Применение <sup>13</sup>С-триглицеридного дихательного теста для диагностики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы /В. В. Чернявский //Актуальні питання медичної науки та практики. – 2010. – Вип.77, Т. 1, кн.2. – С.252-257.].

Показанням для призначення панкреатичних ферментів є синдром мальабсорбції та мальасиміляції, дефіцит нутрієнтів. Синдром мальдигестії розвивається приблизно 50% хворих із ХП через 10-12 років від початку хвороби. Мальдигестія на тлі мальнутриції асоційована з небезпечними для життя ускладненнями з боку серцево-судинної системи, які пов'язані з

аномально низьким рівнем ліпопротеїну С високої густини, аполіпопротеїну А-1 та ліпопротеїду А [A mixed-triglyceride breath test for intraluminal fat digestive activity /Y. F. Ghoo, G. R. C. Vantrappen, P. J. Rutgeerts, P. C. Schurmans // Digestion. – 2008. – Vol. 22. – P. 237-239.]. Тому адекватна терапія мальдигестії є важливою для зменшення захворюваності та смертності, пов'язаної з ХП.

Лікування цього синдрому показано у випадках симптоматичної стеатореї або стеатореї, що перевищує 15г/добу [Drewes A/ Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency / A. Drewes // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol.19, No 42. – P.7258-7266.; Dominguez-Munoz J. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency / J. Dominguez-Munoz // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2007. – Vol. 9. – P.116-122.]. Терапія вибору при цьому базується на пероральному прийомі панкреатичних ферментів. Превалювання надається кишечнорозчинним ферментам у вигляді мінімікросфер, з високим вмістом ліпази на кожен прийом їжі рекомендується 25000-40000 ОД на початку лікування (рівень доказовості – 1в). При невеликому об'ємі їжі, при перекусах дозування ферментів складає 10 000-20 000 ОД. Ферменти приймаються під час їжі або зразу після її приймання [United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) / J. M. Lohr, E. Dominguez-Munoz, J. Rosendahl [et al.] // United European Gastroenterology Journal. – 2017. – Vol. 5, No2. – P.153-199.]. При лікуванні панкреатиту з вираженим больовим синдромом необхідно надавати перевагу застосуванню чистого панкреатину, до складу якого входять протеази, ліпаза та амілаза у високих дозах.

Попадання ферментів (насамперед трипсину) у дванадцятипалу кишку пригнічує секрецію підшлункової залози через систему холецистокінін-рилізінг-фактора і забезпечує функціональний спокій органа; високий вміст ліпази зменшує синдром панкреатичної мальдигестії, від чого покращується перетравлювання їжі, зменшується біль і покращується якість життя. На сьогодні рекомендують 25 000-50 000 ОД ліпази на кожен прийом їжі, хоча може знадобитись й вища доза або комбінація з інгібіторами протонної помпи (ППІ). Додавання ППІ доцільно тільки тоді, якщо стеаторея не контролюється ферментними препаратами (рівень доказовості 2а) [Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency / J.-M. Lohr, F. M. Hummel, K. T. Pirilis [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol.21. P. 1024-1031. ].

Згідно перших уніфікованих європейських клінічних рекомендацій по діагностиці та лікуванню ХП (2017р.) ферментні препарати повинні розподілятися між основними та проміжними прийомами їжі (рівень доказовості 1А, сильна згода). Щодо оптимальної дози при зовнішньосекреторній недостатності, то на основний прийом вона повинна бути 40 000-50 000 Ph. U., а на проміжний – половинна доза (рівень доказовості 1А) [Чернявський В. В. Замісна ферментна терапія при синдромі мальдигестії: клінічні спостереження / В. В. Чернявський, Л. С. Гвоздецька, Л. М. Парунян // Вестник клуба панкреатологов. – 2017. – №1 (34). – С. 32-37. ].

При лікуванні пацієнтів із зовнішньосекреторною недостатністю цією групою препаратів відмічена хороша переносимість, покращення абсорбції жиру та азоту, клінічної картини, нутритивного статусу [Кореляція між

трофологічним статусом та основними характеристиками захворювання у пацієнтів із хронічним панкреатитом біліарного генезу / Л.С. Бабінець, Ю.Я. Коцаба, К. Ю. Кицай, І. М. Галабіцька // Вестник клуба панкреатологов. - 2017. - №1 (34). – С. 38-40. ].Тим не менш, знижуючи кількість фекального жиру, їх застосування не впливає на масу тіла, якість життя.

«Золотим стандартом» у замісній терпії є Креон, який має мікросфери діаметром 0,7-1,6 мм, причому у 80% діаметр не перевищує 1,25 мм, що і робить його мінімікросферичним. Те, що мінімікросфери Креона мають менший діаметр, ніж гранули, мікротаблетки інших ферментних препаратів, забезпечує ранішню та одночасну евакуацію зі шлунка порівняно з іншим препаратами. Евакууючись разом із хімузом всі мінімікросфери перемішуються і стикаються з усією поверхнею нутрієнтів. Гранули, мікротаблетки інших ферментних препаратів евакууються пізніше і поступово, площа зіткнення з нутрієнтами є меншою ніж у креона. Тобто, малий розмір мінімікросфер дозволяє забезпечити більшу площу контакту ферментів із харчовим субстратом. Важливою перевагою мінімікросфер можна вважати наявність 280-500 часток з ферментами в одній капсулі, що також дозволяє досягти площі контакту ферменту з хімузом у 2 рази більшої, ніж при використанні мінітаблеток і у 8 разів більшої, ніж при застосуванні таблеток.

Оболонка в креоні ентросолюбільна, тобто дозволяє вивільняти ферменти при рН 5,5-6,0 (що характерно для ДПК, де ферменти повинні включатися в процес травлення) [Ярошенко Л. А. Патогенетическое значение содержания магния в крови и волосах при хроническом панкреатите / Л. А. Ярошенко // Терапевтический вестник Узбекистана. — 2013. — № 2. — С. 57–62. ]. Важливим є те, що креон забезпечує вивільнення понад 90% ферментів при рН 5,5 і вище впродовж 45 хвилин. Це максимально зберігає активність ферментів, прискорює старт розщеплення ліпідів і підвищує ефективність травлення.

*Отже, метою замісної ферментної терапії є зменшити або купірувати біль, асоційований з мальдигестією, попередити зменшення маси тіла, попередити легеневі та кардіоваскулярні ускладнення, підвищити якість життя шляхом корекції мальабсорбції, мальнутриції та мікронутрієнтів.*

Останні дослідження засвідчують часткове відновлення власної функції ПЗ у пацієнтів із ХП при лікуванні впродовж року, поліпшуючи нутритивний статус при збереженні зовнішньосекреторної недостатності на тому ж самому рівні. Це позитивно, оскільки є підтвердженням затримки прогресування ферментної недостатності [Губергриц Н.Б. Эффективность антигомотоксической терапии при сочетании алкогольных заболеваний печени и поджелудочной железы / Н.Б.Губергриц, В.Я.Колкина // Сучасна гастроентерол. – 2004. - №1 (15). – С. 34-39.].

Отже, згідно Уніфікованих Європейських рекомендацій по діагностиці і лікуванню ХП (НаPanEu), щодо замісної терапії пропонуються наступні показання з урахуванням дослідження нутритивного статусу (рівень 1А, сильне узгодження). Це стеаторея з екскрецією жиру калом більше 15 г/добу, симптоми мальабсорбції, антропометричні або/та біохімічні ознаки мальнутриції. До таких симптомів відносять зниження ваги, діарею, метеоризм, флатуленцію,

абдомінальний біль. Якщо симптоматика латентна, можна призначати лікування ферментами впродовж 4-6 тижнів *ex juvantibus*.

Спосіб призначення повинен враховувати такі фактори, як перемішування з їжею, евакуацію зі шлунка з їдою, перемішування з дуоденальним вмістом, швидке звільнення ферментів у ДПК. Пероральні ферментні препарати повинні розподілятися між основним прийманням їжі та перекусами (рівень 1А). Мінімальна доза ліпази від 40 000 до 50000 ОД на основний прийом та 50% дози на перекус.

При виборі ферментних препаратів на першому місці повинні стояти мінімікросфери. Мікро- та міні таблетки розміром 2,2-2,5 мм також можуть бути ефективними (але доказовість менша – рівень 1В)).

Лікування ферментними препаратами проводять залежно від мети. Це може бути терапія «за вимогою» - призначають ферментні препарати коротким курсом у зв'язку з транзиторними порушеннями зовнішньосекреторної функції ПЗ (термін 2 тижні). Курсове призначення ферментів використовують для відновлення зовнішньосекреторної функції при ХП після гострого панкреатиту (термін до 3-х місяців). Якщо є стійка незворотна зовнішньосекреторна недостатність ПЗ, наприклад, після операції, резекції ПЗ, при цукровому діабеті, муковісцидозі, то використовувати замісну ферментну терапію необхідно по-життєво (клас доказовості Ів).

Важливим компонентом терапії є блокада синтезу хлористоводневої кислоти інгібіторами протонної помпи або блокаторами H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну. Терапія сприяє підвищенню рН у ДПК, завдяки зменшенню утворення секретину, холецистокініну, що забезпечує «функціональний спокій» ПЗ (оскільки відбувається їх блокада як стимуляторів панкреатичної секреції).(GRADSEIB, високий рівень узгодження). Хірургічний метод лікування больового синдрому є найбільш ефективним за наявності обструкції протоки ПЗ каменями, псевдокистами, за наявності стенозу дистальних жовчних проток із розвитком холестазу.

При протипоказаннях для оперативного втручання і відмови пацієнта від хірургічного лікування призначають спазмолітики. Розрізняють нейротропні (діють на етапі проведення нервового імпульсу, їх відносять до нейротропних) та міотропні спазмолітики (діють на гладком'язові клітини і). До нейротропних відносять холінолітики (блокатори М-холінорецепторів – атропін, платифілін, гіосцина бутилбромід, препарати белладонни), агоністи опіоїдних рецепторів (тримебутин). Міотропні спазмолітики поділяються на неселективні (інгібітори фосфодіестерази – дротаверин, папаверин, альверин, бенциклан (галідор), отілонія бромід). До селективних відноситься мебеверин – блокатор натрієвих каналів.

Мебеверин (дуспаталін) є препаратом вибору при спазмах, які пов'язані з біліарною або панкреатичною патологією. Достатньо ефективно впливає на біль, нудоту, гіркоту в роті, нормалізує моторику сфінктера Одді, ДПК, зменшує дуоденальну гіпертензію, дуоденогастральний та дуоденопанкреатичний рефлюкс, нормалізує відтік жовчі. Препарат володіє двома механізмами дії: блокує натрієві канали і попереджає розвитку спазму; блокує кальцієві депо, запобігаючи виходу кальцію з клітини, та розвиток гіпотонії.

Інтерес представляє робота Л. С. Бабінець та співавторів (2017), де доводиться, що вік хворих, тривалість захворювання, функціональна здатність ПЗ за рівнем фекальної а-еластази і структурний стан ПЗ є предикторами розвитку та прогресування анемії, залізодефіциту, гіпопротеїнемії, а також вітамінної недостатності для хворих із ХП біліарного генезу [Бабінець Л.С., Пінкевич О.Я., Пінкевич Л.М. Застосування рефлексотерапевтичних методик у комплексному лікуванні панкреатиту в поєднанні з гіпертонічною хворобою. *Мат-ли наук.-практ.конф. з міжнар. участю «Рефлексотерапія в Україні: досвід і перспективи».* - 2009. - С.17-21.].

За даними Л. А. Ярошенко (2013) при зовнішньосекреторній недостатності та фіброзі ПЗ встановлено кореляцію у засвоєнні магнію у волоссі та показником L ультразвукової гістограми в області голівки ПЗ, активністю ліпази крові, Р-ізоамілази сечі. У клініці це виражалося у підсиленні абдомінального болю, диспепсії та підтверджувалося негативними кореляційними зв'язками. Ще більш вираженою була негативна кореляція між показником магнію у волоссі та симптомами астенії. Звертають на себе увагу негативні кореляційні зв'язки ( $p < 0,05$ ) між вмістом магнію у волоссі, з одного боку та кількістю мікробних тіл, рівнем IgG у вмісті тонкої кишки, з іншого боку [Черных В.Ф., Здыбский В.И., Климович Л.В. Акупунктура и гомеосиниатрия в клинической практике. – Харьков, 2002. – 100 с.]. Вище зазначене, на погляд автора, засвідчує про збільшення вираженості СНБР та стимуляцію місцевого імунітету при зростанні ступеня зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. Тобто при зовнішньосекреторній недостатності та трофологічному синдромі виникає необхідність уваги до мінерального обміну (у тому числі до магнієво-кальцієвого). Рекомендується призначення магне В6.

### **Список літературних джерел**

1. Forsmark C. E. Management of chronic pancreatitis / C. E. Forsmark // *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 144. N6. – P. 1282-1291.
2. Basurto Ona X. Opioids for acute pancreatitis pain / X. Basurto Ona, D. Rigau Comas, G.Urrutia // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2013. – Vol. 7. – CD009179.
3. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis / L. Frulloni, M. Massimo Falconi, A. Gabbrielli [et al]. // *Dig. Liver. Dis.* – 2010. – Vol.42, Suppl. 6. – P. 381-406.
4. Pain chronic pancreatitis / M. Puylaert, L. Kapural, J. Van Zundert [et al] // *Pain Pract.* – 2011. – Vol. 11, N5. – P. 492-505.
5. Dominguez-Munoz J. Chronic pancreatitis and persistent steatorrhea: wath is the correct dose of enzymes?/J. Dominguez-Munoz // *Clinical Gastroenterology and Hepatology* – 2011. - Vol. 9. – P. 541-546.
6. Randomised clinical Trail: pregabalin attenuates experimental visctral hain through sub-cortical mechanisms in patients with painful chronic pancreatitis / S. Olesen, C. Graversen, A. Olesen [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 34, N8. – P.878-887.
7. Dite P., Ruziska M., Zboril V., Novotny I. A prospective, randomized trail comparing endoscopic and surhgical therapy for chronic pancreatitis . *Endoscopy*. 2003; 35: 553-558.

8. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. Toledo [et al.] // *Pancreatology*. – 2013. – Vol.13m N4. – P. 336-342.
9. Чернявский В. В. Практический подход к заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы /В.В.Чернявский // *Сімейна медицина*. – 2014. – №3. – С.27-31.;
10. A mixed-triglyceride breath test for intraluminal fat digestive activity /Y. F. Ghos, G. R. C.Vantrappen, P. J. Rutgeerts, P. C. Schurmans // *Digestion*. – 2008. – Vol. 22. – P. 237-239.
11. Drewes A/ Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency / A. Drewes // *World J. Gastroenterol*. – 2014. – Vol.19, No 42. – P.7258-7266.
12. Dominguez-Munoz J. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency / J. Dominguez-Munoz // *Curr. Gastroenterol. Rep*. – 2007. – Vol. 9. – P.116-122.
13. United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) / J. M. Lohr, E. Dominguez0Munoz, J.Rosendahl [et al.] // *United European Gastroenterology Journal*. – 2017. – Vol. 5, No2. – P.153-199.
14. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency / J.-M. Lohr, F. M. Hummel, K. T. Pirilis [et al/] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. – 2009. – Vol.21. P. 1024-1031.
15. Чернявський В. В. Замісна ферментна терапія при синдромі мальдигестії: клінічні спостереження / В. В. Чернявський, Л. С. Гвоздецька, Л. М. Паруняй // *Вестник клуба панкреатологов*. – 2017. – №1 (34). – С. 32-37.
16. Кореляція між трофологічним статусом та основними характеристиками захворювання у пацієнтів із хронічним панкреатитом біліарного генезу / Л.С. Бабінець, Ю.Я. Коцаба, К. Ю. Кицай, І. М. Галабіцька // *Вестник клуба панкреатологов*. - 2017. - №1 (34). – С. 38-40.
17. Ярошенко Л. А. Патогенетическое значение содержания магния в крови и волосах при хроническом панкреатите / Л. А. Ярошенко // *Терапевтический вестник Узбекистана*. — 2013. — № 2. — С. 57–62.
18. Губергриц Н.Б. Эффективность антигомотоксической терапии при сочетании алкогольных заболеваний печени и поджелудочной железы / Н.Б.Губергриц, В.Я.Колкина // *Сучасна гастроентерол*. – 2004. - №1 (15). – С. 34-39.
19. Бабінець Л.С., Пінкевич О.Я., Пінкевич Л.М. Застосування рефлексотерапевтичних методик у комплексному лікуванні панкреатиту в поєднанні з гіпертонічною хворобою. *Мат-ли наук.-практ.конф. з міжнар. участю «Рефлексотерапія в Україні: досвід і перспективи»*.- 2009. - С.17-21.
20. Черных В.Ф., Здыбский В.И., Климович Л.В. Акупунктура и гомеосиниатрия в клинической практике. – Харьков, 2002. – 100 с.



## РОЗДІЛ І. 4. ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ: ПРО ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ УСКЛАДНЕНЬ

Ускладнення панкреатитів є обтяжуючим чинником перебігу цього захворювання. До них відносять порушення відтоку жовчі, дуоденальний стеноз, інфекційні та запальні ускладнення (холангіт, абсцеси ПЗ, парапанкреатити, паранефрити, ерозивний езофагіт, пневмонію, плевральний випіт, гострий респіраторний дистрес-синдром, гостру ниркову недостатність, ДВЗ-синдром тощо). Крім того, не слід забувати про кісти, псевдокісти ПЗ і порталну гіпертензію.

Ускладнення поділяються на ранні (обтураційна жовтяниця, портална гіпертензія (підпечінкова форма), шлунково-кишкова кровотеча, ретенційна кіста та псевдокіста ПЗ, бактеріальні ускладнення (парапанкреатит, заочеревинна флегмона, холангіт); до системних ускладнень відносять ДВЗ-синдром, дихальну, ниркову, печінкову недостатність, енцефалопатію).

До пізніх ускладнень ХП належать : стеаторея, ознаки мальдигестії та мальабсорбції (гіповітаміноз, гіпоальбумінемія, залізодефіцитна анемія, остеопороз тощо), стеноз дванадцятипалої кишки (ДПК), енцефалопатія, алергічний синдром.

При *хронічному рецидивуючому та хронічному панкреатиті* виділяють такі ускладнення:

1. Цукровий діабет 2-го типу.
2. Рак підшлункової залози.
3. Механічна жовтяниця.
4. Панкреатична кома.
5. Ретенційні кісти та псевдокісти підшлункової залози.
6. Абсцес підшлункової залози.
7. Панкреонекроз.
8. Реактивний плеврит, гепатит.
9. Анемія.

Ми розглянемо особливості перебігу деяких ускладнень, з якими зустрічаються лікарі первинної ланки. Знання про верифікацію станів і подальша тактика лікаря дуже важлива для прогнозу життя пацієнта. З цього приводу ми вважали доречним розглянути основні положення Міжнародної робочої групи, яка у 2012 році переглянула положення Атлантської класифікації щодо *гострого панкреатиту* та його ускладнень.

Згідно положень розрізняють 2 типи панкреатиту: інтерстиційний набряковий панкреатит і некротичний.

Визначено, що діагноз некротичного панкреатиту встановлюється у разі некрозу паренхіми залози, некрозу перипанкреатичних тканин або у разі їх поєднання. Некроз паренхіми та перипанкреатичних тканин, рідше – тільки

некроз перипанкреатичних тканин та зовсім рідко – тільки некроз залози є проявом некротичного панкреатиту.

Відповідно визначено тяжкість перебігу:

- *гострий панкреатит середньої* тяжкості – це відсутність органної недостатності та наявність локальних або системних ускладнень;

- *помірно тяжкий гострий панкреатит* характеризується наявною транзиторною органною недостатністю, локальними або системними ускладненнями;

- *тяжкий гострий панкреатит* характеризується персистуючою органною недостатністю, тому пацієнти мають одне або більше локальних ускладнень.

Вказується, що на розвиток органної дисфункції за такого перебігу основний вплив мають респіраторна, ниркова і кардіоваскулярна системи. До локальних ускладнень віднесено гостре перипанкреатичне скупчення рідини, псевдокісти підшлункової залози, гостре постнекротичне скупчення рідини, відмежоване вогнище панкреонекрозу (стерильне або інфіковане). Пацієнтам із інфікованим відмежованим вогнищем необхідно проводити перкутанну, лапароскопічну, ендоскопічну або хірургічну інтервенцію.

Слід відмітити, що терміни «панкреатичний абсцес» і «інтрапанкреатична псевдокіста» відхилені.

Наявність повторних епізодів болю в животі, повторних підвищень активності ферментів підшлункової залози, прогресування органної дисфункції та/або розгортання клінічної картини сепсису можуть засвідчувати ймовірність виникнення локальних ускладнень. За умови його розвитку летальність може досягати 80%.

У цій класифікації виділено 2 фази розвитку ускладнень: ранню (впродовж першого тижня) та пізню (вона розвивається від тижня до місяця). У *першу* фазу активну участь бере «цитокінова буря», яка призводить до синдрому запальної відповіді з розвитком органної дисфункції або поліорганної недостатності. На ранній стадії локальні ускладнення не є факторами, які визначають тяжкість перебігу. Але на *пізній* стадії разом із поліорганною патологією вони можуть визначати негативний перебіг захворювання та прогноз. Слід зауважити, що перша фаза визначається клінічними проявами, а друга – морфологічно на основі даних КТ із контрастним підсиленням з урахуванням клінічної стадії.

Найбільш важливими змінами в Атлантській класифікації є класифікація різних панкреатичних скупчень. Так, при гострому інтерстиційному набряковому панкреатиті скупчення, які не мають контрастної капсули, визначаються як гострі перипанкреатичні рідинні скупчення. При формуванні капсули їх називають псевдокістами. Цей процес триває перші 4 тижні. При некротизуючому панкреатиті скупчення без капсули впродовж першого тижня визначають як гострі некротичні скупчення, а згодом, за наявності капсули, – як відмежований некроз. З метою правильної тактики лікування необхідно проводити ультразвукове дослідження або магнітно-резонансну томографію для встановлення наявності нерідинного некротичного компоненту.

Складною клінічною та тактичною задачею є наявність кістозного утворення в ПЗ (псевдокісти). Вони мають різні розміри, локалізуються в тілі та хвості ПЗ. Больовий синдром при цьому виникає внаслідок розриву проток ПЗ на місці

попереднього некрозу тканини і подальшого скупчення секрету. Біль локалізується у верхній половині живота і часто проявляється клінікою синдрому стискання сусідніх органів. Клінічною особливістю вважається поява болю у спині зразу після їжі. На КТ псевдокіста має чіткі контури із ободком ущільненої тканини (він відмежовує псевдокісту від іншої, менш ураженої тканини).

*Консервативне* лікування малоефективне і може призначатися для «стартової» терапії при короткому анамнезі, невеликих за розмірами кістах, відсутності зв'язку з протоками ПЗ та невиразним больовим синдромом (біль типу А). *Пункційне* лікування може бути ефективним у пацієнтів, де термін утворення кіст дорівнює 2-3 рокам, розмір кіст не більше 5 см, однорідний внутрішній склад кісти. Доведений зв'язок кісти з панкреатичною протокою є показником для *резекції кісти*. Виразність больового синдрому (біль типу В) частіше за все є ознакою для внутрішнього *дренування* кісти або *резекції* ПЗ.

Тобто, у визначенні показань для того або іншого методу лікування псевдокіст ПЗ необхідно враховувати термін захворювання, розміри кісти, виразність больового синдрому, наявність зв'язку кісти з панкреатичною протокою та перетинок у просвіті кісти [Губергриц Н.Б. Унифицированные европейские рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита – руководство к действию для врачей Украины / Н. Б. Губергриц // Здоров'я України. Медична газета. – 2017. – № 13-14. – С. 54-55.6]. Для спеціалістів із терапевтичних дисциплін знання клініки гострого панкреатиту, його ускладнень має значення у плануванні тактики, стратегії подальшого спостереження та реабілітації.

**Нориці підшлункової залози** зустрічаються рідко, але в останній час відзначено збільшення числа хворих із таким ускладненням (що і викликає необхідність уваги до такого стану). Панкреатичні нориці пов'язані з протоковою системою, можуть локалізуватися у головці ПЗ, тілі або хвості. За причинами виникнення вони поділяються на травматичні, післяопераційні та післянекротичні. Крім того, для лікарів первинної ланки і терапевтів важливо знати, що нориці можуть бути зовнішніми (відкриваються на шкірі або мають сформований хід у рану черевної стінки чи у гнійну порожнину, яка прилежить до черевної стінки) і внутрішніми (відкриваються у порожнину кісти підшлункової залози, сусідні органи (плевральну порожнину).

Тривалий перебіг призводить до розвитку мальабсорбції завдяки ендогенній втраті ферментів; трофологічної недостатності мікроелементів, вітамінів і тривалої гіпопротеїнемії на тлі мальабсорбції; до розвитку абсцесів сальникової сумки, флегмони заочеревенного простору; до виразкового дерматиту, екземи та арозивної кровотечі.

Особливістю можна вважати той факт, що при повних або термінальних панкреатичних норицях, які резистентні до консервативного лікування, альтернативною може бути окклюзійна терапія – «пломбування» нориці або частини протокової системи підшлункової залози полімерними матеріалами.

Наступним тяжким ускладненням як гострого, так і хронічного рецидивуючого панкреатиту при черговому загостренні є ДВЗ-синдром. Для

медичної практики важливим є знання стадій перебігу гострого та симптоматики хронічного ДВЗ-синдрому.

**Тромбогеморагічний синдром** – це ДВЗ-синдром, який частіше виникає при гострих панкреатитах, але може зустрічатися також при виражених загостреннях ХП у результаті гіперферментемії; попадання панкреатичних ферментів у кров і виникнення різних геморагічних висипок на животі, обличчі тощо (пізні клінічні симптоми).

Характерним для нього є утворення фібринових, еритроцитарних, гіалінових дисемінованих тромбів у судинах мікроциркуляторного русла у поєднанні з відсутністю згортання крові. Це призводить до множинних масивних крововиливів. Перебіг може бути безсимптомним або у вигляді різних видів шоку, розгорнутої клініки коагулопатії,.

Розрізняють три основних типа перебігу ДВЗ-синдрому: гострий ДВЗ-синдром, підгострий та хронічний. У клінічній картині виділяють стадії: гіперкоагуляції, гіпокоагуляції без генералізованої активації фібринолізу, гіпокоагуляції з генералізованою активацією фібринолізу і повне незгортання крові.

На перший план при стадії *гіперкоагуляції* виступає симптоматика гострого панкреатиту. Ознаки тромбогеморагічного синдрому проявляються у вигляді генералізованого тромбозу, гіповолемії, порушення метаболізму. Залежно від тяжкості перебігу основного захворювання у цій стадії ДВЗ-синдрому можуть спостерігатися клінічні ознаки гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), починаючи від легких стадій і закінчуючи найтяжчими. При них навіть застосування сучасних методів респіраторної підтримки не забезпечують адекватний газообмін у легенях. Наслідками гіперкоагуляції можуть бути: посилення анемії; розвиток дихальної недостатності за рахунок прогресування ГРДС; порушення гемодинаміки із розвитком симптомів централізації кровообігу; розвиток енцефалопатії.

Активовані фактори тромбіну у крові призводять до скорочення часу згортання (проба Лі-Уайта, активованого часу згортання крові (АЧЗК), активованого часткового тромбінового часу (АЧТЧ), тромбінового часу (ТЧ), активованого часу рекальцифікації (АЧР). До особливостей перебігу можна віднести той факт, що *виникнення кровотечі у цій стадії не пов'язане з порушеннями згортання крові.*

Для стадії *гіпокоагуляції без генералізованої активації фібринолізу* характерні ознаки поліорганної дисфункції та блокади системи мікроциркуляції паренхіматозних органів, геморагічні прояви (петехіально-пурпурний тип кровоточивості). Клінічна картина може бути достатньо різноманітною. Початкові розлади у системі гемокоагуляції характеризуються петехіальним типом кровоточивості, відстроченою за часом кровоточивістю з місць ін'єкцій, післяопераційної рани. Стосовно утворення згустку крові, то у *цій стадії кров згортається швидко, але згусток дуже крихкий за рахунок великої кількості у ньому продуктів деградації фібрину (ПДФ)*, які мають антикоагулянтні властивості і швидко лізуються.

Стадія *гіпокоагуляції з генералізованою активацією фібринолізу* характеризується приєднанням ознак поліорганної недостатності (гостра

дихальна, серцево-судинна, печінкова, ниркова недостатність, парез кишечника, метаболічні порушення (гіпокаліємія, гіпопротеїнемія)), геморагічним синдромом (петехії, гематоми, кровоточивість із слизових оболонок, масивні гастродуоденальні, легеневі, внутрішньопечінкові кровотечі, крововиливи у життєво важливі органи). Розвивається тромбоцитопенія з тромбоцитопатією. Гіпокоагуляція виникає внаслідок блокування переходу фібриногену у фібрин великою кількістю продуктів деградації фібрину. *Кров, яка витікає, ще може утворювати згустки.* З'являються ознаки синдрому поліорганної недостатності. Анемія пов'язана із внутрішньосудинним гемолізом.

Стадія *повного незгортання крові* вважається, як правило, незворотною. Стан хворих вкрай тяжкий або термінальний за рахунок синдрому поліорганної недостатності. При цьому артеріальна гіпотензія погано піддається корекції, розвиваються критичні розлади дихання та газообміну, порушення свідомості аж до коматозного стану, оліго- або анурія на фоні масивної кровотечі. Характерна кровоточивість змішаного типу (профузна кровотеча із тканин, шлунково-кишкового тракту, трахеобронхіального дерева, макрогематурія). При позитивному перебігу ДВЗ-синдрому вітальні функції та показники гемостазу поступово (за 3-6 місяців) нормалізуються.

Перебіг *ДВЗ-синдрому при ХП* часто характеризується хронічною формою, про що необхідно пам'ятати при визначенні характеру перебігу та прогнозу для захворювання й життя пацієнта. Особливістю перебігу є довготривала хвилеподібна фібринація з персистуванням тромбінемії, з вираженою симптоматикою порушень у органах-мішенях, можлива моноорганна геморагічна симптоматика з одночасним виникненням тромбозів магістральних вен. Тобто, для хронічного ДВЗ-синдрому характерними є тривала гіперкоагуляція, рецидивуючі тромбози вен, але у будь-який час може бути перехід у тяжкий гострий ДВЗ-синдром із гіпокоагуляцією та геморагічним синдромом. Хронічний перебіг ДВЗ-синдрому продовжується місяцями, роками. Особливістю можна вважати, що при загостренні ХП, наростанні його тяжкості симптоматика синдрому посилюється. Розвивається геморагічний синдром (не дуже значні та нетривалі носові, десневі, шлунково-кишкові, маткові кровотечі, шкіряні геморагічні висипки). *Зниження рівня фібриногену часто корелює з кровоточивістю.*

Загострення ДВЗ-синдрому значно погіршують перебіг ХП, у ПЗ розвиваються фіброзні, склеротичні процеси, прогресує зовнішньосекреторна та ендокринна недостатність. Можуть розвиватися прояви хронічного запалення в інших внутрішніх органах (наприклад, пієлонефрити, нефрити, гепатити тощо). Часто рецидивуючі пневмонії виникають завдяки рецидивуванню тромбозів мілких гілок легневих артерій. Загострення хронічного ДВЗ-синдрому сприяє виникненню інфарктів міокарду, інсульту у пацієнтів із ХП.

Латентно перебігаючий ДВЗ-синдром може проявлятися лише змінами у лабораторних показниках, про що необхідно знати і пам'ятати лікарям первинної ланки, терапевтам. До таких відносять тромбоцитопенію, подовження протромбінового часу, тромбінового часу, зниження фібриногену (як прояв фази споживання факторів згортання), підвищення продуктів

деградації фібрину (що засвідчує й активацію трипсину, а відтак і загострення ХП). При хронічному ДВЗ-синдромі час кровотечі по Дюку часто короткий, вміст у крові тромбоцитів нормальне або підвищене. Крім того, часто виявляється спонтанна гіперагрегація (поява мілких пластівці у плазмі). На увагу заслуговує підвищення гематокриту, гемоглобіну (160 г/л і більше), еритроцитів (більше  $5 \times 10^{12}/л$ ), зниження показників ШОЕ (менше 5 мм/г). [Христич Т. М., Темерівська Т. Г., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: сучасний погляд на етіологію, патогенез, клініку та медичну реабілітацію хворих на хронічний панкреатит, Навчально-методичний посібник. – Чернівці, 2018. – 172с.]

До ускладнень ХП відносять *синдром стискування сусідніх органів*. Він виникає не тільки при панкреатитах, а й при раку ПЗ, псевдокістах, кільцеподібній ПЗ (аномалія розвитку).

Завдяки анатомічній особливості розташування жовчного міхура та жовчовивідних шляхів, ДПК у медичній практиці часто зустрічається *синдром біліарної гіпертензії*. Причиною є стискування термінального відділу холедоха, патологія фатерова сосочка (запалення, стеноз, спазм). У першому випадку процес розвивається повільно, симптоматика біліарної гіпертензії характеризується тупим болем із локалізацією у правому підребер'ї, помірним підвищенням білірубину та лужної фосфатази у крові, деякою дилатацією жовчних проток із зниженням функції жовчного міхура. Важливим «малим» симптомом при відсутності холелітіазу може бути ознака звуження інтрапанкреатичної частини холедоха та проксимальної жовчної гіпертензії (вона зустрічається частіше жовтяниці). Але частіше за все синдром біліарної гіпертензії проявляється жовтяницею і холангітом завдяки холестазу. Залежно від місця знаходження блоку виділяють гепатоцелюлярний, каналцевий та протоковий холестаз. Якщо розглядати процес на рівні органів, то виділяють позапечінковий та печінковий холестаз, а залежно від терміну розвитку і вираженості клініки – на гострий та хронічний. За механізмом розвитку у клінічній практиці доцільно оцінювати холестаз із точки зору надпечінкового, печінкового, та підпечінкового характеру холестатичного синдрому.

*Холестатичний синдром* – це клініко-лабораторний синдром, який характеризується підвищенням білірубину та речовин, які виділяє жовч у кров внаслідок порушення утворення або відтоку жовчі. Він є складовою синдрому стиснення сусідніх органів, синдрому біліарної гіпертензії при гострому та хронічному панкреатиті.

Синдром може виникнути при панкреатитах, раку ПЗ із локалізацією у голівці залози, абсцесу та при кістах підшлункової залози, за наявності «головчастого» панкреатиту або пухлини фатерова сосочка ДПК, післятравматичних стриктур, жовчнокам'яної хвороби та обструкції гелмінтами. Причиною можуть бути папіліти. Слід наголосити, що в анамнезі необхідно звертати увагу на зловживання алкоголем, наркотиками, приймання певних груп ліків. Причиною необструктивного холестатичного синдрому є гострі або хронічні вірусні гепатити, що не виключає розвиток вірусного панкреатиту. Необхідно пам'ятати про функціональні білірубинемії, з якими потрібно проводити диференційний діагноз.

Повинні викликати насторогу татуювання, частота відряджень (особливо у райони, епідемічні по гепатиту, малярії), проживання з людиною, у якої в анамнезі була жовтяниця, уточнити характер статевих контактів. З'ясувати про контакт із тваринами (особливо з крисями), про сімейний гемохроматоз, гіпербілірубінемію. Наявність свербіжу, слідів розчосів вказують на значне підвищення білірубіну. Підвищення показників більше 30–40 ммоль/л відзначається жовтушністю склер, підвищення білірубіну більше 50–60 ммоль/л – жовтяницею шкірних покривів, а показники більші за 70–80 ммоль/л викликають свербіння шкіри. Жовтяниця разом із інтенсивним абдомінальним болем із локалізацією у правому підребер'ї, лихоманкою, ознобом, може засвідчити про напад жовчної кольки в результаті наявності жовчнокам'яної хвороби та холангіту [Щербаков П. Л. К вопросу о панкреатите /П. л. Щербаков //Здоров'я України. Гастроентерологія, гематологія, коло проктологія. – 2011. - №4 (22). – С. 24-25. ].

Механізм механічного характеру жовтяниці або часткової підпечінкової непрохідності пояснюється блокуванням відтоку вмісту панкреатичної та жовчної проток. Результатом є виникнення жовтяниці, гіпербілірубінемії тощо. Тактика інтерпретації повинна мати наступну послідовність: гіпербілірубінемія є ізольованою (якщо так, то виникає необхідність визначити, показники якого білірубіну підвищилися – кон'югованого (прямого) чи некон'югованого (непрямого); далі слід вирішити питання про внутрішньопечінковий або обтураційний холестази; і, нарешті, встановити, чи присутні інші порушення функції печінки [Степанов Ю. М. Внутрішньопечінковий холестази у вагітних в практиці гепатолога /Ю. М. Степанов, В. Б. Ягмур, С. С. Ягмур // Здоров'я України. Гастроентерологія, гематологія, коло проктологія. – 2011. - №4 (22). – С. 38-39. ].

У плазмі крові підвищуються показники білірубіну та жовчних кислот. Концентрація кон'югованого білірубіну зростає в перші 3 тижні, при розрешенні процесу показники знижуються поступово у зв'язку з утворенням біліальбуміну (білірубіну, який пов'язаний з альбуміном). Холестерин у термінальній (септичній) стадії знижується. Підвищення активності трансаміназ не є значимим, але значно підвищуються показники лужної фосфатази та гамаглутамілтранспептидази. За наявності гострої обструкції магістральних проток АСТ, АЛТ може перевищити норму у 10 разів. Характерно, що у разі відсутності ко-факторів лужної фосфатази (В12, цинку, магнію), її показники не перевищують такі у нормі. За наявності уражень підшлункової залози формується ферментемія у периферичній крові (значимо підвищуються показники амілази та трипсину), причому амілазурия високого ступеня за даними сечі виявляється на початку процесу. При довготривалому перебігу показники діастази значимо знижуються. Це може засвідчувати некротичний характер ураження залози і вважається негативною прогностичною ознакою. [Губергриц Н.Б. Синдром желтухи в клинической практике /Н.Б. Губергриц, Н. С. Кабанец, П. Г. Фоменко // Вестник клуба панкреатологов – 2009. – №4 (5). – С. 56-69.].

Такі симптоми, як інтенсивний абдомінальний біль, симптом Курвуаз'є, прояви холангіту, збільшення голівки ПЗ, засвідчують механічний характер холестази. Якщо при УЗД виявляється надстенотичне розширення жовчних

проток (біліарна гіпертензія), показана ендоскопічна холангіопанкреатографія (при ній можна виконати сфінктеротомію). Важливим для прогнозу є те, що після операції часто приєднується бактеріальний холангіт, який проявляється болем у правому підребер'ї, лихоманкою до 39,50 із ознобом та жовтяницею (тріада Шарко) [Дифференціальна діагностика в гастроентерології (от симптома и синдрома к диагнозу и лечению): практическое руководство / Н. Б. Губергриц и [др.].-624с. ].

У клінічній картині перебігу холестатичного синдрому завдяки токсичності продуктів обміну порушується синтез вітамінів, що характеризується різноманітним симптоматиком. Недостатністю вітаміну К, аскорбінової кислоти і токсичною дією жовчних кислот, розвитком ДВЗ-синдрому можна пояснити появу геморагій. Наявність мозочкової атаксії, периферичної нейропатії, дегенеративні зміни у сітківці ока засвідчують у таких хворих дефіцит вітаміну Є. Можуть з'явитися ознаки «курячої сліпоті» завдяки недостатності вітаміну А. Все це потребує відповідної корекції. До клінічних проявів підпечінкової жовтяниці відносять ахолічний кал, ксантоми, гіперпігментацію шкіри, порушення всмоктування жирів, стеаторею, гіповітаміноз А, D, E, K (завдяки порушення всмоктування жирів). Вираженість стеатореї відповідає інтенсивності жовтяниці. Колір випорожнень є надійним індикатором ступеня обструкції жовчовивідних шляхів (інтермітуючий або розв'язуючий характер обструкції).

Оскільки таким ускладненням як панкреатична енцефалопатія не приділяється достатньої уваги, ми вирішили обговорити особливості її перебігу.

**Панкреатична енцефалопатія.** Відомо, що панкреонекроз, некротичний панкреатит, рецидивуючий панкреатит, атеросклероз судин ПЗ часто супроводжується головокружінням, порушенням свідомості, вегетативними порушеннями, випадками епілепсії, когнітивними порушеннями, полінейропатіями. У ряді випадків швидко розвивається деменція. При гострому панкреатиті симптоми панкреатичної енцефалопатії розвиваються впродовж двох тижнів, частіше впродовж 2-5 діб і не залежать від етіології.

Характерним є гострий початок, циклічне прогресування, коли періоди ремісій змінюються епізодами загострень. При стабілізації і позитивно перебігаючому основному процесі в підшлунковій залозі може бути повний регрес неврологічної симптоматики. У пацієнтів віком за 60 років може зберігатися стійкий когнітивний та вогнищевий неврологічний дефіцит. [Дамулин И. В. Панкреатическая энцефалопатия: клинико-патогенетические и диагностические аспекты / И. В. Дамулин, А.А.Струченко, П.П.Огурцов, Н.В.Мазурчик // Вестник клуба панкреатологов. – 2017. – №4. (37). – С. 33-39]

Причинами панкреатичної енцефалопатії є захворювання гепатобіліарної системи, виразка, пенетруюча у голівку ПЗ, алкогольна інтоксикація, тривале приймання психотичних засобів, гострий ішемічний панкреатит на тлі тривалих травматичних родів.

Фульмінантна панкреатична енцефалопатія при гострому панкреатиті виникає при довготривалому голодуванні, при перитонеальному гемодіалізі, шоку різної етіології, який призводить до ішемічного гострого панкреатиту з



наступним розвитком енцефалопатії [Дамулин И. В. Панкреатическая энцефалопатия: клинико-патогенетические и диагностические аспекты / И. В. Дамулин, А.А.Струценко, П.П.Огурцов, Н.В.Мазурчик // Вестник клуба панкреатологов. – 2017. – №4. (37). – С. 33-39.].

Гіпертонічний криз, тромбоз брижових судин, атеросклеротична оклюзія черевного стовбура, післяопераційне порушення кровообігу, особливо при пересадці печінки, можуть слугувати причиною ішемічного гострого панкреатиту з розвитком енцефалопатії.

Крім того, травма живота, яка призводить до ураження паренхіми ПЗ, порушує кровопостачання паренхіми та проток залози з викидом великої кількості протеолітичних ферментів також спричиняє розвиток енцефалопатії. Таке сприяє запальному процесу та аутоімунному пошкодженню структур центральної та периферичної нервової системи. При цьому цитокіни, трипсин, ліпаза, фосфоліпаза А2 та інші протеолітичні ферменти проникають через гематоенцефалічний бар'єр. Ушкоджуються фосфоліпідні шари мембрани нейронів, виникає цитотоксичний набряк клітин головного мозку, проникають сенсibiliзовані Т-лімфоцити, відбувається демієлінізація клітин мозку.

У 58% пацієнтів з тяжким перебігом гострого панкреатиту розвивається «шокова легеня», а впродовж 48 годин артеріальна гіпоксемія (завдяки гіповолемії, блювоти, ексудації рідини у тканину ПЗ, міграції рідини у кишечник). Порушується церебральна мікроциркуляція ще й завдяки змінам реологічних властивостей крові та легеневої жирової емболії. Гіпоксія погіршує ішемічні ушкодження, сприяє агресивному викиду прозапальних цитокінів, які володіють не тільки нейротоксичною, але й кардіотоксичною дією. Це посилює гіпоксію, замикаючи «вадне коло».

Певна роль належить метаболічному ацидозу, респіраторному алкалозу, що підвищують проникність гематоенцефалічного бар'єру, сприяють змінам у діяльності мозочку, змінам в обміні катехоламінів.

Все це призводить до порушень орієнтації в місці та часі, бажання бігти кудись, викликає до зорових та слухових галюцинацій. У більшості пацієнтів виникає подразнення мозкових оболонок, менінгеальна симптоматика, клонічні та тоніко-клонічні судоми. Може виникнути дизартрія, афазія, гострий амавроз (завдяки ретробульбарному невриту або геморагічної ретинопатії). Летальність при гострій панкреатичній енцефалопатії складає 57% і зумовлена шоком, кетоацидозом, жировою емболією головного мозку.

При *хронічній панкреатичній енцефалопатії* головний біль, порушення сну, емоційна лабільність, когнітивні порушення з помірними вегетативними симптомами типу тахікардії, акрогідрозу, лабільності артеріального тиску можуть завуальювати клініку загострення ХП. При цьому динаміка симптомів залежить від перебігу ХП [Христич Т. М., Темерівська Т. Г., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: сучасний погляд на етіологію, патогенез, клініку та медичну реабілітацію хворих на хронічний панкреатит, Навчально-методичний посібник. – Чернівці, 2018. – 172с.].

До синдрому стискання сусідніх органів відносять і синдром стискання дванадцятипалої кишки. **Синдром стискання ДПК** характеризується дуоденальним стазом, який сприяє переходу запалення з ретродуоденальної

частини ПЗ на стінку кишки. Це проявляється клінічною картиною високої непрохідності кишечника (блювота, яка не полегшує загальний стан, вміщає їжу, що була прийнята попередньо, хворі скаржаться на відрижку тухлим). Достатньо швидко розвивається обезводнення, електролітні розлади та трофологічна недостатність. Діагноз, ступінь та рівень стенозу встановлюють при контрастному рентгенологічному обстеженні шлунка та при гастродуоденальному ендоскопічному обстеженні.

*Синдром стискання селезінкової та портальної вени* зустрічається при псевдотуморозних панкреатитах, псевдокістах (можливо завдяки стискання вен кістами), але найбільш типовою є спленомегалія.

*Синдром стискання портальної вени* характеризується підпечінковою портальною гіпертензією з розвитком асциту та варикозним розширенням вен стравоходу. **Панкреатичний асцит** є не тільки одним із проявів панкреатиту, але й тромбозу у системі портальної вени, який розвивається як ланка ДВЗ-синдрому при гострому панкреатиті. Частіше за все тромбірується селезінкова, рідше мезентеріальна і портальна вени. Хоча у більшості випадків клініцисти зв'язують такий стан із цирозом печінки або з правошлуночковою недостатністю кровообігу, або з карциномою очеревини. Диференційний діагноз з цирозом печінки у таких випадках значно утруднений, оскільки клінічна картина однотипова.

Патогенез *панкреатичного асциту* та *панкреатичного гідротораксу* близькі за своєю суттю, особливо у випадку розриву псевдокісти або протоки ПЗ (частіше в тілі і хвості) спереду. Рідина при цьому поступає в черевну порожнину з формуванням панкреатичного асциту. При розриві позаду формується панкреатичний гідроторакс.

Панкреатичний асцит може бути результатом випітного процесу в черевну порожнину при гострому панкреатиті або за тяжкої атаки хронічного панкреатиту. При повільному накопиченні рідини онкотичний тиск плазми низький, а тиск асцитичної рідини високий. Градієнт тиску стимулює подальшу трансудацію, зменшення об'єму циркулюючої крові та активації ренін-ангіотензинового каскаду, затримку натрію в рідині [Губергриц Н. Б. Панкреатический асцит : еще одно из многих проявлений панкреатита /Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, П. Г. Фоменко //Вестник клуба панкреатологов. – 2016. – №2 (31). – С. 13-16.].

У хворих із ХП при трофологічній недостатності завдяки зниження ферментативної функції ПЗ (або при супутньому цирозі печінки з синдромом портальної гіпертензії, гіпоальбумінемією) накопичення рідини в черевній порожнині часто продовжується (завдяки зменшення онкотичного тиску плазми крові).

До асциту може призвести фіброз ПЗ, рубцеві зміни, великі кісти із стисканням судин, парапанкреатити із порушенням лімфатичного відтоку від заочеревиних лімфовузлів і гіпертензією в грудній лімфатичній протоці та тромбоз і стискання ворітної вени. Панкреатичний випіт на тлі декомпенсації цирозу печінки та при наростанні ознак портальної гіпертензії може реалізуватися в асцит, що характеризує захворювання печінки.

Клініка неспецифічна. Пацієнти скаржаться на метеоризм, розлитий абдомінальний біль, на прогресуюче зниження маси тіла після лапароцентезу. Нудота, блювання турбують рідко.

Розрізняють два варіанти клінічного перебігу. Перший варіант характеризується накопиченням асцитичної рідини на тлі або після больового приступу (панкреанекроз, пошкодження протоки, розрив псевдокісти з формуванням нориці у черевну порожнину). Другий варіант характеризується повільним накопиченням рідини у черевній порожнині при пошкодженні малої ділянки псевдокісти ПЗ на тлі латентного перебігу ХП.

При регіональній портальній гіпертензії пацієнти вказують на гастродуоденальні кровотечі, діагностується спленомегалія, варикозне розширення вен стравоходу, дилатація портальної вени (при супутньому цирозі печінки).

Об'єм рідини у черевній порожнині може досягати 10-15 літрів, що визначається за лапароцентезу. Колір її жовтуватий, може бути хільозний, геморагічний, превалюють лімфоцити, білок (більше 30 г/л), висока активність амілази, ліпази (у багато разів більша, ніж у сироватці крові). Слід наголосити, що повторно проводити лапароцентез недоцільно, тому що ця процедура погіршує клініку трофологічної недостатності завдяки масивного виділення білка з асцитичною рідиною.

Супутніми для асциту часто є плевральний та перикардіальний випіт, особливо при портальній гіпертензії, трофологічній недостатності (квашоркор), гіпертензія грудної лімфатичної протоки.

Діагностувати панкреатичний асцит допомагають такі методи, як УЗД, КТ, рентген-дослідження органів грудної клітки [Христич Т. М., Темерівська Т. Г., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: сучасний погляд на етіологію, патогенез, клініку та медичну реабілітацію хворих на хронічний панкреатит].

Ми звикли вважати, що **синдром портальної гіпертензії** характерний для хвороб печінки (гепатит, цироз тощо), захворювань вен черевної порожнини. При хронічному рецидивуючому панкреатиті ми також можемо зустрітися з цим синдромом.

Розвитку портальної гіпертензії сприяє *тромбоз селезінкової вени*, що є одним із ускладнень ХП. При цьому відзначається виражений біль у лівому підребер'ї, що трактується як типова для панкреатиту локалізація болю. Лікарські маніпуляції спрямовуються на купірування больового синдрому. У подальшому розвивається спленомегалія, здавлювання портальної вени, підпечінкова портальна гіпертензія з панкреатичним асцитом і варикозним розширенням вен стравоходу. Пацієнту часто виставляється діагноз хронічного гепатиту, ґрунтуючись на наявності спленомегалії, асциту, варикозного розширення вен стравоходу, яке часто супроводжується кровотечею.

Основою при проведенні диференційної діагностики є анамнез. Він дає змогу прослідкувати розвиток клінічної картини. Так, поява інтенсивного болю у лівій половині живота, виражена задишка, здуття живота засвідчує чергову атаку гострого рецидивуючого панкреатиту, яка купірується довше звичайного. Через кілька місяців у пацієнта виявляють спленомегалію без ознак активного патологічного процесу в печінці. Як правило, зовнішньосекреторна функція ПЗ

при цьому знижена, періодично виявляється гіперглікемія [Десятерик В. І. Визначення місцевих ускладнень гострого панкреатиту в переглянутій Атлантській класифікації та їх вплив на можливі втручання /В.І.Десятерик, М.С.Крикун, В.П.Францев // Здоров'я України. Тематичний випуск. Гастроентерологія, гематологія, колопроктологія. – 2017. – №4 (46). – С. 40-41.].

Зауважимо, що все частіше ми почали зустрічатися з *ідиопатичною нециротичною портальною гіпертензією*, яку трактуємо як синдром портальної гіпертензії нез'ясованої етіології. Особливістю цього захворювання є перебіг із виникненням нециротичної портальної гіпертензії завдяки судинній патології. Ця хвороба зустрічаються нечасто. Вона пов'язана з внутрішньопечінковою портальною гіпертензією за відсутності цирозу або будь-яких порушень у печінці. До причин виникнення відносять підвищений рівень факторів згортання крові та генетичні мутації, що спричиняють вроджену недостатність антитромбіну. Виявлено генетичну схильність до розвитку захворювання у пацієнтів, інфікованих вірусом імунодефіциту людини [Vispo E., Moreno A., Maida I., Barriero Noncirrotic portal hypertension in HIV-infected patients: unique and pathological findings // AIDS. – 2010. – Vol.24. – P.1171-1176. ]. Вважається, що до основних етіологічних факторів належить тромбофілія, імунні захворювання, первинний мієлофіброз, прийом лікарських препаратів (азатиоприну тощо) [ Schouten J. N., Nevens F., Laleman/ et al. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension is associated with poor survival : results of a long-term cohort study // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2012. – Xol.35. – P. 1424-1433. ]. Доволі частою причиною є мієлопроліферативні захворювання, у патогенезі яких значення надається функціональним порушенням з боку тромбоцитів і лейкоцитів, шистосомоз [Власова О.М. Ідіопатична нециротична портальна гіпертензія та її причини /О. М. Власова //Гастроентерологія. – 2018. – Том 52, №1. – С.63-68. ].

Безсимптомний перебіг захворювання реєструється майже у 60% випадків. При цьому частою скаргою є задишка, шлунково-кишкові кровотечі, асцит, набряки нижніх кінцівок. реєструють несуттєві відхилення у лабораторних методах дослідження. При пальпації живота часто виявляється спленомегалія (вона може бути єдиною діагностичною ознакою). Механізмом розвитку спленомегалії може бути надмірна продукція оксиду азоту, який виділяється у деяких клітинах селезінки та спричиняє дилатацію дистальних селезінкових синусів. [Антоненко А. В. Ідіопатична нециротична портальна гіпертензія та синдром Бадда- Кіарі: фокус на проблему /А. В. Антоненко, Т. В. Берегова // Сучасна гастроентерологія. – 2019. - №1 (105). - С.119-124.].

Клінічна картина залежить від місця виникнення перешкоджання кровоплину. Таку портальну гіпертензію класифікують як *передпечінкову, печінкову та післяпечінкову*. Печінкову у свою чергу поділяють на *пресинусоїдальну, власне синусоїдальну та післясинусоїдальну* [Н.Б.Губергриц, Н.В.Беляева, А.Е.Клочков, Г.М.Лукашевич, П.Г.Фоменко Гастроентерологія: трудные больные, Киев.:ООО «РедБизЛаборатория Медицинского Бизнеса», 2019.- 492с. ]

У 2015 році Європейська асоціація по вивченню печінки (European Association for the Study of the Liver (EASL)) затвердила наступні критерії

ідиопатичної нециротичної портальної гіпертензії (їх можна вважати диференційними). З метою верифікації діагнозу всі вони є обов'язковими.

До них віднесено:

- клінічні ознаки (спленомегалія/гіперспленізм; варикозне розширення вен стравоходу; асцит (не злякисний); мінімальне підвищення градієнту венозного тиску в печінці (УЗД); порто-венозні колатералі.

При цьому достатньо будь-якого симптому з перелічених:

- відсутність ознак цирозу при біопсії печінки;
- виключення хронічного захворювання печінки, яке могло б викликати цироз (хронічний вірусний гепатит В/С; НАСГ/алкогольний стеатогепатит; аутоімунний гепатит; спадковий гемохроматоз; хвороба Вільсона; первинний біліарний цироз);
- виключення таких захворювань, як вроджений фіброз печінки; саркоїдоз; шистосомоз;
- наявність прохідності портальних та печінкових вен (доплерівське УЗД або КТ). Завдяки УЗД можна виявити розширення ворітної вени, спленомегалію, спленоренальні шунти та портокавальні анастомози, які мають іншу локалізацію.

Вважається, що гістологічними ознаками нециротичної портальної гіпертензії є синусоїдальний фіброз, зменшення або відсутність кількості портальних вен, поява аберантних перипортальних судин. Але у ряді випадків не виявляють будь-яких змін [Hillaire S., Bonte E., Denninger M. H. et al. Idiopathic noncirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a reevaluation in 28 patients // Gut. – 2001. – Vol. 51. - P. 275-280.].

Слід наголосити, що на сьогодні відсутні чіткі рекомендації щодо профілактики та лікування кровотеч з варикозно розширених вен у даних пацієнтів, тому рекомендовано використовувати методи, які застосовують і при цирозі печінки. Сюди можна віднести лігування вен. Пацієнтам, які не реагують на ендоскопічне лікування, рекомендують транс'югулярне внутрішньопечінкове портосистемне шунтування (TIPS). Стосовно протикоагулянтної терапії, то питання поки що є відкритим, оскільки існує високий ризик смертності. Із терапевтичних лікарських засобів рекомендується пропранолол. Він може суттєво знизити ризик повторних кровотеч (що важливо з метою профілактики їх виникнення) [Siramolpiwar S., Seijo S., Miquel R. Et al. Idiopathic portal hypertension: natural history and long-term outcome // Hepatology. – 2014. – Vol. 59 (6). – P. 2276 – 2285.].

Іншим захворюванням, яке викликає портальну гіпертензію та потребує диференційної діагностики є **непечінкова обструкція портальної вени**. Це самостійне захворювання, яке виникає у дитячому віці та характеризується довготривалою блокадою кровоплину у портальній вені, що сприяє розвитку портальної гіпертензії на тлі відносно збереженої функціональної активності печінки. [Христич Т. М., Темерівська Т. Г., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: сучасний погляд на етіологію, патогенез, клініку та медичну реабілітацію хворих на хронічний панкреатит, Навчально-методичний посібник. – Чернівці, 2018. – 172с.].

Для цього захворювання характерні два вікових піка маніфестації хвороби. Перший виникає у 3 роки (вважається, що захворювання виникає

внаслідок катетеризації пупкової вени або пупкового сепсису). Другий пік приходиться у віці 8 років (вважається, що він виникає завдяки інтраабдомінальній інфекції або самостійно завдяки механізмам самої хвороби, які поки-що невідомі). Іноді маніфестація приходиться на початок дорослого життя

Деякі слова про особливості перебігу **варикозного розширення вен стравоходу та шлунка**, які зустрічаються в якості ускладнень перебігу ХП.

Для клінічної картини *кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу* характерно, що вони легко переносяться, наявна тривала спленомегалія, анемія. У дітей може затримуватися ріст. Слід відзначити, що кровотеча з вен стравоходу супроводжується підвищенням температури тіла до субфебрильних цифр. Збільшення розмірів селезінки з порушенням її функції (гіперспленізм) перебігає безсимптомно. Асцит виникає у 10-34% випадків.

Іншою характерною ознакою є атаки абдомінального болю у лівому верхньому квадранті живота. Вони викликаються інфарктом селезінки.

Розміри печінки майже не змінюються, жовтяниця та печінкова енцефалопатія розвиваються рідко (біля 2% випадків).

Найбільшу небезпеку викликають профузні кровотечі, основними симптомами при цьому вважаються блювання кров'ю, або по типу «кофейної гущі», мелена, гостра постгеморагічна анемія, гіповолемія аж до геморагічного шоку. Особливістю лікарської тактики при варикозному розширенні вен, що зумовлено стисканням її кістою, є *дренування кісти (це може сприяти не тільки зупинці кровотечі, а й привести до зникнення варикозних змін)*.

Слід зауважити, що *кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу* переносяться легко, при цьому констатується тривала спленомегалія в анамнезі. Кровотеча з вен стравоходу може супроводжуватися підвищенням температури тіла до субфебрильних цифр, анемією. Збільшення розмірів селезінки з порушенням її функції (гіперспленізм) перебігає безсимптомно. Асцит виникає у 10-34% випадків. Іншою характерною ознакою є атаки абдомінального болю у лівому верхньому квадранті живота. Вони викликаються інфарктом селезінки. Розміри печінки майже не змінюються, жовтяниця та печінкова енцефалопатія розвиваються рідко (біля 2% випадків).

Серед профузних абдомінальних кровотеч складними та небезпечними є кровотечі з гепатопанкреатодуоденальної зони, особливо післяопераційні [Дифференціальна діагностика в гастроентерології (от симптома и синдрома к диагнозу и лечению): практическое руководство / Н. Б. Губергриц и [др.], Киев.: ООО «РедБизЛаборатория Медицинского Бизнеса», 2019, - 624с. 7]. Слід підкреслити, що післяопераційна летальність у загальній групі пацієнтів складає до 30%, а у хворих за 60 років – до 50%, а при рецидивуючих післяопераційних кровотечах – до 86%. Частота кровотеч, які локалізуються у середньому відділі шлунково-кишкового тракту (від границі бульбарного відділу дванадцятипалої кишки до баугінієвої заслонки) складає до 10% від загальної кількості таких кровотеч (включаючи гемобілію і вирсунгоррагію) [Гриднев А. Е. Желудочно-кишечные кровотечения: особенности тактики ведения пациентов в Украине и за рубежом / А. Е. Гриднев, К. Ю. Дубров // Здоров'я України. Гастроентерологія, гематологія, колопроктологія. – 2014. - №3 (33). – С. 40-411].

Термін «білідигестивні кровотечі» включає усі кровотечі у просвіт біліарної системи, у шлунково-кишковий тракт, у тому числі гемобілію, вирсунгоррагію, кровотечі з великого та малого дуоденального сосочка. Вирсунгоррагія є рідко виникаючим ускладненням захворювань підшлункової залози, проявляється рецидивуючими кровотечами з великого та малого дуоденального сосочка. Кровотечі виникають з а. pancreatoduodenalis superior, варикозних вен із ерозією стінки в. pancreatoduodenalis. Гемобілія ускладнює захворювання жовчовивідних шляхів та підшлункової залози. Вона характеризується шлунково-кишковою кровотечею, печінковою (жовчною) колькою, жовтяницею. При цьому ерозивно-виразкові ураження перебігають без болю. [Христинч Т. М., Темерівська Т. Г., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: сучасний погляд на етіологію, патогенез, клініку та медичну реабілітацію хворих на хронічний панкреатит, Навчально-методичний посібник. – Чернівці, 2018. – 172с. ]

Найефективнішим методами діагностики вважаються ангиографічні. До них відносять целиакографію, верхню мезентерікографію, черезшкірну і черезпечінкову портографію. Ознаки кровотеч поділяють на абсолютні та відносні. До абсолютних включено оклюзію (тромбоз) артерії, яка кровоточить та екстравазацію рентгенконтрастної речовини, якщо судина ушкоджена і з неї витікає кров із швидкістю  $0,5 \text{ см}^3/\text{хв}$ . Аневризмоподібні розширення судин, різка перекалібровка артерій, локальна гіперваскуляризація та раннє контрастування вен вважаються відносними ознаками [Bonnet I. Intraoperative enteroscopy in the management of obscure gastro-intestinal bleeding. / I. Bonnet, R.Donard, G.Malamut [et al.] / *Did. Liver Dis.* 2013. Vol.45, No 4. P.277-284. ]

На основі цих методів розроблені малоінвазивні ендovasкулярні методи припинення кровотеч, а саме методи ендovasкулярного катетерного гемостазу. До них відносять селективну внутрішньоартеріальну інфузію вазоконстрикторів, селективну ендovasкулярну емболізацію артерій і вен, тимчасову балонну оклюзію. Така методика дозволяє у більшості хворих досягти надійного гемостазу без використання вкрай ризикованих відкритих хірургічних втручань [Мамчич В. И., Верещагин С. В., Чайка М. А. Эндоскопическая и рентгенохирургическая диагностика и лечение панкреатобилиодигестивных кровотечений. *Вестник клуба панкреатологов.* 2019. №2(43). С.39-46. ]

Водночас, малоінвазивний підхід маючи достатньо переваг порівняно з відкритою хірургією, практикується тільки у спеціалізованих центрах висококваліфікованими спеціалістами.

Хірургічне втручання є кращим по відношенню до довгострокового знеболювання. Сучасні методи резекції підшлункової залози, які були запропоновані Beger, Frey, Hamburg і враховують збереження дванадцятипалої кишки, є методом хірургічного вибору при запальних змінах голівки підшлункової залози. Виконання цих методик оперативного втручання зберігає можливість неперервного гастродуоденального пасажу, жовчної протоки, зберігає можливості зовнішньосекреторної та ендокринної функції підшлункової залози. Якщо паралельно діагностується гіперспленізм,

рецидивуючі варикозні кровотечі, то це є показанням і до одночасної спленектомії.

Слід зауважити, що у випадку захворювань «малих проток» або наявності «ланцюга озер» пропонується V-подібне видалення вентральної частини підшлункової залози. У випадку обструкції жовчної протоки рекомендується виконати холедохоентеростомію.

Незалежно від кваліфіковано виконаної операції післяопераційна летальність залишається високою. Це залежить від часу до проведення оперативного втручання. Вважається, що раннє хірургічне втручання може затримати прогресування панкреатичної недостатності, полегшити інтенсивність і частоту виникнення болю, поліпшити якість життя [Kemper M. Surgical treatment of chronic pancreatitis: the state of the art. / M.Kemper, J. R. Ozbicki, K.Bachmann // Вестник клубу панкреатологов. - 2019. - №2(43). - С.25-31.]. Допомогти у періоді післяопераційного відновлення можуть рання мобілізація, дієта, досягнення балансу рідини, оптимальна аналгетична терапія, дренальний контроль та вибір антибіотика, що необхідно проводити разом із спеціалістами терапевтичного спрямування, дієтологами та реабілітологами.

При ХП можуть розвиватися **ерозивно-виразкові ураження шлунково-кишкового тракту**, з чим ми зустрічаємося доволі часто.

Встановлено, що пептичні виразки у гастродуоденальній зоні виникають за різних причин, із яких визнані чотири основні: гелікобактерна інфекція; пептичні виразки як результат впливу медикаментів (нестероїдних протизапальних препаратів); виразки, які виникли внаслідок патологічної гіперсекреції (при гастриномі, гіперкальцемії, ідіопатичних гіперсекреторних станах; змішані (при портальній гіпертензії, хворобі Крона, саркоїдозі).

Важливим механізмом ульцерації при різних етіологічних моментах є пригнічення синтезу оксиду азоту внаслідок зниження активності фермента NO-синтази. Оксид азоту підтримує регіонарний кровоплин у слизовій шлунка та ДПК, інгібує адгезію й активацію нейтрофілів. У мілких судинах слизової шлунка та ДПК утворюються мікротромби, що сприяє оклюзії і порушенню мікроциркуляції на тлі хронічно перебігаючих мікроциркуляторних порушень при хронічному панкреатиті. Цей факт може засвідчувати вторинний характер виразкоутворення і вважати таку виразку симптоматичною. До них відносять ті, які розвинулися на тлі атеросклеротичного ураження черевної аорти, гіпертонічної хвороби, трактують їх появу і розвиток хронічним, тому вони вважаються симптоматичними хронічними виразками. Підкреслюємо, що для симптоматичних виразок характерним є локалізація у вихідному відділі шлунка з високою частотою безсимптомного перебігу і схильністю до кровотечі. Локалізуватися вони можуть у зоні органу. Тоді формується стеноз вихідного відділу шлунка і ДПК, перигастрит, перивісцерит. Але виразки можуть ускладнюватися пенетрацією і у підшлункову залозу тощо, малігнізуватися, викликати перфорації і кровотечі (у тому числі при хронічному панкреатиті).

При хронічному панкреатиті у більшості пацієнтів вони перебігають безсимптомно, дуже рідко маніфестують клінікою масивної кровотечі, блювотою типу «кофейної гущі», геморагічним шоком. Частіше проявляються меленою, яка з'являється через добу після початку кровотечі. Головним методом діагностики є ендоскопічний [Гриднев А. Е. Желудочно-кишечные



кровотечення: особенности тактики ведення пацієнтів в Україні и за рубежом / А. Е. Гриднев, К. Ю. Дубров // Здоров'я України. Гастроентерологія, гематологія, коло проктологія. – 2014. - №3 (33). – С. 40-41. ]

Особливість перебігу характеризується тривалістю процесу від 3-х до 20 діб після розвитку панкреатичної деструкції. Найчастіше ерозії та виразки локалізуються в області дна та тіла шлунка, ніж у дванадцятипалій кишці. Гострі виразки бувають множинними.

Факторами ризику розвитку гострих ерозивно-виразкових ушкоджень можуть бути панкреатогенний перитоніт при гострому панкреатиті, літній вік, печінкова недостатність із енцефалопатією, дихальна недостатність із тяжкою гіпоксемією при супутньому ХОЗЛ, ішемічній хворобі серця, хронічній абдомінальній ішемії тощо.

Механізмами розвитку можна вважати порушення мікроциркуляції слизової шлунка, дванадцятипалої кишки. Зовнішньосекреторну недостатність підшлункової залози також вважають патогенетичною ланкою, оскільки при цьому не відбувається достатнього олужнення у дванадцятипалій кишці та виникає дуоденогастральний рефлюкс. Ішемія, активація токсичних жовчних кислот і лізолецитину, гіперсекреція шлункового соку, надмірна активація пепсиногену суттєво порушує рівновагу у бік активації агресивних факторів впливу на слизову стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки. Місцеві порушення мікроциркуляції разом із дефіцитом факторів згортання призводять до розвитку кровотеч. Тому у комплекс лікування включають гемостатичну терапію, ПП (езомепразол, пантопразол), цитопротектори, препарати, які покращують мікроциркуляцію та репарацію. При інтенсивних кровотечах використовують синтетичні аналоги сандостатину, Ю-Тріп (уліностатин). Оперативне лікування гострих виразок показане при тривалій або рецидивуючій кровотечі, незалежно від доступності усіх заходів гемостазу (місцевих, системних та ендоскопічних).

Систематичне використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) при супутніх остеоартриті, анкілозуючому спондилоартриті, псоріатичному артриті, при невралгія, ІХС (малі дози аспірину) часто є причиною гастродуоденальних кровотеч. Небезпечність виникнення ерозивно-виразкових ускладнень збільшується у 3.9 раза, ризик кровотеч – у 8 разів.

У механізмах дії НПЗП суттєву роль відіграють інгібування біосинтезу простагландинів, яке пов'язане з пригніченням активності циклооксигенази, простагландинів (ПГЕ2) і простацикліну. Знижуються усі три рівні захисту слизової оболонки шлунка і ДПК. Це *пердепітеліальний захист* (ослаблення слизово-бікарбонатного бар'єру шлунка та підвищення зворотної дифузії водневих іонів); *епітеліальний захист* (пригнічення процесів клітинної проліферації та фізіологічної регенерації слизової оболонки шлунка); пост епітеліальний захист (погіршення регіонарного кровоплину та мікроциркуляції у слизовій оболонці шлунка і ДПК). Внаслідок створюються умови для ушкоджень слизових завдяки атаки водневих іонів і пепсину, для розвитку хронізації процесу. Крім того, значення мають локальні ерозивні та виразкові ушкодження слизової через порушення фосфоліпідного шару клітин і синтезу ліпок сину (який володіє цитопротективним ефектом).

Тому виникає обов'язкова необхідність знання про фактори ризику розвитку гастродуоденальних ерозивно-виразкових ушкоджень, їх ускладнень при використанні НПЗП пацієнтами, які мають хронічний панкреатит. Такими чинниками вважаються вік старший за 65 років (ризик підвищується у 4 рази); тютюнопаління; наявність виразки в анамнезі; супутні захворювання (ІХС, артеріальна гіпертензія, печінково-ниркова недостатність); високі дози НПЗП та їх комбінації; тривалий курс лікування; одночасний прийом НПЗП із антиагрегантами або антикоагулянтами та глюкокортикостероїдами. Дані про ульцергенну дію глюкокортикоїдів неоднозначні. Вони посилюють продукцію хлористоводневої кислоти, змінюють якісний склад слизу, знижують швидкість оновлення поверхневого епітелію, що сприяє виразкоутворенню. Але у протигагу вони позитивно впливають на трофічні процеси у слизовій оболонці шлунка та ДПК.

Вважається, що ендоскопічний метод дає достатню інформацію про стан слизової оболонки гастродуоденальної зони для встановлення заключного діагнозу. Показаннями для призначення цього методу є клінічні симптоми, які вказують на гастродуоденальні виразки; високий ризик виникнення вторинних ерозивно-виразкових ушкоджень навіть при відсутності скарг з боку органів травлення; ознаки кровотечі, яка продовжується (ургентна ендоскопія).

Ургентну гастродуоденоскопію виконують при появі симптомів кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Хворим, які знаходяться у критичному стані (гостра фаза інфаркту міокарду, інсульту, ранній післяопераційний період) ендоскопія призначається при кровотечах, які загрожують життю. При цьому необхідно дотримуватися певних правил. По-перше, тяжкість перебігу не повинна бути абсолютним протипоказанням, слід лише проводити дослідження при максимальному щадінні. Це досягається завдяки психологічній підготовці, прискіпливого підходу до анестезії, дачі наркозу тощо. По-друге, гастродуоденоскопія повинна проводитися у відповідних умовах. Пацієнтів у гострій фазі інфаркту міокарда, інсульту оглядають у відділеннях інтенсивної терапії та реанімації; при гастродуоденальній кровотечі після великих за об'ємом операціях обстеження проводять у операційній або перев'язочній; нетранспортабельних соматичних хворих обстежують на місці, де він знаходиться (у палаті або у процедурному кабінеті).

При ургентній ендоскопії виявляють причину і локалізацію кровотечі. На сучасному етапі ендоскопічний гемостаз проводять шляхом аплікації медикаментозних препаратів, ін'єкційних методик, із використанням термозондів, спрій-коагуляції, ендокліпірування, склерозування варикозно розширених вен. Крім того, використовують лігірування, ендоскопічну резекцію/диссекцію слизової оболонки. Залежно від тяжкості кровотечі, метода ендоскопічного гемостазу, їх ефективності контрольна ендоскопія виконується через 2-4; 4-12; 12-24 години.

Отже, при хронічному панкреатиті, особливо із супутніми хворобами, які сприяють розвитку гіпоксії, ішемії, порушенням мікроциркуляції, тривалим застосуванням НПЗП, глюкокортикоїдів, антиагрегантів, виникає необхідність знань особливостей патогенезу та симптоматики вторинного характеру

ерозивно-виразкових ускладнень для корекції лікування (з метою профілактики виразкоутворення та гастродуоденальної кровотечі).

**Алергічний синдром як ускладнення хронічного панкреатиту.** Алергія раніше розглядалась як стан, що супроводжує хронічний панкреатит, але не має загальних механізмів розвитку. Згодом з'ясувалось, що такий механізм полягає у порушенні цитокинової ланки імунного захисту та мікроциркуляції. Було показано, що довготривале порушення кровообігу може зменшувати секрецію ферментів ПЗ, а порушення процесів перетравлювання, у свою чергу, підтримує поступлення алергенів в організм. Тобто, існує певний зв'язок між алергічними процесами та патогенезом ХП.

Проникнення алергенів може здійснюватися через інгаляційний шлях, парентерально або через шлунково-кишковий тракт. Одним із суттєвих факторів є реактивні дискінетичні та ферментативні порушення функції печінки та жовчовивідних шляхів. Зміни у функції та структурі підшлункової залози при цьому можна пояснити результатом загальної реакції організму на різного роду екзоалергени. А при впливі харчових алергенів підшлункова залоза може виступати як шоківий орган. Необхідно підкреслити, що при відповідному лікуванні алергії зміни у підшлунковій залозі та печінці будуть зворотними. [Дифференціальна діагностика в гастроентерології (от симптома и синдрома к диагнозу и лечению): практическое руководство / Н. Б. Губергриц и [др.].-624с. ]

Алергічний синдром при ХП реєструється у 30% випадків проявами харчової, медикаментозної алергії (кропив'янкою, екземою, алергічними синуситами). Частіше за все ХП проявляється «еозинофільним» панкреатитом зі збільшенням еозинофілів до 30-40%.

Реакції виникають тоді, коли організм, його імунна система помилково вирішує, що харчові продукти є небезпечними. Біля 160 продуктів можуть викликати алергію. Харчові алергени – це протеїни, які не руйнуються температурою при готуванні їжі, під впливом шлункового соку або ферментами, які беруть участь і перетравлюванні. Вони достатньо стійкі щоб перебороти кишкові бар'єри, потрапити у кров і досягти відповідних органів імунної системи, викликаючи алергічну реакцію. Складний процес перетравлювання впливає на час і локалізацію процесу. Так, якщо людина має реакцію на певний продукт, то може виникати свербіж у роті зразу, як вона починає їсти. При перетравлюванні у шлунку з'являються такі кишечні симптоми, як блювота, діарея, абдомінальний біль. При циркуляції алергенів у крові може знизитися артеріальний тиск. Якщо виникає шкіряна форма, то вона характеризується висипкою, екземою, а якщо алерген попадає у систему органів дихання, то виникає бронхоспазм. Процес може розвинутися впродовж декількох хвилин до години. Але при розвитку по сповільненому типу симптоми можуть виникнути через один або декілька днів, що утруднює вирішення питання про конкретний харчовий продукт.

У дорослих харчову алергію викликають фрукти, молюски, молочні продукти, деякі овочі, арахіс [Pellegrino K. Severe reaction in a child with asymptomatic codfish allergy: Food challenge reactivating recurrent pancreatitis / K.

Pellegrino // Ital. J. Pediatr. – 2012. – Vol. 38. – P. 16.]. У плані гендерних особливостей – то чоловіки частіше мають алергію на харчові продукти, ніж жінки.

Слід наголосити, що істинна алергія має 2 особливості: вона пов'язана з виробленням IgE, антитілом, який переноситься з кров'ю. Другою особливістю є опасиста клітина, яка присутня у носі, горлі, легенях, шкірі та травному тракті і від якої залежить локалізація алергічних симптомів.

Отже, для того, щоб з'явилась алергічна реакція необхідно, щоб IgE у великій кількості почав вироблятися на певний продукт. Потім він повинен прикріпитися до опасистої клітини. При наступному контакті з певним продуктом IgE буде взаємодіяти з ним, клітини почнуть виробляти гістамін та інші біологічно активні речовини. Залежно від тканини, де буде проходити такий процес людина буде мати різну симптоматику: свербіж у горлі, абдомінальний біль, діарею, бронхоспазм, кропив'янку [Busse W., Sedgwick J.B, Jarjour N.N. Eosinophils and basophils in allergic airway inflammation. / W. Busse, J.B Sedgwick, N.N. Jarjour // J. Allergy Clin. Immunol. — 1994.—V. 94. —p. 1250-1254].

Виділяють симптоми, на які необхідно звертати увагу лікарю і доводити їх значення до пацієнтів. По-перше, будь-які червоні плями на шкірі, свербіж після споживання певного продукту, є алергічною реакцією. По-друге, пониження артеріального тиску і тахікардія при цьому повинні сприйматися як алергічна реакція. По-третє, свербіж у носоротоглотці та сухий кашель, бронхоспазм є негативним у прогностичному плані ознаки алергічної реакції.

При ХП роль алергенів можуть грати не повністю розщеплені білкові продукти, що ще не втратили специфічність (які індукують вироблення антитіл до певного харчового продукту), та токсини, які утворюються із зіпсованих або не повністю перетравлених продуктів; ендогенні токсичні речовини, що утворюються при дисбактеріозі або порушенні функції нирок; а також алергія на фактори бактерій або паразитів (найчастіше — гельмінтів) [Христин Т.М. Етіологічні фактори, що формують хронічний панкреатит. / Т.М. Христин, Д.О. Гонцарюк // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2018. - №3. – С.20 – 27. ; Казюлин А. Н. Современные представления об этиологии хронического панкреатита / А. Н. Казюлин // Вестник клуба панкреатологов. – 2016. – No 3 (32). – С. 40 ]. Причиною кропив'янки може бути гастрит, асоційований із *Helicobacter pylori*, а також кандидоз та вірусний гепатит С. Під впливом перерахованих факторів у тканинах організму накопичуються біологічно активні речовини, які розширюють капіляри, підвищують проникність судин, у результаті чого виникає набряк сосочкового шару дерми, що зумовлює появу пухирів, які характерні для кропив'янки.

Початок захворювання може характеризуватися раптовою появою на шкірі, рідше на слизових оболонках, множинних ексудативних безпорожнинних пухирів рожево-лілового відтінку, що нагадують опіки кропивою. Пухирі незначно піднімаються над рівнем шкіри, мають різну величину (від 0,5 до 15 см), та різні контури, інколи зі зблідненням верхівки. При гострій кропив'янці ймовірно злиття пухирів. Їх поява на шкірі супроводжується сильним свербінням та відчуттям припикання шкіри. При поширених формах кропив'янки можна спостерігати артралгії та гарячку.

Особливістю перебігу кропив'янки є як швидка поява пухирів, так і швидке їх зникнення (протягом 24 годин). У випадку хронічної кропив'янки спостерігаються рецидиви захворювання, що можуть супроводжуватися головним болем, загальною слабкістю, підвищенням температури тіла; при ураженні слизових оболонок травної системи можуть розвинутися нудота, блювання та діарея; болісне свербіння може супроводжуватися неврозами та безсонням. Згідно з даними клінічних досліджень, у 50 % випадків хронічна кропив'янка супроводжується розвитком набряку Квінке. При локалізації кропив'янки в області гортані можливий розвиток асфіксії. У випадку сонячної кропив'янки висипання з'являються на відкритих ділянках шкіри, для цього варіанту захворювання характерна сезонність (виникнення висипки навесні та влітку) або при тривалому контакті із сонячними променями. Не слід забувати про імовірність порушень дихання та серцевої діяльності, аж до розвитку шоку та колапсу.

*Екзема* є гострим або хронічним незаразним запальним захворюванням шкіри, яке характеризується різними висипними елементами, свербіжем, пекучістю шкіри та рецидивуванням. На сучасному етапі алергічні процеси (до яких відносять і екзему при ХП) трактують як патологічну імунну реакцію, що супроводжується ушкодженням та запаленням тканин організму. Тому у патогенезі екзематозного процесу значення приділяють різним імунним зсувам. Установлено, що у пацієнтів із екземою виражена дисгамаглобулінемія (надлишок IgG, IgE та дефіцит IgM), зменшена кількість функціонально активних Т-лімфоцитів, збільшена кількість В-лімфоцитів, змінено співвідношення хелперних і супресорних субпопуляцій. Формуються патологічні циркулюючі комплекси з утворенням серії аутоантигенів і аутокомплексу нейроімунно-вегетодистонічних, інфекційно-алергічних і метаболічних механізмів. Формування екземи на основі генетичних механізмів ґрунтується на присутності у хромосомах гену імунної відповіді. При цьому має місце полігенна мультифакторіальна спадковість з вираженою експресивністю та пенетрантністю генів [Некрасова Л. О. Кожные проявления внутренних болезней / Л.О. Некрасова // Нувель эстетик.— 2005.— № 1.— С. 90—100].

З клінічної точки зору розрізняють істинну, себорейну, мікробну, грибову, професіональну та інші різновидності екземи. У її перебігу розрізняють 4 стадії: еритематозну, папуловезикулярну, стадію мокнуття та кіркову стадію. Завдяки хвилеподібному розвитку процесу еритема, серопапули та везикули виступають одночасно, утворюючи еволюційний поліморфізм. Перехід гострої фази у хронічну відбувається поступово і виражається у наростаючій інфільтрації, ущільненні шкіри, посилення шкірного малюнку, що носить назву «ліхеніфікації». На поверхні шкіри поряд із кірками з'являється відшелушення, свіжі серопапули, везикули, серозні корочки. Чергування гострих запальних та інфільтративних змін шкіри характерно для істинної екземи, яка супроводжується свербінням. Воно посилюється при загостренні ХП. Вогнища екземи не мають чітких границь. Процес, як правило, починається з обличчя, кистей рук і може розповсюджуватися по тілу.

*Харчову непереносимість* також варто віднести до алергічного синдрому при ХП. Вона провокує хронічну втому, закрепи, набряки, порушення сну, депресію

[Inamura H., Kashiwase Y., Morioka J. Acute pancreatitis possibly caused by allergy to bananas / H. Inamura, Y. Kashiwase, J. Morioka // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 15, N 3. – P. 222–224.; Matteo A., Sarles H. Is food allergy a cause of acute pancreatitis? / A. Matteo, H. Sarles // Pancreas. – 1990. – Vol. 5, N 2. – P. 234–237]. Необхідно враховувати і значення перехресної харчової непереносимості. Так, при непереносимості молока може виникнути реакція на сметану, творог, вершкове масло, ковбаси. Алергія на кефір може дати перехресну реакцію на дріжджове тісто, квас, шипучі напої. При несприйманні курячого м'яса краще виключити з раціону м'ясо качок, бульйони з такого м'яса. Але помічено, що алергічну реакцію частіше за все викликає не саме м'ясо, а гормони та антибіотики в ньому. При алергії на полуницю можлива реакція на малину, порічку. Слід пам'ятати, що яблука дають перехресну реакцію з грушею, а морква з петрушкою [Субботина О.А. Могут ли перекрестные аллергические реакции на пищевые антигены быть причиной рецидивирующего панкреатита у детей с пищевой аллергией / О.А. Субботина, Н.А. Геппе, Е.А. // Вопросы питания. - Т.83 №1. – 2014. – С.55-60 ].

Виходячи з викладеного, пацієнтам із ХП (особливо з ферментною недостатністю) рекомендується пройти діагностику стану клітинного та гуморального імунітету, діагностику продуктів, які можуть викликати харчову алергію, та обов'язково провести консультації з дерматологами й алергологами. Якщо це неможливо зробити, то необхідно виключити з раціону високо алергічні продукти.

***Рак підшлункової залози є ускладненням хронічного панкреатиту.*** У 1913 році John В. припустив, що рак ПЗ може виникати на тлі хронічного панкреатиту. Втім, установити таку взаємозалежність стало можливим у 1993 році при проведенні мультицентрового рандомізованого когортного дослідження з клінічних центрів 6 країн світу, досліджуючи 2015 пацієнтів із ХП. [Williams С. The role of COX-2 in intestinal cancer / С. Williams, R.L. Shattuck-Brandt, R.N. DuBois // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1999. – Vol. 889. – P. 72-83. ]. Взаємозв'язок було підтверджено й іншими дослідниками [Howes N. Risk of pancreatic ductal adenocarcinoma in chronic pancreatitis / N. Howes, J.P. Neoptolemos // Gut. – 2002. Vol. 51. - P. 765-766. ; Maisonneuve P. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer / P. Maisonneuve, A.B. Lowenfels // Dig. Dis. – 2002. – Vol. 20. – P. 32-37.]. Тим не менш діагностувати рак ПЗ у ранньому періоді тяжко, тому що у звичайних радіологічних методів недостатньо можливостей візуалізувати розмір пухлини від 1,0 до 3,0 см, особливо на тлі ХП. При ХП порушуються процеси диференціювання і розвиток клітин авдяки хронічному запаленню, що подібні і до процесів при раку ПЗ. [Liotta L.A. The microenvironment of the tumour–host interface / L.A. Liotta, E.C. Kohn // Nature - 2001. – Vol. 411. – P. 375-379.]. Potter J.D. Pancreas cancer - we know about smoking, but do we know anything else? Am. J. Epidemiol. – 2002. – Vol. 155. – P. 793-795.]. Так, у хворих із ХП, раком ПЗ спостерігається однотипна реакція концентрації циклооксигенази 2 (ЦОГ-2), як і фактору NF-кappaB (вони підвищені). Крім того, що ЦОГ-2 засвідчує реакцію імунного захисту запаленням, вона бере участь у перетворенні хімічних канцерогенів у мутагенні та індукуванні проліферації, ангіогенезу, у пригніченні апоптозу, сприянні

розвитку дисплазії внаслідок її редиференціації [Kokawa A. Increased expression of cyclooxygenase-2 in human pancreatic neoplasms and potential for chemoprevention by cyclooxygenase inhibitors / A. Kokawa, H. Kondo, T. Gotoda, H. Ono, D. Saito, S. Nakadaira et al. // Cancer – 2001. – Vol. 91. – P. 333-338.].

Однією з ланок патогенезу онкогенезу запаленням є каскад хемокінів, які у значній мірі декретуються моноцитами, макрофагами (моноцити диференціюються у тканинах у макрофаги). Макрофаги є головним джерелом факторів росту та цитокінів (ІЛ-8), які інтенсивно впливають на клітини ендотелію, епітеліальні та мезенхімальні клітини у локалізації фіброзу при ХП [Basso D. Cytokines and exocrine pancreatic cancer: is there a link. / D. Basso, M. Plebani // JOP. J. Pancreas (Online) 2000; Vol.1. – P.19-23. ; Giulia Martina Cavestro The Race from Chronic Pancreatitis to Pancreatic Cancer / Giulia Martina Cavestro, Giuseppe Comparato, Antonio Nouvenne, Mario Sianesi, Francesco Di Mario // JOP. J. Pancreas (Online) – 2003. – Vol. 4. – N 5. – P.165-168. ]. Прогресування ХП визначається поєднанням персистуючих у тканині ПЗ цитокінів TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, PDGF, TGF- $\beta$ , що надає право припустити, що ХП є незалежним фактором ризику розвитку раку ПЗ і морфологічним середовищем для пухлинного росту, оскільки патологічна відповідь імунного захисту сприяє невірній регуляції росту, міграції та диференціюванню всіх типів клітин, у тому числі клітин пухлин [Винокурова Л.В. Диагностическое значение оксида азота и малонового диальдегида в диагностике обострения хронического панкреатита / Л.В.Винокурова, О.И.Березина, В.Н.Дроздов, А.В.Петраков, Т.В.Нилова // Вестник клуба панкреатологов. 2012 (№3).- С. – 36-39.]. Типи генетичних аберацій включають мутації у координуючих і регуляторних генах, зміни у числі генів цих копій, утворення додаткових копій ділянок хромосомної ДНК, гомозиготної делеції, втраті гетерозиготності. Клітинний геном наражається дії багаточисельних генотоксичних сполучень та пошкоджень нитей ДНК. Серед найопасніших АФК-з'єднань вважається 7,8-дігідро-8-оксогуанін. Під час реплікації ДНК він сприяє трансверсії. Такі ж трансверсії знайдені і при раку ПЗ, особливо у мутаційному спектрі гена-супресора пухлики p53 [Toyama N. Pancreas head carcinoma with total fat replacement of the dorsal exocrine pancreas / N. [Toyama // J. Gastroenterol. -2004. – Vol.39. – P. 76-80.]. В цілому загальна генетична модель раку ПЗ включає, з одного боку, нездатність p53 і p16 бути посередниками супресивної дії на пухлину, а з другого боку, онкогенну дію K-ras. І те й інше призводить до порушення регуляції процесів ділення клітини і до розвитку пухлини ПЗ.

Таким чином, аналіз літературних даних дозволяє припустити, що локальний характер запальної реакції, хронічне системне запалення при ХП призводить до персистуванню та фіброзу ПЗ, у тому числі при ЦД 2 типу, метаболічному синдромі. Вони можуть бути як причиною, так і одним із механізмів розвитку раку ПЗ, оскільки формують патологічну імунну відповідь. У зв'язку з цим включення хворих на ХП, ЦД 2 типу і 3 типу (панкреатогенного ЦД) є доцільним, тому що дозволить виявляти пухлину на ранній стадії розвитку. Значення при цьому надається розробці високо специфічних та високочутливих маркерів генних мутацій.

Скарги та клінічна картина раку при ХП часто замаскована, немає чітких проявів захворювання. Чіткість симптоматики проявляється на пізніх стадіях,

коли з'являються абдомінальний біль, наростаючий за інтенсивністю, жовтяниця, значне і прогресуюче схуднення, лихоманка, зниження або відсутність апетиту. Пацієнти відмічають появу болю за декілька тижнів до жовтяниці. Локалізація болю залежить від місця розвитку пухлини. Так, при раку у голівці ПЗ біль локалізується у правому підребер'ї або надчеревній області. Рак тіла і хвоста характеризується болем у лівому підребер'ї і надчеревній області. При пухлинах які обтурують головну протоку і супроводжуються панкреатитом, виникає нападаподібний оперізуючий біль. Дифузне ураження характеризується розлитим болем. Ірадіювати він може у міжлопаткову область, хребет. Інтенсивність абдомінального болю також різна. Може носити постійний давлячий тупий характер із розпиранням, може на тлі такого болю виникати напади гострого, які продовжуються до декількох годин. Біль може посилюватися вночі, при положенні на спині. Він сильніший при раку тіла залози, особливо при проростанні пухлини у сонячне сплетення. При цьому біль стає нестерпним, пацієнти знаходять відповідне положення з нахилом вперед, спираючись на притиснену до живота подушку. На такі скарги при ХП необхідно реагувати, вчасно направити хворого на відповідне обстеження (з метою діагностики раку підшлункової залози).

**Заключення.** Отже, при гострому та хронічному рецидивуючому панкреатиті розвиваються ускладнення, які зумовлюють прогноз відносно перебігу хвороби, відносно життя пацієнтів. Серед таких ускладнень на увагу заслуговують псевдокісти, кісти, нориці, тромбоземорагічний, холестатичний синдром, синдром стискання сусідніх органів, панкреатична енцефалопатія. Для хронічного панкреатиту можна віднести такі важливі ускладнення як утворення ерозивно-виразкових ушкоджень, варикозне розширення вен стравоходу та кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка, синдром портальної гіпертензії з панкреатичним асцитом та хронічну панкреатичну енцефалопатію. Про негативний перебіг ускладнень панкреатиту необхідно завжди пам'ятати при кожному рецидивуванні хронічного або загостренні хронічного панкреатиту, оскільки питання стосується життя пацієнта.

### ***Список використаних літературних джерел***

Губергриц Н.Б. Унифицированные европейские рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита – руководство к действию для врачей Украины / Н. Б. Губергриц // Здоров'я України. Медична газета. – 2017. – № 13-14. – С. 54-55.

Христич Т. М., Темерівська Т. Г. , Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: сучасний погляд на етіологію, патогенез, клініку та медичну реабілітацію хворих на хронічний панкреатит, Навчально-методичний посібник. – Чернівці, 2018. – 172с.

Щербаков П. Л. К вопросу о панкреатите /П. л. Щербаков //Здоров'я України. Гастроентерологія, гематологія, коло проктологія. – 2011. - №4 (22). – С. 24-25.



Степанов Ю. М. Внутривисечечный холестаза беременный в практике гепатолога /Ю. М. Степанов, В. Б. Ягмур, С. С. Ягмур // Здоров'я України. Гастроентерологія, гематологія, колопроктологія. – 2011. - №4 (22). – С. 38-39.

Губергриц Н.Б. Синдром желтухи в клинической практике /Н.Б. Губергриц, Н. С. Кабанец, П. Г. Фоменко // Вестник клуба панкреатологов – 2009. – №4 (5). – С. 56-69.

Дифференциальная диагностика в гастроэнтерологии (от симптома и синдрома к диагнозу и лечению): практическое руководство / Н. Б. Губергриц и [др.].- 624с.

Дамулин И. В. Панкреатическая энцефалопатия: клинико-патогенетические и диагностические аспекты / И. В. Дамулин, А.А.Струценко, П.П.Огурцов, Н.В.Мазурчик // Вестник клуба панкреатологов. – 2017. – №4. (37). – С. 33-39.

Губергриц Н. Б. Панкреатический асцит : еще одно из многих проявлений панкреатита /Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, П. Г. Фоменко //Вестник клуба панкреатологов. – 2016. – №2 (31). – С. 13-16.

Христич Т. М., Темерівська Т. Г. , Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: сучасний погляд на етіологію, патогенез, клініку та медичну реабілітацію хворих на хронічний панкреатит, Навчально-методичний посібник. – Чернівці, 2018. – 172с.

Десятерик В. І. Визначення місцевих ускладнень гострого панкреатиту в переглянутій Атлантській класифікації та їх вплив на можливі втручання /В.І.Десятерик, М.С.Крикун, В.П.Францев // Здоров'я України. Тематичний випуск. Гастроентерологія, гематологія, колопроктологія. – 2017. – №4 (46). – С. 40-41.

Vispo E., Moreno A., Maida I., Barriero Noncirrotic portal hypertension in HIV-infected patients: unique and pathological findings // AIDS. – 2010. – Vol.24. – P.1171-1176.

Schouten J. N., Nevens F., Laleman/ et al. Idiopathic noncirrhotic portal hypertension is associated with poor survival : results of a long-term cohort study // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol.35. – P. 1424-1433.

Власова О.М. Ідіопатична нециротична портальна гіпертензія та її причини /О. М. Власова //Гастроентерологія. – 2018. – Том 52, №1. – С.63-68.

Антоненко А. В. Ідіопатична нециротична портальна гіпертензія та синдром Бадда- Кіарі: фокус на проблему /А. В. Антоненко, Т. В. Берегова // Сучасна гастроентерологія. – 2019. - №1 (105). - = С.119-124.

Н.Б.Губергриц, Н.В.Беляева, А.Е.Клочков, Г.М.Лукашевич, П.Г.Фоменко Гастроэнтерология: трудные больные, Киев.: ООО «РедБизЛаборатория Медицинского Бизнеса», 2019.- 492с.

Христич Т. М., Темерівська Т. Г. , Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: сучасний погляд на етіологію, патогенез, клініку та медичну реабілітацію хворих на хронічний панкреатит, Навчально-методичний посібник. – Чернівці, 2018. – 172с.

Hillaire S., Bonte E., Denninger M. H. et al. Idiopathic noncirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a reevaluation in 28 patients // *Gut*. – 2001. – Vol. 51. – P. 275-280.].

Siramolpiwar S., Seijo S., Miquel R. Et al. Idiopathic portal hypertension: natural history and long-term outcome // *Hepatology*. – 2014. – Vol. 59 (6). – P. 2276 – 2285.

Христич Т. М., Темерівська Т. Г., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: сучасний погляд на етіологію, патогенез, клініку та медичну реабілітацію хворих на хронічний панкреатит, Навчально-методичний посібник. – Чернівці, 2018. – 172с.

Дифференциальная диагностика в гастроэнтерологии (от симптома и синдрома к диагнозу и лечению): практическое руководство / Н. Б. Губергриц и [др.].- 624с.

Гриднев А. Е. Желудочно-кишечные кровотечения: особенности тактики ведения пациентов в Украине и за рубежом / А. Е. Гриднев, К. Ю. Дубров // *Здоров'я України. Гастроентерологія, гематологія, колопроктологія*. – 2014. - №3 (33). – С. 40-41.

Христич Т. М., Темерівська Т. Г., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: сучасний погляд на етіологію, патогенез, клініку та медичну реабілітацію хворих на хронічний панкреатит, Навчально-методичний посібник. – Чернівці, 2018. – 172с

Bonnet I. Intraoperative enteroscopy in the management of obscure gastrointestinal bleeding. / I. Bonnet, R.Donard, G.Malamut [et al.] / *Did. Liver Dis*. 2013. Vol.45, No 4. P.277-284.

Мамчич В. И., Верещагин С. В., Чайка М. А. Эндоскопическая и рентгенохирургическая диагностика и лечение панкреато-билиодигестивных кровотечений. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. №2(43). С.39-46.

Kemper M. Surgical treatment of chronic pancreatitis: the state of the art. / M.Kemper, J. R. Ozbicki, K.Bachmann // *Вестник клуба панкреатологов*. - 2019. - №2(43). - С.25-31.

Гриднев А. Е. Желудочно-кишечные кровотечения: особенности тактики ведения пациентов в Украине и за рубежом / А. Е. Гриднев, К. Ю. Дубров // *Здоров'я України. Гастроентерологія, гематологія, колопроктологія*. – 2014. - №3 (33). – С. 40-41.

Дифференциальная диагностика в гастроэнтерологии (от симптома и синдрома к диагнозу и лечению): практическое руководство / Н. Б. Губергриц и [др.].- 624с.

Pellegrino K. Severe reaction in a child with asymptomatic codfish allergy: Food challenge reactivating recurrent pancreatitis / K. Pellegrino // *Ital. J. Pediatr*. – 2012. – Vol. 38. – P. 16.

Busse W., Sedgwick J.B, Jarjour N.N. Eosinophils and basophils in allergic airway inflammation. / W. Busse, J.B Sedgwick, N.N. Jarjour // *J. Allergy Clin. Immunol*. — 1994.—V. 94. —p. 1250-1254.

Христич Т.М. Етіологічні фактори, що формують хронічний панкреатит. / Т.М. Христич, Д.О. Гонцарюк // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. – 2018. - №3. – С.20 – 27.

Казюлин А. Н. Современные представления об этиологии хронического панкреатита / А. Н. Казюлин // Вестник клуба панкреатологов. – 2016. – No 3 (32). – С. 40.

Некрасова Л. О. Кожные проявления внутренних болезней / Л.О. Некрасова // Нувель эстетик.— 2005.— № 1.— С. 90—100

Inamura H., Kashiwase Y., Morioka J. Acute pancreatitis possibly caused by allergy to bananas / H. Inamura, Y. Kashiwase, J. Morioka // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 15, N 3. – P. 222–224.

Matteo A., Sarles H. Is food allergy a cause of acute pancreatitis? / A. Matteo, H. Sarles // Pancreas. – 1990. – Vol. 5, N 2. – P. 234–237

Субботина О.А. Могут ли перекрестные аллергические реакции на пищевые антигены быть причиной рецидивирующего панкреатита у детей с пищевой аллергией / О.А. Субботина, Н.А. Геппе, Е.А. // Вопросы питания. - Т.83 №1. – 2014. – С.55-60.

Williams C. The role of COX-2 in intestinal cancer / C. Williams, R.L. Shattuck-Brandt, R.N. DuBois // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1999. – Vol. 889. – P. 72-83.

Howes N. Risk of pancreatic ductal adenocarcinoma in chronic pancreatitis / N. Howes, J.P. Neoptolemos // Gut. – 2002. Vol. 51. - P. 765-766.

Maisonneuve P. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer / P. Maisonneuve, A.B. Lowenfels // Dig. Dis. – 2002. – Vol. 20. – P. 32-37.

Liotta L.A. The microenvironment of the tumour–host interface / L.A. Liotta, E.C. Kohn // Nature -2001. – Vol. 411. – P. 375-379.

Potter J.D. Pancreas cancer - we know about smoking, but do we know anything else? Am. J. Epidemiol. – 2002. – Vol. 155. – P. 793-795.

Kokawa A. Increased expression of cyclooxygenase-2 in human pancreatic neoplasms and potential for chemoprevention by cyclooxygenase inhibitors / A. Kokawa, H. Kondo, T. Gotoda, H. Ono, D. Saito, S. Nakadaira et al. // Cancer – 2001. – Vol. 91. – P. 333-338.

Basso D. Cytokines and exocrine pancreatic cancer: is there a link? / D. Basso, M. Plebani // JOP. J. Pancreas (Online) 2000; Vol.1. – P.19-23.

Giulia Martina Cavestro The Race from Chronic Pancreatitis to Pancreatic Cancer / Giulia Martina Cavestro, Giuseppe Comparato, Antonio Nouvenne, Mario Sianesi, Francesco Di Mario // JOP. J. Pancreas (Online) – 2003. – Vol. 4. – N 5. – P.165-168.

Винокурова Л.В. Диагностическое значение оксида азота и малонового диальдегида в диагностике обострения хронического панкреатита / Л.В.Винокурова, О.И.Березина, В.Н.Дроздов, А.В.Петраков, Т.В.Нилова // Вестник клуба панкреатологов. 2012 (№3).- С. – 36-39.

Toyama N. Pancreas head carcinoma with total fat replacement of the dorsal exocrine pancreas / N. [Toyama // J. Gastroenterol. -2004. – Vol.39. – P. 76-80.

## **КОМОРБІДНІСТЬ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ З ШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ – ЗАГАЛЬНІ ЕТІОЛОГІЧНІ, ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЛАНКИ РОЗВИТКУ**

Проблема хронічного панкреатиту (ХП), його патогенезу, клініки та діагностики актуальна, оскільки зростає його питома вага в загальній структурі хвороб органів травлення (10,5%), зростає кількість випадків захворювань з первинно хронічним перебігом і частими загостреннями. Збільшилася частота захворювання на ХП, який супроводжується структурними змінами, що призводить до екзо- та ендокринної недостатності ПЗ, характеризується значним погіршенням якості життя, достатньо високим ризиком розвитку цукрового діабету і пухлин підшлункової залози. За рецидивуючого перебігу ХП у 30% випадків розвиваються ранні ускладнення, летальність при цьому становить 5,1%, у тому числі завдяки високій частоті поєднання ХП з іншою патологією внутрішніх органів, особливо серцево-судинної системи.

Сьогодні фахівці вказують на важливість дослідження коморбідності захворювань і наголошують на тому, що синтропічні коморбідні ураження слугують чинниками, які визначають тактику ведення хворого та прогноз перебігу захворювань. Зазначена проблема актуальна і набуває особливого значення в разі поєднання патологій, що характеризуються високими показниками поширеності захворювань, є чинниками розвитку фатальних ускладнень тощо. Саме до таких відносяться ХП, ІХС, ХСН, які вважаються самостійними факторами розвитку фатальних, у тому числі кардіоваскулярних подій. Прогноз при ХСН залишається невтішним, так як летальність впродовж 5-7 років досягає 40-50%.

Доведено, що серед загальних етіологічних чинників ХП із ІХС, ХСН значення мають куріння цигарок, зловживання алкоголем, мікробний і немікробний фактори, недотримання здорового способу життя (особливо недостатня фізична активність). За результатами досліджень Інституту терапії імені Л.Т.Малої недостатня фізична активність виявлена серед 38% чоловіків і 54% жінок в Україні, вона не залежить від віку. Навіть у 50% осіб у віці 18-24 роки рівень фізичної активності вважається незадовільним, а відтак, у молодому віці формується ризик виникнення не тільки кардіоваскулярних

ризиків, але й таких захворювань органів травлення як гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, захворювання жовчовидільної системи і хронічний панкреатит.

Розробка рекомендацій стосовно модифікації факторів кардіоваскулярного ризику з урахуванням коморбідності захворювань, значною мірою сприятиме попередженню розвитку, прогресуванню захворювань та формуванню ускладнень, що матиме суттєву соціальну і народно-господарську значущість, у тому числі і в хворих на ХП із ІХС за ХСН.

Одним із основних механізмів коморбідності на сьогодні вважається механізм хронічної генералізованої малоінтенсивної запальної реакції, яка зумовлює прогресування атеросклеротичного процесу у коронарних судинах, і в тканинах міокарда, підшлункової залози (ПЗ), що надає можливості вважати її загальнобіологічним процесом реакції імунної системи на пошкодження (малої або достатньої інтенсивності), яка може розглядатися в якості патогенетичної ланки формування коморбідності захворювань, їх персистування, прогресування, формування ускладнень, у тому числі фатальних кардіоваскулярних. Розробка і вибір адекватних діагностичних методів при цьому дасть змогу значно скоротити процес лікування, сприятиме науково обґрунтованому підбору тих або інших методів і форм медикаментозної терапії, медичної реабілітації та профілактики, як на індивідуальному, так і на популяційному рівні.

***Коморбідність хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця: можливі клініко-патогенетичні механізми***

До загальних патогенетичних ланок розвитку і прогресування ХП у поєднанні з ІХС і ХСН можна віднести оксидативний [1], карбонільний і нітрозольний стреси [2], хронічну низькоінтенсивну генералізовану запальну реакцію [3], порушення в ліпідному [4], білковому, вуглеводному обмінах [5], що підсилює розвиток і персистування атеросклеротичних процесів у судинах [6], ендотеліальну дисфункцію, яка погіршує мікроциркуляцію [6] і гемостазіологічні процеси. Це, у свою чергу, сприяє ішемізації та гіпоксії як ПЗ [7], так і міокарда [8], впливаючи на процеси взаємообтяження, на перебіг захворювань, особливо за вимушеної поліпрагмазії.

Не виключено, що зміна рН чи редокс-гомеостазу, накопичення продуктів протеолізу або/та окислення білків і ліпідів можуть пригнічувати здатність фібринолітичної системи підтримувати достатню тромболітичну ефективність. Такий ефект притаманний, зокрема, продуктам деградації фібрину (збільшення яких має місце не тільки за атеросклерозу, а і при загостренні ХП, хронічного рецидивуючого панкреатиту), що зв'язують певну кількість простагландинів та виводять їх із кров'яного русла [9]. Саме такий механізм може бути єдиним як для перебігу ХП, так і за коморбідного його перебігу з ІХС, викликаючи ішемію ПЗ із наступним розгортанням в ній латентно перебігаючи патологічних процесів [10, 11]. Відтак, вона і сама може бути джерелом змін метаболічних процесів, саме за синдрому інсулінорезистентності [12].

Поєднання ІХС та ХП характеризується взаємним впливом, що проявляється більш тяжким перебігом обох захворювань, атиповим проявом кожної з цих патологій, зумовлюючи складнощі в діагностиці, пізню адекватну терапію та високу летальність (як при кардіоваскулярних, так і панкреатогенних ускладненнях). Так, абдомінальний біль та диспепсичний синдром при цьому можуть провокувати ангінальні напади, сприяючи погіршенню перебігу захворювань [13]. Крім того, нервово-рефлекторні больові реакції та харчове навантаження в умовах існуючої кардіоваскулярної патології і ХП у більшій мірі знижує толерантність до фізичного навантаження, ніж при ізольованій ІХС (вісцero-вісцеральні рефлексии та патологічна гемодинамічна реакція) [14,15].

Ми спостерігали за симптоматикою ХП у 80 хворих (у тому числі за коморбідності з ІХС). У більшості пацієнтів біль у животі локалізувався переважно в лівому підребер'ї (16,25%) та епігастрії (35,0%), рідше в обох підребер'ях (13,75% хворих), а у 18 (22,5%) – в пілородуоденальній ділянці. Інтенсивність больового синдрому була помірною (періодичний біль помірної сили виявлявся у 47 хворих (58,75%) із ХП і у 22 пацієнтів (27,5%) – за поєданого перебігу, супроводжувався метеоризмом. Більше третини хворих (43,75%) вказували на наявність «еквівалентів» болю у вигляді абдомінального

дискомфорту, тяжкості, здуття та розпирання в епігастральній ділянці. Скарги на іррадіацію болю в ліву руку, шию, характерні для коморбідного перебігу, часто пов'язувалися пацієнтами з надмірним (за об'ємом) прийманням їжі, а не із задишкою та іншими кардіологічними симптомами. У групі обстежених за поєднаного перебігу нейтрофільний лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво констатований у 3,1% хворих, прискорення ШОЕ – у 10,4% хворих (що найчастіше пов'язувалося з хронічною запальною реакцією, її персистуванням, наявністю анемічного синдрому, гіпоальбумінемії). У 21 особи (52,5%) цієї ж групи хворих встановлена гіпопротеїнемія поряд з диспротеїнемією, що розвивалася завдяки відносній гіпоальбумінемії, і клінічно супроводжувалася задишкою, транзиторними набряками при виконанні тесту зі 6-хвилинною ходьбою.

Особливостями коморбідного перебігу ХП із ІХС були наявність коронарного атеросклерозу у 87,5%, атеросклеротичні зміни сонних артерій (від локальних до дифузних) з гемодинамічними порушеннями. У хворих цієї групи при проведенні УЗД судин черевної порожнини в більшості випадків спостерігали комбіноване ураження кількох судин: аорта + черевний стовбур – 25%, аорта + верхня брижова артерія – 7,5%, черевний стовбур + верхня брижова артерія – 12,5%, аорта + черевний стовбур + верхня брижова артерія – 17,5%.

Отже, наявність вираженого коронарного атеросклерозу водночас із атеросклеротичним ураженням аорти і судин черевної порожнини у хворих даної групи дають можливість вважати їх обтяжуючими факторами перебігу коморбідності даних захворювань, про що свідчить клінічна картина, стадія і функціональний клас ХСН.

Спільними можна вважати такі фактори ризику як гіпертрофія лівого шлуночка, підвищення в крові гомоцистеїну, ліпопротеїду  $\alpha$ , тригліцеридів або фібриногену, наявність маркерів запалення, підвищення рівня прокоагулянтів (плазміногену, УІІ фактору, інгібітора плазміногену 1-го типу, фактору Вільбранда) [9]. Єдиним механізмом для всіх вказаних процесів є хронічно перебігаюча низькоінтенсивна генералізована запальна реакція (хронічна

низькоінтенсивна генералізована запальна відповідь на пошкодження) [16,17].

Вважається, що в якості основної патогенетичної ланки низькоінтенсивної запальної відповіді імунної системи за коморбідності ХП й ІХС виступає цитокінова. Цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ ), ліпополісахариди грамнегативних бактерій, відповідний ряд медіаторів (анафілотоксини, глюкокортикоїди) запускають і контролюють синтез СРБ [3]. Встановлено, що активація комплементу, моноцитів, стимулювання експресії молекул адгезії (sICAM-1, sVCAM-1, E-селектину) на поверхні ендотелію, зв'язування і модифікація ліпопротеїдів низької густини, що відбувається за участі СРБ, є ознаками початкової стадії пошкодження стінки судин і виникнення ендотеліальної дисфункції [18].

Згідно наших даних перебіг ХП із ІХС характеризується істотнішими проявами хронічної запальної реакції порівняно із ізольованим перебігом ХП, відбувається значне зростання концентрації ІЛ-1 $\beta$  (в 3,7 рази), активність ФНП- $\alpha$  зростає в 1,21 ( $p > 0,05$ ) рази. Отримані дані можуть засвідчувати негативний прогноз перебігу ІХС завдяки значним порушенням, у цитокіновій ланці імунної відповіді. Підвищення показників ІЛ-1 $\beta$  у крові впливає як на локальну, так і системну реакцію на рівні клітин ПЗ, ендотелію і гладеньком'язових клітин судин і кардіоміоцитів, порушуючи коронарний кровоплин, впливає і на активацію фактору некрозу пухлин (ФНП- $\alpha$ ). Це сприяє нестабільності атерогенного запалення, недостатності компенсаторних можливостей імунної системи на тлі латентного хронічного генералізованого запалення, яке може носити виснажливий характер, і клінічно проявлятися у виникненні кардіоваскулярних ускладнень і летальності.

Саме при ХСН у хворих на ХП із ІХС спостерігалось зростання показника фактору некрозу пухлин у середньому в 3,3 рази ( $p < 0,05$ ), що було суттєвішим, ніж в усіх інших групах. Таке може засвідчувати залежність ендотеліальної дисфункції не тільки від зменшення фізіологічної ролі оксиду азоту, але й від активності запального процесу в ендотелії, який також регулюється молекулою судинної адгезії (sVCAM-1). Отже, прогресування ендотеліальної дисфункції за коморбідного перебігу ХП із ІХС за ХСН



залежитиме від активності хронічного локального запалення, що є результатом діяльності цитокінової прозапальної ланки імунної системи

CRP завдяки своїй загальнобіологічній функції здійснює медіаторну, транспортну й імуномодулюючу функції, виявляється не тільки у сироватці крові, а й безпосередньо у вогнищах ураження в інфарктній зоні, стінках коронарних судин, в атеросклеротичних бляшках [19]. Бурдули Н. М. (2009) відмітив наявність підвищення показників CRP паралельно з підвищенням агрегаційних властивостей тромбоцитів у пацієнтів із ХП [20], що може засвідчувати про закономірність таких процесів і при коморбідності перебігу з ІХС.

Рівень CRP разом із традиційними факторами ризику за сучасними поглядами трактується в якості незалежних предикторів захворювань і їх ускладнень [8].

Низькоактивне запалення (за змінами CRP) дозволяє прогнозувати ризик розвитку атеросклеротичних ускладнень (гострого ІМ, інсульта) і в хворих на хронічний панкреатит, особливо ішемічний, зважаючи на те, що на відміну від цитокінів, які живуть короткий час і для яких характерні добові коливання, рівні CRP стабільні через довготривалого періоду виведення даного білку з організму [21], впливаючи також на процес фібротизації ПЗ.

Американська кардіологічна асоціація (American Heart Association) рекомендує наступні критерії оцінки співвідношення рівня вчCRP і кардіоваскулярного ризику: менше 1 мг/л – ризик низький; 1-3 мг/л – ризик середній і більший за 3 мг/л – ризик високий [393]. Незалежні експерти вважають, що даний тест може бути використаним у всіх практично здорових дорослих пацієнтів з метою виділення групи ризику для проведення профілактичного лікування ускладнень при ІХС, у тому числі в хворих на хронічний панкреатит із ІХС [22].

Результати проведеного нами аналізу показників CRP засвідчують його підвищення у хворих як на ХП, так і при поєднанні його з ІХС. Середній рівень CRP у групі поєданого перебігу склав  $7,31 \pm 0,37$  мг/мл, підкреслюючи вираженість та агресивність ендогенного інтоксикаційного синдрому (за

відсутності клінічних ознак), який підтримує прогресування хронічного низькоінтенсивного запалення не тільки в ендотелії судин, але й в інтерстиції підшлункової залози та міокарда, посилюючи ризик кардіоваскулярних подій.

Коморбідний перебіг хронічного панкреатиту з ІХС за хронічної серцевої недостатності II-III ФК супроводжується неконтрольованістю процесів пероксидації ліпідів (зростанням вмісту малонового альдегіду з ініціацією в 1,39 раз, ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою практично здорових осіб та у 1,17 раз ( $p < 0,05$ ) порівняно з ізольованою ішемічною хворобою серця) та окиснювальної модифікації білків (в 1,4 раз ( $p < 0,001$ )), достовірним зниженням активності глутатіонової ланки антиоксидантного захисту ( $p < 0,05$ ).

У хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з ІХС за хронічної серцевої недостатності II-III ФК виявлений атерогенний характер дисліпідемії (підвищення вмісту загальних ліпідів в 1,3 раз,  $p < 0,05$ ), ХС ЛПНЩ в 1,7 раз,  $p < 0,05$ , атерогенного індексу в 2,1 раз,  $p < 0,05$ , а також триацилгліцеролів -  $p < 0,05$ ). У 48,3% випадків встановлено II тип дисліпідемії.

Роль порушень ліпідного обміну доказана у розвитку не тільки ІХС, але й ХП [23,24,25]. Вважається, що порушення ліпідного обміну перебігають у взаємодії з розвитком інсулінорезистентності [26]. Нами встановлено вірогідне підвищення показників глюкози (в 1,4 раз,  $p < 0,05$ ), глікованого гемоглобіну (в 1,5 раз,  $p < 0,05$ ), імунореактивного інсуліну (в 2,9 раз,  $p < 0,05$ ), індексу НОМА-IR (в 4,0 раз,  $p < 0,001$ ) разом із високими показниками тригліцеролів та ЛП ДНЩ.

Відбувається таке, можливо, за активації біологічної функції адаптації, біологічної реакції стресу і підвищення у міжклітинному середовищі рівня неестерифікованих жирних кислот (клітини пасивно поглинають їх і зразу окислюють), а також при порушенні біологічної функції травлення, тобто при високому вмісті пальмітинової жирної кислоти, при реакції переносу до клітин жирних кислот і блокаді апоЕ/В 100-ендоцитоза. Крім того цей процес відбувається й за біологічної функції запалення, при синтезі ліпідперадресувального СРБ, який як вектор, перадресує жирні кислоти від міоцитів до інтерстиціальних клітин, що реалізують синдром системної

запальної відповіді [21], сприяючи змінам у міокарді при кожному загостренні, навіть таких захворювань, як ХП, або при активації атеросклеротичного процесу, формуючи хронічну серцеву недостатність.

Залежно стану глобальної скоротливої функції міокарду виділяють ХСН із зниженою (< 45-50%) і збереженою (>50%) ФВ ЛШ. Прогресуюче зниження ФВ ЛШ є індикатором тяжкості ХСН. За сучасними даними є суттєві розбіжності патогенезу ХСН із збереженою і зниженою функцією лівого шлуночка.

Слід відзначити, що для ХСН із зниженою функцією ЛШ характерним є рання і відносно швидка втрата кількості функціонуючих кардіоміоцитів.

У патогенезі ХСН із збереженою функцією превалюють фібропроліферативні процеси, які локалізуються в інтерстиції, з розповсюдженням фіброзу, що перебігають паралельно з такими й у тканині ПЗ і можуть сприяти декомпенсації ХСН за загострення хронічного панкреатиту.

Отже, можливо, обидва фенотипи ХСН можуть бути сторонами одного процесу і вказувати на ризик виникнення кардіоваскулярних ускладнень, а, відтак можуть обтяжувати перебіг даних захворювань за їх коморбідності. Тому фармакотерапія повинна направлятися як на збереження кардіоміоцитів, так і на інтерстиціальну тканину міокарда і підшлункової залози.

Встановлено зв'язок між ожирінням, інсулінорезистентністю і активністю ферментів печінки [27], які можуть змінюватися і при ХП, і за неалкогольної жирової хвороби ПЗ при цукровому діабеті (яка стає причиною розвитку стеатопанкреатиту) [28], і при ІХС за ХСН [9].

Гіперглікемія за розвитку інсулінорезистентності спочатку викликає компенсаторну гіперінсулінемію, що підвищує засвоєння глюкози периферичними тканинами і знижує утворення глюкози печінкою [29]. Відповідно, за прогресування інсулінорезистентності  $\beta$ -клітини ПЗ продукують недостатню кількість інсуліну для її компенсації. Такий відносний дефіцит інсуліну, в свою чергу, посилює гіперглікемію. При виснаженні резервних можливостей  $\beta$ -клітин підшлункової залози гіперінсулінемія призводить до підвищення рівня вільних жирних кислот і глюкози, посилюючи

інсулінорезистентність і викликаючи дефіцит внутрішньоклітинної глюкози [8]. При цьому відбувається перехід на альтернативний енергетичний субстрат – жирні кислоти і підсилюється продукція глюкози в печінці. Але підвищення продукції вільних жирних кислот ще в більшому ступені знижує засвоєння глюкози.

Доведено, що гіперглікемія і гіперінсулінемія є факторами, які впливають на дисфункцію ендотеліальних клітин [30,31].

Отже, особливості запальної відповіді (в тому числі й хронічної запальної) на пошкодження залежать від інтенсивності реагування ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ , sVCAM і СРБ, тісно пов'язані з типом цитокінового каскаду, реагуванням системи комплементу і клітинного імунітету, реакцією гемостазіологічної системи, особливостями ліпідного обміну й інсулінорезистентністю. Вони сприяють розвитку атеросклерозу, атеротромбозу (через ендотеліальну дисфункцію), порушенню стану генної регуляції цих процесів (у тому числі регуляції ендотеліальної NO-синтази [32], оксидативного стресу, функціонуванню ПЗ (її ендокринного й екзокринного апарату), а також функціональної спроможності печінки при ІХС за ХСН. Така множинність патогенетичних ланок виникнення та прогресування як ХП, так і ІХС визначає відповідні труднощі у діагностиці захворювань, у визначенні загострення ХП або декомпенсації ІХС і потребує знань особливостей діагностики кожного з них при коморбідному їхньому перебігу.

## **РОЗДІЛ П. 2. ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ З ШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**

З метою відповідної тактики лікування у клінічній симптоматиці необхідно звернути увагу на те, який із синдромів превалує. У перебігу загострення ХП розрізняють наступні синдроми:

- *Больовий синдром*: виразкоподібний – за типом лівобічної ниркової коліки; синдром «правого підребер'я» із жовтяницею; дисмоторний – у поєднанні з відчуттям важкості після вживання їжі та блюванням; розповсюджений – без чіткої локалізації.

- *Диспепсичний синдром.*
- *Синдром зовнішньосекреторної недостатності ПЗ.* Він проявляється мальдигестією, поліфекалією, лієнтереєю, стеатореєю, схудненням, гіповітамінозами, анемією, порушенням статевої функції, гіпотонією.
- *Ентеропанкреатичний синдром* – відмічають дисбактеріоз, вторинний ентерит.
- *Алергічний синдром* – виявляється у вигляді медикаментозної та харчової кропив'янки, екземи, риносинусопатії.
- *Синдром ендокринних порушень* – спостерігаються явища гіперінсулінізму з клінікою гіпоглікемічних станів або панкреатогенний ЦД.
- *Синдром запальної та ферментативної інтоксикації* – характерний тільки для гіперферментних ХП і проявляється відсутністю апетиту, слабкістю, гіпотонією, тахікардією, лейкоцитозом, прискоренням швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ).
- *Гіпотонія/атонія кишки.*
- *Тромбогеморагічний синдром* – розвивається при гіперферментних панкреатитах за вираженого відхилення рівня ферментів у крові.
- *Синдром стискання сусідніх із ПЗ органів* – проявляється жовтяницею, дуоденостазом, частковою механічною кишковою непрохідністю, спленомегалією, підпечінковою портальною гіпертензією.

Больовий і диспепсичний синдроми визначають тільки на підставі скарг хворих, інші підтверджуються об'єктивними та лабораторно-інструментальними даними.

У клінічній картині при *коморбідності перебігу з ІХС* необхідно звертати увагу на характеристику *больового* синдрому, терміни його перебігу, умови, при яких він виникає, на характер ірадіації тощо. *Задишка*, її характеристика, умови виникнення необхідні для діагностики, прогнозу перебігу та лікування. Необхідно прискіпливо вивчити документацію, яка підтверджує діагноз ІХС, функціональний клас ІХС, ХСН.

### **Лабораторна діагностика**

У разі ХП основною метою лабораторних методів дослідження функцій ПЗ є підтвердження загострення хвороби, виявлення порушень функцій ПЗ і проведення диференційної діагностики (у тому числі з новоутвореннями ПЗ).

З метою діагностики ХП та стабільної ІХС на етапі закладів, які надають першу медичну допомогу (на I етапі), проводиться мінімум досліджень.

### **Необхідні дії лікаря**

#### **Обов'язкові:**

- 2.1. Збір анамнезу, при цьому оцінити:
  - 2.1.1. Наявність специфічного больового синдрому.
  - 2.1.2. Симптоми зовнішньосекреторної недостатності ПЗ.
  - 2.1.3. Симптоми внутрішньосекреторної недостатності ПЗ.
- 2.2. Фізикальне обстеження
- 2.3. Лабораторні методи обстеження:
  - 2.3.1. Визначення рівня глюкози крові.
- 2.4. Інструментальні методи обстеження:
  - 2.4.1. Направити на УЗД органів черевної порожнини та нирок.
  - 2.4.2 ЕКГ.
- 2.5. Скерувати пацієнта на консультацію до:
  - 2.5.1. Хірурга – за наявності тривожних симптомів: лихоманки, інтоксикації, вираженого больового синдрому, немотивованої втрати ваги, при підозрі на гострий панкреатит, наявності його ускладнень – негайно.
  - 2.5.2. Гастроентеролога протягом тижня для підтвердження або уточнення діагнозу ХП.
  - 2.5.3. Ендокринолога – при наявності симптомів цукрового діабету протягом тижня.

### **Необхідні дії щодо діагностики ІХС**

#### **Обов'язкові:**

1. Проведення клінічного огляду пацієнта, до якого входять:
  - збір скарг та анамнезу;
  - виявлення факторів ризику
  - фізикальне обстеження серця, легень, черевної порожнини.
2. Проведення оцінки стану пацієнта за результатами клінічного огляду:
  - клінічна оцінка больового синдрому;
  - претестова оцінка вірогідності ІХС;
  - оцінка вірогідності наявності нестабільної стенокардії та/або гострого коронарного синдрому (ГКС);
  - визначення тактики подальшого обстеження пацієнтів, зокрема, необхідності направлення на вторинний етап надання медичної допомоги з метою верифікації діагнозу ІХС; визначення фракції викиду (ФВ);
  - у пацієнтів з вірогідним діагнозом стабільної стенокардії — визначення функціонального класу (ФК) (класифікація Канадського кардіологічного товариства),

3. Проведення аналізу скринінга депресії у пацієнтів з встановленим діагнозом ІХС у відповідності з УКПМД «Депресія» (наказ МОЗ України від 25.12.2014 № 1003).

**3. Лабораторні обстеження:**

- загальний аналіз крові (ЗАК);
- ЗАС;
- визначення рівня глікемії натще, ЗХС, креатиніну.

**4. Інструментальні обстеження:**

- реєстрація ЕКГ в 12 відведеннях.

**Бажані:**

**Інструментальні**

- ЕхоКГ;
- ультразвукове дослідження сонних артерій.

5. Остаточна оцінка вірогідності наявності ІХС та рівня ризику за результатами клінічного огляду та проведених обстежень.

**На II етапі** надання вторинної (спеціалізованої) амбулаторної допомоги заходи спрямовані на встановлення діагнозу ХП та ІХС і проведення диференційної діагностики.

**Необхідні дії лікаря**

**Обов'язкові:**

2.1. Збір анамнезу при цьому оцінити:

- 2.1.1. Наявність специфічного больового синдрому.
- 2.1.2. Симптоми зовнішньосекреторної недостатності ПЗ.
- 2.1.3. Симптоми внутрішньосекреторної недостатності ПЗ.

2.2. Фізикальне обстеження, особливо прискіпливо органів травлення.

2.3. Лабораторні методи обстеження

- 2.3.1. Біохімічний аналіз крові із визначенням рівня амілази, глюкози (якщо не був зроблений при наданні первинної медичної допомоги), глікозильованого гемоглобіну.
- 2.3.2. Аналіз сечі із визначенням рівня амілази.
- 2.3.3. Копроскопія.
- 2.3.4. Фекальна еластаза-1.

2.4. Інструментальні методи обстеження:

- 2.4.1. УЗД органів черевної порожнини та нирок.
- 2.4.2. ЕГДС з оглядом ретробульбарного відділу 12-палої кишки.
- 2.4.3 ЕКГ, ЕхоКГ.

2.5. Скерувати пацієнта на консультацію до:

- 2.5.1. Хірурга при наявності тривожних симптомів (лихоманка, інтоксикація, виражений больовий синдром), немотивована втрата ваги; при підозрі на гострий панкреатит, наявності його ускладнень).
- 2.5.2. Онколога при підозрі щодо злоякісного новоутворення.
- 2.5.3. Ендокринолога при наявності симптомів цукрового діабету.

**Бажані:**

2.6. Визначення генних мутацій в PRSS1, CFTR, і SPINK1 CTRC пацієнтам з ХП невідомої етіології та сімейним анамнезом ХП.

За коморбідного або поєданого перебігу ХП із ІХС важливо визначити ступінь стабільності стенокардії, її функціональний клас, наявність ХСН із діастолічною або систолічною дисфункцією, тому обстеження слід проводити згідно з відповідними протокольними рекомендаціями.

*Із метою діагностики ІХС* необхідно провести клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження пацієнтів. Сюди слід віднести :

Обґрунтуванням цього призначення є верифікація діагнозу ІХС, виявлення факторів ризику (ФР) та супутньої патології, що негативно впливають на перебіг ІХС, скринінг пацієнтів високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, визначення вибору оптимальної тактики лікування та попередження ускладнень (хронічної серцевої недостатності).

**Необхідні дії** щодо діагностики ІХС поділяються на

### **Обов'язкові:**

1. Проведення клінічного огляду та обстеження пацієнта, до якого входять:

- збір скарг та анамнезу;
- визначення ФР;
- фізикальне обстеження серця, легень, черевної порожнини;
- клінічна оцінка больового синдрому;
- оцінка ефективності лікування, призначеного у ЗОЗ та ФОП, які надають первинну медичну допомогу;
- проведення ЕхоКГ — з метою визначення фракції викиду ЛШ та оцінки регіональної скоротливості, а також — виявлення інших патологічних змін у міокарді;
- визначення тактики подальшого обстеження пацієнтів для верифікації діагнозу ІХС та стратифікації ризику: тест з ДФН, за неможливості виконання або наявності протипоказань — тести з візуалізацією міокарда — в умовах ЗОЗ та ФОП, які надають вторинну стаціонарну, або в умовах ЗОЗ, що надають третинну медичну допомогу та мають відповідне матеріально-технічне оснащення;
- проведення додаткових інструментальних та лабораторних обстежень з метою діагностики супутніх захворювань та ефективності корекції ФР. Обсяг обстежень визначається індивідуально за результатами клінічного огляду та матеріально-технічних можливостей ЗОЗ. За необхідності проведення обстежень для діагностики ІХС або визначення рівня ризику, які не можуть бути виконані у ЗОЗ та ФОП, які надають вторинну медичну допомогу, пацієнт направляється до ЗОЗ, що надають третинну медичну допомогу, у плановому або ургентному порядку.

2. Важливим завданням ЗОЗ та ФОП, які надають вторинну амбулаторну медичну допомогу, є визначення необхідності проведення реваскуляризації міокарда у пацієнтів зі стабільною ІХС, які будуть направлені до ЗОЗ, що надають третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу, у плановому або ургентному порядку.



3. Всім пацієнтам зі встановленим діагнозом ІХС проводиться скринінг депресії у відповідності до УКПМД «Депресія» (наказ МОЗ України від 25.12.2014 № 1003), якщо це не було проведено у ЗОЗ та ФОП, які надають первинну медичну допомогу.

Критеріями для встановлення діагнозу цукрового діабету є рівень глюкози крові натще  $\geq 126$  мг/дл і / або HbA1c  $\geq 6,5$  %.

**На III етапі (спеціалізоване стаціонарне лікування)** - госпіталізація здійснюється при:

- ХП в стадії загострення;
- псевдотуморозному ХП;
- обструктивному ХП;
- бактеріальних ускладненнях ХП;
- панкреатогенних гастродуоденальних виразках;
- виявленні при УЗД ділянок тканини ПЗ, що нагадують панкреонекроз;
- тромбозі селезінкової/портальної вени;
- псевдокістах ПЗ, що збільшуються в розмірах, ускладненнях псевдокіст;
- норицях ПЗ.

## **Необхідні дії лікаря**

### **Обов'язкові:**

2.1. Збір анамнезу, при цьому оцінити

2.1.1. Наявність специфічного больового синдрому.

2.1.2. Симптоми зовнішньосекреторної недостатності ПЗ (характеристика випорожнень).

2.1.3. Симптоми внутрішньосекреторної недостатності ПЗ.

2.1.4. Наявність ІХС, функціональний клас стенокардії, ХСН (стадію ХСН)

2.2. Фізикальне обстеження з прискіпливим дослідженням серцево-судинної системи та системи органів травлення

2.3. Лабораторні методи обстеження

2.3.1. Загальний аналіз крові.

2.3.2. Біохімічний аналіз крові із визначенням рівня амілази панкреатичної ізоамілази, глюкози, глікозильованого гемоглобіну, АСТ, АЛТ, ЛФ, ліпази, ліпидограми.

2.3.3. Аналіз сечі із визначенням рівня амілази, протеїнурії.

2.3.4. Копроскопія.

2.3.5. Фекальна еластаза-1

2.4. Інструментальні методи обстеження:

2.4.1 ЕКГ, ЕхоКГ.

2.4.2. УЗД органів черевної порожнини та нирок.

2.4.3. ЕГДС з оглядом ретробульбарного відділу 12-палої кишки.

2.4.4. КТ органів черевної порожнини та заочеревинного простору.

2.4.5. МРТ/МРХПГ – при недостатній інформативності УЗД та комп'ютерної томографії.

2.4.6. Ендоскопічне УЗД ПЗ - за необхідності.

2.4.7. ЕРХПГ – при недостатній інформативності всіх вищеперерахованих інструментальних методів обстеження, коли діагноз ХП не може бути встановлено за допомогою неінвазивних та менш інвазивних методів дослідження.

Вважаємо важливим звернути увагу практичних лікарів на наступні факти. Багато ферментів ПЗ не є панкреатоспецифічними (D-амілаза, ліпаза та ін.), тому для більшої інформативності слід визначати рівень панкреатоспецифічних ферментів (панкреатичної ізоамілази, трипсину). Слід враховувати, що при панкреатичній недостатності активність цих ферментів у біологічних рідинах може навіть знижуватися. Зменшення вмісту D-амілази можна не виявити, так як дефіцит панкреатичної ізоамілази «перекривається» нормальною продукцією слинної ізоамілази (D-амілаза складається з панкреатичної і слинної ізоамілази). Якщо мова йде про гіперферментемію, то справжньою гіперферментемією слід вважати підвищення показників більш ніж в 3 рази. Менш виражене підвищення рівня ферментів ПЗ може виникнути при позапанкреатичній патології (захворювання слинних залоз, кишечника, легень, хронічна ниркова недостатність і т. д.).

У літературі зустрічається велика кількість досліджень, які свідчать про швидку позитивну динаміку фекальної еластази-1 під впливом того чи іншого лікування. Це видається малореальним. Зниження показників фекального еластазного тесту відображає наявність фіброзу та атрофії паренхіми ПЗ з погіршенням її функціонального стану. Важко собі уявити швидке усунення будь-яким видом лікування цих процесів. Фекальна еластаза-1 - дуже інертний показник. Призначають фекальний еластазний тест хворим з ХП не частіше, ніж 1 раз в 3 роки. Зазвичай, це відображення нашого суб'єктивного досвіду, так як доказових досліджень не проведено. Крім того, оцінюючи динаміку результатів тесту, ми лише контролюємо швидкість прогресування ХП і панкреатичної недостатності, але істотного впливу ця динаміка на лікування не здійснює. Фекальний еластазний тест у всьому світі вважають скринінговим тестом для виявлення зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. Відомо що еластаза-1 - панкреатоспецифічний фермент, який майже не руйнується при пасажі по травному тракту. Цей тест володіє вигідним співвідношенням ціна /

діагностична інформативність. Крім того, він неінвазивний і практично доступний. Ми вважаємо, що цей тест повинен бути рутинним в клінічній практиці. Відтак, він теж має недоліки, наприклад, низьку інформативність при легкій панкреатичній недостатності. Але ця інформативність в будь-якому випадку набагато вище, ніж інформативність копроскопії.

Динамічний контроль ступеня зниження показників фекальної еластази-1 має значення при призначенні належної дози замісної ферментної терапії за виявлення панкреатичної недостатності. Така доза становить 40 000 - 50 000 ОД FIP ліпази на основний прийом їжі і 10 000 - 20 000 ОД FIP ліпази на проміжний прийом їжі.

Отже, вчасно виявлена зовнішньосекреторна недостатність ПЗ і, відповідно, своєчасно призначена замісна ферментна терапія мають значення для підтримки задовільної якості життя хворих, збереження їх працездатності.

Більш інформативними для діагностики панкреатичної недостатності є дихальні тести, особливо тригліцеридний. Але його вартість вища і він не скрізь доступний. При можливості слід надати перевагу цим тестам.

Діагноз ХП встановлюється за допомогою методів візуалізації на основі морфологічних змін ПЗ, які можуть бути дуже помітними на пізній стадії, але важко виявляються на ранніх стадіях. Комп'ютерна томографія (КТ) є кращим не ендоскопічним методом візуалізації для діагностики ХП та виявлення локалізації кальцифікації підшлункової залози. Як і УЗД, КТ більш інформативна для діагностики ХП у пізніх стадіях. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) є більш чутливим методом у виявленні ранніх стадій ХП, коли можна спостерігати зміни сигналу перед появою морфологічних змін. Магнітно-резонансна холангіопанкреатографія (МРХПГ) дає відмінну візуалізацію жовчних проток та проток підшлункової залози, і є більш надійним методом візуалізації.

Найчастіше призначають сонографію. Хочемо підкреслити, що це доступний, але тільки скринінговий метод. За даними різних авторів, чутливість традиційного УЗД при ХП становить 37 - 94%, а специфічність - 48 - 82%. Важливо пам'ятати, що висновок «дифузні зміни ПЗ» без виявлення

кальцифікатів, псевдокіст, розширення головної протоки залози не є достатньою підставою для діагнозу ХП. Частина хворих з такими дифузними змінами і типовою клінічною картиною ХП дійсно мають ранні стадії захворювання, але їм необхідна верифікація діагнозу більш точними методами (комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, магнітно-резонансна холангіопанкреатографія).

При традиційній сонографії виявляють такі ознаки ХП: збільшення ПЗ, зміна її форми, контурів, ехогенності, структури і протокової системи, стискання або деформацію судин, сусідніх органів, наявність кістозних утворень. Виявлення та інтерпретація цих симптомів утруднені через заочеревинне розташування ПЗ, метеоризму, надлишкової підшкірної жирової і парапанкреатичної клітковини, неспецифічності ехографічної картини. Особливо погано візуалізується хвіст ПЗ. Додаткові труднощі виникають у дітей, коли ліва частка печінки прикриває акустичне вікно, ускладнюючи локацію головки ПЗ. При оцінці контурів ПЗ необхідно враховувати, що в початковій стадії ХП і навіть гострого панкреатиту контури залози залишаються чіткими і рівними. У той же час у 10 - 20% здорових людей контури ПЗ нечіткі і нерівні. Виразність змін контурів органу залежить від ступеня розвитку парапанкреатичної клітковини. При слабкій або помірній вираженості зміни контурів визначають чітко, а при надмірній її масі - менш чітко.

Далеко не завжди слід очікувати збільшення ПЗ при ХП через інфільтрацію і набряк залози. Нерідко ці процеси відбуваються на тлі атрофії і склерозування паренхіми, через що ПЗ не тільки не збільшується, але іноді (рідко) навіть зменшується.

Слід враховувати вік пацієнтів. У молодих людей розміри ПЗ більше, ніж у літніх, так як з віком відбувається її атрофія. Розміри ПЗ залежать від площини сканування. У ряді випадків навіть тривалі закрепи сприяють збільшенню розмірів хвоста ПЗ без зміни її ехоструктури, а при проведенні УЗД після ліквідації запорів збільшення ПЗ може не визначатися.

Особливо виражений суб'єктивізм ультразвукової діагностики ХП при оцінці ехогенності ПЗ. Слід враховувати вік і ступінь харчування хворого. Ехогенність у молодих нижче, ніж у літніх, тобто підвищена ехогенність ПЗ у літнього пацієнта не слід вважати ознакою ХП, якщо немає інших симптомів захворювання. І, навпаки, нормальна ехогенність ПЗ не виключає початкову стадію ХП. Надмірний розвиток парапанкреатичної клітковини і жирова інфільтрація ПЗ також підвищують її ехогенність при сонографії. Неспецифічною є неоднорідність структури.

Тільки сонографії недостатньо для діагностики ХП. Безумовно, необхідно враховувати клінічну картину. З інструментальних методів дослідження частіше використовується мультиспіральна комп'ютерна томографія. Хотілося б ширше застосовувати на практиці ендоскопічну сонографію, яка в даний час є найбільш інформативним методом в панкреатології.

Комп'ютерна томографія виявляє такі ж зміни ПЗ при ХП, що і ультразвукове дослідження. Однак дана методика є більш інформативною в диференційній діагностиці новоутворень, кіст, кальцинатів, конкрементів, перипанкреатичних змін. Більш висока роздільна здатність і незалежність від газоутворення кишечника і товщини підшкірної жирової клітковини дозволяє добре діагностувати дрібні вогнищеві зміни. Особливо важливе значення це набуває для виключення пухлин ПЗ.

Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія відображає стан протокової системи ПЗ і біліарної системи. Вона дозволяє оцінити певні ознаки ХП (дилатацію чи звуження просвіту головної протоки, збільшення часу скидання контрастної речовини в дванадцятипалу кишку і інші), виявити додаткові зміни (кісти залози, сполучені з головним панкреатичним протоком, конкременти жовчних проток, стеноз загальної жовчної протоки та інші), обґрунтувати можливість і доцільність проведення ендоскопічної папілосфінктеротомії. Дані методика допомагає оцінити стан біліарних проток, морфологічні зміни яких можуть мати значення у розвитку біліарного панкреатиту. Недоліком ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії є, безумовно, її інвазивність.

Цього недоліку позбавлена магнітно-резонансна холангіопанкреатографія зі стимуляцією секретином, яка також ефективно діагностує протокову систему ПЗ і біліарну систему, але не вимагає ендоскопічного інвазивного введення контрасту в панкреатобіліарну зону. Дана методика дуже широко застосовується в розвинених країнах, на жаль, поки менш поширена в нашій країні. Ефективною візуалізуючою методикою також є магнітно-резонансна томографія ПЗ.

Інша дуже інформативна для діагностики ПЗ, але мало що застосовується в Україні методика - це ендоскопічна ультрасонографія. Даний метод дозволяє поглиблено діагностувати стан паренхіми і проток ПЗ, що є дуже важливим в діагностиці захворювання.

Як вже було сказано вище, дуже важливим є діагностування не тільки стану структури ПЗ, а й її функції. Однак тут є певні складності. Золотим стандартом діагностики зовнішньосекреторної недостатності ПЗ є пряме визначення ферментів в дуоденальному вмісті. Хворому вводиться зонд і після стимуляції аспірується панкреатичний сік. Дана методика є дуже інформативною, проте технічно важко здійсненою. Тому реально вона використовується лише в наукових центрах і рутинної методикою не є. Частковою альтернативою цьому методу є отримання панкреатичного соку ендоскопічним шляхом. Даний метод також не є рутинним. Методику визначення коефіцієнта абсорбції жиру важко здійснити в реальній клінічній практиці.

У складних діагностичних випадках, а при аутоімунному панкреатиті - *обов'язково*, - проводиться біопсія ПЗ під контролем ендоскопічної сонографії. Зазвичай мова йде про тонкоголкову біопсію, її інформативність набагато вища, ніж рутинних лабораторних та інструментальних методів.

За наявності коморбідного перебігу ХП із ІХС інформативним і безпечним інструментальним методом діагностики ІХС, ХСН вважається ехокардіографія та її різновидність – стрес-ехокардіографія. Вони дозволяють визначити розмір порожнини лівого шлуночка, діаметр аорти, товщину перегородок та задньої стінки лівого шлуночка, зміни клапанів та отворів

міокарда, виявити перикардіальний випіт. Дуже важливо, що цей метод дозволяє виявити локальні порушення скоротливості рубцевих або ішемічних зон міокарда.

Амбулаторний холтерівський моніторинг надає велику допомогу у постановці діагнозу та прогнозу перебігу ІХС. Він показаний пацієнтам із наявністю безсимптомних транзитних депресій сегмента ST під час навантажувальних проб (для об'єктивізації клінічного статусу; хворим, що перенесли безбольову форму ІМ; пацієнтам із встановленою безбольовою формою ІХС; для уточнення діагнозу «вазоспастична стенокардія (стенокардія Принцметалла), з метою оцінки результатів лікування та корекції лікування.

У клінічній практиці широко використовується комп'ютерна томографія (КТ) серця, яка проводиться за допомогою двох методів : надшвидкісна КТ та мультиспиральна (багатошарова). Обидва методи дозволяють оцінити ступінь і протяжність коронарної кальцифікації. Чутливість і специфічність методу значно підвищуються у зв'язку з використанням КТ-ангіографії.

«Золотим стандартом» діагностики ІХС вважається селективна коронарографія. Вона дозволяє отримати інформацію про рентгенологічну анатомію коронарного русла, тип коронарного кровообігу, наявність або відсутність стенозу та оклюзій коронарних артерій, наявність колатералій. Крім того цей метод дозволяє визначити ризик для життя і вирішити питання стосовно показання або протипоказання до аортокоронарного шунтування або ангіопластики.

Показаннями для проведення коронарографії при ІХС за коморбідності з хронічним панкреатитом є

- *високий ризик ускладнень (наприклад, безсимптомний перебіг ІХС),*
- *пацієнти, які мають стенокардію або перенесли інфаркт міокарда у віці до 50 років,*
- *нестабільна стенокардія, яка не піддається лікуванню,*
- *неефективність лікування стенокардії,*
- *післяінфарктна стенокардія,*
- *виражена лівошлуночкова дисфункція після перенесеного інфаркту міокарда,*
- *неможливість дати оцінку ризику ускладнень із застосуванням неінвазивних методів.*

Призначення вказаних досліджень, їх необхідність у пацієнтів за коморбідності ХП із ІХС визначається клінічним перебігом ІХС та станом компенсації клініки ХП, екзо- й ендокринної функції підшлункової залози разом із гастроентерологом, кардіологом, ендокринологом та хірургами.

Слід зауважити, що коронарографія є найінформативнішим методом диференційної діагностики ІХС та інших захворювань серця. За даними цього методу можна з високою часткою ймовірності визначити прогноз і ризик для життя, а також 5-річну виживаність, тому що він деталізує, яка коронарна судина або їх комбінація вражається стенозуючим коронаросклерозом, особливо, за наявності уражень в проксимальних відділах судин.

Підсумовуючи, можемо відмітити, що коморбідність ХП із ІХС зустрічається часто, що підтверджується даними вітчизняних та зарубіжних дослідників. Цю коморбідність можна вважати закономірною завдяки наявності механізму транснозологічності, трансиндромальності та впливу на перебіг одного захворювання на механізми прогресування та симптоматику другого. За такої коморбідності виникає необхідність диференційованого підходу до призначення методів і способів діагностики хронічного панкреатиту та ІХС, ХСН і обов'язково за рішенням консилиуму спеціалістів.

### ***Список використаних літературних джерел***

1. Христич Т. М. Показники оксидативного, карбонільного стресу, антиоксидантного захисту і дисліпідемії в хворих на хронічний панкреатит залежно від віку / Т. М. Христич // Гастроентерологія: міжвідомчий збірник. – 2012. – Вип. 46. – С. 202-205.
2. Орловський В. Ф. Ефективність L-аргініну у комплексному лікуванні загострення хронічного панкреатиту / В. Ф. Орловський, Н. М. Кириченко // Гастроентерологія. Міжвідомчий збірник. – 2011. – Вип. 45. – С. 441-447.
3. Медведев В. В. Клиническая лабораторная диагностика. Иммуный статус организма : монография / В. В. Медведев, Ю. З. Волчек. – СПб : Медицина, 2006. – 304 с.

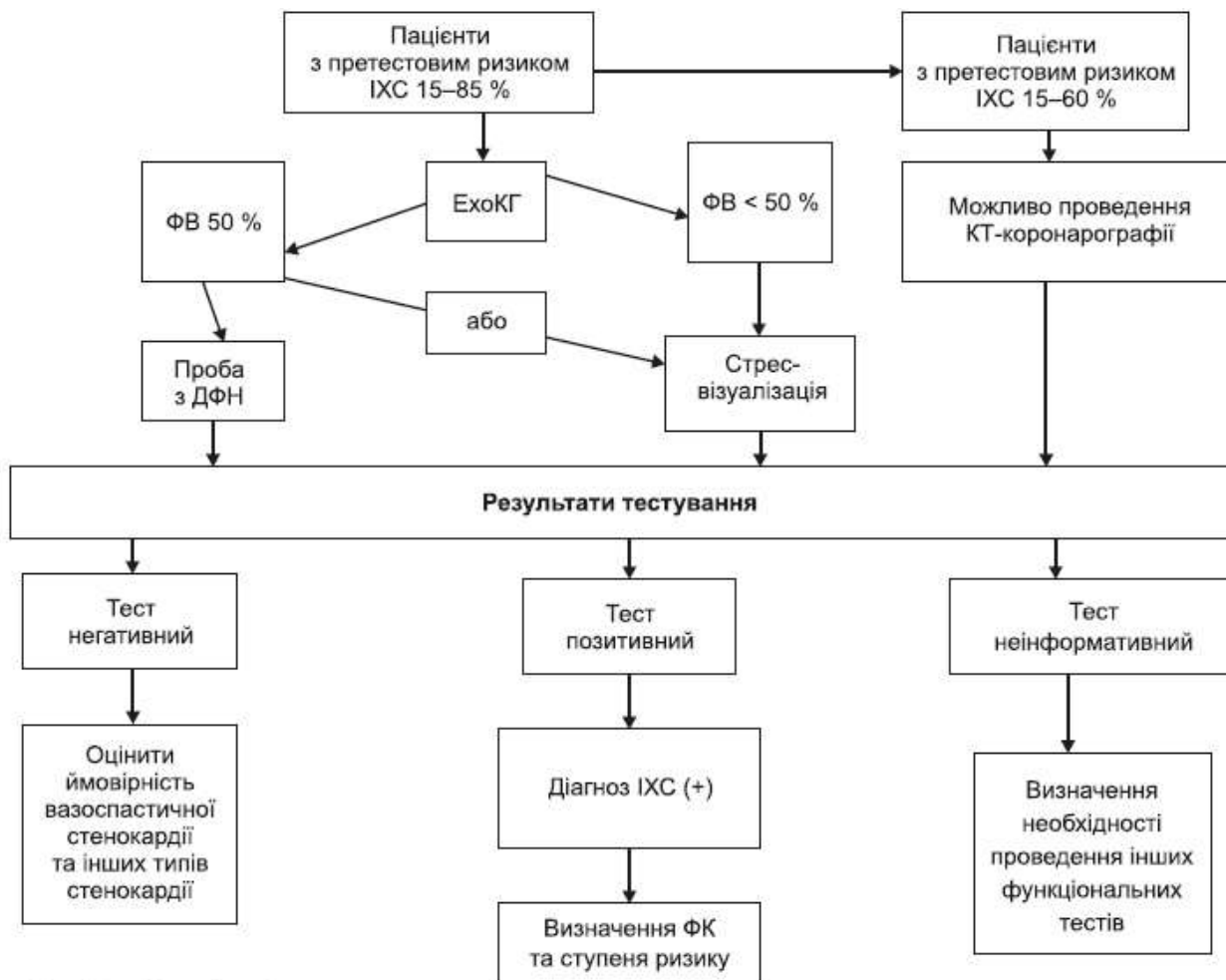


4. Бабінець Л. С. Порушення екскреторної функції підшлункової залози як фактор формування мінеральної недостатності при хронічному панкреатиті / Л. С. Бабінець // Укр. морфол. альманах. – 2006. – № 2. – С. 7-10.
5. Шестакова М. В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? // Рус. мед. ж. – 2001. – Т. 9, № 2 – С. 88-91.
6. Циммерман Я. С. Хронический панкреатит / Я. С. Циммерман // Вестник Клуба Панкреатологов. – 2009. – № 1. – С. 38-41.
7. Головченко Ю. И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // Consilium medicum Ukraina. – 2008. – № 11. – С. 38–45.
8. Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца / Ф. Н. Палеев, И. С. Абудеева, О. В. Москалец [и др.] // Кардіологія. – 2009. – № 9. – С. 59-65.
9. Паталах І. І. Система гемостазу та білки гострої фази запалення при тромбогенних патологіях / І. І. Паталах, С. О. Кудінов // Укр. біохім. ж. – 2008. – Т. 80, № 1. – С. 3- 11.
10. Губергриц Н. Б. Метаболическая панкреатология / Н. Б. Губергриц, А. Н. Казюлин. – Донецк : Лебедь. – 2011. – 464 с.
11. Катеренчук І. П. Серцево-судинний континуум – фактори ризику та ендотеліальна дисфункція: завдання і можливості сімейного лікаря щодо впливу на первинні ланки / І. П. Катеренчук // Практична ангіологія. – 2008. – № 5 (16). – С. 47-52.
12. Христин Т. Н. Поджелудочная железа при метаболическом синдроме / Т. Н. Христин, Т. Б. Кендзерская // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерол. – 2010. – № 8. – С. 83-91.
13. Христин Т. Н. Особенности клинического течения хронического панкреатита в сочетании с ИБС / Т. Н. Христин // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупіка. – Київ. – 2005. – С. 167-171.
14. Хорошина Л. П. Поражение мезентериальных сосудов у пожилых / Л. П. Хорошина // Клиническая геронтология. – 2001. – Т. 7, № 7. – С. 34-38.
15. Христин Т. Н. Абдоминальная ишемическая болезнь / Т. Н. Христин, Т. Б. Кендзерская // Острые и неотложные состояния в практике врача. Гастроэнтерология. – 2008. – № 2/1. – С. 44-51.
16. Кендзерська Т. Б. Прогностичні критерії хронічного панкреатиту та ішемічної хвороби серця / Т. Б. Кендзерська, Т. М. Христин, Є. І. Шоріков // Укр. терапевт. ж. – 2005. – № 1. – С. 22-24.

17. Титов В. Н. Атеросклероз. Роль эндогенного воспаления, белков острой фазы и жирных кислот : монография / В. Н. Титов, С. Г. Осипов. – Москва, 2003. – 168 с.
18. Вельков В. В. С-реактивный белок – «золотой маркер», многозначительный и незаменимый. Новое в клинической лабораторной диагностике атерогенеза : С-реактивный белок, холестерин, аполипопротеины / В. В. Вельков. – Пущино, 2005. – 110 с.
19. Насонов Е. Л. С-реактивный белок – маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные) / Е. Л. Насонов, Е. В. Панюкова, Е. Н. Александрова // Кардіологія. – 2002. – № 7. – С. 53-62.
20. Бурдули Н. М. Агрегационные свойства тромбоцитов у больных хроническим панкреатитом и возможности коррекции их нарушений / Н. М. Бурдули, С. К. Гутнова // Клин. лаб. диагностика. – 2009. – № 4. – С. 19-20.
21. Клиническая картина, морфофункциональные параметры функция эндотелия у пациентов с систолической ХСН разных возрастных групп / И. А. Сукманова, Д. А. Яхонтов, Т. И. Пospelова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2010. – № 3. – С. 7-11.
22. Терещенко С. Н. Диастолическая сердечная недостаточность: разрешимы ли трудности диагностики и лечения? / С. Н. Терещенко, И. В. Жиров // Тер. архив. – 2009. – № 11. – С. 73-76.
23. Стеатоз поджелудочной железы и его клиническое значение / В. Т. Ивашкин, О. С. Шифрин, И. А. Соколов [и др.] // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – № 4. – С. 32-37.
24. Adiponectin deficiency enhanced the severity of cerulein-induced chronic pancreatitis in mice / T. Yamada, H. Araki, K. Watabe [et al.] // J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 45, 7. – P. 742-749.
25. Altinel D. Lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas : a clinicopathologically distinct entity / D. Altinel // Pancreas. – 2010. – Vol. 39. – P. 392-397.
26. A mouse model of metabolic syndrome: insulin resistance, fatty liver at non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD) in C57BL / 6 mice fed a high fat diet / J. C. Fraulob, R. Ogg-Diamantino, C. Fernandes-Santos [et al.] // J. Clin. Biochem. Natur. – 2010. – Vol. 46. – P. 212-223.
27. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии при лечении статинами / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская, И. А. Морозов [и др.] // Тер. архив. – 2003. – Т. 75, № 8. – С. 51-55.

28. Титов В. Н. Глюкоза, гликотоксины и продукты гликирования протеинов: роль в патогенезе / В. Н. Титов, Н. В. Хохлов, Ю. К. Ширяева // *Клин. мед.* – 2013. – Т. 95, № 3 – С. 15-24.
29. Лазебник Л. Б. Метаболический синдром и органы пищеварения : монография / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская. – Москва, 2009. – 184 с. ]
30. Бойчак М. П. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и возможности ее коррекции ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / М. П. Бойчак // *Therapia.* – 2010. – № 9. – С. 79-82.
31. Taubert D. Acute effects of glucose and insulin on vascular endothelium / D. Taubert // *Diabetologia.* – 2010. – Vol. 26. – P. 1026-1072.
32. Алельний поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази при серцево-судинних захворюваннях / О. О. Мойбенко, В. Е. Досенко, Я. М. Лутай [та ін.] // *Доповіді національної академії наук України.* – 2005. – № 12. – С. 173-176.

## Тактика (алгоритм) проведення заходів діагностики ІХС на етапі вторинної медичної допомоги



Примітка: \* — ФВ — фракція викиду.

## **РОЗДІЛ II. 3. ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ІЗ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ: ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ**

Складна симптоматика та варіабельність клінічної картини, широкий діапазон морфологічних змін ПЗ, системність ураження та тяжкість перебігу хронічного панкреатиту (ХП) не дозволяють досягнути суттєвого прогресу в лікуванні, а тим більше за коморбідності перебігу з ішемічною хворобою серця (ІХС). Саме поєднання цих захворювань створюють умови, при яких нервово-рефлекторні больові реакції та харчове навантаження провокують ангінальний біль, але й ІХС за атеросклерозу саме черевної й інших артерій черевної порожнини провокують інтенсивні больові відчуття і зниження толерантності до фізичного навантаження (завдяки вісцero-вісцeralьним рефлексам та патологічної післяпрандіальної гемодинамічної реакції). За таких умов виникає необхідність диференційованого комплексного лікування з урахуванням впливу на максимум етіологічних та патогенетичних ланок патологічного процесу мінімальною кількістю медикаментозних засобів.

### ***Особливості фармакотерапії хронічного панкреатиту при коморбідному перебігу з ІХС***

Базисна терапія ХП для запобігання розвитку інфекційно-гнійних ускладнень передбачає застосування антибактеріальних засобів (у разі необхідності). Для створення функціонального спокою ПЗ (за показаннями) використовуються регуляторні пептиди (соматостатин, сандостатин, октреотид, стиламін, даларгін) [1], а також засоби, які пригнічують секретинову стимуляцію ПЗ - блокатори H<sub>2</sub> – гістамінових рецепторів (ранітидин, фамотидин) та блокатори протонної помпи (езомепразол, рабепразол, пантопразол) [2,3].

Метою протисекреторної терапії є зменшення ушкоджуючої дії хлористоводневої кислоти та пепсину на слизову оболонку шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), які сприяють підвищенню кислотності за ХП.

Блокатори H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів забезпечують активне відновлення кореляційних зв'язків між утриманням гістаміну та серотоніну у сироватці

крові, між гістаміном та трипсином у панкреатичному секреті, нормалізацію амілолітичної і протеолітичної функції підшлункової залози (ПЗ). Вони ефективно знижують базальну, нічну, стимульовану їжею та лікарськими препаратами секрецію соляної кислоти у шлунку, гальмують секрецію пепсинів, не ушкоджують ацинарні клітини підшлункової залози і діють від 12 до 18 годин залежно від дози препарату.

Але слід вказати, що з 90-х років ХХ століття при кислотозалежній патології почалася епоха використання ІПП (інгібіторів протонної помпи) з метою протисекреторної монотерапії. На сучасному етапі вона стала головною стратегією лікування даних захворювань. Одним із механізмів дії ІПП є гальмування АТФ-ази у парієтальних клітинах шлунка та припинення заключної стадії секреції хлористоводневої кислоти.

Важливо, що ефективність ІПП залежить від генотипів цитохрома Р450. Існує три групи пацієнтів залежно від генотипу СYP2C19: група «швидких метаболізаторів», де підвищена ферментна активність, група «проміжних метаболізаторів» де ферментна активність помірна, група «повільних метаболізаторів», де ферментна активність знижена. З цим пов'язане проведення й антихелікобактерної терапії з підвищенням дози ІПП або використання ІПП за типом метаболізму, який не залежить від генетичного поліморфізму СYP2C19.

При прийманні першої дози ІПП суттєвим є визначення стабільного кислотосупресивного ефекту відповідно до рівня рН впродовж доби. Так, при рН >3 впродовж 16-18 годин рубцюється виразковий дефект, при рН >4 впродовж 18 годин ефект досягається при лікуванні ГЕРХ, а рН >5 впродовж 6-8 годин забезпечує ерадикацію *H.p.*

Згідно рекомендаціям Маастрихту У перше місце при призначенні ІПП відводять езомепразолу, а потім рабепразолу і пантопразолу, хоча кожен із препаратів має свою нішу ефективності. Призначення езомепразолу при ІХС, особливо у поєднанні з ГЕРХ (що є характерним для більшості пацієнтів із ІХС), сприяє зникненню нічних симптомів (у тому числі печії), забезпечує високу частоту загоєння ерозій у значної кількості пацієнтів, що підвищує

якість життя. При порушенні функції печінки (легкого ступеня або середньої важкості) фармакокінетика езомепразола дозволяє говорити про відсутність корекції дози препарату у літніх людей, що важливо для пацієнтів за ХП й ІХС. Але у ряді рекомендацій вказується, що при найменших порушеннях з боку печінки необхідно призначати пантопразол, оскільки він незначно впливає на метаболізм інших ліків [3]. Якщо пацієнтам із ІХС призначається клопідогрель, то рекомендується використовувати пантопразол саме тому, що він не зв'язується (або слабо зв'язується) із цитохромом Р450. Частіше в медичній практиці використовується Нольпаза<sup>™</sup>, яка сприяє купіруванню атак, забезпечує «спокій», попереджає проникненню ферментів у кров, покращує зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози, сприяє поліпшенню якості життя пацієнтів при хронічному панкреатиті.

В Україні з'явився генерик езомепразола – «Езомер» італійського походження у дозуванні 40 мг, який показав свою ефективність у лікуванні ГЕРХ, рефлюкс-езофагіту, у профілактиці НПВП-гастропатій, при виразках внаслідок довготривалого використання НПВП, гіперсекреторних станах, включаючи синдром Золлінгер-Еллісона, хронічних панкреатитах, для профілактики стресових виразок, підтримання гомеостаза і профілактики повторних кровотеч із пептичний «німих» виразок (що часто зустрічається при ІХС). Тривалість курсу лікування визначає лікар.

Так, за наявності ерозивного рефлюкс-езофагіту при ГЕРХ у поєднанні з ІХС «Езомер» призначають по 40 мг 1 раз/добу впродовж 4 тижнів, але за відсутності клінічного ефекту його продовжують ще на 4 тижні.

Необхідно дотримуватися наступних правил: призначати таблетки цілими (не розжовувати) за 1 годину до приймання їжі, запивати достатньою кількістю води.

При недостатній відповіді на лікування стартовим ППП, особливо за супутньої гастроєзофагеальної хвороби, рекомендують індивідуально підбирати частоту та час приймання препарату. Підвищення дози або заміна препарату можуть забезпечити додатковий ефект.

Анальгетиками першого вибору є саліцилати та ацетомінофени; часте використання парацетамолу при ХП [4] зумовлено його мінімально негативним впливом на слизову шлунка, хоча це є проблематичним. Вважають, що окрім енергетичних, антипіретичних та протизапальних якостей, він ефективно знижує інтенсивність ПОЛ, прозапальний вплив ІЛ-6, контролює вплив основного фактору росту фібробластів на процеси фіброзування ПЗ [4]. Але призначати його необхідно обережно, враховуючи побічні дії.

Для зняття больового синдрому використовують поєднане застосування ненаркотичних анальгетиків та спазмолітиків.

Медикаментозна терапія включає також регулятори моторики – спазмолітики (короткої та пролонгованої дії) та/або прокінетики (частіше мотиліум, мозаприд), ферментні засоби у відповідному дозуванні залежно від ступеня зовнішньосекреторної недостатності ПЗ та доступності (креон, пангрол, панзинорм, мезим форте) [5].

При загостренні ХП використання замісної терапії за механізмом «зворотного зв'язку» зменшує панкреатичну секрецію, а при ремісії ліквідує порушення абсорбції жирів, білків та вуглеводів, що сприяє також покращенню їх обміну і за атеросклеротичного процесу при ІХС. Клінічна ефективність креону є більш вираженою при відсутності гіперпластичних та кістозних змін [6].

Дисфункція сфінктера Одді при ХП із ІХС є частою причиною «біліарного» болю у правому підребер'ї, можливо завдяки анатомічного зв'язку головної панкреатичної протоки з жовчовивідними шляхами. Розрізняють 2 типи порушення тону сфінктера: гіпо- та гіпертонус. При першому типі відбувається рефлюкс дуоденального вмісту в загальну жовчну та панкреатичну протоки з розвитком запального процесу в підшлунковій залозі та жовчних шляхах. А при другому типі утруднюється вихід жовчі та панкреатичного секрету в дванадцятипалу кишку, підвищується тиск у загальній жовчній та панкреатичній протоках і відповідно наростає больовий синдром. При цьому довготривалий спазм сфінктера порушує відтік не тільки жовчі, а й панкреатичного соку, що може сприяти розвитку хронічного панкреатиту або



його загостренню. Тому зняття спазму сфінктера Одді і нормалізація відтоку жовчі є важливими факторами як для внутрішньо-, так і для зовнішньопечінкових жовчних проток, що є профілактикою розвитку жовчнокам'яної хвороби, холангіту, біліарного панкреатиту. У таких випадках мебеверин (дуспаталін), прифінія бромід (ріабал) можуть бути ефективними спазмолітиками разом із підключенням протибольової терапії [3,5].

Часто при ХП зустрічаються порушення моторики травного тракту, які носять різноспрямований характер і проявляються як порушеннями акомодатії шлунка, так і розладами евакуації. Крім того, біля 20% хворих при цьому мають синдром подразненого кишечника. У таких випадках добре себе зарекомендував отілонію бромід («Спазмомен™» виробника «Berlin-Chemie»). Він зменшує абдомінальний біль та здуття живота і попереджає загострення синдрому подразненого кишечника після відміни препарату. Високоселективний спазмолітик в комбінації з антифлотуленом ентероспазмілом зменшує також біль в кишечнику при дефекації та здутті живота. До того ж, зменшує больові відчуття в епігастральній ділянці та відчуття післяпрандіального переповнення, раннього насичення, нудоти. Тобто, призначаючи цей препарат, найбільшої ефективності можна досягти при порушенні акомодатії шлунка та вісцеральної гіперчутливості. Слід зауважити, що не всі хворі однаково реагують на одноразове, курсове призначення цих засобів, що (в тому числі) залежить від періодичності виникнення симптомів (рідко, час від часу, постійно), інтенсивності (легка, помірна, висока інтенсивність).

Домінантний симптом диктує вибір відповідного препарату. Спазмолітики, послаблюючі (при закрепах), лоперамід (при діареї) можна призначати одноразово, обмеженим курсом або довготривало. Прокінетики не підходять для одноразового прийому – їхня дія розвивається поступово (за декілька днів, тижнів). У разі ефективності лікування його можна призупинити. Якщо розвинувся рецидив, терапію слід продовжити препаратом, який призначався раніше. За наявності ремісії лікування не проводять [4].

Однією з особливостей біліарного панкреатиту є наявність вторинної зовнішньосекреторної недостатності ПЗ та хронічної біліарної недостатності, оскільки при цьому відбувається асинхронізм надходження в дванадцятипалу кишку жовчі, панкреатичного соку. Вона є проявом трьох патогенетичних механізмів: недостатньої активації панкреатичної ліпази, ацидифікації дванадцятипалої кишки (інактивації ліпази), порушення емульгації жиру і формування міцел. Саме тому за біліарного ХП використовується урсодезоксихолева кислота (УДХК): вона здатна інгібувати скоротливу активність жовчного міхура, панкреатичну секрецію і викид панкреатичного поліпептиду (РР), не впливаючи на антродуоденальну моторику. Завдяки цьому створюється функціональний спокій біліарно-панкреатичної зони в міжтравний період. Крім того, призначення УДХК при ЦД, ІХС знижує рівень глюкози в крові за рахунок збільшення секреторних гранул у  $\beta$ -клітинах і, відповідно, росту продукції інсуліну [5]. До того ж, виводить екзогенний холестерин із кишечника, що сприяє усуненню гіперліпідемії [3,6] і дуже важливо, оскільки гальмує прогресування обох захворювань.

У пацієнтів із фіброзно-інфільтративною формою ХП та в поєднанні з неерозивною ГЕРХ, функціональною диспепсією, де використовується монотерапія інгібіторами протонної помпи, виникає порушення стійкості захисного бар'єру слизової оболонки шлунка і розвиток гістологічних змін, характерних для атрофії. Такі ж процеси можуть супроводжувати НПЗП-гастропатії, гастропатії на фоні цукрового діабету типу 2, ішемічну хворобу серця, у курців, при застосуванні медикаментозних засобів.

У таких випадках використовують гастропротекцію актовегіном, реамберином, вентером, доктовитом (вітаміном U у поєднанні з провітаміном B<sub>5</sub>). Згідно з дослідженнями 70-х років ХХ століття використання вітаміну U впродовж 1 місяця сприяло прискореній репарації слизової оболонки верхніх відділів травного тракту та поліпшувало зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози [26]. На сьогодні в Україні використовується препарат Доктовіт<sup>™</sup> компанії «Arosan» який складається з метилметіоніну сульфонію (вітамін U 50 мг) та дексапентанолу (провітаміну B<sub>5</sub>100 мг). Вітамін U є

донатором метильних груп, трансформується в активну форму метіоніну (метіонин-S-аденозилметилметіонин) і тому позитивно впливає на функцію печінки, жовчного міхура, кишечника. Для оновлення важливих білків клітин вітамін U вважається будівельним матеріалом.

Другим компонентом препарату є провітамін B5, який бере участь в енергетичному забезпеченні клітини завдяки синтезу АТФ, біосинтезу жирних кислот, кортикостероїдів, ацетилхоліну, відновлюючи перистальтику кишечника. Крім того, зв'язує ксенобіотики, інактивує та виводить (елімінує) їх із клітини. Мало хто враховує, що при недостатності вітаміну B5 виникає підвищення продукції хлористоводневої кислоти в 2-3 рази, а використання пантотенової кислоти (поряд із стимуляцією репаративних процесів) нормалізує секреторну функцію, забезпечуючи ефективність лікування або реабілітації (у післяопераційному періоді). Препарат при хронічному панкреатиті застосовується по 1 таблетці 3 рази на добу курсом 1 місяць, а при гастропатії на тлі ІХС, цукрового діабету курс може бути продовжений до 2 місяців.

У якості гастропротектора у клінічній практиці широко використовується мукоген (ребаміпід), який забезпечує цитопротекцію по всій травній трубці, тобто, він забезпечує надійний захист від ушкоджень слизової оболонки шлунку та кішківника. Так, у пацієнтів із супутньою ГЕРХ препарат попереджає загострення та знижує частоту виникнення ускладнень. За наявності хронічного гастродуоденіту та хронічного гастриту, ерозій та виразок прискорює епітелізацію слизової оболонки. Доказано, що мукоген значно зменшує ризик злоякісного перетворення хронічного гастриту у рак шлунка.

До гастропротекторів можна віднести рослинний препарат «Рефлювард», італійського походження. Він включає *опунцію* (рослину, яку відносять до кактусових), яка вміщує у стеблі клей та пектини, вони мають не тільки гастропротекторну дію, але й знеболіючу. *Листя та кора оливи* включені з метою впливу на інфекційні агенти, а *сухий екстракт кореня солодки* завдяки гліциризинової кислоти має протизапальний, протиерозивний та гастропротективний ефект. Включення *кві* зумовлено тим, що плод містить

аскорбінову кислоту, вітамін Е, калій, мідь, залізо, а фермент актинидин сприяє перетравленню протеїнів, що може бути позитивним як при ХП, так і при ІХС. *М'ята* використовується як засіб, який профілактує метеоризм та диспепсичний шлунковий синдром.

Стосовно способу вживання, то використовується 1 стік по 10 мл 2 рази/добу після їди, або вміст 1 стіка по 10 мл ввечері перед сном. Стік перед використанням струшують, злегка надавлюють на бокові стінки, відкривають і негайно випивають.

### ***Особливості фармакотерапії ІХС при коморбідному перебігу хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця***

Лікування ІХС згідно Європейських рекомендацій спрямовується на усунення симптомів захворювання та поліпшення прогнозу. Для усунення симптомів рекомендовані нітрати короткої дії, бета-адреноблокатори (БАБ), антагоністи кальцію, комбінація їх з БАБ при ФК II-III. У якості другої лінії рекомендовані івабрадин, нікорандил, нітрати пролонгованої дії, триметазидин, ранолазин.

Стосовно особливостей використання БАБ, то пацієнтам із вазоспастичною стенокардією вони не призначаються, а перевагу віддають призначенню антагоністів кальцію (БКК). Використання схеми з призначенням розувастатину у дозах 15-30-40 мг дозволяє підвищити ефективність лікування і досягти цільових рівнів ліпідів, ефективніше попереджати ускладнення у пацієнтів за коморбідності з ХП та ІХС. Але слід пам'ятати, що БАБ знижують смертність на 29%, а у пацієнтів, які перенесли коронарне шунтування – позитивно впливають на прогноз.

*Триметазидин* зменшує рівень серцевого тропоніну Іс, кількість ішемічних змін сегменту ST, поліпшує фракцію викиду лівого шлуночка. Доказана антиангінальна дія препарату і при монотерапії. *Івабрадин* значимо зменшує симптоми стенокардії, позитивно впливає на зниження смертності та госпіталізацій з приводу серцевої недостатності, що було продемонстровано у дослідженнях SHIFT. Він знижує концентрацію внутрішньоклітинного натрію

та кальцію, що запобігає болю й аритміям (ризик виникнення фібриляції передсердя, шлуночкових аритмій). Крім того, препарат зменшує кількість епізодів ішемії.

Базисна терапія ІХС обов'язково включає статини [7], що спрямовані на контроль розвитку кардіоваскулярних подій, досягнення первинної ліпідної мети - зниження ХС ЛПНГ шляхом інгібування ГМГ-КоА-редуктази, яка бере участь у синтезі ХС у печінці. Частіше використовується аторвастатин (10 мг 2 рази на добу) або розувастатин. Але довготривале використання статинів активує мезенхімально-запальний синдром у печінці, сприяє прогресуванню стеатозу, фіброзу печінки, що викликає необхідність приймання гепатопротекторів (у тому числі з вираженим антиоксидантним ефектом, наприклад, Гепавалу<sup>™</sup>).

У випадку низького рівня ХС ЛПВГ і гіпертригліцеридемії вище за 5.7 ммоль/л [8] до 10 ммоль/л за наявності інсулінорезистентності і ХП (навіть у ремісії) можна призначати фібрати або нікотинову кислоту самотійно, в комбінації з аторвастатином (але обережно, пам'ятаючи про виникнення міопатії). Відомо, що нікотинова кислота в поєднанні з аторвастатином, метаболізуючись у печінці за участі ізофермента 3A4 цитохрома P450, сприяє розвитку міопатії [9].

У зв'язку зі збільшенням загального периферійного судинного опору за умов рефлекторної активації РААС і САС у відповідь на зменшення серцевого викиду при ХСН доцільним вважається використання селективних блокаторів  $\beta_1$  – адренорецепторів, які блокують гіперактивність САС та мінімально впливають на  $\beta_2$  – і  $\beta_3$  – адренорецептори [9]. Хворим за коморбідності ХП із ІХС і ХСН доцільно застосовувати небіволол, особливо з помірно вираженою ХСН, а за хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу - іАПФ, у разі ж затримки рідини необхідно використовувати діуретичні засоби – фуросемід або торасемід [10].

З метою забезпечення цитопротективного ефекту на рівні самої клітини міокарду в умовах ішемії застосовують парціальні інгібітори жирних кислот (partial fatty acid oxidation inhibitors – pFOX). Представники цієї групи

препаратів (триметазидин) уповільнюють окислення жирних кислот у мітохондріях або обмежують транспорт жирних кислот через мембрани (мельдоній – метамакс «Дарниця»). Результати проспективного рандомізованого двійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження III фази MILSSII (2010) продемонстрували, що після лікування тривалість фізичного навантаження подовжилась на 10% у порівнянні з показниками в групі плацебо.

Мельдоній працює у різних органах і системах. Він має унікальний двійний механізм дії, що пояснює його ефективність як при гострій, так і хронічній патології. При *гострій ситуації* препарат проявляє швидкий NO-залежний ефект, який нормалізує ендотеліальну функцію, зменшує спазм кровоносних судин (який виникає завдяки дії норадреналіну та ангіотензину II), сповільнює агрегацію тромбоцитів та гіпертрофію мембран еритроцитів. Тобто, позитивно впливає на судинний тонус. При *хронічному процесі* мельдоній має антиоксидантний ефект, він знижує проникнення вільних жирних кислот у мітохондрії при будь-якій його концентрації. Тобто, уповільнюється процес окислення жирних кислот, відновлюється транспорт АТФ, знижується споживання кисню клітиною. Такі особливості вказують на доцільність використання мельдонію при коморбідності ХП із стабільною ІХС. До того ж, препарат поліпшує якість життя пацієнтів з ІХС. За наявності ХСН він дозволяє забезпечити позитивний вплив терапії на стан гемодинаміки, толерантності до фізичного навантаження та якість життя.

Але не слід забувати про гендерні особливості перебігу ІХС у жінок, у тому числі і з ХСН. Вони проявляються в типі дисфункцій лівого шлуночка, у жінок частіше розвивається діастолічна дисфункція при незмінній фракції викиду. Необхідно враховувати більш похилий вік жінок із маніфестацією ХСН.

Препаратами першої лінії у пацієнтів із зниженою систолічною функцією є іАПФ. Як показали дослідження CENSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) при використанні еналоприлу смертність у чоловіків знизилася на 51%, а в жінок – лише на 6%. Пояснити таке можна меншою

вираженістю післяінфарктної гіпертрофії міокарда, а також дією естрогенів, які до деякої міри нівелюють дію іАПФ.

Однак у дослідженні AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) було показано кращу ефективність раміприлу у жінок (виживаність після інфаркту міокарду виросла на 32%, а у чоловіків – на 25%). Отже, препарати даної групи необхідно призначати всім жінкам із систолічною дисфункцією лівого шлуночка, а найбільш актуальним буде призначення в постменопаузі і при гіпертонічній хворобі.

При супутньому ХП необхідно звертати увагу на ступінь зовнішньосекреторної недостатності, оскільки іАПФ можуть посилювати інтенсивність диспепсичного та больового синдрому. У даному випадку можна призначити бета-блокатори, краще небіволол. Препарати даної групи при відсутності протипоказів разом із іАПФ і діуретиками є обов'язковими при зниженні ФВ і ХСН II-IVФК за NYHA ішемічного та неішемічного генезу. Не встановлено переваги при призначенні блокаторів рецепторів до ангіотензину (БРА) [9,10].

До прогнозмодифікуючої терапії віднесено модифікацію способу життя, контроль факторів ризику, навчання пацієнтів, призначення антитромбоцитарних препаратів (аспірин, клопідогрель або тикагрелор, статини, блокатори ренін-ангіотензинової системи, БАБ). Акцентуємо увагу на антитромбоцитарній терапії за поєднання з ХП. «Золотим» стандартом залишається ацетилсаліцилова кислота. Але немає єдиної думки щодо дозування (75 або 100 мг/добу). Для мінімізації виникнення гастроудоденальних кровотеч пропонується використовувати пантопразол.

Щодо діуретичної терапії, то вона призначається у випадку перевантаження об'ємом, що проявляється недостатністю кровообігу по малому колу і периферичними набряками.

Антагоністи альдостеронових рецепторів також призначають всім пацієнтам із ХСН II-IVФК за NYHA, їх ефективність однакова для жінок і чоловіків.

Дослідження впливу дигоксину показало, що він забезпечує менший відсоток смертності у чоловіків. Однак рекомендується його призначати всім пацієнтам із фібриляцією передсердь [10].

Інтенсивність хронічного оксидативного стресу має значення у розвитку і прогресуванні ХП [11,13], ІХС [14], тому що викликає дисбаланс секреторних та інкреторних механізмів, що впливають на прогресування фіброзу органів (ПЗ, міокарду, печінки через цитокінову ланку) за такої коморбідності захворювань [15]. Порушення обміну речовин і тканинна гіпоксія при цьому ще в більшій мірі погіршують діяльність антиоксидантної системи захисту [16, 17].

Значення має і тривала гіперінсулінемія яка може бути компенсаторною у хворих при поєднанні захворювань. Такий стан сприяє звуженню просвіту артеріол завдяки проліферації гладком'язових клітин, порушує кровообіг у ПЗ, міокарді і печінці, призводячи до дистрофічних змін у їхній паренхімі [18]. При цьому лікувальні заходи, як правило, спрямовуються на лікування кардіальної патології, не враховуючи побічної дії бета-блокаторів, антагоністів кальцію, серцевих глікозидів, статинів, які сприяють розвитку інсулінорезистентності, прогресуванню хронічної запальної реакції як у печінці, так і в ПЗ [19].

*Застосування в комплексному лікуванні коморбідного перебігу обох захворювань препаратів антиоксидантного спрямування є ефективним [20, 21, 22] і рекомендується для зменшення інтенсивності больового синдрому робочими групами по діагностиці і лікуванню Іспанського панкреатичного клубу (2013 р.), робочою групою експертів Німеччини, Австрії і Швейцарії (2013 р.). Так, враховуючи зниження надійності механізмів регуляції, особливості виникнення та перебігу гіпоксії, атеросклерозу, стану імунологічного гомеостазу та мікроциркуляції виникає необхідність у призначенні детоксикаційної, цитопротекторної терапії (якими вважаються антиоксиданти) та засобів, що впливають на нормалізацію ендотеліальної функції і на стан не тільки кардіоміоцитів, але й панкреоцитів [23, 24, 25] .*

Отже, невід'ємним у лікуванні ХП є використання засобів із антиоксидантною дією: токоферолу, унітіолу,  $\beta$ -каротину, вітаміну С [29]. Для профілактики прогресування ХП та ІХС (особливо у курців) комбінація



антиоксидантів (вітаміну С, Е, ліпоєвої, тіоктової кислот) більш ефективна ніж монотерапія вітаміном С [27, 28,].

В антиоксидантному захисті клітин значну роль відіграє L-глутамін, який включає глютамін, цистеїн, гліцин, і знаходиться в кожній клітині організму. У свою чергу глутатіонзалежні ферменти працюють в органелах, включаючи ядро, мітохондрії та ендоплазматичний ретикулум. Глутатіон бере участь у трьох із чотирьох ліній антиоксидантного захисту. На *першій лінії* супероксиддисмутаза відновлює вільні радикали кисню, створюючи перекиси і воду. На *другій лінії* каталаза та глутатіонпероксидаза відновлює органічні перекиси, які утворюються при перекисному окисленні ліпідів. На *третьій і четвертій лінії* глутатіонтрансфераза каталізує відновлення глутатіону із різних ушкоджуючих радикалів, ксенобіотиків, утворюючи нетоксичні кон'югати.

На ринку України з'явився препарат – Гепавал™, в якому складовою частиною є відновлений глутатіон. Використовувати його рекомендується при інтоксикаціях будь-якого генезу: при патології печінки (вірусні гепатити, цироз печінки, жирова хвороба печінки, ПЗ), при захворюваннях жовчного міхура та жовчовивідних шляхів, ХП, виразковій хворобі, при онкологічній патології, ВІЧ-СНІД, при цукровому діабеті. Препарат випускається в капсулах по 250 мг і призначається по 1-2 капсулі 1 раз на добу.

Серед препаратів, які мають антиоксидантну дію і можуть бути корисними за коморбідності хронічного панкреатиту та ІХС, особливо при хронічних ішемічних, гіпоксичних процесах у тканинах міокарда, підшлункової залози, є антиоксиданти на основі янтарної кислоти – універсального метаболіту (наприклад, «Цитофлавін™») [13]. Янтарна кислота швидко окислюється сукцинатдегідрогеназою, що отримало назву «монополізації дихального ланцюга», біологічне значення якого полягає у відновленні важливого ферменту дихального ланцюга - цитохромоксидази і швидкому ресинтезі АТФ. Завдяки цьому здійснюється протиішемічна дія. Янтарна кислота нормалізує вміст гистаміна, серотоніна, покращує мікроциркуляцію в органах і тканинах, не впливаючи на артеріальний тиск і показники роботи міокарда, тобто, грає роль енергокоректора. Енергокорекція дозволяє

активізувати захисні механізми, підвищує резистентність до проявів оксидативного стресу завдяки активації власних протиоксидантних систем. Метаболічний енергокоректор «Цитофлавін» включає 2 метаболіти (янтарну кислоту і рибоксин) та 2 коферменти-вітаміни (рибовлавін-мононуклеотид (вітамін В2) і нікотинамід (вітамін РР). Рибофлавін бере участь в реакціях, які стосуються янтарної кислоти. Нікотинамід при гіпоксії активізує антиоксидантні системи убіхінона. Є селективним інгібітором фермента полі-АДФ-рибозилсинтетази, який за ішемії викликає дисфункцію внутрішньоклітинних білків і призводить до апоптозу. Рибоксин (інозит) стимулює анаеробний гліколіз, інгібує ксантиноксидазу, активність вільних радикалів, активізує мітохондріальне дихання завдяки того, що є донатором рибози. Препарат використовується в ін'єкційній і таблетованій формі.

Впродовж останніх кількох років цікавим стало вивчення впливу біофлавоноїдів на перебіг поєднаних захворювань. Одним із таких представників є кверцетин. Кверцетин - 3,5,7,3,4-пентагідроксифлавонон - аглікон флавоноїдного глікозиду рутину [26]. Серед флавоноїдних сполук кверцетин чинить потужнішу протиоксидантну дію. Встановлено, що внаслідок раціонального поєднання і особливостей електронної та стереохімічної будови вуглеводного скелету і розміщення в ньому кисневмісних замісників у молекулах флавоноїдних сполук є система сайтів, яка забезпечує багатофункціональність механізму їхньої протиоксидантної дії [11], особливо на рівні мітохондрій, які є тими субклінічними структурами, від яких залежить характер запалення (оскільки вони продукують АТФ).

Механізм протиоксидантного впливу є подібним до дії супероксиддисмутази. Кверцетин пригнічує продукцію супероксидних аніон-радикалів. Доведена його здатність пригнічувати процеси не тільки неферментативного, але й ферментативного ПОЛ [17]. Крім цього, він захищає від окиснення аскорбінову кислоту й адреналін, продукти окиснення яких здатні додатково активізувати ПОЛ. Біофлавоноїд має виражений протизапальний і протиалергічний ефекти, що зумовлено блокуванням ферменту 5-ліпоксигенази, за рахунок чого пригнічується синтез лейкотриєнів з

арахідонової кислоти[17]. Крім того, кверцетин блокує протеїназу С, кальмодулін-залежну протеїназу, активує аденілатциклазний цикл, збільшує резистентність артерій та вен, призводячи до зменшення їхньої ламкості та збільшення гнучкості[23].

Вплинути на субстрати вільнорадикального окислення [95] можна використовуючи препарат «Ессенціале Н» («Авентіс Фарма Дойчланд ГмбХ», Німеччина) [42]. Вибір його зумовлений властивостями есенціальних фосфоліпідів (EPL), основним активним компонентом якого є 1,2-дیلیнолеоїлфосфатидилхолін (DLPC). Саме EPL складає основу препарату.

В нормі в людському організмі містяться фосфатидилхоліни з лінолевою кислотою в другій позиції і насичені або мононенасичені жирні кислоти у першій позиції, і тільки невелику кількість (трохи більше 1%) складають поліненасичені фосфатидилхоліни, наприклад, DLPC. Внаслідок введення додаткової лінолевої кислоти в першу позицію виходить додатковий зігнутий ланцюг жирної кислоти. Така молекула гнучкіша і займає більше простору в мембранах, ніж фосфатидилхолін з лінолевою кислотою тільки у другій позиції.

Таким чином, за допомогою поліненасичених фосфатидилхолінів у EPL зменшується компактність мембрани, збільшується її гнучкість і текучість, сприяючи активації мембранозалежних процесів обміну речовин у клітині, в тому числі при гіпоксії. Тобто EPL є універсальними цитопротекторами, а не тільки гепатопротекторами, що свідчить на користь ширшого використання в лікарській практиці (в пульмонологічній при ХОЗЛ, а також в поєднанні ХОЗЛ з гепатитами, гепатозами; при хронічних панкреатитах у поєднанні ХП із ІХС).

EPL захищають мембрану клітин від пошкодження, відновлюють пошкоджені мембранні структури клітини за рахунок вбудовування молекул EPL в мембрани і заповнення щілин у них, підвищують метаболічний, детоксикаційний, екскреторний потенціали мембран. За рахунок цих ефектів вони є так званим "мембранним клесм". EPL гальмують синтез прозапальних цитокінів, забезпечують протиоксидантні властивості мембран, захищають мітохондріальні і мікросомальні ензими від пошкодження алкоголем або токсинами, сповільнюють синтез колагену за рахунок попередження

трансформації стелажних клітин у колагенпродукувальні і підвищують активність колагенази (гальмування фібринолізу), впливають на клітинний цикл і клітинну диференціацію, беруть участь у синтезі простагландинів, впливають на агрегацію еритроцитів і тромбоцитів, володіють гіполіпідемічним і гіпоглікемічним ефектами (підвищують чутливість інсулінових рецепторів), покращують функціонування транспортних систем гепатоциту [40,41]. Таким чином, «Ессенціале форте Н» може використовуватись як мембраностабілізатор, цитопротектор, як препарат, що діє на межі двох середовищ. Усі ці властивості EPL обґрунтовують патогенетичну універсальність і доцільність включення «Ессенціале форте Н» в комплексну терапію хворих на хронічний панкреатит із ІХС.

Отже, з метою захисту та покращення функції гепатоцитів, ентероцитів, міоцитів і панкреоцитів, які страждають за даної коморбідності (особливо при ХСН), можна використовувати «Ессенціале Н<sup>TM</sup>». Важливим при цьому є відсутність антагоністичної взаємодії з препаратами базисної терапії [13].

За поєданого перебігу ХП із ІХС не виключається той факт, що пацієнти можуть мати жирову хворобу печінки різного етіологічного спрямування (у тому числі алкогольного, вірусного), який не виключає метаболічної терапії.

Так, пентоксифілін, покращуючи мікроциркуляцію органів, інгібуючи фосфодіестеразу, регулюючи рівень циклічних нуклеотидів, цитокінів, позитивно впливає на зниження хронічного генералізованого низькоінтенсивного запалення (у тому числі являючись патогенетичним засобом і в лікуванні ХП за ІХС).

Виходячи з багаточисельних клінічних досліджень ефективним є використання S-адеметіоніну (Гептрал<sup>TM</sup>). Він знижує рівень гіпербілірубінемії, трансаміназ, гамма-глутамілтрансферази, фіброгенез, зменшує інтенсивність стеатозу, некрозу гепатоцитів і панкреоцитів. Дослідження північноамериканських та українських вчених показали, що використання Гептралу<sup>TM</sup> є ефективним у лікуванні хронічного алкогольного та вірусного панкреатитів.

Важливе місце у лікуванні вказаних захворювань можуть займати і гепатопротектори рослинного походження, в тому числі з розторопші плямистої, де силібінін є основною діючою речовиною і має потужні антиоксидантні властивості.

Використання силімарина при супутньому цукровому діабеті і цирозі печінки сприяє зменшенню потреби в інсуліні. Виходячи з цього новий препарат розторопші плямистої (силімарин 90 мг за силібініном), може бути корисним, оскільки локалізує запальний процес у тканинах, профілактує ушкодження і фіброзування зірчастих клітин, що дуже важливо в лікуванні хворих на ХП із ІХС. Він покращує ліпідний обмін, у тому числі при ліпоматозі ПЗ, який було встановлено у 30% хворих на ХП із супутньою ІХС, блокує ангіогенез і ріст пухлинних клітин у печінці, молочній залозі. Але завдяки покращенню процесів синтезу білка основним механізмом дії препарату вважається антиоксидантний, дезінтоксикаційний, відновлюючий регенераторно-репаративні процеси, що підвищує функціональну діяльність ушкоджених зірчастих клітин не тільки печінки, а і підшлункової залози [17].

Доведено, що першим бар'єром на шляху реалізації впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища є *ендотелій* [27]. Вплив чинників ризику на ендотелій провокує його дисфункцію, потовщення інтими, розвиток артеріальних стенозів, розрив бляшок і атеротромбоз, які формуються внаслідок порушень визволення ендотеліального фактора релаксації (за хімічної структури – оксид азоту), й участі СРБ у процесах розвитку хронічної запальної відповіді як на місцевому рівні (судини, пухка сполучна тканина печінки, підшлункової залози), так і на системному.

При тривалому перебігу хронічного запального процесу і постійній стимуляції синтезу оксиду азоту індукційною NO-синтазою відбувається поступове виснаження L-аргініну - субстрату для утворення необхідних рівнів оксиду азоту. Внаслідок цього знижується інтенсивність його утворення і, відповідно, знижується потенціал фагоцитуючих клітин, [17], що дуже важливо для процесів формування ангіогенезу і фіброгенезу в хворих на хронічний панкреатит, тим більше у поєднанні із ІХС. Тому використання L-аргініну

(«Тівортін™» «Юрія Фарм»), який є попередником оксиду азоту, теоретично і практично обґрунтоване в лікуванні не тільки серцево-судинних захворювань, їх ускладнень, але й при ХП із ІХС (у відповідності із дозуванням). Тим більше, що інтенсифікації процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, ендотеліальній дисфункції надається великого значення, оскільки вони є однією із головних патогенетичних ланок у виникненні та рецидивуванні як ХП, так і ІХС.

Визначення ролі таких порушень за коморбідного перебігу ХП із ІХС є актуальним для призначення комплексної терапії. У лікуванні таких хворих застосовується препарат L-аргінін гідрохлорид і аспартат («Тівортін™» «Юрія Фарм») (в ін'єкційній та питній формі випуску). Він покращує функцію ендотелію, збільшує час до початку розвитку ЕКГ-ознак ішемії і/або виникнення болю при проведенні проб із дозуванням фізичного навантаження, зменшує потребу у прийманні нітрогліцерину, покращує толерантність до фізичного напруження та якість життя. Згідно дослідження Е.А. Восчі et al. (2000) [21] за участі 7 пацієнтів (вік  $39 \pm 8$  років) із тяжкою формою застійної серцевої недостатності доведення введення L-аргінину (в середньодобовій дозі  $30,4 \pm 1,9$  г) сприяло зниженню частоти серцевих скорочень, середнього системного АТ і системного судинного тиску, збільшенню хвилинного серцевого викиду і систолічного об'єму крові. Саме такі дані слугують обґрунтуванням для вивчення ефективності призначення цього препарату і включення його у комплексне лікування хворих за коморбідного перебігу ХП із ІХС на амбулаторному етапі лікування та реабілітації.

### ***Особливості фармакотерапії ожиріння при коморбідному перебігу хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця.***

Часто при ХП із ІХС перебіг ХП із ІХС супроводжується *ожирінням*, яке є складовою метаболічного синдрому і зустрічається більше як у 30% хворих за даного перебігу. Вважається, що ожиріння у даному випадку може бути вторинним (наприклад, як результат приймання кордарону, ніфедипіну, великих доз аспірину, тетрацикліну, вольпроату натрію, за хронічної серцевої

недостатності тощо). При цьому підсилюються процеси ліполізу, підвищуються секреція ХС ЛПДНЩ, гіперглікемія, показники СРБ, фібриногену, що сприяє тромбоемболічним ускладненням. Відтак, ці порушення прямо або опосередковано сприяють розвитку локального атеросклерозу у коронарних судинах, ендотеліальної дисфункції у судинах печінки, ПЗ, тому рекомендується використовувати такий препарат, який включає L-аргінін (глутаргін), який інгібує продукцію ендотеліну-1, підсилює секрецію оксиду азота, профілактує розвиток фіброзу печінки у пацієнтів із захворюваннями серця і судин.

Але при ожирінні у пацієнтів на ХП із ІХС може розвиватися неалкогольна жирова хвороба печінки, яка потребує медикаментозної корекції. Слід наголосити, що НАЖХП є не тільки незалежним предиктором кардіоваскулярних подій, але й ризиком розвитку неалкогольної жирової хвороби підшлункової залози. Особливістю ліпідного спектру крові у пацієнтів із НАЖХП є підвищений рівень ХСЛПНЩ та тригліцеролів (ТГ). Вважається, що така ситуація потребує збільшення дози статинів у 2 рази. Але у європейських рекомендаціях по лікуванню дисліпідемій і рекомендаціях по профілактиці серцево-судинних захворювань у хворих із високим ризиком серцево-судинних подій і патологією печінки інформація відсутня.

Тактика ведення пацієнтів із НАЖХП передбачає поступове зниження маси тіла (в середньому на 10%), обмеження вживання алкоголю, введення у раціон кофе, корекція гіперглікемії, призначення гепатопротекторів.

Крім відомих гепатопротекторів, препаратом такої дії може бути «Гепаризин»R, основною речовиною якого є гліциризин. Він метаболізується і екскретується у печінку, а потім - у кишечник, де під впливом кишкової мікрофлори перетворюється у гліциризинову кислоту, яка може реабсорбуватися. Препарат випускається в ампулах (1 ампула вміщає 40 мг гліциризину, 400 мг гліцину, 20 мг L-цистеїну гідро хлориду) та в капсулах (1 капсула вміщає 25 мг гліциризину, 25 мг гліцину, 25 мг DL-метіоніна). Незалежно від способу введення препарату, його переносимість можна вважати доброю. Результати клінічних досліджень дозволяють розглядати гліциризин як

препарат, який володіє доказаними гепатопротекторним, протизапальним, антифібротичним і антиканцерогенним ефектами. Ключовими моментами, які визначають ефективність лікування, є 5-6-кратне введення препарату у тиждень і тривалість лікування до 6 місяців.

Не слід забувати про роль урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) у нормалізації холестеринового обміну у печінці. Призначення УДХК затримує прогресування НАЖХП, дисліпідемії завдяки зниженню всмоктування холестерину у кишечнику, його синтезу у печінці, поліпшенню реологічних властивостей жовчі, посиленого виведення гідрофобних жовчних кислот у кишківник. М. Н. Долженко у 2007 році провела дослідження, ся аторвастатин 10 мг + УДХК 13-15 мг/кг/добу, яке засвідчило позитивний ефект відносно контролю за дисліпідемією.

За даним О.А. Боднарєнко включення кардонату, цефаселя, конфізіму в лікування хворих на ХП із ожирінням з наступним курсом амбулаторної терапії стевіасаном і антигомотоксичними препаратами сприяє покращенню зовнішньосекреторної функції ПЗ [3,6].

Зважаючи на те, що поряд із неалкогольною хворобою печінки у ряді випадків розвивається стеатоз підшлункової залози, післяпрандіальна гіперглікемія, прогресує інсулінорезистентність, доцільним є призначення метформіну (тим більше, що він запобігає розвитку цукрового діабету 2 типу). Важливо, що при його застосуванні у дозі 2500 мг/добу впродовж 10 років (як показали дослідження UKPDS) знижується ризик розвитку інфаркту міокарда на 39%, інсульту – на 41% і загальної смертності – на 36%.

Ожиріння та резистентність до інсуліну пов'язані і з порушеннями *кишкової мікробіоти*, саме змінами бактеріальних генів (що вивчає метагеноміка і метатранскриптоміка). Кишковий метагеном сприяє властивості підвищувати накопичення калорій з раціону «господаря».

Мікробіоту вважають реальним органом, оскільки вона отримує, зберігає та перерозподіляє енергію, здатна самостійно підтримувати свій склад і чисельність, а також відновлюватися.



На сьогодні переконливо доведено, що порушення рівноваги веде до домінування патогенної мікрофлори, до зменшення певних видів мікробів. Слід зауважити, що при ХП із ІХС дисбіоз асоціюється із синдромом надлишкового бактеріального росту у тонкому кишечнику, синдромом подразненого кишечника. Встановлено, що дисбіоз кишечника пов'язаний з виникненням або прогресуванням бронхіальної астми, цукрового діабету 2 типу, метаболічного синдрому, атеросклерозу, патології печінки тощо. У розвитку уражень печінки патологічна мікрофлора має відповідну нішу – вона призводить до накопичення тригліцеридів у печінці. Іншим механізмом вважається синтез етанолу деякими видами мікробіоти. Етанол через ворітну вену надходить у печінку і сприяє накопиченню тригліцеридів у клітинах печінки, а завдяки неконтрольованості оксидативного стресу вторинно ушкоджує печінку, в якій вже присутній стеатоз [3]. Ще одним механізмом впливу є відсутність достатньої кількості фосфатидилхоліну (завдяки діяльності кишкових бактерій при неправильній дієті). Значення мають також ліпополісахариди - продукти життєдіяльності кишкових бактерій та порушення цілісності щільних клітинних контактів між епітеліоцитами.

Відтак, при ХП за коморбідності з ІХС при ожирінні формується дизбактеріоз, який поряд із медикаментами впливає на зміни в структурі і діяльності печінки, що негативно відображується на діяльності серцево-судинної системи. Це потребує періодичного призначення курсів про- і пребіотиків (хоча би 3 рази в рік).

У керівництві Всесвітньої гастроентерологічної організації «Пробіотики та пребіотики» (2017) вказується, що пробіотики – це живі мікроорганізми, використання яких в адекватній кількості позитивно впливає на здоров'я людини. Пребіотики – це селективно ферментовані складові, які утворюються при специфічних змінах у складі або активності шлунково-кишкової мікробіоти, і, таким чином, позитивно впливають на здоров'я людини.

Найбільш відомими пребіотиками вважають олігофруктозу, інулін, галактоолігосахариди, лактулоза. Існують синбіотики – це продукти, які містять пробіотики та пребіотики, що позитивно впливають на стан здоров'я людини.

Слід зауважити, що пробіотики показані з метою запобігання розвитку дисбіозу або з метою корекції вже наявного дисбіозу. Ефекти пробіотиків умовно поділяють на імунологічні та не імунологічні. *Імунологічні* викликають активацію місцевих макрофагів, збільшення продукції Ig, модуляцію реакції цитокінового каскаду. *Неімунологічні* ефекти включають поліпшення процесу травлення, зміну рН, продукцію бактеріоцинів.

Серед пробіотиків значення надається лакто- та біфідобактеріям. Лактобактерії є модуляторами кишкового запалення та агресивності імунної відповіді. Біфідобактерії продукують деякі вітаміни, ензими, оцтову та молочну кислоту, здатні інгібувати збудників різноманітних захворювань й активувати імунну систему. У положеннях ІУ Римського консенсусу підкреслюється, що «Пробіотики модифікують мікробіоту, поліпшують імунну та бар'єрну функції слизової оболонки кишечника, а також дію нейроендокринних клітин та ферментів...». До таких препаратів відносяться біонорм, ентерожерміна, лактовіт, лактімак, хелак, хелак-форте, лінекс тощо. Зауважимо, що до складу таких препаратів як Лінекс<sup>R</sup> входять пробіотичні бактерії, що є представниками нормальної кишкової мікробіоти і продукують молочну кислоту, регулюють фізіологічну рівновагу мікрофлори, сприяють відновленню порушеного балансу мікроорганізмів при діареї тощо.

Встановлено, що у пацієнтів на ХП із ІХС у 27-30% випадків формуються закрепи завдяки дії деяких лікарських засобів, які використовуються у кардіологічній практиці, завдяки ожирінню.

Закреп у таких хворих може бути функціональним, а може асоціюватись із синдромом подразненої кишки, функціональним абдомінальним болем. Це пов'язано з особливостями харчування, із зміною моторики шлунка, порушенням гастроінтестинальної регуляції, використанням лікарських засобів. Так, холецистокінін та глюкагон сповільнюють спорожнення шлунка, а гормон грелін стимулює апетит, прискорює звільнення шлунка, впливає на процеси мікроциркуляції в стінках кишечника, метаболізм глюкози і ліпідів.

Вважається, що існує три основних патогенетичних варіанти функціонального закрепку: закреп повільного транзиту, диссинергічна дефекація та синдром подразненої кишки із закрепами.

Лікування спрямовується на нормалізацію консистенції випорожнень та підтримку регулярності акту дефекації. Для пацієнтів за коморбідності ХП із ІХС важливо рекомендувати спочатку рослинні препарати. Вони безпечні, для них характерний поступовий, м'який ефект, вони не володіють кумулятивною дією. Одним із таких є «Мелафібра», препарат, який сприяє регулярному транзиту кишечного вмісту та нормалізує баланс кишечної мікрофлори. Він містить лактулозу, інулін, фруктоолігосахариди, кору в'яза, сок алое, корінь кульбаби, вітамін В1 и В6. Призначається по 15 мл на добу за допомогою мірного стаканчика. Необхідно попередити пацієнта про зміну кольору сечі.

Таким чином коморбідність ХП із ІХС потребує прискіпливого та диференційованого відношення до призначення фармакологічних препаратів, які є базовими. Але лікування супутніх синдромів (таких як стетоз, закрепи, дисбіоз) також потребує індивідуального підходу із визначенням домінуючої клініки. Суттєвим недоліком є поліпрагмазія. Її можна виключити послідовністю призначення препаратів на певні терміни, що визначається лікарем.

### *Список літературних джерел*

1. Христич Т.М, Гонцарюк Д.О. Особливості клінічного перебігу хронічного панкреатиту в поєднанні з ішемічною хворобою серця. Вестник Клуба Панкреатологов. 2011; 4 (13):43-44.
2. Христич Т. Н. Коморбидность хронического панкреатита и ишемической болезни сердца: о возможных механизмах развития и прогрессирования. Вестник Клуба Панкреатологов. 2014;4(25):4-9.
3. Ивашкин В. Т., Шифрин О. С., Соколов И. А.[и др.]. Стеатоз поджелудочной железы и его клиническое значение Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2006; 4: 32-37.
4. Гавриш І. Т. Клініко-патогенетичні особливості перебігу хронічного панкреатиту: обґрунтування для використання парацетамолу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.36 «Гастроентерологія» . 2006; 20 с.
5. Христич Т. Н., Пишак В.П., Кедзерская Т.Б. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы : монография . Черновцы, 2006; 280 с.

6. Бондаренко О. А. Оптимизация внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом на фоне ожирения. Гастроэнтерологія. Міжвідомчий збірник. – Вип. 45:371-375.

7. Пархоменко А.Н. Применение статинов у больных высокого риска: путь от ожидания к клинической практике. Український медичний часопис. 2010; 5(79): 34-38.

8. Амосова Е. Н. От лечения к модификации прогноза: фокус на липидосодержащую терапию. Серце і судини. 2011; 2: 12-23.

9. Дзяк Г. В., Ханюкова А. А. Аспекты рационального применения блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности. Результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности селективных блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов. Укр. мед. часопис. 2009; 6 (74): 37-42.

10. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the diagnosis treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur. J. Heart Fail. 2008;(10)N10: 933-989.

11. Graham I. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur. Heart. 2007;28: 2375-2414.

12. Винокурова Л.В., Березина О.И., Дроздов В.Н. Диагностическое значение оксида азота и малонового диальдегида в диагностике обострения хронического панкреатита. Вестник Клуба Панкреатологов. – 2012; 2 (15):36-39.

13. Гонцарюк Д.О., Федів О.І. Запалення, інсулінорезистентність, ендотеліальна дисфункція за коморбідності хронічного панкреатиту та ішемічної хвороби серця, корекція лікування. Чернівці, Видавництво БДМУ. 2016; 196.

14. Коротько Г. Ф. Механизмы эффективности моно- и полиферментных препаратов в гастроэнтерологии. Вестник Клуба Панкреатологов. 2012;4 (17):4-5.

15. Khristich T.M., Fediv O.I., Gontsaryuk, D.O., Bagriy V.M., Teleki J.M. Chronic pancreatitis in combination with coronary heart disease: how suffers left ventricle contractile function. 44st Meeting 2012 European Pancreatic Club, June 20-23, 2012, Prague, Czech Republic (Abstractbook). 2012; 23.

16. Чубенко С.С., Дядык А. И., Губенко Д. С. и др. Клиническая эффективность лечения атак хронического панкреатита. Гастроэнтерологія. Міжвідомчий збірник. 2012; 46 : 437-444.

17. Христин Т.М., Федів О. І., Телекі Я. М., Оліник О. Ю., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості поєднання з захворюваннями внутрішніх органів та методи медикаментозної корекції. Чернівці. 2017; 248с.

18. Губергриц Н. Б. Современные подходы к купированию боли при хроническом панкреатите. Архів клінічної та експериментальної медицини. 2011; 2 (20): 230-243.

19. Alan T., Hirsch M. D., Aaron R. The Continuum of Risk Vascular Pathophysiology, Function, and Structure. *Circulation*. 2004; 10: 2774-2777
20. Бабінець Л. С., Квасницька О. С. Роль про- та антиоксидантного статусу і тютюнопаління у формуванні трофологічних розладів при хронічному панкреатиті у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень. *Вестник клуба панкреатологов*. 2012; 4 (17): 6-8.
21. Barclay L. Antioxidants reduce pain, oxidative stress in chronic pancreatitis *Gastroenterol*. 2006; Vol. 136: 149-159.
22. Фадеенко Г. Д., Дубров К. Ю. Селенсодержащие препараты в лечении больных хроническим панкреатитом. *Сучасна гастроентерологія*. 2010; 5 (55): 69-75.
23. Скрыпник И. Н. Силимаринсодержащие препараты в лечении хронических диффузных заболеваний печени: механизмы гепатопротекторного эффекта. *Здоров'я України*. 2011; 5 (258): 74-75.
24. Щербаков П. Л. К вопросу о панкреатите. *Лечащий врач*. 2011; 7. Доступно : <http://www.lvrach.ru/2011/07/15435229>.
25. Бабак О. Я., Гриднева А. Е., Чернова В. М. Новые подходы к терапии ферментными препаратами у больных с хроническим панкреатитом. *Сучасна гастроентерологія*. 2011; № 2 (58): 49-55.
26. Yadak D., Hawes R. H., Brand R. E. Alcohol consumption, cigarette smoking and risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch. Intern. Med*. 2009; 169 (11): 1035-1045.
27. Головченко Ю. И., Трещинская М. А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции. *Consilium medicum Ukraina*. 2008; 11: 38-45.
28. Христич Т.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: возможности медикаментозной коррекции. *Новости медицины и фармации в Украине*. 2014; 15 (509): 10-12.
29. Степанов Ю. М., Твердохлеб Н. В., Сиренко О. Ю. L-аргинин: свойства, применение в медицине, токсичность и аргинин-индуцированное поражение поджелудочной железы. *Сучасна гастроентерологія*. 2012; 3 (65): 63-70.
30. George J., Shmuel S. B., Roth A. L-arginine attenuates lymphocyte activation and anti-oxidized LDL antibody levels in patients undergoing angioplasty. *Atherosclerosis*. 2004; 174 (2): 323-327.
31. Bocchi E. A., Vilella de Moraes A. V., Esteves-Filho A. L-arginine reduces heart rate and improves hemodynamics in severe congestive heart failure. *Clin. Cardiol*. 2000; 23(3): 205-210.

## РОЗДІЛ III. 1. ПАТОГЕНТИЧНІ АСПЕКТИ КОМОРБІДНОСТІ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ І ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНІВ

На сучасному етапі особливостями перебігу коморбідності захворювань внутрішніх органів приділяється все більше уваги. Зумовлено це тим, що коморбідність утруднює визначення, яке захворювання домінує у загальній клінічній практиці на кожному етапі загострення.

У лікувальному процесі за наявності коморбідного або мультиморбідного перебігу захворювань значення має попередження поліпрагмазії, а також загальні механізми розвитку, можливості використання лікарських засобів, спрямованих на загальні ланки патогенезу та клінічні синдроми. Коморбідність або мультиморбідність викликає труднощі у плануванні та проведенні реабілітаційних заходів. Прискіпливість до даної проблеми зумовлена ще й тим, що у багатьох випадках такий перебіг сприяє частим загостренням, прогресуванням одного або кожного із захворювань, ранньому розвитку ускладнень, що визначає негативний прогноз.

У даному аспекті значення мають сумісність двох або більше захворювань (транснозологічність), сумісність синдромів (транссиндромальність), вивчення загальних механізмів розвитку та прогресування, які можуть виникати одночасно або послідовно (хронологічність). Крім того, важливим є дослідження різних модифікацій поліморбідності – синтропії (закономірність поєднання захворювань), дистропії (рідкісне або неможливе поєднання захворювань), інтерференції (вплив одного захворювання на перебіг іншого).

Механізми, які формують пошкодження травної та дихальної систем, можуть бути зумовленими етіологічними (генетичними, пов'язаними із зовнішнім середовищем, із способом життя), патогенетичними та ятрогенними факторами (факторами, які викликаються медикаментозною взаємодією) і спостерігаються як послідовні процеси («ланцюг захворювань»), так і латентні синтропії з тривалим існуванням доклінічних змін з боку ушкоджуючих систем [Палеев Ф. Н. Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании

течения ишемической болезни сердца / Ф. Н. Палеев, И. С. Абудеева, О. В. Москалец [и др.] // *Кардіологія*. – 2009. – № 9. – С. 59-65.].

Серед таких захворювань знаходяться хронічний панкреатит (ХП) і хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Патогенез сумісного перебігу ХП і ХОЗЛ є багатокомпонентним і недостатньо вивченим. Вважається, що нікотину (як етіологічному фактору), хронічному системному запаленню (як патогенетичному фактору) належить головна роль у коморбідності даних захворювань. Значення мають окисний стрес, гемостазіологічні порушення у взаємодії із цитокіновою ланкою імунної відповіді та реакцією гострофазових білків, що сприяють розвитку ангиогенезу та фіброзу. Саме фіброз/цироз є кінцевим етапом загальнобіологічного процесу запалення. При цьому відбувається ремоделювання структури сполучної тканини, судин, забезпечуючи недостатність як зовнішньсекреторної, так і внутрішньосекреторної функції підшлункової залози (ПЗ) із можливим розвитком інсулінорезистентності або гіпоглікемії, а у бронхолегеновому апараті розвитком порушення вентиляційних процесів і дифузії газів.

Суть адаптаційних процесів може забезпечуватися завдяки спільності механізмів розвитку обох захворювань і слугувати основою для розробки тактики, стратегії лікування та вторинної профілактики при мультиморбідності. Питанням особливостей поєданого перебігу ХП і ХОЗЛ приділяється все більше уваги, тому що така коморбідність може впливати на якість життя, перебіг хвороб. Так, у дослідженні М.В.Саннікова [2007] було показано, що у 44,3% хворих на ХОЗЛ зустрічаються морфо-функціональні пошкодження ПЗ, які носили субклінічний характер перебігу [Саннікова М. В. Клинико-функциональная характеристика поджелудочной железы при хронической обструктивной болезни легких / М. В. Санникова, С. В. Клементова, Я. В. Вахрушев // *Эсперим. и клин. гастроэнтерология*. – 2007. - №6. – С.35-37. ; **Teleki J.M., Khristich T.M., Olynyk O.J., Yontsaryuk D. O.** The level of growth factor in patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant chronic pancreatitis // Науково-практична конференція «Метаболічний синдром: мультидисциплінарний підхід», присвячена 95-й річниці від дня народження

професора Самсон Олени Іларігнівни (тези доповідей), м. Чернівці, 14-15 квітня 2016 року : Чернівці – С.115-116.].

### ***Роль окисного стресу у синтропічній модифікації коморбідності хронічного панкреатиту та ХОЗЛ***

Вважається, що у патогенезі як ХП, так і ХОЗЛ нікотин має неабияке значення через розвиток окисного та нітрозитивного стресу. Утворення при цих стресах вільних радикалів, активних форм кисню, оксиду азоту блокують обмін речовин у ацинарних клітинах ПЗ, розплавляють лізосомальні гранули, гранули зимогену, окислюють ліпіди та білки клітинних мембран, сприяючи формуванню ендотеліальної дисфункції [Афанасьєв С. В. Регіонарні особливості вільнорадикального окиснення ліпідів та антиоксидантної системи у хворих на хронічний панкреатит / С. В. Афанасьєв // *Мед.хімія.* – 2005. – Т. 7. - №1. – С33-36. ; Jakobson P. M., Kunisaki R. V. Exhaled nitric oxide, systemic inflammation, and the spirometric response to inhaled fluticasone propionate in severe chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study / Jakobson P., R. V. Kunisaki, K. L. Reise, E. N. Janoff [et all.] // *Ther. Adv. Thorac. Soc.* – 2005. – Vol.2/ - P.55-64. ]. Крім того, на розвиток окисного стресу впливає вік – чим старший вік, тим вираженіші окисні процеси, які необхідно контролювати, у тому числі при поєднанні ХП із ХОЗЛ.

Респіраторна система піддається впливу промислових поллютантів, які також є оксидантами. Персистуванню вільнорадикального процесу сприяє гіповітаміноз, гіпоксія, ендогенна інтоксикація, дисбіоз, радіонукліди, лікарські засоби, запальні процеси (гострі й хронічні) у бронхолегеновому апараті.

Слід зауважити, що оксид азоту, вільні радикали інактивують інгібітори протеаз, підвищуючи активність еластази, руйнуючи еластин, білки екстрацелюлярного матриксу і сурфактант. При цьому пошкодження альвеолярного епітелію сприяє імплантації і колонізації дихальних шляхів мікрофлорою, яка стимулює фагоцитоз. Окисний стрес посилює і протеолітичну деструкцію не тільки мікроорганізмів, але й і тканин. Установлена пряма залежність між прогресуванням ізольованого хронічного панкреатиту і ХОЗЛ та показниками інтенсифікації перекисних процесів [ Христич Т.М. Інтенсивність процесів



перекисного окислення ліпідів, захисних протиоксидантних систем та структурно-функціональні зміни еритроцитів при хронічному панкреатиті / Т.М.Христич, З.А.Мельничук, Т.І. Волощук // Гастроентерологія. Міжвідом.зб. Вип.30. – Д., 2000. – С.162-165. ]

Отже, одним із механізмів розвитку хронічного системного запалення при коморбідному перебігу ХП із ХОЗЛ вважається дисбаланс у системі «окисний стрес – протиоксидантний захист» [Христич Т. Н. О патогенезе сочетанных заболеваний органов пищеварения и бронхолегочной системы (обзор литературы) / Т. Н. Христич // *Укр. мед. альманах.* – 2006. – т. 9. – № 2. – С. 223 – 226.]. Інтенсифікація вільнорадикального окислення при ХП рідко пов'язана з автолізом, частіше вона зумовлюється гіпоксією у силу різних причин (у тому числі завдяки розвитку гіпоксії при ХОЗЛ) [Христич Т.М. Вміст С-реактивного білка у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом /Т.М.Христич, Я. М. Телекі, М. В. Дяк, Т. П. Денисенко // *Гастроентерологія. Міжвідомчий збірник.* 2010. №44. – С.240-244. ; **Jana Teleki.** Comprehensive assessment of quality of life in patients with chronic pancreatitis on the background of chronic obstructive pulmonary disease / Jana Teleki, , Tamara Khrystych, Olexander Fediv, Olga Olinyk, Vladymyr Bagrij // *Pancreatology, 45st Meeting 2013 European Pancreatic Club, June 20-23, 2013, Prague/ Czech Republic /Abstractbook/* - 2013. –Р. 537.]. У відповідь мобілізуються імунні механізми захисту, що сприяють розвитку хронічного запалення за участі не тільки цитокінів, але і поліморфноядерних лейкоцитів, інтенсифікації розпаду арахідонової кислоти за ліпоксигеназним та циклооксигеназним механізмом, що погіршує перебіг обох захворювань завдяки бронхообструктивному синдрому та прогресуванню хронічного запалення.

### ***Роль хронічного системного запалення у синтропічній модифікації коморбідності хронічного панкреатиту з ХОЗЛ***

Відомо, що цитокіни здійснюють регуляцію міжклітинних взаємодій усіх ланок імунної системи на короткій відстані (у тому числі регулюють

інтенсивність, розповсюдженість і тривалість запального процесу). Ініціюючим механізмом формування запальної реакції є TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, молекули адгезії, гранулоцитарний макрофагальний колонієстимулюючий фактор, трансформуючі фактори росту, IL-10 тощо.

Підвищений синтез цитокінів активує самі різні типи клітин. Так реалізується широка взаємодія на субклітинному, клітинному, органному, системному рівнях, спрямована на формування комплексної захисної реакції, на нейтралізацію ушкоджувальних агентів, їх руйнування, елімінацію із організму, збереження його гомеостазу, структурної та функціональної цілісності. Цитокіни запускають реакцію білків гострої фази, які визначають характер запального процесу, але діють значно довше. До того ж вони ініціюють ряд процесів, які формують латентний характер перебігу запалення і відповідну клінічну картину захворювань.

Відтак, із одного боку, прозапальні цитокіни посилюють альтерацію, деструкцію тканин, стимулюють синтез гострофазових білків, не контрольованість окисного стресу, з іншого – ранній розвиток адекватних запальних процесів сприяє обмеженню вогнища ураження, підвищенню бар'єрних функцій, регенерації, загоюванню тканинного дефекту, попередженню системних ускладнень.

На сучасному етапі актуально розглядати патогенез багатьох захворювань внутрішніх органів з точки зору особливостей хронічного запалення. Воно має два рівні: місцевий (визначається базисними механізмами) та генералізований (це є системне низько інтенсивне хронічне запалення). Вважається, що у розвитку та прогресуванні ХП із ХОЗЛ за їх коморбідності значення має системна хронічна запальна реакція, яка впливає на стан серцево-судинної і кісткової системи, на розвиток трофологічного синдрому (пов'язаного не тільки із зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ, але й із змінами у скелетній мускулатурі (при ХРЗЛ) [Вьюн Т. И. Приоритеты диагностического поиска остеопенических состояний у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью /Т. И. Вьюн, Л. М. Пасиешвили //Сучасна гастроентерологія. – 2018. - №3 (101). – С. 14-20.]. За коморбідності ХП і

ХОЗЛ еластаза набуває певного значення, у тому числі у розвитку місцевого та системного хронічного запалення. Встановлено, що панкреатична еластаза зумовлює більшу деструкцію еластину в ідентичному проміжку часу, ніж нейтрофільна [Христич Т. Н. О механізмах, впливаючих на формування серцевої недостаточності при хронічній хворобі легких / Т. Н. Христич, Л. Д. Кушнір, Д. А. Гонцарюк, Я. М. Телеки, В. Н. Багрий // *Здобутки клінічної та експериментальної медицини.* – 2017. - № 3 (31). – С. 6-12. ]. Вона може перетравлювати різні субстрати, тобто є достатньо агресивною для тканини ПЗ. Нейтрофільна еластаза, яка бере участь у запальному процесі при ХОЗЛ, викликає достатньо виражений ефект при місцевому звільненні, оскільки зв'язана із прилеглими тканинними елементами. Вона здатна пригнічувати мукоциліарну активність, стимулювати продукцію бронхіального секрету, руйнувати колаген III та IV типу, формувати геморагії. До факторів, які допомагають реалізовувати вплив еластази в екстрацелюлярному просторі відносять TNF $\alpha$ , IL-8, ліпополісахариди, фрагменти бактеріальних клітин. Крім того, існують механізми, які у патологічних умовах допомагають нейтрофілам здійснювати деструктивні процеси. Так, нейтрофіли здатні утворювати біля себе так звані «робочий простір», недоступний для інгібіторів протеаз, яких при запаленні недостатньо. Слід зауважити, що інактивацію нейтрофільної еластази здійснюють  $\alpha$ 1-антитрипсин, частково  $\alpha$ 2-макроглобулін, у меншій мірі секреторний лейкоцитарний протезний інгібітор, елафін, еллін С, які відносяться до серпінів. Нейтрофіли виділяють оксид азоту та продукти пероксидації, які окислюють центр  $\alpha$ 1-антитрипсину, викликаючи його пасивність. Внаслідок підвищується протеолітична активність, яка підсилює деструктивні процеси як у ПЗ, так і в структурі бронхолегеневого апарату, порушуючи мукоциліарний механізм захисту [Тодоріко Д. Д. Патогенетична характеристика прогресування системного запалення при хронічних обструктивних захворюваннях легень у літньому та старечому віці /Л. Д. Тодоріко // *Укр. терапевт. журн.* – 2010. - №2. – С. 107-112. ].

Із точки зору участі у даному процесі цитокінів інтерес представляє питання про роль IL-1, який володіє властивістю місцево впливати на тканину

ПЗ і бронхолегеневого апарату. Завдяки ІЛ-1 макрофаги зумовлюють активацію Т і В клітин імунної системи, активуючи каскад розпаду арахідонової кислоти по ліпоксигеназному типу, сприяючи швидкому збільшенню лейкотриєнів, томбоксанів. Лейкотриєни володіють сильним вазоконстрикторним ефектом (посилюючи гіпоксію, тканинну ішемію ПЗ при хронічному панкреатиті), викликають бронхоспазм завдяки запалення, набряку слизової бронхів, активують інгібітори протеаз, а саме, альфа-1-антитрипсин, формуючи розвиток гіперінфляції при ХОЗЛ.

При цьому значення у розвитку хронічного системного запалення належить ІЛ-1бета. Незважаючи на мінімальну кількість експресованих рецепторів та пікомолярні концентрації він запускає імунну відповідь, яка призводить до експресії генів сотні цитокінів, гормонів, ферментів, ростових факторів та інших біологічно активних речовин [Перцева Т. О. Роль системних маркерів запалення у формуванні імунологічної відповіді на інфекцію/колонізацію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна // Укр.пульм.журн. – 2007. - №1. – С.22-25. ; **Серебренникова С. Н.** Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 1) / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский // *Сибирск. мед.журн.* – 2008. - №6. – С.5-8. ].

Відомо, що цитокіни є первинними активаторами певних генів, які включаються у запальний процес, а глюкокортикоїди виступають при цьому імуномодуляторами дії цитокінів.

Активовані цитокіни (ІЛ-1, TNF- $\alpha$ , ІЛ-6) та інтерферони, посилюючи продукцію глюкокортикоїдів, сприяють формуванню лейкоцитозу, збільшенню швидкості осідання еритроцитів, підвищенню температури тіла, активації каскаду комплементу і коагуляційним реакціям системи гемостазу, зменшенню заліза та цинку у крові, що необхідно враховувати у стратегії та тактиці лікування пацієнтів при коморбідності ХП і ХОЗЛ. До того ж, зміни у цитокіновому статусі при хронічних захворюваннях (у нашому випадку ХП із ХОЗЛ) виражені у різному ступені залежно від етіологічного фактору, варіантів перебігу, тривалості, стадії, активності захворювання, терапії.

Так, для загострення хронічних захворювань, тим більше за рецидивуючого перебігу ХП або ХОЗЛ, характерно *максимальне відносно короткочасне підвищення цитокінів* у периферичній крові (що відтворює динаміку патологічного процесу). У свою чергу, при *прогресуванні процесів* відмічено *довготривале, монотонне, помірно виражене* підвищення концентрації ключових про- і протизапальних цитокінів. Це є важливим для прогнозу коморбідного перебігу ХП із ХОЗЛ, тактики та стратегії лікувальних і реабілітаційних заходів. С-реактивний білок (СРБ) є одним із доступних маркерів запалення, які вказують на його системне значення [С-реактивний білок (СРБ) є одним із доступних маркерів запалення, які вказують на його системне значення [De Torres J. P. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD /J. P. De Torres // *Chest.* – 2008. – Vol. 133. – P. 1336-43.]. Він вважається вторинним медіатором запалення, тісно пов'язаним із процесами імунного запалення. Рівень СРБ у поєднанні з іншими факторами трактується в якості незалежних предикторів хронічних неінфекційних захворювань та їх ускладнень. Для цього необхідні конфірмаційні зміни у структурі СРБ, які забезпечували б пошкодження ендотеліоцитів судин кардіопульмональної системи, системи органів травлення (гастродуоденальної зони, печінки, ПЗ) [Телеки Я. М. Влияние лечения на состояние показателей системы антиоксидантной защиты и оксидативного стресса при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с хроническим панкреатитом / Я. М. Телеки, Т. Н. Христинич., Ю. О. Дудка // *Internatiol Scientific Periodical Journal "The Unity Of Science"* / - 2015.- Vienna, Austria, August. – P. 200-205. ; Оліник О. Ю. Функціональний стан ендотелію у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднану з цукровим діабетом /О. Ю. Оліник, О. І. Федів, І. С. Давиденко [та ін.] // *Бук. мед. вісник.* – 2010. – Т. 14, № 4 (56). – С. 66-69. ]. В умовах хронічного запалення плазмовий СРБ переважно синтезується гепатоцитами під контролем прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-1, ФНО- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ )). СРБ виконує медіаторну, транспортну, імунномодулювальну функції, активує систему компліменту, зв'язування фосфоліпідів клітинних мембран, бере участь у

регуляції функцій імунокомпетентних клітин. Підвищення показників СРБ асоційовано із зниженням якості життя у хворих із ХОЗЛ при коморбідності з ХП [16].

Отже, СРБ є не тільки чуттєвим маркером запалення, але відіграє важливу роль у прогресуванні процесів судинного ушкодження, тромботичній оклюзії судин у даних груп хворих.

Для здійснення імунної відповіді клітини імунної системи повинні мігрувати. Участь у даному процесі беруть молекули адгезії : розчинна молекула міжклітинної адгезії (sICAM 1 (soluble intercellular adhesion molecule)) і молекула адгезії судинного ендотелію 1-го типу (sVCAM-1 (soluble vascular cellular adhesion molecules 1)). За їх участі лейкоцити проникають у стінку судин або отримують відповідну інформацію у міжклітинному просторі [Христич Т. М. Дисфункція ендотелію судин у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом / Т. М. Христич, Я. М. Телекі, Л. Д. Кушнір // Гастроентерологія: міжвідомчий збірник. – 2009. – Вип. 42. – С. 267-270. ; Кубышева Н. И. Растворимые антигены ICAM 1 и sICAM 3 при хронической обструктивной болезни легких /Н. И. Кубышева, Л. Б. Постникова, Н. Б. Преснякова [и др.] // Иммунопат.и клин.имун. – 2009. - №1. – С.55-57.].

Молекули міжклітинної адгезії є білками, зв'язаними з плазматичною мембраною. Вони забезпечують механічну взаємодію клітин між собою. Завдяки їхньої допомоги клітини можуть «підтягуватися» до інших клітин або перміщатися у міжклітинному просторі, сприяючи наступним процесам: для лейкоцитів – прикріплення до судинного ендотелію, екстрацелюлярного матриксу (фібронектин, ламінін, колаген); для лімфоцитів – прикріплення друг до друга, реалізація хомінг-ефекта (міграція у Т- і В-зони у периферичних лімфоїдних органах), прикріплення до ангіопрезентативних клітин; для тромбоцитів – прикріплення до лейкоцитів та ендотеліальних клітин.

Існують різні ділянки зв'язування міжклітинних молекул адгезії завдяки їх властивості взаємодіяти не з одним, а декількома лігандами. Встановлено, що підвищення концентрації антигену ICAM-1 - CD54 на системному рівні

гальмує розвиток запального процесу. А локальний підйом його концентрації у мокроті може, навпаки, вказувати на активацію запалення. Тому запропоновано вважати підвищення антигенів молекул адгезії відображенням тяжкості хронічного запального процесу, а вміст sICAM-1 та sICAM-3 у сироватці крові та мокротинні вважати показниками тяжкості ХОЗЛ, що важливо для прогнозу перебігу й тактики лікування даних коморбідно перебігаючих захворювань.

### ***Роль системного запалення як фактору розвитку позалегенових ускладнень у синтропичній та інтерференційній модифікації коморбідності ХП і ХОЗЛ***

Відомо, що С-реактивний білок (СРБ) — один з найбільш відомих і доступних біомаркерів системного запалення. Історія використання цього маркера в медичній практиці багата несподіваними відкриттями, що значно урізноманітнює уявлення про СРБ при різних патологічних процесах в організмі. За останнє десятиліття було розроблено високочутливі методи визначення СРБ (< 0,5 мг/л), які набули самостійного значення в клінічній практиці й відкрили нові діагностичні можливості. З такою чутливістю можна визначити зміну СРБ не тільки в умовах гострого, а й хронічного, низького ступеня вираженості ендогенного запалення

Вважається, що поєднання декількох захворювань призводить до взаємовпливу хвороб, часто істотно змінює клінічну картину. [Христич Т.М., Вміст С-реактивного білка у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом /Т.М.Христич, Я.М.Телекі, М.В.Дяк, Т.П.Денисенко / Гастроентерологія. Міжвідомчий збірник. 2010. №44. – С.240-244. ]

Передбачається, що взаємозв'язок між місцевим і системним запаленням існує завдяки виходу стрес-індукованих цитокінів та вільних радикалів у системну циркуляцію, активації лейкоцитів периферичної крові або клітин-попередників у кістковому мозку; стимуляції кісткового мозку й печінки прозапальними медіаторами, запальними та структурними клітинами [Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания.

Часть II. ХОБЛ и некардиальные поражения // РМЖ. — 2008. — Т. 16, №5. — С. 246—250.; **Adler** R.A., Funkhauser H.L., Petkov V.I. et al. Osteoporosis in pulmonary clinic patients. Does point of care screening predict central dual energy X ray absorptiometry // Chest. — 2003. — Vol. 123. — P. 2012—2018.3—5, 6].

Наразі, потенційними системними проявами ХОЗЛ є кардіоваскулярні ефекти, хронічне легеневе серце (ХЛС), атеросклероз із формуванням ІХС, артеріальна гіпертензія завдяки розвитку ендотеліальної дисфункції. До них відносять і порушення у кістковом'язовій системі. [Перцева Т.А. Мышечная дисфункция при ХОБЛ: переоценка проблемы, новые возможности терапии / Укр.пульмонол. журн. — 2008.— № 3/1.—С. 17—19. 4. **Фещенко** Ю.И. Актуальные вопросы хронического обструктивного заболевания легких // Укр. пульмонол. журн. — 2010. — № 1. — С. 6.]

Достатньо масштабні епідеміологічні дослідження продемонстрували, що головною причиною летальності хворих на ХОЗЛ легкого та середньотяжкого перебігу стає не дихальна недостатність, як традиційно вважалося, а серцево-судинні події. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) виявляють не менш ніж у 50 % хворих на ХОЗЛ. Наявність ХОЗЛ у хворого підвищує ризик розвитку ССЗ у 2—3 рази. ХОЗЛ також виступає серйозним фактором ризику розвитку атеросклерозу. Навіть помірно виражена легенева обструкція може підвищувати ризик розвитку ІХС і раптової серцевої смерті у хворих з респіраторними симптомами [ **August** A.G.N., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. — 2003. — Vol. 21. — P. 347—360.]

Захворюваність на ХОЗЛ і ІХС прогресивно наростає з віком, відтак у пацієнтів після 40 років спостерігається досить часте їх поєднання [4, 9, **Mereles** D., Grunig E. A stepwise and practical approach to optimizing echocardiography in pulmonary hypertension // Advances in Pulmonary Hypertension. — 2006. — Vol. 5(3). — P. 30—33.15].

Крім того, до основних системних проявів ХОЗЛ належать: зниження поживного статусу, дисфункція скелетних м'язів, остеопороз і анемія [ **Global**



Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2009.], що впливає на трофологічний статус.

При ХОЗЛ традиційно на пізніх стадіях розвитку часто розвивається поліцитемія, однак при трофологічному синдромі (тим більше за коморбідності з хронічним панкреатитом) нерідко зустрічається анемія. Вважають, що за своїм патогенезом анемія у даних хворих належить до так званої анемії хронічних захворювань, тобто, основною її причиною стає системне запалення. Важливу роль системного запалення в розвитку анемії при ХОЗЛ доводить праця John і співавт. (2005). Було встановлено, що рівні СРБ значно підвищувалися в порівнянні показниками контрольної групи. Крім того, рівень СРБ був істотно підвищеним у хворих на ХОЗЛ з анемією порівняно з пацієнтами з ХОЗЛ без анемії [Авдеев Н.С. Клиническое значение С-реактивного белка при ХОБЛ // Медицинский Вестник. — 2009. — № 18 (487).— С. 8—9.].

У хворих із ХОЗЛ зниження фізичної витривалості пояснюється насамперед посиленою роботою та підвищеною втомлюваністю дихальної мускулатури через обмеження повітряного потоку. Близько половини пацієнтів змушені припинити навантаження через знесилення і втому скелетних м'язів, зокрема нижніх кінцівок. Вважається, що дисфункція скелетної мускулатури є прямим наслідком запальних процесів у хворих на ХОЗЛ, інші припускають, що міопатія — це незалежний процес, який робить свій внесок у системне запалення [ Radom Aizik S., Kaminski N., Hayek S. et al. Effects of exercise training on quadriceps muscle gene expression in chronic obstructive pulmonary disease // J. Appl. Physiol. — 2007. — Vol. 102. — P. 1976—9184.].

Такий стан асоціюється зі стадійністю перебігу ХОЗЛ. На ранній стадії ХОЗЛ зміни білкового обміну виявляються через посилення синтезу протеїну та його деградації. Задишка сприяє поступовому зниженню фізичної активності. Під час загострення хвороби основна роль у патогенезі м'язової дисфункції належить гіпоксемії, ацидозу й гострому запаленню, на тлі яких

порушується енергетичний баланс м'язових волокон. На пізніх стадіях ХОЗЛ спостерігається зниження синтезу білка при наростанні м'язового протеолізу, що зумовлено значним зниженням м'язової активності, хронічним запаленням, зростаючою гіпоксемією, зниженням вироблення анаболічних гормонів, порушеннями процесів апоптозу [Zhang P., Chen X., Fan M. Signaling mechanisms involved in disuse muscle atrophy // Med. Hypotheses. —2007. — Vol. 69. — P. 310—321.].

Значення мають також зміни, що відбуваються при ХОЗЛ у дихальних м'язах. Дисфункція дихальної мускулатури полягає у зниженні сили і швидкості її скорочень при недостатньому енергозабезпеченні і при початково нефізіологічного стану м'язів [Христич Т. Н. Хроническое легочное сердце: Современные концепции. — Черновцы, Книги XXI. — 2009. — 368 с. ].

Слід зауважити, що дисфункція дихальної мускулатури зумовлена зміною геометрії грудної стінки й положення діафрагми внаслідок легеневої гіперінфляції, патологічним скороченням сарколеми м'язових волокон діафрагми, місцевою активацією протеаз і оксидативного стресу респіраторних м'язів, природним старінням і системними чинниками. Причиною може бути активізація споживання кисню скелетними м'язами, системне запалення, гіпоксія, деякі лікарські препарати, які часто приймають хворі на ХОЗЛ, (бета2-агоністи) [ Перцева Т.А. Мышечная дисфункция при ХОБЛ: переоценка проблемы, новые возможности терапии / Укр. пульмонол. журн. — 2008.— № 3/1.—С. 17—19., 5, 20, Wagner P.D. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD // Eur. Respir. J. — 2008. — Vol. 31. — P. 492—501. ; Wagner P.D. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD // Eur. Respir. J. — 2008. — Vol. 31. — P. 492—501.], у тому числі при коморбідному перебігу з хронічним панкреатитом

Одразу кілька чинників беруть участь у формуванні міопатії, як прояву трофологічного синдрому. Це системне запалення, порушення газового складу крові, оксидативний стрес та ін. Зниженню синтезу м'язового протеїну і зменшенню м'язової маси сприяє гіпоксія, в той час як ацидоз в умовах гіперкапнії веде до м'язового протеолізу. Зміна психосоціального статусу

хворого й малорухливий спосіб життя зумовлюють детренованість, яка сама по собі сприяє зниженню сили й витривалості скелетних м'язів. Крім того, розвитку системної міопатії сприяють тривалий прийом хворими системних глюкокортикостероїдів та білкове голодування [Solomon A.M., Bouloux P.M. Modifying muscle mass — the endocrine perspective // J. Endocrinol. — 2006. — Vol. 191. — P. 349—360.20]. [20, Zhang P., Chen X., Fan M. Signaling mechanisms involved in disuse muscle atrophy // Med. Hypotheses. — 2007. — Vol. 69. — P. 310—321. ].

Часто в міру прогресування ХОЗЛ і хронічного панкреатиту спостерігається втрата маси тіла, особливо серед хворих з так званім емфізематозним типом ХОЗЛ. Свого часу навіть було введено такий термін, як «легенева кахексія». Про втрату маси тіла говорять у випадках, коли ІМТ, що характеризує відношення маси тіла до поверхні тіла, становить менше 20 кг/м<sup>2</sup> [Гонцарюк Д.О., Христич Т.М. Про особливості харчування пацієнтів із хронічним панкреатитом у ремісії /Д.О.Гонцарюк, Т.М.Христич //Вестник клубу панкреатологов. — 2019.-№1 (42). — С. 36-40. ]. Дослідження A. Schols і співавт. підтвердило значення системного запалення у механізмі міопатії . Було показано, що у хворих на ХОЗЛ із СРБ більше 5 мг/л індекси маси тіла й маси тіла, без жиру, були значно меншими, ніж у хворих на ХОЗЛ з низькими рівнями СРБ [ Schols A.M., Slangen J., Volovics L., Wouters E.F. Weightloss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1998. — Vol. 157 (6, pt. 1). — P. 1791—1797. ].

Зниження живильного статусу (кахексія) є частим супутником хронічного панкреатиту, ХОЗЛ, тим більше за їх коморбідності, особливо у 10—15 % хворих з легкими й середньотяжкими стадіями ХОЗЛ і у 50 % хворих — з у край важкими стадіями ХОЗЛ (тобто при наявності хронічної гіпоксемії).

За даними різних авторів, дефіцит маси тіла за рахунок зниження маси скелетних м'язів зустрічається у 20—50 % хворих на ХОЗЛ, половина з них потребують пульмонологічної реабілітації. Низький індекс маси тіла (ІМТ) — достовірний предиктор смертності при ХОЗЛ, що дало підстави включити його в індекс BODE (Body mass index, degree of Obstruction, perception of Dyspnea and

Exercise capacity). Найбільш значущим наслідком м'язової дисфункції при ХОЗЛ стає зниження толерантності до фізичних навантажень, яка також корелює з виживанням пацієнтів.

Поруч із втратою м'язової маси, судинними ефектами, анемією одним із системних виявів є остеопороз (ОП). Він характеризується зниженням кісткової маси, порушенням кісткової мікроархітекτονіки й підвищеним ризиком переломів, що визначає медико-соціальне значення цієї патології [Григорьева Н. В. Ятрогенный остеопороз / Н. В. Григорьева // Ліки України. – 2018. - №9-10. – С.27-41.]. Патогенетичним механізмом розвитку ОП у даної категорії пацієнтів може бути системний запальний ефект, що реалізується через надлишкову продукцію таких прозапальних цитокінів, як фактор некрозу пухлини (ФНП) та інтерлейкін-6 (ІЛ-6). ФНП та ІЛ-6, посилюють кісткову резорбцію і стимулюють продукцію остеобластів, сприяючи розвитку остеопенії та ОП у хворих на хронічний панкреатит у коморбідності з ХОЗЛ. [Incalzi R.A., Caradonna P., Ranieri P. et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease //Respir. Med. — 2000. — Vol. 94. — P. 1079—1084.10; Христич Т.М., Федів О. І., Телекі Я. М., Оліник О. Ю., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості поєднання з захворюваннями внутрішніх органів та методи медикаментозної корекції . – 2017, Чернівці, 2017. – 248с. ]. Виявлено нижчий показник мінеральної щільності кістки (МПК) порівняно з контрольною групою, спостерігалася позитивна кореляція між МПК і ІМТ. За іншими даними, ІМТ виявився предиктором остеопорозу у хворих на ХОЗЛ [Incalzi R.A., Caradonna P., Ranieri P. et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease //Respir. Med. — 2000. — Vol. 94. — P. 1079—1084.]. Крім того, за наявності остеопорозу ІМТ та індекс жирової тканини був нижчим, що асоціювалося з нижчими показниками об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) і життєвої ємності легень порівняно з хворими, у яких було діагностовано остеопенію [Wise R., Connet J., Weinmann G. et al. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 1902—1909.]. [Дворжецкий Л.И.,

Чистякова Е.М. Остеопороз у больных ХОЗЛ: коморбидность или системное проявление //Consilium medicum. — 2008. — Т. 9, № 12. — С. 42—48.].

Ризик остеопорозу пов'язаний із тривалістю лікування, добовою та кумулятивною дозою глюкокортикостероїдів (ГК). Так, інгаляційні ГК у високих дозах можуть викликати зниження МПК, хоча ризик розвитку остеопенії та остеопорозу нижчий, ніж при лікуванні системними ГК. Отже, вплив інгаляційних ГК на показники МПК у хворих на хронічний панкреатит за коморбидності з ХОЗЛ вимагає подальшого дослідження.

### ***Роль системного запалення й інших механізмів розвитку трофологічного синдрому у синтропичній та інтерференційній модифікації коморбидності ХП і ХОЗЛ***

Трофологічний синдром при ХП за генезом вважається результатом зовнішньосекреторної недостатності ПЗ та порушень процесів травлення і всмоктування, що визначається загальнобіологічними процесами, до яких можна віднести розвиток хронічного системного запалення та оксидативний і нітрозитивний стреси. Слід відзначити, що зовнішньосекреторна недостатність спочатку може проявлятися мальабсорбцією або мальдигестією, а клінічно різного ступеня вираженості трофологічної недостатності. Вона проявляється при тяжкому ураженні підшлункової залози.

*Зниження маси тіла* є частим симптомом, що зустрічається при ХП із трофологічним синдромом завдяки мальабсорбції, воно зумовлене недостатнім надходженням в організм основних поживних речовин. Погіршення всмоктування заліза і вітаміну В12 спричиняє розвиток анемії. Хворі з синдромом мальабсорбції часто скаржаться на загальну слабкість, стомлюваність, зниження працездатності. У багатьох хворих відзначаються клінічні ознаки дефіциту різних вітамінів: В1 (парестезії), В2 (глосит і ангулярний стоматит), D (болі в кістках, тетанія), К (підвищена кровоточивість), А (фолікулярний гіперкератоз, розлади сутінкового зору), нікотинової кислоти (пелагра) тощо. Встановлено, що у пацієнтів, яким за 60 років вітаміни знижуються нижче показників, прийнятих за норму (особливо ретинолу, токоферолу та вітаміну D) [ **Bouxsein M. L.** Biomechanics of

osteoporosis and osteoarthritis: similarities and differences // Osteoporosis Int. – 2013. – Vol. 24. – P.71. ]].

При тривалому і важкому перебігу синдрому мальабсорбції прогресує *кахексія*. Приєднуються м'язова атрофія, психічні порушення та симптоми полігландулярної недостатності (як реакція наднирників на даний синдром, що вказує на виснаження глюкокортикоїдної функції та глибокі морфологічні зміни у структурі цих залоз). При цьому наявна анемія (мікро- або макроцитарна), зниження вмісту в сироватці заліза, феритину, кальцію, магнію, загального білка, альбуміну, холестерину і підвищення протромбінового часу.

Частіше лікарі зустрічаються з порушеннями ферментної активності ПЗ, що викликає розвиток синдрому трофологічної недостатності, який перебігає субклінічно, має три рівня вираженості.

Зауважимо, що *первинна трофологічна недостатність* виникає завдяки зменшенню маси функціонуючої екзокринної паренхіми органу внаслідок атрофії та фіброзу або порушення відтоку панкреатичного секрету в ДПК внаслідок перешкоджання (блокування вивідних проток конкрементом, пухлиною, густим та в'язким секретом). Це характерно для пізніх стадій ХП (абсолютна первинна панкреатична недостатність) та для патології дуоденального сосочка (відносна первинна панкреатична недостатність) [Бабінець Л. С. Дослідження трофологічної недостатності у хворих на хронічний панкреатит у віковому аспекті / Л. С. Бабінець, Н. О. Шевченко // Гастроентерологія. – 2018, том 52. – №1. – С. 28-32.]].

У пацієнтів із біліарнозалежним ХП первинна трофологічна недостатність розвивається внаслідок суворого дотримання дієти з обмеженням жиру та заборонаю сирих овочів і фруктів. Харчування при цьому є неповноцінним завдяки низького вмісту білків, вітамінів та незбалансованості адекватної нутритивної підтримки.

У пацієнтів із ХП алкогольної етіології наявна незбалансованість раціону харчування та низький комплайєнс до терапії сприяють розвитку трофологічної недостатності. У ряді випадків порушення харчування у таких хворих зумовлюється ситофобією (внаслідок больового синдрому пацієнти їдять мало).

У цій групі хворих часто реєструються запущені випадки ХП із тяжкою екзо- та ендокринною недостатністю.

*Вторинні механізми розвитку трофологічної недостатності* при ХП характеризуються достатньою кількістю панкреатичних ферментів, які поступають у ДПК, але завдяки недостатності активації, інактивації, порушення сегрегації їх активність є недостатньою. Розвиток трофологічної недостатності впливає на перебіг захворювання внаслідок зниження синтезу інгібіторів протеолітичних ферментів, ензимів, зимогенів.

При *тяжкій трофологічній недостатності* різко знижується секреція панкреатичних ферментів, що викликає прогресування синдрому мальабсорбції. Зниження концентрації ферментів ПЗ у крові, ДПК, калі корелює зі зниженням альбуміну крові, вираженістю гіпотрофії ендокринного апарату та рівнем секреції інсуліна (при цьому цукровий діабет є незворотним).

Виділяють різні клінічні прояви трофологічного синдрому – з одного боку він проявляється випадково виявленими змінами гематологічних і біохімічних показників, з іншого боку – важкою стеатореєю, значною втратою ваги, анемією, гіповітамінозом, остеопорозом тощо.

*Вважається, що панкреатична стеаторея* – це синдром, який розвивається при виділенні з калом 7 г із 100 г нейтрального жиру, що поступило з їжею.

Клінічно панкреатична стеаторея проявляє себе, якщо зберігається 10% нормального об'єму паренхіми залози. Спочатку пацієнт відзначає поліфекалію, «жирне» випорожнення, залишки неперетравленої їжі, метеоризм, спастичний характер болю у животі, схуднення. Порушення засвоєння жирів зумовлює наявність рідкого, жирного зловонного калу. Наявність крапель жиру створює умови для труднощів його змивання з унітазу. При цьому випорожнення має світло-сірий колір, блискучий вигляд. Такі симптоми характеризують тяжкість ураження ПЗ, виражену недостатність ліпази.

Стеаторея прогресує при недостатності поступлення жовчі у ДПК (за наявності калькульозу жовчовивідних шляхів, жовчного міхура). Слід зауважити, що *наявність значної кількості жирових крапель із малою*

кількістю кристалів жовчних кислот засвідчує про достатність емульгації жиру, але недостатність ліпази ПЗ. Виявлення під мікроскопом великої кількості кристалів жирних кислот та мил засвідчує порушення процесів всмоктування та перетравлювання.

Синдром зовнішньосекреторної недостатності перебігає з порушенням усіх видів обміну (білкового, жирового, вуглеводного, вітамінного, мінерального, водно-сольового) з можливим розвитком полігландулярної (надниркової) недостатності.

Маркерами білкової недостатності вважають рівень загального білку, трансферитину (у нормі – 2-4г, період полурозпаду 2-8 діб) і транстиретину (у нормі – 170-350мг/л, період полурозпаду 2-3 дні). До маркерів білкової недостатності відносять і показники альфа-1-антитрипсину, С-реактивного білку при підвищенні їх показників на 5%.

За зниженням маркерів білкової недостатності виділяють 3 ступеня білкової недостатності: легкий – зниження показників на 10-20%, середньої тяжкості – показники знижуються на 20-30%, тяжкий варіант діагностується при зниженні показників більше 30%.

Клінічно синдром білок-енергетичної недостатності виражається квашиоркором, маразмом та змішаною формою маразму з квашиоркором. *Маразм* – це білок-енергетична недостатність, яка характеризується виснаженням соматичного пулу білків та запасів жиру, значним зменшенням маси тіла. Такий стан виникає при достатньо тривалому голодуванні на тлі екзокринної недостатності ПЗ, частіше зустрічається при больових формах ХП, при раку ПЗ. *Квашиоркор* – це більша білкова недостатність, яка виникає при дефіциті вісцерального пулу білків. Він зустрічається частіше при алкогольному ХП, хворі поповнюють запаси енергії алкогольними калоріями і не дотримуються рекомендацій стосовно харчування. Частіше у клінічній практиці зустрічається *змішана форма*, яка характерна для термінального періоду ХП та післяоперативного лікування і характеризується вираженою недостатністю зовнішньосекреторної функції ПЗ [Бабінець Л. С. Аналіз ліпідограми і параметрів трофологічного статусу хворих на хронічний



панкреатит / Л. С. Бабінець, Л. М. Мігенько, І. В. Кузьменко, І. В. Боровик, О. В. Гецько // Вестник клуба панкреатологов. – 2010. – №2 (7). – С. 30-31].

Відомо, що зовнішньосекреторна недостатність та синдром мальабсорбції при ХП порушує мінеральний обмін, викликаючи у тому числі кальцієво-фосфатний дефіцит (важливо, що кальцій як мікроелемент в організмі не синтезується). Крім того, прогресування хронічного панкреатиту, у тому числі поєданого з ХОЗЛ, сприяє розладам не тільки мінерального обміну, але і вітамінного, вуглеводного, білкового, жирового, у тому числі з ліпідами клітинних мембран, тому їх недостатність впливає на апоптоз через окисні процеси. При цьому дисбаланс мікроелементів може проявлятися мікроелементозом не тільки кальцію, фосфору, але й калію, міді, цинку, заліза, магнію. Так, зниження показників магнію у крові зустрічається при закупорці жовчовивідних шляхів, тиреотоксикозі, при алкоголізмі, порушенні всмоктування у кишечнику, що характерно і для ХП [Ettle O., Post S., Neuhaus P. et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer, a randomized controlled trail // Jama. – 2007. – Vol. 297. – P. 267-277.]. Встановлено, що кальцій є важливим компонентом фізіологічного збудження ацинарних клітин, секретуючих епітеліоцитів слизової оболонки шлунка, дванадцятипалої кишки, що викликає прогресування хронічного панкреатиту з ерозивно-виразковими ускладненнями з боку гастродуоденальної системи. Відтак, дисбаланс механізмів регуляції мінерального обміну в результаті хронічного системного запалення при хронічному панкреатиті, у тому числі за коморбідності з ХОЗЛ, гіпоксія сприяють поступовому розвитку остеопорозу, остеомаліції, що значно обтяжує перебіг обох захворювань.

Порушення всмоктування кальцію впливає і на роботу ПЗ, оскільки для утворення панкреатичного соку необхідно 60мг/л кальцію на добу [Коротько Г. Ф. Секречия поджелудочной железы. – М.: Триада, 2002. – 224с. ]. При цьому збільшується потреба в іонах кальцію. У свою чергу прогресування та загострення ХП супроводжується підвищенням секреції ферментів ПЗ, що

потребує збільшення іонів кальцію у панкреатичному соці. Відомо, що у здоровому стані вивільнення внутрішньоклітинного кальцію сприяє секреції ферментів, а кальцій, який знаходиться позаклітинами (білокзв'язаний) підтримує відповідну його концентрацію [Пасієшвили Л. М. Остеопороз – безмолвний костный //Евр. журн. внутренней и семейной медицины. – 2015. №1. – С.16-24.; Brock C., Nielsen L. M., Lelic D., Drewes A. M. Pathophysiology of chronic pancreatitis // World J. Gastroenterol.- 2013. – Vol. 19, N42. – P.7231-7240. ]. Ряд авторів виявили, що наявність ХП сприяє розвитку кількісних змін у вільній та білокзв'язаній формі кальцію [В'юн Т. І., Пасієшвілі Л.М. Пріоритети діагностичного пошуку остеопенічних станів у пацієнтів з хронічним панкреатитом і гіпертонічною хворобою //Сучасна гастроентерологія – 2018. \_ №3 (101). – С.14-20. ].

Оскільки формування та перебіг ХП сприяє порушенню всмоктування кальцію у тонкій кишці, то потреби ПЗ компенсуються кальцієм, який виходить із депо, тобто, із кісткової тканини. Адекватного поповнення кальцію у депо при трофологічному синдромі не здійснюється, що є причинним фактором розвитку остеопоротичних станів [ Peterlink M., Cross H. S. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronsc disease // Eur. J. Clin. Invest. – 2005. – 35 (5). – P. 290-304. ].

Вважається, що трофологічний синдром, особливо при мальабсорбції, сприяє розвитку і швидкому прогресуванню остеопорозу. [ Kloppel G., Kloppel G., Maillet B. Pathology of chronic pancreatitis // The Pfycreas / Ed. By H. Y.Beger et ak. – Blackwell: Science, 2013. – P.720-723. ]. Порушення кальцієвого та фосфатного обмінів призводять не тільки до кількісних змін (до втрати мінеральної щільності кісткових пластинок), але й до якісних змін (кісткові пластинки змінюють направленість), що знижує витривалість кістки.

Слід відмітити, що на сучасному етапі з ризиком розвитку остеопорозу асоційовано кілька генів. До них віднесено ген рецептора вітаміну D (*VDR*), ген колагену (*COL1A1*), ген рецептора кальцитоніну (*CALCR-CTR*), ген *LCT*, гени естрогенових рецепторів *ESRa* *ESRb*, ген андрогенового рецептора *AR*, ген інтерлейкіну-6, гени паратиреоїдного гормона (*PTH*) та його рецептора

(*PTHR*) . Підтвердженням того може бути дослідження Пасієшвілі Л.М., В'юн Т.І. (2018). Автори показали, що поліморфізм гена лактази (LCT) при ХП у коморбідності з гіпертонічною хворобою впливає на частоту ураження кістково-суглобової системи, причому найнегативнішим був перебіг у носіїв С-аллеля (77% пацієнтів). [В'юн Т. І., Пасієшвілі Л.М. Пріоритети діагностичного пошуку остеопенічних станів у пацієнтів з хронічним панкреатитом і гіпертонічною хворобою //Сучасна гастроентерологія – 2018. \_ №3 (101). – С.14-20. ]. Важливо, що при мальабсорбції страждає синтез еритроцитами лактази, яка є основним глікопротеїдом мембран мікрроворсин кишечника. Цей фермент проходить крізь мембрану ентероцитів і працює в глікокаліксі [Мухина Ю.Г.. Чубарова А. И., Кушниренко А. И. и др. Вторичная лактазная недостаточность // Педиатрия. – 2012. - №4. – С.43-48.]. Лактаза є ферментом, який розщеплює лактозу, його активність кодується лише одним геном – геном лактази (LCT), а регулятором його діяльності є МСМ6, чотири мутації якого забезпечують синтез лактази і, відповідно, здатність споживати лактозу впродовж життя. [ **МСМ6** minichromosome maintenance complex component 6 // Genetics Home Reference, NIH. – 2010. N6. – P.43-47.]. Отже, при порушенні даних процесів регуляції розвивається синдром мальдигестії та мальабсорбції, який сприяє розвитку значно вираженого остеопорозу у пацієнтів на ХП.

Отже, зовнішньосекреторна недостатність ПЗ, порушення мінерального обміну та вітамінів як при ізольованому ХП, так і при за коморбідності з ХОЗЛ призводить до остеопорозу, остеомаліції, фосфат-діабету, підвищення нервово-м'язової збудливості, що обтяжує перебіг, прогноз і якість життя пацієнтів. Зауважимо, що хронічне системне запалення є головним механізмом розвитку остеопорозу, остеомаліції, дефіциту вітаміну D як при ХОЗЛ, так і за хронічного панкреатиту.

Таким чином, синдром хронічного системного запалення можна вважати єдиним для синтропічної модифікації коморбідності хронічного панкреатиту з ХОЗЛ, але він розвивається за багатьма механізмами, які є різними за клінічними проявами і значенням. Для ХП прогресування хронічного

системного запалення клінічно проявляється не тільки міопатією, зниженням маси тіла, анемією, але й розвитком зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, синдромом мальдинестій, мальабсорбції, порушеннями мінерального обміну із розвитком остеопорозу. У той час, як для ХОЗЛ важливим клінічним проявом є анемія, міопатія, особливо скелетної мускулатури, і розвиток остеопорозу.

*Існують деякі особливості діагностики трофологічного синдрому при ХП у коморбідності з ХОЗЛ.* Антропометричні показники визначають стан скелетної мускулатури. Безліч методів дослідження дозволяють виявити й оцінити ступінь виразності м'язової дисфункції при ХОЗЛ. Найдоступніший — це визначення м'язової маси шляхом розрахунку ІМТ.

Застосовується послідовне вимірювання діаметра кінцівок і біопсія м'язів з імуногістохімічним дослідженням. Силу й витривалість великих скелетних м'язів (чотириголового м'яза стегна, двоголового м'яза плеча) дають змогу вивчити динамометрія та велоергометрія, а їх скоротливу функцію — електроміографія [Radom\_Aizik S., Kaminski N., Hayek S. et al. Effects of exercise training on quadriceps muscle gene expression in chronic obstructive pulmonary disease // J. Appl. Physiol. — 2007. — Vol. 102. — P. 1976—1984.].

Для вивчення сили і ступеня втоми дихальної мускулатури у наукових дослідженнях застосовується метод пневмотонометрії (оклюзійної спірометрії), заснований на принципі вимірювання тиску в ротовій порожнині у різні фази дихального циклу при створенні додаткового опору диханню. Керований комп'ютером клапан перекриває замкнутий дихальний контур під час вдиху або видиху.

Функціональний стан дихальної мускулатури оцінюється за результатами вимірювання тиску повітря у замкнутій системі й характеризується у відповідь на утруднення дихання показниками максимального зусилля вдиху (P<sub>I</sub>max) та максимального зусилля видиху (P<sub>E</sub>max). Для моніторингу стану дихальної мускулатури переважно використовується P<sub>I</sub>max.

Проба з фізичним навантаженням (тест із 6-хвилинною ходьбою) у хворих на ХОЗЛ проводиться у разі невідповідності вираженості задишки ступеню зниження об'єму форсованого видиху (ОФВ1), для відбору пацієнтів на

реабілітаційні програми, а також з метою контролю ефективності проведеної терапії [1, 5, 9].

Сьогодні «золотим стандартом» діагностики остеопорозу визнано двохенергетичну рентгенівську абсорбціометрію. Кістковий обмін оцінюється за допомогою певних маркерів — сироваткових 3\_телопептиду і N\_телопептиду, активності кістково-специфічної лужної фосфатази. Оцінка якості кістки у пацієнтів із ХП і ХОЗЛ у поєднанні проводиться за допомогою ультразвукового дослідження, магнітно-резонансної томографії, периферичної комп'ютерної томографії, кісткової біопсії [Дворжецкий Л.И., Чистякова Е.М. Остеопороз у больных ХОЗЛ: коморбидность или системное проявление //Consilium medicum. — 2008. — Т. 9, № 12. — С. 42—48.]

З метою діагностування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у пацієнтів із ХП у поєднанні з ХОЗЛ використовується тест визначення фекальної еластази-1. Зниження показників фекального еластазного тесту відображає наявність фіброзу й атрофії паренхіми ПЗ з погіршенням її зовнішньої секреції . Оцінюючи динаміку результатів тесту, ми контролюємо швидкість прогресування ХП і панкреатичної недостатності. Фекальний еластазний тест у всьому світі вважають скринінговим тестом для виявлення зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. Відомо, що еластаза-1 – панкреатоспецифічний фермент, який майже не руйнується при пасажі травним трактом. Цей тест відрізняється вигідним співвідношенням «ціна / діагностична інформативність». Недоліком можна вважати низьку інформативність при легкій панкреатичній недостатності, але вона набагато вища за інформативність копроскопії.

Більш інформативними для діагностики панкреатичної недостатності є дихальні тести, особливо тригліцеридний. При можливості слід віддати перевагу цим тестам.

Крім того, призначають біохімічні методи дослідження білкового складу крові, мікроелементів (у тому числі заліза, цинку, кальцію тощо), оскільки дисбаланс мікроелементів може проявлятися мікроелементозом кальцію, фосфору, магнію, калію, міді, цинку, заліза до нижньої межі норми.

Визначають рівень відповідних вітамінів у крові таких пацієнтів, особливо вітамінів А, Е, D. Слід зауважити, що зниження рівня вітамінів не має чіткої вірогідності, але у пацієнтів, яким за 60 років вони знижуються нижче показників, прийнятих за норму (особливо ретинолу, токоферолу та вітаміну D).

Відтак, із метою оцінки харчування за добу можуть використовуватися дослідження стану мінеральних речовин, ліпідів у калі, визначення вітамінів групи В, В12 та фолацина, вітаміну С, макро- та мікроелементів (кальцію, магнію, селену), амінокислот у сечі, холестерину у жовчі, ліпідів, вітамінів, макро- і мікроелементів у крові.

Оцінку середньодобового та довгострокового харчування проводять, використовуючи визначення вітамінів В1, В2, В6, ніацину, фолацину, міді та цинку в еритроцитах, лейкоцитах (вміст цинку та вітаміну С), у волоссі, нігтях (цинк, мідь тощо), у жировій тканині визначають жирні кислоти.

За концентрацією сироваткового альбуміну та транстеритину визначають прогностичний індекс запалення. Показниками трофологічного статусу також є абсолютна кількість лімфоцитів. Найбільш поширені показники, які використовують для оцінки трофологічного статусу представлені на таблиці

**Таблиця**

**Найбільш поширені показники, які використовують для оцінки трофологічного статусу**

Показники	Норма	Трофологічна недостатність		
		Легка	середня	Важка
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> 18-25 років старше 25 років	23,0 - 18,5 26,0 - 19,0	18,5 – 17,0 19,0 – 17,5	16,9 – 15,0 17,5 – 15,5	<15,0 <15,5
ГП, см Жінки Чоловіки	10,5 – 9,5 14,5 – 13,0	9,5 – 8,4 13,0 – 11,6	8,4 – 7,4 11,6 – 10,1	<20,0 <19,5
КЖСТ, мм Жінки Чоловіки	10,5 – 9,5 14,5 – 13,0	9,5 – 8,4 13,0 – 11,6	8,4 – 7,4 11,6 – 10,1	<7,4 <10,1
ОМП, см Жінки Чоловіки	25,7 – 23,0 23,0 – 21,0	23,0 – 20,4 21,0 – 18,5 <sub>T</sub>	20,4 – 17,5 18,5 – 16,5	<17,5 <16,5
Альбумін	≥35,0	35,0 – 30,0	30,0 – 25,0	<25,0

крові, г/л				
Трансфери, г/л	>2,0	2,0 – 1,8	1,8 – 1,6	<1,6
Лімфоцити крові, 10 <sup>9</sup> /л	≥1,800	1,800 – 1,500	1,500 – 0,900	<0,900
Бали	3	2	1	0
Сума балів	21	20 – 14	13 – 8	<7

Таким чином, при хронічному панкреатиті з хронічним обструктивним захворюванням легенів формується коморбідність, яку за трофологічним синдромом можна вважати транссиндромальною у синтропічній модифікації перебігу таких захворювань. Проблема набуває значення у разі поєднання даних захворювань, що характеризуються високими показниками їх поширеності, є чинниками розвитку фатальних ускладнень тощо. Зовнішньосекреторна недостатність ПЗ, порушення мінерального обміну та вітамінів як при ізольованому ХП, так і при за коморбідності з ХОЗЛ призводить до остеопорозу, остеомаліції, фосфат-діабету, підвищення нервово-м'язової збудливості, що обтяжує перебіг, прогноз і якість життя пацієнтів за поєднання хвороб. Зауважимо, що хронічне системне запалення є головним механізмом розвитку порушення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, дисфункції скелетної мускулатури, остеопорозу, остеомаліції, дефіциту вітамінів, у тому числі вітаміну D, що сприяє розвитку трофологічного синдрому як при хронічному панкреатиті, так і при ХОЗЛ, але за механізмами розвитку напочатку цей синдром при кожному захворюванні характеризується специфічними механізмами розвитку та прогресування, у подальшому набуваючи однотипності механізмів.

### ***Роль ендотеліальної дисфункції в синтропічній модифікації коморбідності ХП із ХОЗЛ***

Ендотеліальна дисфункція є патогенетичною ланкою формування системної відповіді на запальні зміни не тільки у респіраторній системі, але й у паренхімі ПЗ, що визначає необхідність знання особливостей патогенетичних механізмів даної відповіді при кожному із коморбідних захворювань. Основною зв'язуючою ланкою між запаленням і ризиком виникнення

бронхолегеневої патології, серцево-судинних захворювань, хвороб органів травлення ( у тому числі при ХП із ХОЗЛ) є дисфункція ендотелію.

У стані спокою ендотеліоцити підтримують гомеостаз тканин та крові; вони виробляють клітинно-зв'язані молекули, які перешкоджають звертанню крові, активують фібриноліз та пригнічують запалення, перетворюючи ендотелій у неадгезивну поверхню. При дії запальних медіаторів ендотеліоцити переходять в активований стан, позбуваються антиадгезивних та протизапальних властивостей, створюють протромбогенну поверхню, сприяють прогресуванню запалення, продукуючи молекули адгезії, IL-1, IL-6. Відмічений вірогідний кореляційний зв'язок концентрації в крові фактора Віллібранда з розчинними молекулами міжклітинної адгезії, прозапальними маркерами — СРБ, IL-6, та зворотна – з IL-4.

Позитивним моментом можна вважати той факт, що легеневої ендотелій вміщає ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ), який трансформує неактивний циркулюючий ангіотензин I у ангіотензин II та інактивує брадикінін. Крім того, він активно взаємодіє з анафілотоксинами, фібринопептидами, енкефалінами та бере участь у регуляції імунологічних реакцій. Активно взаємодіє з гладеньком'язовими клітинами судинної стінки, моделює запальний процес, володіє про- та антикоагуляційною активністю.

Ендотеліоцити здатні продукувати, транспортувати і руйнувати ейкозаноїди, які беруть участь у регуляції судинного опору, проникності судин, синтезі, метаболізмі та вивільненні простагландинів, які можуть бути як активними вазодилататорами (простациклін), так і вазоконстрикторами (простагландин E2). Ендотеліоцити легеневих судин продукують в основному три вазодилатуючі субстанції: перша група представлена простацикліном (продуктом циклоксигенази); друга – ендотеліальним розслаблюючим фактором (основним є оксид азоту) і його тілові утворення (S-нітросоцистеїни); третя – ендотеліальним гіперполяризуючим фактором. Порушення фізіологічного процесу регуляції діяльності даних субстанцій формують ендотеліальну дисфункцію.



У якості основного вазореактивного агента, який впливає на місцеву регуляцію судинного тону, на сучасному етапі розглядається оксид азоту (NO). NO це вільний радикал, який синтезується з L-аргінину при дії фермента NO-синтази, викликає розслаблення гладком'язових клітин легеневих судин, судин ПЗ (при активації цитозолічної гуанілатциклази і дії на циклічний 3-5-гуанілатмонофосфат). Розрізняють 3 ізоформи NO-синтази, які мають значення у розвитку ендотеліальної дисфункції при захворюваннях органів травлення: нейрональну (nNOS) та ендотеліальну (eNOS), яка експресується генетично, й індукційну (iNOS), яка детермінується цитокінами.

Ендотеліальна та індукційна NO-синтази, крім того збільшують утворення цГМФ у гладком'язових клітинах, тромбоцитах, секрецію оксиду азоту, а звідси – проліферацію утворення колагену, зниження адгезійної здатності, секреції й агрегації тромбоцитів. Слід відмітити, що NO, тим не менш, попереджає функціональні зміни рецепторів тромбоцитів, експресію P-селектину та знижує активність макрофагів, що важливо при значній активації запального процесу.

Ендотеліальна дисфункція є дисбалансом між факторами релаксації і конструкції, коагуляції та фібринолізу, які забезпечують гемостаз головних життєво необхідних регуляторних систем і стадію компенсації захворювань. Вона вважається важливою ланкою хронічного системного запалення при коморбідності ХП із ХОЗЛ [Христич Т. М. Дисфункція ендотелію судин у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом / Т. М. Христич, Я. М. Телекі, Л. Д. Кушнір // Гастроентерологія. Міжвідомчий збірник. – 2009. – вип. 42. – С. 267 - 270. ]. Внаслідок ендотеліальної дисфункції знижується експресія ендотеліальної NO-синтази, що сприяє вазоконстрикції, погіршенню вентиляційних процесів (і при поєднанні ХП із ХОЗЛ часто не залежить від фази перебігу – ремісії або загострення). Можливо, таке пов'язане з неможливістю ендотелію адекватно реагувати на посилення запалення, пероксидації ліпідів і білків та прогресування вентиляційних процесів у період чергового загострення ХОЗЛ (що вже не компенсується) [Teleki J. Influence of Concomitant Chronic

Pancreatitis on the Endothelium Functional State in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / J.Teleki, T.Khrystych, O.Olynyk, D.Hontsaruk, L. Kushnir / 43<sup>rd</sup> Meeting 2011 European Pancreatic Club, 22-25 June 2011, Magdeburg/ Germany /Abstractbook/ - 2011. –P.142. ]

При захворюваннях органів дихання та травлення головними факторами, які активують і ушкоджують ендотелій, є клітинні та неклітинні медіатори запалення (наприклад, дисбаланс у пулах цитокінів), бактеріальні токсини, полютанти цигаркового диму, імунні комплекси, гіпоксемія, вільні радикали, зміни напруги зсуву на ендотелії. Ендотеліальними модуляторами запалення, крім оксиду азоту є міжклітинна молекула адгезії-1 (ICAM-1), судинна молекула адгезії-1 (VCAM-1), E-селектин, ядерний фактор каппа В (NF-kB). При цьому порушуються процеси модулювання гемостазіологічних процесів у бік підвищення згортання крові шляхом виділення активатора плазміногену, інгібітора тканинного фактору, фактору Вілебранда, оксиду азоту, простагландину I<sub>2</sub>, тромбоксану A<sub>2</sub>, інгібітора-1-активатору плазміногену та фибриногену. Оскільки ендотелій бере також участь у регуляції мітогенезу, ангиогенезу, проникності судинної стінки, то порушуються й регуляторні механізми цих процесів.

Доказано, що на дисфункцію ендотелію при ХП впливає гіперглікемія та гіперінсілінемія. Припускається, що відбувається таке завдяки підвищення активності протеїнази С, активації симпатичної нервової системи, підвищення синтезу простагландинів, ендотеліна-1, ангіотензинперетворюючого фермента (який продукується і у підшлунковій залозі) [Taubert D. Acute effects of glucose and insulin on vascular endothelium. / D. Taubert //Diabetologia. – 2010. – Vol. 26. – P. 1026-1072.23], сприяючи мікроциркуляторним порушенням і розвитку тканинної гіпоксії за коморбідності ХП із ХОЗЛ. [Khrystych T. The Relationship Between the Function of External respiration and Vascular Endothelial Growth Factor in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Concomitant Chronic Pancreatitis / T.Khrystych, O.Fediv, J.Teleki, O.Olynyk / 43rd Meeting 2011 European Pancreatic Club, 22-25 June 2011, Magdeburg/ Germany /Abstractbook/ - 2011. –P. 141-142.]

## ***Роль мікроциркуляторних порушень і гіпоксії в якості транссиндромальних механізмів у синтропічних й інтерференційних модифікаціях при коморбідності ХП із ХОЗЛ***

Мікроциркуляторні порушення та гіпоксія можуть розглядатися як сумісні за патогенезом, а, з другого боку, їх можна розглядати в якості загальних синдромів (з точки зору транссиндромальної модифікації коморбідності) при даних захворюваннях. Крім того, відомо, що внаслідок гіпоксії та хронічного системного запалення відповідно до механізмів інтерференції розвивається зовнішньосекреторна недостатність ПЗ, мальабсорбція, мальдигестія, остеопороз. Саме у такому аспекті ми пропонуємо розглядати їхнє значення у розвитку та прогресуванні коморбідності ХП і хронічного обструктивного захворювання легень. Мікроциркуляторні порушення, метаболічний ацидоз [ **Земляк О. С.** Метаболічний ацидоз як важливий чинник патогенезу хронічного панкреатиту. /О. С. Земляк, Л. С. Бабінець // *Вестник клуба панкреатологов.* – 2018. - №3 (40). – С. 17-19.], тканинна гіпоксія знижують активність макрофагів, накопичення  $Ca^{2+}$  у клітині, активність мембранних фосфоліпази, гідроліз частини фосфоліпаз, підвищують апоптотичну активність клітин (що можна вважати наслідком системного хронічного запалення, яке перебігає субклінічно) [**MacNee W.** Pulmonary and systematic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease / W. MacNee // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – Vol. 2. – P. 50-60.].

Гіпоксія може стимулювати синтез молекул ICAM-1, активувати TNF-альфа, ядерний фактор транскрипції (NF- $\kappa$ B) у гладком'язових клітинах бронхів, реалізуючи NF- $\kappa$ B-залежну хронізацію запального процесу при ХОЗЛ [Травина Э.В.Формирование Th1-ассоциированного типа цитокинового дисбаланса при развитии метаболического синдрома у больных ХОЗЛ / Э. В. Травина, А. А. Хренов // *Таврический медико-биологический вестник.* - 2012. – Т. 15, №2, ч.3 (58). – С.234-238.; **Amrani Y.** Activation of p55 tumor necrosis factor-alpha receptor-1 coupled to tumor necrosis factor receptor associated factor 2 stimulate sinter cellular adhesion molecule-1 expression by modulating at hapsigargin sensitive pathway in human tracheal smooth muscle cells / Y. Amrani, A.L. Lazaar,

R. Hoffmanetal // *Mol. Pharmacol.*- 2009. - Vol.58, N.1. - P.237-245.]. Внаслідок хронічної гіпоксії, активації системи коагуляційного гемостазу розвиваються мікроциркуляторні порушення разом із змінами в еритроцитарній ланці. Це може бути важливим механізмом у ішемічному пошкодженні паренхіми ПЗ, а також у порушенні функції зовнішнього дихання при ХОЗЛ.

На увагу заслуговують дослідження, які вказують на розвиток циркуляторної гіпоксії, зниження деформабільності еритроцитів. Адреналініндукована агрегація тромбоцитів і порушення синтезу релаксуючого фактору ендотелієм також відіграють важливу роль у формуванні хронічного запалення, ендотеліальної дисфункції, гіпоксії при поєднаному перебігу ХП і ХОЗЛ [Телеки Я. М. Вазорегулюючая функция сосудистого эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с хроническим панкреатитом / Я. М., Т. Н. Христинич // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2017. - №2. С.55-58. ; Qoun B. S. Contemporary Management of Acute Exacerbations of COPD. A Systematic Review and Metaanalysis / B. S. Qoun, W. Q. Gan, D. S. Sin // *Chest.* – 2008. – Vol.133. – P.756-766.]. Викладене вище може засвідчувати про наявність не тільки транссиндромальних, а й інтерференційних механізмів, які беруть участь у прогресуванні коморбідного перебігу даних захворювань.

Слід відмітити, що ключову роль у пристосуванні клітин до низького вмісту кисню на молекулярному рівні відіграють транскрипційні фактори, які стимулюються гіпоксією (HIF, hypoxia inducible factors). При нормоксії синтез HIF $\alpha$  здійснюється, але утворений протеїн швидко деградує. Транскрипційна активність, вміст протеїна HIF $\alpha$  можуть посилюватися у відповідь на багаточисельні стимули. Фактори росту, у тому числі EGF (epidermal growth factor), інсулінові фактори, IGF1/2 (insulin like growth factors 1/2), інтерлейкін1 $\beta$  (IL1 $\beta$ ), TNF $\alpha$  (tumor necrosis facton  $\alpha$ ), ангіотензин II впливають на функціонування HIF1 $\alpha$  шляхом посилення його експресії до рівня, коли киснезалежні механізми деградації втрачають ефективність. Крім цього на рівень HIF1 $\alpha$  впливає пригнічення активності PHD (prolyl hydroxyl as edomain) та FIH1 (factor inhibiting HIF1). Важливу роль відіграють HGF (hepatocyt egrowth factor), IL1 $\beta$ ,

TNF $\alpha$  та активація ядерного фактора (NF $\kappa$ B). Незважаючи на те, що самі по собі цитокіни та фактори росту слабше індукують активність HIF1 $\alpha$ , ніж гіпоксія, вони можуть суттєво посилити гіпоксичний ефект на експресію багатьох генів [Самойленко А.А. Роль протеїнів родини HIF (hypoxia-inducible factor) в регуляції фізіологічних відповідей клітин на гіпоксію / А.А. Самойленко // *Укр. біохім. журн.* – 2010. -Т. 82, № 4. - С.5-17.]. Таким чином посилюються компенсаторні механізми.

Під впливом хронічної гіпоксії експресія HIF-1 $\alpha$  викликає морфофункціональні зміни і в  $\beta$ -клітинах підшлункової залози [Cheng K. Hypoxia-inducible factor-1alpha regulates betacell function in mouse and human islets / K. Cheng, K. Ho, R. Stokes et al. // *J. Clin. Invest.* – 2010. – Vol. 120. – P. 2171–2183.]. При цьому індуковане збільшення HIF-1 $\alpha$  може впливати на фіброзування жирової тканини і формування резистентності до інсуліну, сприяючи розвитку метаболічного синдрому (або його прогресуванню) [Halberg N. Hypoxia-inducible factor 1alpha induces fibrosis and insulinresistance in white adiposetissue / N. Halberg, T. Khan, M.E.Trujlo // *Mol. Cell. Biol.* – 2009. – Vol. 29. – P. 4467–4483.].

Здатність гіперглікемії пригнічувати HIF-1 $\alpha$  посилює гіпоксію, що негативно впливає на вуглеводний та жировий обмін, сприяючи розвитку цукрового діабету (часто субклінічної форми). Формування ангіопатії, резистентності до інсуліну сприяє також порушенню засвоєння глюкози скелетною мускулатурою, що засвідчує негативний перебіг ХОЗЛ внаслідок прогресування хронічного системного запалення. Даний факт важливий для розробки стратегії і тактики відновлюваного лікування за коморбідності з хронічним панкреатитом. Установлено, що у пацієнтів із ХОЗЛ лікування системними глюкокортикостероїдами зумовлює добове зростання глюкози у другій половині доби [Burt M.G. Continuous monitoring of circadian glycemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD / M.G. Burt, G.W. Roberts, N.R. Aguilar-Loza et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96. – P. 1789–1796.]. Відтак, використання системних глюкокортикостероїдів у цей час може негативно відобразитися на метаболічних процесах, що співпадає з поглядом

інших авторів [Spies C.M. Glucocorticoids /C.M. Spies, C. Strehl, M.C. vanderGoes// BestPract. Res. Clin. Rheumatol. – 2011. – Vol. 25. – P. 891–900.].

Слід зауважити, що гіпоксія, хронічне системне запалення за коморбідного перебігу ХП із ХОЗЛ можуть розглядатися з точки зору механізмів розвитку зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, сприяючи порушенню процесів травлення, всмоктування і формуючи трофологічний синдром. Він включає не тільки синдром мольдигестії, мальабсорбції, але й гіпотрофію скелетної мускулатури, що засвідчує негативний прогноз. Крім того, вважається, що з гіпоксією пов'язане зниження синтезу м'язового протеїну, а з гіперкапнією – м'язовий протеоліз, який є причиною ацидозу, що характерно для пацієнтів із ХП у поєднанні з ХОЗЛ. Внаслідок розвивається міопатія і дефіцит маси скелетних м'язів, що зустрічається у 20-50% хворих.

Слід зауважити, що при цьому знижується толерантність до фізичного напруження, яка разом із зниженням маси тіла, довготривалим і рецидивуючим перебігом ХОЗЛ визначає негативний прогноз відносно виживаності. Це може бути пов'язаним не тільки з порушеннями в енергетичному обміні, зниженням синтезу анаболічних гормонів але і з прогресуванням хронічного системного запалення і порушеннями процесу апоптозу [Христич Т.М Хронічне обструктивне захворювання легень: гетерогенність перебігу/ Т.М. Христич, О.І. Федів, А.А Ілюшина, Я.М. Телекі, О.Ю. Оліник // Буковинський медичний вісник – 2012. - №3-4 (52-53). – С.26-32.].

Зміни відбуваються і в дихальній мускулатурі, знижується сила та швидкість скорочення. До механізмів, які зумовлюють дані зміни, можна віднести місцеву активацію протеолізу, пероксидацію білків і ліпідів, патологічне скорочення сарколеми м'язових волокон і зміни положення діафрагми внаслідок легеневої гіперінфляції.

Відповідно, хронічна гіпоксія призводить до подальшого посилення пероксидації білків та ліпідів клітинних мембран, їх глікозилюванню, інгібуванню ферментної ланки протиоксидантного захисту на клітинному рівні. Виникає реакція імунної системи на пошкодження, формується синдром хронічного системного запалення, порушується процес фібринолізу,

мікроциркуляції, що у подальшому сприяє наростанню гіпоксичних та ішемічних змін у тканинах не тільки ПЗ, кишківника, але й у бронхолегеновому апараті [Христич Т.М., Федів О. І., Телекі Я. М., Оліник О. Ю., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості поєднання з захворюваннями внутрішніх органів та методи медикаментозної корекції / Т.М.Христич, О. І.Федів, Я. М.Телекі, О. Ю.Оліник, Д. О Гонцарюк//– 2017, Чернівці, 2017. – 248с. ]

Отже, дефіцит кисню зумовлює перебудову метаболізму по анаеробному шляху, порушуються біохімічні механізми внутрішньоклітинної утилізації глюкози (як джерела енергії). Одним із важливих факторів при цьому є розвиток дихального та метаболічного ацидоза, які впливають на якість тканинної утилізації глюкози, на гальмування окислення жирних кислот. Одночасно під впливом контрінсулярних гормональних систем (які мають відношення до реакції бета-клітин ПЗ) активуються глікогеноліз і глюконеогенез, що можна розглядати як адаптаційну реакцію на гіпоксію, яка впливає на перебіг хронічного стресу (у тому числі окисного та нітрозольного). Неможливо виключити факт того, що гіпоксія при коморбідному перебігу ХП і ХОЗЛ може сприяти розвитку локального запального процесу і у ПЗ ішемічного генезу (у відповідь на мікроциркуляторні ушкодження) із наступним розвитком зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, трофологічного синдрому у широкому сенсі з анемією, міопатією скелетної мускулатури, діафрагми, остеопорозом. Це засвідчує про тяжкість перебігу коморбідності даних захворювань, що впливає на виживаність пацієнтів. У цьому і заключається визначення синтропічної, інтерференційної модифікації та можливих транссиндромальних механізмів, які визначають подальший перебіг відповідних захворювань і можливість контролю за прогресуванням клінічної картини.

Таким чином, літературні джерела засвідчують значимість оксидативного стресу, хронічного системного запалення, гіпоксії, мікроциркуляторних порушень, зовнішньосекреторної та ендокринної недостатності підшлункової залози у розвитку та прогресуванні як хронічного панкреатиту, так і ХОЗЛ.

Їхній вплив на перебіг коморбідності даних захворювань можна трактувати з точки зору синтропічних, інтерференційних модифікацій, а також транс нозологічних і транссиндромальних механізмів перебігу даних захворювань, що може визначити тактику і стратегію профілактичних, лікувальних і медичних реабілітаційних заходів, тим самим запобігаючи поліпрагмазії, негативному перебігу, якнайдовше підтримуючи якість життя пацієнтів.

### *Список використаних літературних джерел*

1. Палеев Ф. Н. Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца / Ф. Н. Палеев, И. С. Абудеева, О. В. Москалец [и др.] // Кардіологія. – 2009. – № 9. – С. 59-65.
2. Санникова М. В. Клинико-функциональная характеристика поджелудочной железы при хронической обструктивной болезни легких / М. В. Санникова, С. В. Клементова, Я. В. Вахрушев // *Эсперим. и клин. гастроэнтерология*. – 2007. - №6. – С.35-37.
3. Teleki J.M., Khristich T.M., Olynyk O.J., Yontsaryuk D. O. The level of growth factor in patients with chronic obstructive pulmonary disease with concomitant chronic pancreatitis // Науково-практична конференція «Метаболічний синдром: мультидисциплінарний підхід», присвячена 95-й річниці від дня народження професора Самсон Олени Іларігнівни (тези доповідей), м. Чернівці, 14-15 квітня 2016 року : Чернівці – С.115-116.
4. Афанасьев С. В. Регионарные особенности вільнорадикального окисления ліпідів та антиоксидантної системи у хворих на хронічний панкреатит / С. В. Афанасьев // *Мед.хімія*. – 2005. – Т. 7. - №1. – С33-36.
5. Jakobson P. M., Kunisaki R. V. Exhaled nitric oxide, systemic inflammation, and the spirometric response to inhaled fluticasone propionate in severe chronic obstructive pulmonary disease: a prospective study / Jakobson P., R. V. Kunisaki, K. L. Reise, E. N. Janoff [et all.] // *Ther. Adv. Thorac. Soc.* – 2005. – Vol.2/ - P.55-64.
6. Христич Т.М. Інтенсивність процесів перекисного окислення ліпідів, захисних протиоксидантних систем та структурно-функціональні зміни еритроцитів при хронічному панкреатиті / Т.М.Христич, З.А.Мельничук, Т.І. Волощук // *Гастроентерологія. Міжвідом.зб. Вип.30.* – Д., 2000. – С.162-165.
7. Христич Т. Н. О патогенезе сочетанных заболеваний органов пищеварения и бронхолегочной системы (обзор литературы) / Т. Н. Христич // *Укр. мед. альманах*. – 2006. – т. 9. – № 2. – С. 223 – 226.
8. Христич Т.М. Вміст С-реактивного білка у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом /Т.М.Христич, Я. М. Телекі, М. В. Дяк, Т. П. Денисенко // *Гастроентерологія. Міжвідомчий збірник*. 2010. №44. – С.240-244.



9. Христич Т.М., Телекі Я.М., Федів О.І., Оліник О.Ю. Хронічне обструктивне захворювання легень та хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості розвитку поєднаних захворювань та методи медикаментозної корекції. / Т.М. Христич, Я.М.Телекі, О.І.Федів, О.Ю. Оліник// –Чернівці, 2013. – 232с.
10. Jana Teleki. Comprehensive assessment of quality of life in patients with chronic pancreatitis on the background of chronic obstructive pulmonary disease / Jana Teleki, , Tamara Khrystych, Olexander Fediv, Olga Olynyk, Vladymyr Bagrij // *Pancreatology, 45st Meeting 2013 European Pancreatic Club, June 20-23, 2013, Prague/ Czech Republic /Abstractbook/* - 2013. –Р. 537.
11. Вьюн Т. И. Приоритеты диагностического поиска остеопенических состояний у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью /Т. И. Вьюн, Л. М. Пасиешвили // *Сучасна гастроентерологія.* – 2018. - №3 (101). – С. 14-20.
12. Христич Т. Н. О механизмах, влияющих на формирование сердечной недостаточности при хронической болезни легких / Т. Н. Христич, Л.Д.Кушнир, Д. А. Гонцарюк, Я. М.Телекі, В. Н. Багрий // *Здобутки клінічної та експериментальної медицини.* – 2017. - № 3 (31). – С. 6-12.
13. Тодоріко Д. Д. Патогенетична характеристика прогресування системного запалення при хронічних обструктивних захворюваннях легень у літньому та старечому віці /Л. Д. Тодоріко // *Укр.терапевт.журн.* – 2010. - №2. – С. 107-112.
14. Перцева Т. О. Роль системних маркерів запалення у формуванні імунологічної відповіді на інфекцію/колонізацію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Т. О. Перцева, Л. І. Конопкіна // *Укр.пульм.журн.* – 2007. - №1. – С.22-25.
15. Серебренникова С. Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 1) / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский // *Сибирск. мед.журн.* – 2008. - №6. – С.5-8.
16. De Torres J. P. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD /J. P. De Torres // *Chest.* – 2008. – Vol. 133. – Р. 1336-43.
17. Телекі Я. М. Влияние лечения на состояние показателей системы антиоксидантной защиты и оксидативного стресса при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с хроническим панкреатитом / Я. М. Телекі, Т. Н. Христич., Ю. О. Дудка // *Internatiol Scientific Periodical Journal "The Unity Of Science"* / - 2015.- Vienna, Austria, August. – Р. 200-205.
18. Оліник О. Ю. Функціональний стан ендотелію у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднану з цукровим діабетом /О. Ю. Оліник, О. І. Федів, І. С. Давиденко [та ін.] // *Бук. мед. вісник.* – 2010. – Т. 14, № 4 (56). – С. 66-69.
19. Христич Т. М. Дисфункція ендотелію судин у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом /

- Т. М. Христич, Я. М. Телекі, Л. Д. Кушнір // Гастроентерологія: міжвідомчий збірник. – 2009. – Вип. 42. – С. 267-270.
20. Кубышева Н. И. Растворимые антигены ICAM 1 и sICAM 3 при хронической обструктивной болезни легких /Н. И. Кубышева, Л. Б. Постникова, Н. Б. Преснякова [и др.] // *Иммунопат.и клин.имун.* – 2009. – №1. – С55-57.
21. Христич Т.М., Вміст С-реактивного білка у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом /Т.М.Христич, Я.М.Телекі, М.В.Дяк, Т.П.Денисенко / Гастроентерологія. Міжвідомчий збірник. 2010. №44. – С.240-244.
22. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть II. ХОБЛ и некардиальные поражения // *РМЖ.* — 2008. — Т. 16, №5. — С. 246—250.
23. Adler R.A., Funkhauser H.L., Petkov V.I. et al. Osteoporosis in pulmonary clinic patients. Does point of care screening predict central dual energy X-ray absorptiometry // *Chest.* — 2003. — Vol. 123. — P. 2012—2018.
24. Перцева Т.А. Мышечная дисфункция при ХОБЛ: переоценка проблемы, новые возможности терапии / *Укр.пульмонол. журн.* — 2008.— № 3/1.—С. 17—19.
25. Фещенко Ю.И. Актуальные вопросы хронического обструктивного заболевания легких // *Укр. пульмонол. журн.* — 2010. — № 1. — С. 6.
26. August A.G.N., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* — 2003. — Vol. 21.
27. Mereles D., Grunig E. A stepwise and practical approach to optimizing echocardiography in pulmonary hypertension // *Advances in Pulmonary Hypertension.* — 2006. — Vol. 5(3). — P. 30—33.
28. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2009.
28. Авдеев Н.С. Клиническое значение С-реактивного белка при ХОБЛ // *Медицинский Вестник.* — 2009. — № 18 (487).— С. 8—9.].
29. Radom\_Aizik S., Kaminski N., Hayek S. et al. Effects of exercise training on quadriceps muscle gene expression in chronic obstructive pulmonary disease // *J. Appl. Physiol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 1976—1984.
30. Zhang P., Chen X., Fan M. Signaling mechanisms involved in disuse muscle atrophy // *Med. Hypotheses.* —2007. — Vol. 69. — P. 310—321.
31. Христич Т. Н. Хроническое легочное сердце: Современные концепции. – Черновцы, Книги XXI. – 2009. – 368 с.
32. Перцева Т.А. Мышечная дисфункция при ХОБЛ: переоценка проблемы, новые возможности терапии / *Укр. пульмонол. журн.* — 2008.— № 3/1.—С. 17—19.
33. Wagner P.D. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD // *Eur. Respir. J.* — 2008. — Vol. 31. — P. 492—501.
34. Solomon A.M., Bouloux P.M. Modifying muscle mass — the endocrine perspective // *J. Endocrinol.* —2006. — Vol. 191. — P. 349—360.

35. Гонцарюк Д.О., Христин Т.М. Про особливості харчування пацієнтів із хронічним панкреатитом у ремісії /Д.О.Гонцарюк, Т.М.Христин //Вестник клуба панкреатологов. – 2019.-№1 (42). – С. 36-40.
36. Schols A.M., Slangen J., Volovics L., Wouters E.F. Weightloss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 157 (6, pt. 1). — P. 1791—1797.
37. Григорьева Н. В. Ятрогенный остеопороз / Н. В. Григорьева / *Ліки України.* – 2018. - №9-10. – С.27-41.]
38. Incalzi R.A., Caradonna P., Ranieri P. et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Med.* — 2000. — Vol. 94. — P. 1079—1084.
39. Христин Т.М., Федів О. І., Телекі Я. М., Оліник О. Ю., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості поєднання з захворюваннями внутрішніх органів та методи медикаментозної корекції . – 2017, Чернівці, 2017. – 248с.
40. Wise R., Connet J., Weinmann G. et al. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 343. — P. 1902—1909.
41. Дворжецкий Л.И., Чистякова Е.М. Остеопороз у больных ХОЗЛ: коморбидность или системное проявление // *Consilium medicum.* — 2008. — Т. 9 , № 12. — С. 42—48.
42. Bouxsein M. L. Biomechanics of osteoporosis and osteoarthritis: similarities and differences // *Osteoporosis Int.* – 2013. – Vol. 24. – P.71.
43. Бабінець Л. С. Дослідження трофологічної недостатності у хворих на хронічний панкреатит у віковому аспекті / Л. С. Бабінець, Н. О. Шевченко // *Гастроентерологія.* – 2018, том 52. – №1. – С. 28-32.
44. Бабінець Л. С. Аналіз ліпидограми і параметрів трофологічного статусу хворих на хронічний панкреатит / Л. С. Бабінець, Л. М. Мігенько, І. В. Кузьменко, І. В. Боровик, О. В. Гецько // *Вестник клуба панкреатологов.* – 2010. – №2 (7). – С. 30-31.
45. Ettle O., Post S., Neuhaus P. et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer, a randomized controlled trail // *Jama.* – 2007. – Vol. 297. – P. 267-277.
46. Коротько Г. Ф. Секрция поджелудочной железы. – М.: Триада, 2002. – 224с.
47. Пасиешвили Л. М. Остеопороз – безмолвный костный // *Евр. журн. внутренней и семейной медицины.* – 2015. №1. – С.16-24.;
48. Brock C., Nielsen L. M., Lelic D., Drewes A. M. Pathophysiology of chronic pancreatitis // *World J. Gastroenterol.*- 2013. – Vol. 19, N42. – P.7231-7240.
49. В'юн Т. І., Пасієшвілі Л.М. Пріоритети діагностичного пошуку остеопенічних станів у пацієнтів з хронічним панкреатитом і гіпертонічною хворобою // *Сучасна гастроентерологія* – 2018. \_ №3 (101). – С.14-20.

50. Peterlink M., Cross H. S. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic disease // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2005. – 35 (5). – P. 290-304.
51. Kloppel G., Kloppel G., Maillet B. Pathology of chronic pancreatitis // *The Pfycreas* / Ed. By H. Y.Beger et al. – Blackwell: Science, 2013. – P.720-723. В'юн Т. І., Пасієшвілі Л.М. Пріоритети діагностичного пошуку остеопенічних станів у пацієнтів з хронічним панкреатитом і гіпертонічною хворобою // *Сучасна гастроентерологія* – 2018. – №3 (101). – С.14-20.
52. Peterlink M., Cross H. S. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic disease // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2005. – 35 (5). – P. 290-304.
53. Kloppel G., Kloppel G., Maillet B. Pathology of chronic pancreatitis // *The Pfycreas* / Ed. By H. Y.Beger et al. – Blackwell: Science, 2013. – P.720-723.
54. Мухина Ю.Г., Чубарова А. И., Кушніренко А. И. и др. Вторичная лактазная недостаточность // *Педиатрия.* – 2012. - №4. – С.43-48.
55. MCM6 minichromosome maintenance complex component 6 // *Genetics Home Reference, NIH.* – 2010. №6. – P.43-47.
56. Христич Т. М. Дисфункція ендотелію судин у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом / Т. М. Христич, Я. М. Телекі, Л. Д. Кушнір // *Гастроентерологія. Міжвідомчий збірник.* – 2009. – вип. 42. – С. 267 - 270.
57. Teleki J. Influence of Concomitant Chronic Pancreatitis on the Endothelium Functional State in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / J.Teleki, T.Khrystych, O.Olinyk, D.Hontsaruk, L. Kushnir / 43rd Meeting 2011 European Pancreatic Club, 22-25 June 2011, Magdeburg/ Germany /Abstractbook/ - 2011. –P.142.
58. Taubert D. Acute effects of glucose and insulin on vascular endothelium. / D. Taubert // *Diabetologia.* – 2010. – Vol. 26. – P. 1026-1072.
59. Khrystych T. The Relationship Between the Function of External respiration and Vascular Endothelial Growth Factor in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Concomitant Chronic Pancreatitis / T.Khrystych, O.Fediv, J.Teleki, O.Olinyk / 43rd Meeting 2011 European Pancreatic Club, 22-25 June 2011, Magdeburg/ Germany /Abstractbook/ - 2011. –P. 141-142.
60. Земляк О. С. Метаболічний ацидоз як важливий чинник патогенезу хронічного панкреатиту. /О. С. Земляк, Л. С. Бабінець // *Вестник клуба панкреатологов.* – 2018. - №3 (40). – С. 17-19.
61. MacNee W. Pulmonary and systematic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease / W. MacNee // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – Vol. 2. – P. 50-60.
62. Травина Э.В.Формирование Th1-ассоциированного типа цитокинового дисбаланса при развитии метаболического синдрома у больных ХОЗЛ / Э. В. Травина, А. А. Хренов // *Таврический медико-биологический вестник.* - 2012. – Т. 15, №2, ч.3 (58). – С.234-238.
63. Amrani Y. Activation of p55 tumor necrosis factor-alpha receptor-1 coupled to tumor necrosis factor receptor associated factor 2 stimulate inter cellular adhesion molecule-1 expression by modulating at hapsigargin sensitive

- pathway in human tracheal smooth muscle cells / Y. Amrani, A.L. Lazaar, R. Hoffman et al. // *Mol. Pharmacol.* - 2009. - Vol.58, N.1. - P.237-245.
64. Телекі Я. М. Вазорегулююча функція судинного ендотелію у хворих на хронічну обструктивну захворювання легень в поєднанні з хронічним панкреатитом / Я. М., Т. Н. Христич // *Гастроентерологія Санкт-Петербурга*. – 2017. - №2. С.55-58.
65. Qoun B. S. Contemporary Management of Acute Exacerbations of COPD. A Systematic Review and Metaanalysis / B. S. Qoun, W. Q. Gan, D. S. Sin // *Chest*. – 2008. – Vol.133. – P.756-766.
66. Самойленко А.А. Роль протеїнів родини HIF (hypoxia-inducible factor) в регуляції фізіологічних відповідей клітин на гіпоксію / А.А. Самойленко // *Укр. біохім. журн.* – 2010. -Т. 82, № 4. - С.5-17.
67. Cheng K. Hypoxia-inducible factor-1alpha regulates beta cell function in mouse and human islets / K. Cheng, K. Ho, R. Stokes et al. // *J. Clin. Invest.* – 2010. – Vol. 120. – P. 2171–2183.
68. Halberg N. Hypoxia-inducible factor 1alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue / N. Halberg, T. Khan, M.E. Trujillo // *Mol. Cell. Biol.* – 2009. – Vol. 29. – P. 4467–4483.
69. Burt M.G. Continuous monitoring of circadian glycemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD / M.G. Burt, G.W. Roberts, N.R. Agarwal et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96. – P. 1789–1796.
70. Spies C.M. Glucocorticoids / C.M. Spies, C. Strehl, M.C. vanderGoes // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 25. – P. 891–900.
71. Христич Т.М. Хронічне обструктивне захворювання легень: гетерогенність перебігу / Т.М. Христич, О.І. Федів, А.А. Ілюшина, Я.М. Телекі, О.Ю. Оліник // *Буковинський медичний вісник* – 2012. - №3-4 (52-53). – С.26-32.
72. Христич Т.М., Федів О. І., Телекі Я. М., Оліник О. Ю., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості поєднання з захворюваннями внутрішніх органів та методи медикаментозної корекції / Т.М.Христич, О. І.Федів, Я. М.Телекі, О. Ю.Оліник, Д. О Гонцарюк// – 2017, Чернівці, 2017. – 248с.

## **РОЗДІЛ III. 2. ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ ЗА КОМОРБІДНОСТІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНІВ**

Вирішити питання адекватного лікування та ведення пацієнтів із гастроентерологічною і бронхолегеневою патологією, яка перебігає у комор

бідності, клініцисти та науковці намагаються шляхом подолання кризи у системі прооксидантно-протиоксидантної рівноваги, а також впливу на такий загальнобіологічний процес, як хронічне системне запалення низької інтенсивності [Перцева Т.О. Роль системних маркерів запалення у формуванні імунологічної відповіді на інфекцію/колонізацію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень /Т. О. Перцева, Л. І Конопкіна //Укр. пульм.журн. – 2007. - №1. – С.22-25., Eiskhoffl P. Determinants of Systematic Vascular Function in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease / P. Eiskhoffl, A. Valipour, D. Kiss [et al.] //Am. J. Respire. Crit. Care. Med. – 2008. – Vol. 178. -P.208-212.]. Адекватна терапія та відповідний підхід до динамічного спостереження є важливою ланкою для зменшення захворюваності й смертності, пов'язаної як із хронічним панкреатитом (ХП), так і з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).

### ***Головні напрямки лікування хронічного панкреатиту***

Лікування ХП є непростю задачею, підходи до терапії залишаються далекими від досконалих. При патології ПЗ окремо запропоновані три варіанти лікувальної тактики : у період ремісії обов'язково повинна здійснюватися профілактика загострення; при помірному загостренні рекомендується курсове симптоматичне лікування; при тяжкому загостренні слід проводити комплексну терапію в повному об'ємі з урахуванням механізму дії й ускладнень лікарських засобів, які використовуються для лікування ХП або супутньої патології.

Основною метою лікувального процесу є купірування хронічного абдомінального болю, корекція мальабсорбції як результату зовнішньосекреторної недостатності, корекція внутрішньосекреторної недостатності (що характеризується як панкреатогенний цукровий діабет) та попередження розвитку злякисного процесу.

Сучасне *протокольне лікування* хронічного панкреатиту (згідно з протоколами МОЗ України) має за мету:

- усунення агресивних провокуючих факторів (тютюну, алкоголю);
- дотримання дієти з урахуванням супутніх захворювань;
- зменшення або ліквідацію больового синдрому (призначення анальгетиків, за необхідності – нейролептиків);

- призначення спазмолітиків, прокінетиків, пре- і пробіотиків (за наявності дисбіозу);
- корекцію ферментної недостатності (адекватна замісна терапія) та порушень ендокринної функції ПЗ;
- лікування супутніх захворювань;
- проведення медичної та соціальної реабілітації пацієнтів.

Одним із базових підходів до зменшення болю є корекція способу життя. Цілий ряд досліджень дозволяють рекомендувати відмову від алкоголю та тютюнокуріння (рівень доказовості згідно італійського консенсусу складає 2 b та B відносно відмови від алкоголю, а також A та C стосовно відмови від тютюнокуріння) [Forsmark C. E. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013; 6 (144): 1282-1291]. Вважається, що тютюнокуріння є підґрунтям для агресивності алкоголю як при розвитку хронічного панкреатиту, так і хронічного захворювання легень (ХОЗЛ) .

В основу медикаментозного купірування абдомінального болю покладено рекомендації ВООЗ за трьохступеневим підходом. На першому етапі призначають неопіодні анальгетики, нестероїдні протизапальні препарати, включаючи інгібітори циклооксигенази 2. На другому етапі підключають трамадол, налоксен, на третьому додаються опіоїди та вирішується можливість хірургічного втручання. У Кохранівському огляді за 2013 рік було показано, що опіоїди володіють реальною можливістю купірувати біль, їх використання зменшує потребу в інших анальгетиках, але вони викликають ризик інших життєво важливих ускладнень [ **Basurto** Ona X., Rigau Comas D., Urrutia G. Opioids for acute pancreatitis pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 7. CD009179.].

Трициклічні антидепресанти, антиконвульсанти, стероїди, психотерапія, яка використовується на всіх етапах, призначається як додаткова терапія [**Italian** consensus guidelines for chronic pancreatitis / L. Frulloni, [et al]. *Dig. Liver Dis*. 2010; 6 (42):381-406.; Pain chronic pancreatitis / M. Puylaert, [et al] // *Pain Pract*. 2011;5(11): 492-505. ]. Селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну та норадреналіну, трициклічні антидепресанти призначають у

випадку гіперчутливості вісцеральних та центральних нервів (додатково за наявності гіперчутливості центральних нервів, стимулюючи мозок магнітним полем). Крім того, при лікуванні больового синдрому рекомендуються призначати анальгетики, антиоксиданти (частіше при спадковому ХП).

Синдром мальабсорбції та мальасиміляції, дефіцит нутрієнтів є показанням для призначення панкреатичних ферментів. Синдром мальдигестії розвивається приблизно в 50% хворих із ХП через 10-12 років від початку хвороби. Мальдигестія на тлі мальнутриції асоційована з небезпечними для життя ускладненнями з боку серцево-судинної системи, які пов'язані з аномально низьким рівнем ліпопротеїну С високої щільності, аполіпропротеїну А-1 та ліпопротеїду А [Чернявский В. В. Применение<sup>13</sup>С-триглицеридного дыхательного теста для диагностики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. *Актуальні питання медичної науки та практики*. 2010. Вип.77, Т.1, кн.2. С.252-257 9]. Лікування цього синдрому показане у випадках симптоматичної стеатореї або стеатореї, що перевищує 15 г/добу [Ghoos Y. F., Vantrappen G. R., Rutgeerts P. J., Schurmans P. C. A mixed-triglyceride breath test for intraluminal fat digestive activity / Y. F. Ghoo, G. R. C. Vantrappen, P. J. Rutgeerts, P. C. Schurmans // *Digestion*. – 2008. – Vol. 22. – P. 237-239 10]. Терапія вибору при цьому базується на пероральному прийомі панкреатичних ферментів. Превалювання надається кишечнорозчинним ферментам у вигляді мінімікросфер, з високим вмістом ліпази. На кожен прийом їжі рекомендується 25000-40000 ОД на початку лікування (рівень доказовості – 1b). При невеликому об'ємі їжі, при перекусах дозування ферментів складає 10 000 - 20 000 ОД. Ферменти приймаються під час їжі або зразу після її приймання [Drewes A. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency / A. Drewes // *World J. Gastroenterol*. – 2014. – Vol.19, No 42. – P.7258-7266.].

Чистому панкреатину, до складу якого входять протеази, ліпаза та амілаза у високих дозах, необхідно надавати перевагу при лікуванні панкреатиту з вираженим больовим синдромом. У ряді випадків попадання ферментів (насамперед трипсину) у дванадцятипалу кишку пригнічує секрецію підшлункової залози через систему холецистокінін-релізинг-фактора і



забезпечує функціональний спокій органа. Ліпаза у високому дозуванні зменшує синдром панкреатичної мальдигестії, від чого покращується перетравлювання їжі, зменшується біль і покращується якість життя. На сьогодні рекомендують 25 000-50 000 ОД ліпази на кожен прийом їжі, хоча може знадобитись й вища доза або комбінація з інгібіторами протонної помпи (ІПП). Додавання ІПП доцільно тільки тоді, якщо стеаторея не контролюється ферментними препаратами (рівень доказовості 2a) [Dominguez-Munoz J. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency / J. Dominguez-Munoz // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2007. – Vol. 9. – P.116-122. ].

Згідно з першими уніфікованими європейськими клінічними рекомендаціями з діагностики та лікування ХП (2017 р.) ферментні препарати повинні розподілятися між основними та проміжними прийомами їжі (рівень доказовості 1A, сильна згода). Стосовно оптимальної дози при зовнішньосекреторній недостатності підшлункової залози, то на основний прийом вона повинна бути 40 000-50 000 Ph. U., а на проміжний – половинна доза (рівень доказовості 1A) [Lohr J. M., Dominguez Munoz E., Rosendahl J. United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) / J. M. Lohr, E. Dominguez Munoz, J. Rosendahl [etal.] // United European Gastroenterology Journal. – 2017. – Vol. 5, No2. – P.153-199.]. Відмічена добра переносимість цієї групи препаратів, покращення абсорбції жиру та азоту, клінічної картини, поліпшення нутритивного статусу при лікуванні пацієнтів із зовнішньосекреторною недостатністю. Зауважимо, що, зниження кількості фекального жиру не впливає на масу тіла, якість життя.

У замісній терапії «золотим стандартом» вважається «Креон», який має мікросфери діаметром 0,7-1,6 мм, причому у 80% діаметр не перевищує 1,25 мм, що і робить його мінімікросферичним. Він забезпечує ранню та одночасну евакуацію зі шлунка порівняно з іншим препаратами. Евакуюючись разом із хімусом всі мінімікросфери перемішуються і стикаються з усією поверхнею нутрієнтів. Гранули, мікротаблетки інших ферментних препаратів евакуюються пізніше і поступово, площа їх зіткнення з нутрієнтами є меншою, ніж у

«Креона». Отже, малий розмір мінімікросфер дозволяє забезпечити більшу площу контакту ферментів із харчовим субстратом. Крім того, перевагою мінімікросфер можна вважати наявність 280-500 часток з ферментами в одній капсулі, тому що це дозволяє досягти площі контакту ферменту з хімусом у 2 рази більшої, ніж при використанні мінітаблеток і в 8 разів більшої, ніж при застосуванні таблеток.

Ентеросолюбильна оболонка в «Креоні» дозволяє вивільняти ферменти при рН 5,5-6,0 у дванадцятипалій кишці (де ферменти повинні включатися в процес травлення) [Lohr J.M., Hummel F. M., Pirilis K. T. Properties of different pancreatic preparations used in pancreatic exocrine insufficiency / J.-M. Lohr, F. M. Hummel, K. T. Pirilis [et al]. //Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol.21. P. 1024-1031. ]. Важливим є те, що препарат забезпечує вивільнення понад 90% ферментів при рН 5,5 і вище впродовж 45 хвилин і зберігає максимальну активність ферментів, прискорює старт розщеплення ліпідів, підвищуючи ефективність травлення.

Отже, замісна ферментна терапія зменшує або купірує біль, асоційований з мальдигестією, попереджає зменшення маси тіла, легеневої та кардіоваскулярні ускладнення, підвищує якість життя шляхом корекції мальабсорбції, мальнутриції та мікронутрієнтів. Підтвердженням цьому є дослідження, які засвідчують часткове відновлення власної функції ПЗ у пацієнтів із ХП при лікуванні впродовж року. При цьому поліпшується нутритивний статус разом із збереженням зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (тобто, затримується прогресування ферментної недостатності [Чернявський В. В. Гвоздецька Л. С., Парунян Л. М. Замісна ферментна терапія при синдромі мальдигестії: клінічні спостереження. *Вестник клуба панкреатологов*. 2017. №1 (34).С. 32-37. ].

Згідно Уніфікованих Європейських рекомендацій з діагностики та лікування ХП (HaPanEu), призначати замісну терапію пропонуються за певними вимогами з урахуванням дослідження нутритивного статусу (рівень 1А, сильне узгодження). По-перше, спосіб призначення повинен враховувати такі фактори, як перемішування з їжею, евакуацію із шлунка з їжею, перемішування з

дуоденальним вмістом, швидке звільнення ферментів у ДПК. Пероральні ферментні препарати повинні розподілятися між основним прийманням їжі та перекусами (рівень 1А). Мінімальна доза ліпази від 40 000 до 50000 ОД на основний прийом та 50% дози на перекус. По-друге, при виборі ферментних препаратів на першому місці повинні стояти мінімікросфери. Мікро- та міні-таблетки розміром 2,2-2,5 мм також можуть бути ефективними (але доказовість менша – рівень 1В). По-третє, лікування ферментними препаратами проводять залежно від мети. Це може бути терапія «за вимогою» – призначають ферментні препарати коротким курсом у зв'язку з транзиторними порушеннями зовнішньосекреторної функції ПЗ (термін 2 тижні). Курсове призначення ферментів використовують для відновлення зовнішньосекреторної функції при ХП після гострого панкреатиту (термін до 3-х місяців). Якщо є стійка незворотна зовнішньосекреторна недостатність ПЗ, наприклад, після операції, резекції ПЗ, при цукровому діабеті 2 типу, муковісцидозі, то є необхідність у використанні замісної ферментної терапії (клас доказовості ІІв).

Блокада синтезу хлористоводневої кислоти інгібіторами протонної помпи або блокаторами H<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну сприяє підвищенню рН у ДПК, завдяки зменшенню утворення секретину, холецистокініну. Це забезпечує «функціональний спокій» підшлункової залози (оскільки відбувається їх блокада, як стимуляторів панкреатичної секреції).

Існує взаємозв'язок між кислотною супресією та активністю двох лізоформ цитохрому P450. Загально визнано, що метаболізм ІІІ відбувається у печінці за участю CYP2C19 і CYP3A4. Кислотоблокувальний ефект залежить від CYP2C19. Згідно рекомендацій У-го Маастрихтського консенсусу краще використовувати езомепразол, рабеміпразол та пантопразол, тому що їх ефект не залежить від активності цитохрому P450. За рахунок цього забезпечується постійна величина біодоступності цих препаратів вже після першого прийому і, крім цього, пантопрозол володіє найменшим впливом (серед інших ІІІ) на метаболізм багатьох лікарських засобів.

Зауважимо, що генний поліморфізм поділяє людську популяцію на 3 фенотипи: швидкі, проміжні та повільні метаболізатори. У європеїдній расі

превалюють швидкі метаболізатори, тому ефективним вважається призначення подвійних доз ІПП саме пацієнтам, яких відносять до європейців.

Спазмолітики (мебеверин) є препаратами вибору при спазмах, які пов'язані з біліарною або панкреатичною патологією. Мебеверин ефективно впливає на біль, нудоту, гіркоту в роті, нормалізує моторику сфінктера Одді, ДПК, зменшує дуоденальну гіпертензію, дуоденогастральний та дуоденопанкреатичний рефлюкс, нормалізує транзит жовчі. Препарат володіє двома механізмами дії: блокує натрієві канали і попереджає розвиток спазму; блокує кальцієві депо, запобігаючи виходу калію з клітини та розвитку гіпотонії.

Отже, медикаментозне лікування хронічного панкреатиту (у тому числі за поєднання з ХОЗЛ) спрямовується на ліквідацію абдомінального болю, компенсацію зовнішньосекреторної недостатності та профілактику ендокринної недостатності підшлункової залози.

### ***Головні напрямки лікування хронічного обструктивного захворювання легень***

Завданнями терапії ХОЗЛ є попередження прогресування захворювання, зменшення вираженості клінічних симптомів, досягнення кращої переносимості фізичного навантаження і підвищення якості життя хворих, попередження ускладнень та загострень, а також зниження смертності [Heinonen I. The effects of adenosine, exercise and acute moderate hypoxia on energy substrate utilization of human skeletal muscle / I. Heinonen, J. Kemppainen, K. Kaskinoro [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2012. – Vol. 302. – P. 385-390.]. Звідси, основними напрямками лікування ХОЗЛ є зменшення впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища (у тому числі відмова від паління та впливу інших факторів ризику), навчання хворих, використання лікарських засобів і немедикаментозна терапія. Різноманітні комбінації цих методів використовуються у пацієнтів із ХОЗЛ у ремісії і загостренні [Calverley P. Chronic obstructive pulmonary disease / P. Calverley. P. Walker // Lancet – 2003. – Vol. 362. – P.1053-1061.]. [Teleki Y. M. The cytokine status and endothelial functioning in the group of the patients with chronic obstructive

pulmonary disease and concomitant chronic pancreatitis / Y. V. Teleki, N. K. Masliy, M. V. Scherbinina [et al.] // “The Unity of Sciens”. – 2016. – February- P. 202-205. ]

У вітчизняних узгодженнях щодо ведення ХОЗЛ відмічено, що об’єм лікування збільшується по мірі наростання тяжкості захворювання. Підкреслимо, що легкі загострення ХОЗЛ – це різке збільшення клінічних проявів (задишки, кашлю, та/або виділення мокротиння), що виходить за межі звичайної добової варіабельності. У поняття про загострення помірної тяжкості включають гнійні загострення, що потребують призначення антибіотиків, або загострення, що супроводжуються значним збільшенням задишки, що потребує призначення кортикостероїдів для перорального застосування. Тяжкі загострення – це ті, які потребують госпіталізації та лікування в умовах стаціонару.

Бронхолітики займають центральне місце в лікуванні ХОЗЛ, вони зменшують вираженість зворотного компоненту обструкції бронхів, тим більше, що на частоту загострень і якість життя у хворих впливає показник  $\text{ОФВ}_1 < 50\%$  від належного. Інгаляційні бронхолітики тривалої дії зручніші, але коштують дорожче, ніж препарати короткої дії.

У мета-аналізі «The Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe» (ISOLDE) вивчали дієвість флутиказону (1 мг/д) у порівнянні з плацебо у 751 пацієнта з ХОЗЛ середньої тяжкості [Burge P. S. Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic pulmonary disease: the ISOLDE trial / P. S. Burge, P. M. Calverley, P. W. Jones {et all.} // BMJ. – 2000. – Vol. 320 (7245). – P. 1297- 303. ]. Лікування флутиказоном значно знижувало частоту загострень ХОЗЛ і сприяло поліпшенню якості життя (за опитувальником госпіталю Св. Георгія). Зауважимо, що у дослідженні TRISTAN (Trial of Inhaled Steroids and Long-acting Beta-agonists, 2000) комбінований препарат, що містив сальметерол і флутиказон, ефективніше покращував прохідність бронхів ніж його компоненти окремо.

Регулярне лікування бронхорозширювальними засобами тривалої дії (тіотропія бромідом, сальметеролом і формотеролом) показано при ХОЗЛ

середньої тяжкості, важкого і вкрай важкого перебігу [Цой А. Н. Современный взгляд на фармакотерапию хронической обструктивной болезни легких /А. Н. Цой, Н. Б. Лазарева // Consilium Medicum. - 2008. – Т.10, 33. – С.5-8. ].

Особливу зацікавленість викликають результати UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium), які були опубліковані у 2008 році. Метою 4-річного дослідження, у яке були включені 5993 пацієнти з ХОЗЛ із 37 країн, було вивчити властивості тіотропію броміду (Спірива «Берінгер Інгельхайм») щодо впливу на темпи прогресування захворювання, зменшення швидкості зниження зовнішньої функції легень. Результати показали, що показник ОФВ1 знизився на 37%, темпи прогресування були значно меншими у пацієнтів, які приймали тіотропій на фоні стандартної терапії. Результати попередніх досліджень ISOLDE, MISTRAL засвідчують наявність зворотного зв'язку: чим нижчий показник ОФВ1, тим вища частота загострень. Ризик загострень у групі, де застосовували тіотропій, був на 14% нижчим, ризик смерті знижувався на 16%.

Рівень смертності, як показало дослідження «Towards a Revolution in COPD Health» (TORCH), знижувався на 17% і на тлі застосування комбінованого препарату Серетид<sup>TM</sup> (сальметерол/флутиказону пропіонат) в інгаляційній формі впродовж трьох років ( $p=0,052$ ) [Христич Т. М., Федів О. І., Телекі Я. М., Оліник О.Ю., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості поєднання з захворюваннями внутрішніх органів та методи медикаментозної корекції.: Монографія. – Чернівці, 2017. – 248с.]. *Згідно рекомендацій GOLD 2019 використання тіотропію броміду є ефективним із точки зору профілактики прогресування і загострень ХОЗЛ у групі А (рівень доказовості А).*

Комбінована терапія інгаляційними глюкокортикоїдами і  $\beta_2$  - адреноміметиками тривалої дії здійснює дієвіший вплив на функцію зовнішнього дихання легень і клінічні симптоми ХОЗЛ у порівнянні з монотерапією. Засоби призначаються в інгаляційній формі, яка містить фіксовані комбінації (сальметерол/флутиказону пропіонат, формотерол /будесонід).

Препарати використовуються в режимі «за вимогою» або регулярно, при цьому інгаляційні глюкокортикоїди показані при тяжкому і вкрай тяжкому перебігу ХОЗЛ (при об'ємі форсованого видиху за 1 с (ОФВ1) менше 50% від потрібного), а також при частих загостреннях, (як правило, більше трьох, за останні три роки або одне-два за один рік). Для лікування загострень використовують пероральні глюкокортикостероїди і при необхідності антибіотики, які мають токсичний вплив на паренхіму ПЗ, печінки, тому необхідно використовувати їх переважно при I та II типі загострень [Христин Т. М., Федів О. І., Телекі Я. М., Оліник О.Ю., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості поєднання з захворюваннями внутрішніх органів та методи медикаментозної корекції.: Монографія. – Чернівці, 2017. – 248с. ]

Тривале використання таблетованих глюкокортикоїдів не рекомендується у зв'язку з ризиком розвитку побічних ефектів, в т.ч. з боку ПЗ та печінки [Бугерук В. Рациональная эмпирическая терапия инфекционных обострений хронического obstructивного заболевания легких и внебольничной пневмонии в практике врача-терапевта / В. Бугерук, Ю. Хазов, Ю. Митасов // Укр.терапевт.журн. – 2007. - №3. – С. 86-89. ]. Доведено, що застосування системних глюкокортикостероїдів при ХОЗЛ скорочують терміни одужання, покращують функцію легенів (ОФВ1) та артеріальну гіпоксемію (PaO<sub>2</sub>), зменшують ризик повторних загострень, хибного лікування, тривалості перебування в стаціонарі. Рекомендується, щоб курс лікування системними кортикостероїдами не перевищував 14 днів, оскільки немає необхідності в пролонгованій терапії. Необхідно дотримуватися правила, що глюкокортикостероїди (ГКС) для перорального застосування рекомендується призначати тільки при загостреннях ХОЗЛ. При загостреннях ХОЗЛ препарати слід використовувати коротким курсом (7-10 днів по 30 мг преднізолону чи його еквівалентів). При цьому контроль рівня глюкози крові у пацієнта є обов'язковим з метою уникнення розвитку глюкокортикостероїд-індукованої гіперглікемії (вона обтяжує перебіг ХП завдяки порушень у вуглеводному

обміні та функціональним напруженням бета-клітин, спрямованим на компенсацію гіперглікемії).

Для оцінки ефективності медичних втручань при загостренні ХОЗЛ канадські вчені (Університет Британської Колумбії та Госпіталь св. Павла, м. Ванкувер) виконали систематичний огляд і мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень. Дані мета-аналізу підтвердили діючі рекомендації Глобальної ініціативи з ХОЗЛ (GOLD), в яких системні ГКС вважаються показаними для терапії ХОЗЛ у госпіталізованих хворих.

Встановлено, що застосування іГКС впродовж 1 року призводить до зниження тяжкості загострень на 35% (дослідження TRISTAN), при трьохрічному застосуванні - на 25% (ISOLDE), а використання великих доз триамцінолону впродовж 4 років (LungHealthStudy II) - на 53%. [Burge P. S. Prednisolone response in patients with chronic obstructive pulmonary disease: result from the ISOLDE study / P. S. Burge, P. M. Calverley, P. W. Jones {et all.} // Thorax. – 2003. – Vol. 58, N8. – P.654-658.]. Але ефективність лікування за наявності мікст-хвороб (в тому числі ХОЗЛ у поєднанні з ХП) не аналізувалася.

Антибіотикотерапію рекомендують призначати при будь-якому загостренні ХОЗЛ, незалежно від тяжкості. Пояснюється це тим, що кожне загострення загрожує прогресуванням ХОЗЛ (у тому числі підтримує хронічне запалення і у підшлунковій залозі за коморбідності з ХП), а у ряді випадків сприяє активізації синдрому системної запальної відповіді, навіть, до розвитку клінічної картини респіраторного дистрес-синдрому у дорослих (із летальним кінцем). Основним показанням для призначення антибіотикотерапії є гнійність мокротиння при загостренні ХОЗЛ та лихоманка. Зауважимо, що частіше призначають макроліди, при цьому для азитроміцину доказана імуномодулювальна та протизапальна дія ще впродовж 7-14 днів після відміни препарату. У рекомендаціях GOLD 2018 пропонується використовувати азитроміцин з профілактичною метою (для попередження загострень) впродовж року. Рекомендація ґрунтується на ефективності препарату у руйнуванні біоплівки, наявності яких сприяє загостренню ХОЗЛ. Але це питання дебатуються.



Перевага макролідів у лікуванні загострень ХОЗЛ полягає у тому, що накопичуючись у лізосомах фагоцитів, вони значимо діють у тканинах, що важливо для амбулаторного лікування. Крім антибактеріальної дії макроліди мають імуномодулювальну та протизапальну дію. Встановлено, що призначення кларитроміцину сприяє швидкій ліквідації запального компонента, порушує утворення біоплівки. При цьому кларитроміцин є препаратом вибору при алергії на бета-лактами, резистентності пневмококу до пеніцилінів, при підозрі на інфікування *Chlamidia pneumonia*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Важливо, що азитроміцин слід розглядати як основний антибіотик при легкому перебігу загострення, а кларитроміцин – при середній тяжкості та тяжкому перебігу.

У антибактеріальній терапії пацієнтів із ХОЗЛ спостерігаються зміни, у більшості випадків рекомендується проводити лікування загострень в амбулаторних умовах. Із цієї точки зору може бути показаною ступенева терапія антибіотиками, виходячи з терміну захворювання. Є два підходи; один, коли переходять від парентерального шляху введення до перорального при стабілізації клінічного стану; другий – пропонується після двох днів парентерального способу переходити на пероральний незалежно від ефективності.

Існує декілька варіантів ступеневої терапії. Це *безпосередня терапія* (sequential therapy), коли відбувається перехід від прийому антибіотика з парентерального введення на той самий у таблетованій формі зі збереженням дози і кратності введення (наприклад, левофлоксацин 0,5 г для в/в введення 1 раз/добу замінюють на левофлоксацин 0,5 г у таблетованій формі). *Послідовна форма терапії* (switch therapy), коли з антибіотика у парентеральній формі введення переходять до іншого з тієї ж групи (наприклад, із цефтриаксону для в/в введення призначають цефоподоксим у відповідній дозі). *Нисхідна терапія* (step-down therapy) – відбувається перехід із парентеральної форми до непарентеральної із іншої групи (від в/в введення цефтриаксону до таблеток

амоксициліну у відповідній дозі зі збільшенням кратності використання – з 1 до 3 разів/добу).

У випадку ниркової недостатності необхідно коректувати кратність призначення залежно від кліренсу креатиніну. Так, при кліренсі більшому за 50 мл/хв. Рекомендується звичайне дозування левофлоксацину, при кліренсі 30-50 мл/хв. у перший день пропонується звичайна доза, у наступні – по 0,5 дози, у подальшому дозування залежатиме від показників клубочкової фільтрації.

При печінковій недостатності краще не використовувати азитроміцин, амоксилав, метронідазол, флуконазол, моксифлоксацин тим більше, що у рекомендаціях GOLD-2019 проведення пульс-терапії із застосуванням моксифлоксацину (по 400 мг / день протягом 5 днів кожні 8 тижнів) у пацієнтів з частими загостреннями ХОЗЛ не продемонструвало позитивного ефекту щодо ефективності.

Необхідно пам'ятати, що респіраторні фторхінолони недоцільно використовувати в якості препарату вибору при відсутності факторів ризику терапевтичної невдачі (супутні захворювання, попередній прийом антимікробних препаратів (АМП)). Вони протипоказані, якщо пацієнт піддається інсоляції як в процесі лікування, так і протягом ще 7-10 днів після його закінчення, крім того, вони надають кардіотоксичний ефект у осіб похилого та старечого віку, що вимагає контролю ЕКГ.

Слід уникати призначення гентаміцину і доксицикліну не тільки завдяки їх токсичності та можливості розвитку кандидозу, але і тому, що в них відсутня активність або є висока резистентність до пневмокока і атипових збудників. У цефазоліну низька антипневмококова активність та немає значущої активності щодо *H.influenzae*, що робить його призначення недоцільним.

Неінвазивну ШВЛ рекомендується призначати за наявності помірного або тяжкого респіраторного ацидозу. Вказане вище підкреслює, що медикаментозна тактика ведення хворого на ХОЗЛ визначається показниками ОФВ1 та ПОШ.

Донині проведено багато досліджень, які демонструють існування прямого асоціативного зв'язку між ХОЗЛ, кардіоваскулярними

захворюваннями, тромбоемболією легеневої артерії, фібриляцією передсердь. Неодноразово доведено, що негативні наслідки ХОЗЛ, зокрема різке зниження фізичної активності хворих, погіршують прогностичний перебіг захворювань опорно-рухового апарату, наприклад, остеопорозу. Крім того, формують кахексію, гіпотрофію аж до атрофії скелетних м'язів, дистрофію дихальної мускулатури і серця, що може стати чинником виникнення іншої патології — синдрому обструктивного апное/гіпопное сну (СОАГС). З огляду на той факт, що більшість хворих у період загострення збільшують дозування, а також кратність прийому сальбутамолу, у лікувальні програми включають внутрішньовенне введення ксантинів та його дериватів, і на цьому етапі ризику виникнення аритмій значно зростають. Все це є фактором ризику погіршення перебігу хронічного панкреатиту при супутньому ХОЗЛ, тим більше за ІХС, ожиріння.

Особливістю використання ксантинів є призначення їх тільки після пробного лікування бронхолітичними засобами короткої дії і бронхолітичними засобами тривалої дії або за нездатності пацієнта використовувати інгаляційну терапію. Виняткову увагу потребує використання теофіліну у пацієнтів похилого віку, оскільки можливі відмінності у фармакокінетиці, можлива наявність супутніх захворювань, при яких одночасно призначаються інші медикаменти. Доксофілін – має значно більш високий профіль безпеки та ефективності в порівнянні з теофіліном. *Але у GOLD 2019 вказується на ефективність призначення теофіліну, оскільки він крім бронходилатуючої, має протизапальну дію.*

Протизапальні засоби нестероїдної дії - інгібітори фосфодіестерази 4 - можуть додаватися до препаратів першого вибору у пацієнтів з тяжким ХОЗЛ (ОФВ1 < 50% від належних) та за наявності загострень в анамнезі таких симптомів як кашель, виділення мокротиння. Додавання цих препаратів до базисної терапії на 15 – 20 % зменшує помірні та тяжкі загострення, що потребують застосування глюкокортикостероїдів у цієї категорії пацієнтів.

У якості інгібітору фосфодіестерази - 4 рекомендується *рофлуміласт*, він усуває запальні ефекти, покращує стан при загостреннях ХОЗЛ середньої

тяжкості і тяжких, коли пацієнти лікуються ГКС. Рофлуміласт - це пероральний препарат, який призначається 1 раз на добу і не чинить прямої бронхолітичної дії. Позитивний вплив на функцію легенів спостерігається тоді, коли рофлуміласт доповнює лікування бронхолітиками довготривалої дії, а також у тих пацієнтів, які не приймають МБДД / ІГКС систематично. *Позитивний вплив за даними експертів GOLD 2019 проявляється також у пацієнтів, які перебували на стаціонарному етапі в зв'язку з гострими нападами захворювання. Рофлуміласт може додаватися до препаратів першого вибору у пацієнтів з тяжким ХОЗЛ (ОФВ1 < 50% від належних) та за наявності загострень в анамнезі таких симптомів як кашель, виділення мокротиння.*

Муколітичні препарати призначаються при хронічному кашлі і зменшенні виділення мокротиння. Не рекомендується використовувати муколітичні препарати для запобігання загострення у пацієнтів із стабільним ХОЗЛ. Протикашльова терапія не повинна застосовуватися при лікуванні ХОЗЛ зі стабільним перебігом.

Мукорегулятори, у першу чергу карбоцистеїн та його лізінова соль, не викликають значного збільшення об'єму бронхіального секрету у дихальних шляхах. *Карбоцистеїн* володіє потужним антиоксидантним ефектом. Він володіє регенераторними властивостями стосовно слизової оболонки дихальних шляхів, нормалізує кількість келихоподібних клітин (особливо у термінальних бронхіолах), впливаючи на зменшення слизових пробок. Слід зауважити, що використання карбоцистеїну збільшує об'єм мокротиння до 3 доби, а надалі з'являється відкашлювання. Достатній муколітичний ефект відмічено на 7-9 день лікування. Комбінація з лізином скоротила терміни поліпшення муколітичної дії. Крім того, така комбінація зберігає ще впродовж 8 діб постмукозний ефект (нормальну в'язкість мокротиння та нормальне функціонування мукоциліарного кліренсу). Акцентуємо увагу на тому, що карбоцистеїн дієвий тільки при прийомі перорально (таблетки, для дітей – сиропи).

Стосовно *ацетилцистеїну*, то він достатньо дієвий при гнійному мокротинні (завдяки деполімеризації макромолекул). Препарат володіє потужним антиоксидантним ефектом (завдяки того, що є попередником глутатіону), що надає можливість впливати антитоксично і на тканину підшлункової залози за комор бідного перебігу з ХП. Він є у таблетованій, ін'єкційній формі, розчинах, що дозволяє індивідуалізувати процес лікування. Препарат використовується у середньодобовій дозі 600 мг. Його дія починається через 30-90 хв. але слід пам'ятати про побічні ефекти. До них можна віднести бронхоспазм у пацієнтів із ХОЗЛ, бронхіальною астмою. Попередити такий ефект можна призначенням у інгаляції розчинів фенотеролу або іпротропія броміду. По-друге, пероральне застосування ацетил цистеїну може інактивувати дію антибіотиків, прийнятих внутрішньо. З метою попередження необхідно призначати їх одне від одного у двохгодинні терміни. По-третє, у дітей та осіб старшого віку при зниженні кашльового рефлексу цей препарат не слід використовувати (у зв'язку з тим, що виникає так зване «заболочування» легень, тобто слиз залишається у дихальних шляхах і може викликати бронхоспазм).

Незважаючи на поліпрагмазію, яка характерна для перебігу ХП із ХОЗЛ, при загостренні ХОЗЛ необхідно дотримуватися рекомендацій, що зареєстровані в уніфікованому протоколі (Наказ Міністерства охорони здоров'я від 27 червня 2013 року № 555).

Отже, медикаментозна терапія при ХОЗЛ використовується для попередження ускладнень і зменшення вираженості симптомів, частоти і тяжкості загострень, з метою підвищення толерантності до фізичного навантаження і якості життя хворих. Стосовно застосування інгаляційного шляху доставки препаратів до слизової бронхів, то перевага полягає у тому, що препарат доставляється безпосередньо до органу-мішені (дихальні шляхи), мінімізується його системна дія, виключаються медикаментозні взаємодії. Тому саме інгаляційним шляхом вводяться бронхолітики (короткої та тривалої дії), інгаляційні глюкокортикостероїди, комбінації інгаляційних кортикостероїдів з бронхолітиками тривалої дії). Слід мати на увазі, що ні один

із лікарських засобів не впливає на темпи зниження бронхіальної прохідності, яка є відмінною рисою клінічної картини ХОЗЛ, тяжкості і прогнозу перебігу, особливо за умов гіперінфляції.

### ***Роль протиоксидантної терапії у лікуванні пацієнтів на хронічний панкреатит у коморбідності з ХОЗЛ***

Згідно з чисельними роботами, загострення хронічного панкреатиту і ХОЗЛ ліквідується базисною терапією (протизапальною, антисекреторною, спазмолітичною, дезінтоксикаційною муколітичною або ферментною терапією тощо), але вона не сприяє розвитку стійкої ремісії і не закріплює отримані результати. Механізм такого стану може бути пов'язаним із наявністю таких патогенетичних ланок поєднання захворювань і розвитку цих захворювань, як “стрес-протистрес”, “оксиданти-протиоксиданти”, “протеїнази-антипротеїнази”. Однак провідним все ж залишається механізм недостатності протиоксидантної системи, тому, доцільним є включення до комплексної терапії ХП та ХОЗЛ протиоксидантної терапії [Дудка І. В. Інтенсивність оксидативного стресу та протеїназно-інгібіторного дисбалансу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супровідною гастроєзофагеальною рефлексною хворобою та ефективність їх корекції препаратом гінкго білоба / І. В. Дудка// Клінічна та експериментальна патологія. – 2008. – Т.УІІ, №3. – С. 40-45. ]

Відомо, що в нормі клітина має ефективні біопроотиоксидувальні системи, що урівноважують та підтримують постійний рівень ПОЛ. При активному запальному процесі ця рівновага порушується, відбувається підсилення вільнорадикального окислення ліпідів і дезорганізація ультраструктури клітини. Згідно із сучасними уявленнями, застосування протиоксидантів розглядається як перспективний терапевтичний підхід при різних патологічних станах, через те, що традиційне лікування неспроможне зняти напругу в системі ПОЛ-ПОЗ, і процеси ПОЛ у хворих залишаються у стадії декомпенсації.

Сформульована концепція про необхідність підтримувати в організмі прооксидантно-протиоксидантну рівновагу [Чучалин А. Г. (ред.) Респираторная медицина /Чучалин А. Г. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007; т.1-2.

289с.]. Успіх застосування протиоксидантних метаболітних засобів для лікування низки захворювань, пов'язаний з можливістю здійснювати метаболічну корекцію процесів обміну за патологічних умов [Чучалин А. Г. Система оксиданты-антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции /А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2004. - №2. – С.111-116.]. [Христинич Т. М., Федів О. І., Телекі Я. М., Оліник О.Ю., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості поєднання з захворюваннями внутрішніх органів та методи медикаментозної корекції.: Монографія. – Чернівці, 2017. – 248с. ]. Адже підвищення активності протиоксидантів, процеси резорбції і репарації після загибелі макромолекул білку клітин при стресі (яким є хронічний перебіг захворювань, поліморбідність) можуть бути механізмами, які активують запалення (у разі неоптимального використання протиоксидантів). Відповідно успішність переходу до стадії резистентності і повного одужання значною мірою залежить від уміння підтримати про- та протиоксидантну рівновагу, зсув вліво чи вправо якої обов'язково провокує перехід до стадії виснаження, хронічного стресу і глибоких хронічних станів, в тому числі хронічного системного запалення низької інтенсивності, сприяючи поширенню уражень різних органів і систем. Властива цьому етапу активація ПОЛ носить вторинний характер і відбувається на фоні виснаження ендогенних резервів. І, хоча спрямована на гальмування синтезу білків теплового шоку, тим не менше реалізує руйнівний, деструктивний вплив на біологічні мембрани [Титов В. Н. Стресс, белки-шапероны, нарушение биологической функции эндоэкологии и биологических реакций экскреции, воспаления и артериального давления (лекция) / В. И. Титов, В. В. Крылин //Клин.лабор. диагностика. – 2010. - №5. – С. 20-40.]. Тому, зусилля повинні спрямовуватися на стимуляцію цих ослаблених резервів. Якщо, незважаючи на всі зусилля не вдається уникнути переходу до хронічного стресу, протиоксидантну терапію необхідно продовжити, але змінивши її дозування.

Перспективним вважається використання антиоксидантів. Вони інгібують окислення, незалежну взаємодію з гідропероксидами (знешкоджують їх), блокують каталізатори вільнорадикального окислення (шляхом утворення

комплексів з ними), активізують антирадикальні ферменти захисту (каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, активність церулоплазміну).

Зі зменшенням болю зменшується активність показників маркерів фіброзу: тромбоцитарний фактор росту, трансформуючий фактор росту бета-1, що представляє інтерес серед клініцистів, оскільки засвідчує тісний зв'язок між інтенсивністю хронічного системного запалення та інтенсивністю больового синдрому, тим більше при коморбідності з ХП [Соодаева С. К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания / С. К. Соодаева // Пульмонология. – 2006. - №5. – С.122-126.].

Суттєва роль належить вітамінам А, Е, С, Р, РР, В6 та фолатам. Препарат вітаміну Р (рутин) кверцетин володіє вираженою антиоксидантною дією, депонує дегідроаскорбінову кислоту, покращує мікроциркуляцію [Vivekananthan D. P. Use of antioxidant vitamins for prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomized trials / D. P. Vivekananthan, M. S. Penn, S. K. Sapp // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 2017-2223. ].

Селен є незамінним мікроелементом, компонентом життєво необхідного фермента глутатіонпероксидази (компоненту системи антиоксидантного захисту). Але є деякі особливості. Наприклад, використання антиоксидантів прямої дії (вітаміни К, Е, А) на тлі виснаження захисних сил може погіршити перебіг захворювання. Так, наприклад, вітамін А (ретинол) може спровокувати неконтрольоване утворення вільних радикалів.

За даними Железнякової Н.М. призначення імуномодуляторів у комплексній терапії хворих із коморбідним перебігом ХОЗЛ та хронічного панкреатиту супроводжується більш ранньою клінічною ремісією та позитивною динамікою у показниках системного запалення, імунної системи, ендогенної інтоксикації. [Железнякова Н.М. Патогенетичні аспекти та клінічні особливості коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень і хронічного панкреатиту Автореферат на здобуття наукового ступеня д.мед.н. Харків, 2013, 40с.]

Впродовж останніх кількох років цікавим стало вивчення впливу біофлавоноїдів на перебіг поєднаних захворювань. Одним із таких



представників є кверцетин. Кверцетин - 3,5,7,3,4-пентагідроксифлавонон - аглікон флавоноїдного глікозиду рутину [Ватутін М. Т. Флавоноїд кверцетин: фармакологічні властивості та клінічне використання / М. Т. Ватутін, Т. С. Гончаренко, О. В. Склянна // Ліки. – 2005. - №3-4. – С.19-26.]. Серед флавоноїдних сполук кверцетин чинить потужнішу протиоксидантну дію. Встановлено, що внаслідок раціонального поєднання і особливостей електронної та стереохімічної будови вуглеводного скелету і розміщення в ньому кисневмісних замісників у молекулах флавоноїдних сполук є система сайтів, яка забезпечує багатофункціональність механізму їхньої протиоксидантної дії, особливо на рівні мітохондрій. Вони є тими субклінічними структурами, від яких залежить характер запалення, оскільки вони продукують АТФ. [Стефанов О. В. Ліпосомальний кверцетин при експериментальному променевому ураженні у мишей – радіопротективна дія. / О. В. Стефанов, Л. М. Шеремета, Я. С. Гудивок // Ліки. – 2006. - № 1-2. \_ С.48-51.].

Механізм протиоксидантного впливу є подібним до дії супероксиддисмутази. Кверцетин пригнічує продукцію супероксидних аніон-радикалів. Доведена його здатність пригнічувати процеси не тільки неферментного, але й ферментного ПОЛ. Крім цього, він захищає від окиснення аскорбінову кислоту й адреналін, продукти окиснення яких здатні додатково активізувати ПОЛ. Біофлавоноїд має виражений протизапальний і протиалергічний ефекти, зумовлені блокуванням ферменту 5-ліпоксигенази, за рахунок чого пригнічується синтез лейкотриєнів з арахідонової кислоти [Mac Nee W. Pulmonary and system oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease / W. MacNee // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2005. – Vol. 2. – P. 50-60.]. Крім того, кверцетин блокує протеїнкіназу С, кальмодулін-залежну протеїнкіназу, активує аденілатциклазний цикл, збільшує резистентність артерій та вен, призводячи до зменшення їхньої ламкості та збільшення гнучкості [Nadeem A. Effect of vitamin E supplementation with standard treatment on oxidant-antioxidant status in chronic obstructive pulmonary disease / A Nadeem, H. G. Raj, S. R. Chhabra // Indian. J. Med. Res. – 2008. – Vol. 128. – P.705-711. ].

Враховуючи, що на першому місці класифікації компонентів живої клітини по відношенню до вільнорадикального окислення стоять субстрати вільнорадикального окислення, вплинути на них можна використовуючи препарат «Ессенціале Н» («Авентіс Фарма Дойчланд ГмбХ», Німеччина). Вибір його зумовлений властивостями есенціальних фосфоліпідів (EPL), основним активним компонентом якого є 1,2-дیلінолеоїлфосфатидилхолін (DLPC). Саме EPL складає основу препарату [Губергриц Н. Б. Клинико-патогенетическое обоснование эффективности комбинации Эссенциале Н и Глутаргина при лечении хронического абдоминального ишемического синдрома / Н. Б. Губергриц, Л. И. Шкарбун // Сучасна гастроентерол. – 2005. - №5. – С. 19-29.]. У нормі в людському організмі містяться фосфатидилхоліни з лінолевою кислотою в другій позиції і насичені або мононенасичені жирні кислоти у першій позиції, і тільки невелику кількість (трохи більше 1%) складають поліненасичені фосфатидилхоліни, наприклад, DLPC [Христич Т.М. Вплив есенціальних фосфоліпідів на деякі показники оксидативного стресу у хворих на сукупну панкреатопульмональну патологію /Т.М.Христич, Я.М.Телекі, В.М.Волощук, Д.О.Гонцарюк // Вестник Клуба Панкреатологов. 2012. - №2 (15). – С. 42-43.]. Внаслідок введення додаткової лінолевої кислоти в першу позицію виходить додатковий зігнутий ланцюг жирної кислоти. Така молекула гнучкіша і займає більше простору в мембранах, ніж фосфатидилхолін з лінолевою кислотою тільки у другій позиції. Таким чином, за допомогою поліненасичених фосфатидилхолінів у EPL зменшується компактність мембрани, збільшується її гнучкість і текучість, сприяючи активації мембранозалежних процесів обміну речовин у клітині, в тому числі при гіпоксії. Тобто EPL є універсальними цитопротекторами, а не тільки гепатопротекторами, що засвідчує на користь ширшого використання в лікарській практиці (в пульмонологічній при ХОЗЛ, а також в поєднанні ХОЗЛ з гепатитами, гепатозами; при хронічних панкреатитах, поєднанні ХП із ХОЗЛ). EPL захищають мембрану клітин від пошкодження, відновлюють пошкоджені мембранні структури клітини за рахунок вбудовування молекул EPL у мембрани і заповнення щілин у них, підвищують метаболічний,

детоксикаційний, екскреторний потенціали мембран. За рахунок цих ефектів вони є так званим "мембранним клеєм" [Христич Т. М., Федів О. І., Телекі Я. М., Оліник О.Ю., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості поєднання з захворюваннями внутрішніх органів та методи медикаментозної корекції.: Монографія. – Чернівці, 2017. – 248с. ]. EPL забезпечують протиоксидантні властивості мембран, захищають мітохондріальні і мікросомальні ензими від пошкодження алкоголем або токсинами, сповільнюють синтез колагену за рахунок попередження трансформації стелажних клітин у колагенпродукувальні і підвищують активність колагенази (завдяки чого відбувається гальмування фібринолізу). Вони впливають на клітинний цикл і клітинну диференціацію, беруть участь у синтезі простагландинів, протистоять агрегації еритроцитів і тромбоцитів, володіють гіполіпідемічним і гіпоглікемічним ефектами (підвищують чутливість інсулінових рецепторів), покращують функціонування транспортних систем гепатоциту. Отже, «Ессенціале форте Н» може використовуватись як мембраностабілізатор, цитопротектор, як препарат, що діє на межі двох середовищ, а в нашому випадку як такий, що покращує й сурфактантну систему. Всі ці властивості EPL обґрунтовують патогенетичну універсальність і доцільність включення «Ессенціале форте Н» у комплексну терапію хворих на хронічний панкреатит за комор бідності з ХОЗЛ.

Таким чином, особливістю лікування поєднаної патології хронічного панкреатиту з ХОЗЛ є поліпрагмазія, яку не завжди можна виключити. Але зважаючи на ряд загальних механізмів розвитку та прогресування (наприклад, оксидативний стрес, хронічне системне запалення, гіпоксія) її можна обмежити, призначаючи препарати послідовно. При цьому на першому етапі необхідно застосовувати ліки, які спрямовуються на процеси, що засвідчують загострення одного із захворювань. На наступному етапі призначати підтримувальні курси лікування з використанням антиоксидантів, замісної терапії при зовнішньо секреторній недостатності підшлункової залози, бронхолітичної терапії відповідно до ХОЗЛ стабільного перебігу. Наполягати на виконанні дихальних

вправ і дотримання оптимальної фізичної активності, яку визначає спеціаліст-реабілітолог.

### **Список використаних літературних джерел**

- Перцева Т.О. Роль системних маркерів запалення у формуванні імунологічної відповіді на інфекцію/колонізацію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень /Т. О. Перцева, Л. І Конопкіна //Укр. пульм.журн. – 2007. - №1. – С.22-25.
- Eiskhoffl P. Determinants of Systematic Vascular Function in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease / P. Eiskhoffl, A. Valipour, D. Kiss [et al.] //Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 178. -P.208-212.
- Forsmark C. E. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013; 6 (144): 1282-1291.
- Basurto Ona X., Rigau Comas D., Urrutia G. Opioids for acute pancreatitis pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013.
- Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis / L. Frulloni, [et al]. *Dig. Liver Dis*. 2010; 6 (42):381-406.
- Pain chronic pancreatitis / M. Puylaert, [et al] // *Pain Pract*. 2011;5(11): 492-505.
- Чернявский В. В. Применение <sup>13</sup>C-триглицеридного дыхательного теста для диагностики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. *Актуальні питання медичної науки та практики*. 2010. Вип.77, Т.1, кн.2. С.252-257.
- Drewes A. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency / A. Drewes // *World J. Gastroenterol*. – 2014. – Vol.19, No 42. – P.7258-7266.
- Dominguez-Munoz J. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency / J. Dominguez-Munoz // *Curr. Gastroenterol. Rep*. – 2007. – Vol. 9. – P.116-122.
- Ghoos Y. F., Vantrappen G. R., Rutgeerts P. J., Schurmans P. C. A mixed-triglyceride breath test for intraluminal fat digestive activity /Y. F. Ghoos, G. R. C. Drewes A. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency / A. Drewes // *World J. Gastroenterol*. – 2014. – Vol.19, No 42. – P.7258-7266.
- Lohr J. M., Dominguez Munoz E., Rosendahl J. United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) / J. M. Lohr, E. Dominguez Munoz, J.Rosendahl [etal.] // *United European Gastroenterology Journal*. – 2017. – Vol. 5, No2. – P.153-199.
- Lohr J.M., Hummel F. M., Pirilis K. T. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency / J.-M. Lohr, F. M. Hummel, K. T. Pirilis [et al]. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. – 2009. – Vol.21. P. 1024-1031.
- Чернявський В. В. Гвоздецька Л. С., Парунян Л. М. Замісна ферментна терапія при синдромі мальдигестії: клінічні спостереження. *Вестник клубу панкреатологов*. 2017. №1 (34).С. 32-37.
- Heinonen I. The effects of adenosine, exercise and acute moderate hypoxia on energy substrate utilization of human skeletal muscle / I. Heinonen, J. Kemppainen, K. Kaskinoro [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. – 2012. – Vol. 302. – P. 385-390.

- Calverley P. Chronic obstructive pulmonary disease / P. Calverley, P. Walker // *Lancet* – 2003. – Vol. 362. – P.1053-1061.
- Teleki Y. M. The cytokine status and endothelial functioning in the group of the patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant chronic pancreatitis / Y. V. Teleki, N. K. Masliy, M. B. Scherbinina [et al.] // “The Unity of Sciens”. – 2016. – February- P. 202-205.
- Burge P. S. Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic pulmonary disease: the ISOLDE trial / P. S. Burge, P. M. Calverley, P. W. Jones {et all.} // *BMJ*. – 2000. – Vol. 320 (7245). – P. 1297- 303.
- Цой А. Н. Современный взгляд на фармакотерапию хронической обструктивной болезни легких /А. Н. Цой, Н. Б. Лазарева // *Consilium Medicum*. - 2008. – Т.10, 33. – С.5-8.
- Христич Т. М., Федів О. І., Телекі Я. М., Оліник О.Ю., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості поєднання з захворюваннями внутрішніх органів та методи медикаментозної корекції.: Монографія. – Чернівці, 2017. – 248с.
- Бугерук В. Рациональная эмпирическая терапия инфекционных обострений хронического обструктивного заболевания легких и внебольничной пневмонии в практике врача-терапевта / В. Бугерук, Ю. Хазов, Ю. Митасов // *Укр.терапевт.журн.* – 2007. - №3. – С. 86-89.
- Burge P. S. Prednisolone response in patients with chronic obstructive pulmonary disease: result from the ISOLDE study / P. S. Burge, P. M. Calverley, P. W. Jones {et all.} // *Thorax*. – 2003. – Vol. 58, N8. – P.654-658.
- Дудка І. В. Інтенсивність оксидативного стресу та протеїназно-інгібіторного дисбалансу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супровідною гастроєзофагеальною рефлексною хворобою та ефективність їх корекції препаратом гінкго білоба / І. В. Дудка// *Клінічна та експериментальна патологія*. – 2008. – Т.УІІ, №3. – С. 40-45.
- Чучалин А. Г. (ред.) Респираторная медицина /Чучалин А. Г. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007; т.1-2. 289с.
- Чучалин А. Г. Система оксиданты-антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции /А. Г. Чучалин // *Пульмонология*. – 2004. - №2. – С.111-116. Христич Т. М., Федів О. І., Телекі Я. М., Оліник О.Ю., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості поєднання з захворюваннями внутрішніх органів та методи медикаментозної корекції.: Монографія. – Чернівці, 2017. – 248с.
- Титов В. Н. Стресс, белки-шапероны, нарушение биологической функции эндоекологии и биологических реакций экскреции, воспаления и артериального давления (лекция) / В. И. Титов, В. В. Крылин // *Клин.лабор. диагностика*. – 2010. - №5. – С. 20-40.
- Соодаева С. К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания / С. К. Соодаева // *Пульмонология*. – 2006. - №5. – С.122-126.
- Vivekananthan D. P. Use of antioxidant vitamins for prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomized trials / D. P. Vivekananthan, M. S. Penn, S. K. Sapp // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 2017-2223.

Железнякова Н.М. Патогенетичні аспекти та клінічні особливості коморбідності хронічного обструктивного захворювання легень і хронічного панкреатиту Автореферат на здобуття наукового ступеня д.мед.н. Харків, 2013, 40с.

Ватутін М. Т. Флавоноїд кверцетин: фармакологічні властивості та клінічне використання / М. Т. Ватутін, Т. С. Гончаренко, О. В. Склянна // Ліки. – 2005. - №3-4. – С.19-26.

Стефанов О. В. Ліпосомальний кверцетин при експериментальному променевому ураженні у мишей – радіопротективна дія. / О. В. Стефанов, Л. М. Шеремета, Я. С. Гудивок // Ліки. – 2006. - № 1-2. \_ С.48-51.

Mac Nee W. Pulmonary and system oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease / W. MacNee // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2005. – Vol. 2. – P. 50-60.

Nadeem A. Effect of vitamin E supplementation with standard treatment on oxidant-antioxidant status in chronic obstructive pulmonary disease / A Nadeem, H. G. Raj, S. R. Chhabra // Indian. J. Med. Res. – 2008. – Vol. 128. – P.705-711.

Губергриц Н. Б. Клинико-патогенетическое обоснование эффективности комбинации Эссенциале Н и Глутаргина при лечении хронического абдоминального ишемического синдрома / Н. Б. Губергриц, Л. И. Шкарбун // Сучасна гастроентерол. – 2005. - №5. – С. 19-29.

Христич Т.М. Вплив есенціальних фосфоліпідів на деякі показники оксидативного стресу у хворих на сукупну панкреатопульмональну патологію /Т.М.Христич, Я.М.Телекі, В.М.Волощук, Д.О.Гонцарюк // Вестник Клуба Панкреатологов. 2012. - №2 (15). – С. 42-43.

Христич Т. М., Федів О. І., Телекі Я. М., Оліник О.Ю., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості поєднання з захворюваннями внутрішніх органів та методи медикаментозної корекції.: Монографія. – Чернівці, 2017. – 248с.

## **РОЗДІЛ ІV. ПРО ПОЄДНАНИЙ ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ**

## **РОЗДІЛ V. РОЛЬ ПІДЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ПОРУШЕННЯХ МЕТАБОЛІЧНОГО ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ**

### **РОЗДІЛ V.1 . ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ : РОЛЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ПОРУШЕННЯХ МЕТАБОЛІЧНОГО ГОМЕОСТАЗУ, РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТА РАКУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ**

Підшлункова залоза (ПЗ) завдяки поєднання зовнішньосекреторної та ендокринної функцій бере участь у багатьох фізіологічних процесах, починаючи з процесів травлення і закінчуючи адаптаційними процесами.

Слід відмітити, що ПЗ, виробляючи діаметрально протилежні за дією гормони і взаємодіючи як між собою, так і з гормонами інших залоз внутрішньої секреції, підтримують ендокринну систему в стані динамічної рівноваги [12,36]. Засобами регуляції гормонального зв'язку є гормони, які секретуються, синтезуються ПЗ: інсулін, глюкагон, соматостатин, панкреатичний поліпептид, вазоактивний інтестинальний і гастроінтестинальний пептиди, гастрин, секретин, амелін, паратиреоїдний пептид, рилізінг-фактор тиростимулюючого гормону, тиреотропний, кортикотропін рилізінг-гормон, простагландин, ендогенні опіоїдні гормони та їх попередники. Тому будь-які функціональні та патологічні зміни в органі можуть призводити до різного ступеня метаболічних порушень [19]. Ендокринна недостатність сприяє маніфестації метаболічних порушень [55], а пошкодження ацинарних клітин та проток ПЗ корелює з порушенням ендокринної функції [67]. Отже, порушення взаємозв'язків цих функцій ПЗ може призвести до виникнення хронічного панкреатиту (ХП), де причиною розвитку будуть не надмірне вживання алкоголю, куріння, захворювання органів травлення, медикаментозний вплив, а метаболічні порушення, які зумовлюють розвиток інсулінорезистентності та компенсаторної гіперінсулінемії (частіше ожиріння, гіперхолестеринемія, тригліцеридемія (вище 1000 мг/дл), дефіцит аполіпопротеїна II і ліпопротеїдної ліпази), гіперпаратиреоїдизму (завдяки гіперкальціємії).

Гіперліпідемічний варіант розвитку панкреатитів не можна віднести до рідкісних. Так, у Китаї гіперліпідемія, як етіологічний фактор ХП, за частотою стоїть на другому місці після алкоголю. Як чинник розвитку панкреатиту особливо важливими є високі рівні тригліцеридів (вище 1000 мг/дл), при цьому причина гіперліпідемії не є надто істотною у відношенні розвитку панкреатиту: підвищення рівня тригліцеридів може бути спричинене як первинною (сімейною), так і вторинною (внаслідок метаболічних порушень) причиною [148].

Гіперліпідемія часто є не причиною, а фоном для ХП. Лікування таких пацієнтів особливо складне, рекомендують диференційовано призначати статини, урсодезоксихолеву кислоту, есенціальні фосфоліпіди тощо. У літніх хворих гіперліпідемія є підставою для диференційної діагностики з абдомінальним ішемічним синдромом та ішемічним ХП, який розвинувся на його тлі [107]. При ішемічному ХП рекомендують до лікування включати L-аргінін [40].

Суттєва кількість робіт останніх років присвячена стеатозу ПЗ та його ролі в розвитку стеатопанкреатиту [65, 88,143]. При цьому функціональний стан підшлункової залози (ПЗ) може мати значення у розвитку та прогресуванні ХП через порушення толерантності до глюкози, через гіперінсулінемію, інсулінорезистентність, регуляцію вуглеводного обміну деякими панкреатичними пептидами [44,63]. У той же час метаболічні процеси при ожирінні, атерогенній дисліпідемії (які є складовими МС) сприяють погіршенню ендокринної і екзокринної функції ПЗ через прогресуючий стеатоз, ліпоматоз [35].

У розвитку метаболічних порушень (наприклад, ожиріння) також беруть участь генетичні, екологічні, психологічні чинники, нервові та гуморальні механізми.

Виявлено декілька «генів ожиріння». Вони кодують молекулярні компоненти фізіологічної системи, яка регулює енергетичний баланс. Передбачається, що ключову роль відіграє ген LEP та його продукт – лептин (це унікальний представник сімейства цитокінів, який виділяється адипоцитами, регулює обидві сторони енергетичного процесу : споживання їжі та витрати енергії). Отже, ефект лептину полягає у зменшенні кількості спожитої їжі та збільшенні витрат енергії, тобто, він є регуляторним пептидом.

### ***Роль регуляторних кишечних пептидів у розвитку метаболічних порушень***

В останнє десятиліття прослідковується серйозний науковий інтерес до ролі регуляторних кишечних нейропептидів у когорті хворих на метаболічний синдром, ожиріння.

Гормони шлунково-кишкового тракту є ініціаторами добровільного харчування швидкої дії. Прикладами можуть бути грелін і пептид YY. Грелін синтезується у шлунку та дугоподібному ядрі гіпоталамуса. Він збільшує споживання їжі через вплив нейропептиду Y і агутізалежного пептиду в гіпоталамусі. При нормальному функціонуванні рівень греліну підвищується перед їдою і знижується через 1-2 години після неї (воно є недостатнім при



ожирінні). Зауважимо, що рівень греліну нижчий у хворих з ожирінням, ніж у тих, хто має нормальну масу тіла. Він зростає при зменшенні ступеня ожиріння. У пацієнтів, яким проведене шунтування шлунка, рівень греліну до їди обмежений (мабуть, завдяки зменшенню поверхні слизової оболонки шлунка).

Нещодавно встановлено, що грелін може мати зв'язок з діяльністю адипокінів. Саме грелін є сильним інгібітором секреції панкреатичної амілази і гормоном, який пригнічує вивільнення інсуліну. Відомо, що інсулін стимулює базальну та секретогог-стимульовану секрецію амілази, тобто, якщо концентрація греліну висока, то поряд із недостатністю інсуліну пригнічується діяльність панкреатичної амілази, це сприяє гіперглікемії, розвитку інсулінорезистентності та метаболічного синдрому [61].

Пептид YY продукується ендокринними клітинами у клубовій і товстій кишках у відповідь на споживання їжі. Він знижує апетит і посилює відчуття насичення (завдяки стимуляції певних нейронів у гіпоталамусі). Цей пептид знижує швидкість спорожнення шлунка й моторику кишок («ілеогальмування»), що викликає відчуття ситості. Його рівень знижується при ожирінні, тобто, при цьому підвищується апетит.

Найбільш вивченим є нейропептид Y, аларин, CART, галанин. Кокаїн-амфетамін-регулювальний транскрипт (CART) поряд з агутізалежним пептидом (AgRP) є основним месенджером ноцицептивної системи (від неї залежить інтенсивність болю) та анорексигенним пептидом, який регулює харчову поведінку, термогенез, рівень апетиту [71]. CART позитивно корелює з метаболічними факторами ризику, критеріями метаболічного синдрому, рівнем тригліцеридів, післяпрандіальною гіперглікемією і негативно – з рівнем ХС ЛПНЩ.

Аларин - низькомолекулярний пептид, що складається з 25 амінокислотних залишків, які належать до сімейства галанінових пептидів і є продуктом альтернативного сплайсинга гена галаніноподібного пептида при виключенні екзона 3. Він широко представлений у мозку, шкірі, щитоподібній залозі, судинній стінці [76]. Головний біологічний ефект полягає у стимулюванні харчової поведінки, енергетичного обміну, репродуктивної та

сексуальної активності, індукує синтез гонадоліберину, лутеїнезуючого гормона [160], виявляє вазодилатуючий потенціал. Можливо, бере участь у реалізації процесів запалення та репарації, які вираженіші на шкірі й слизових оболонках [72, 117].

Галанін також класифікують як низькомолекулярний нейропептид. Він вважається орексигенним, його експресія широко представлена в шкірі, мозку, судинній стінці, міокарді, щитоподібній залозі, тимусі та клітинах кісткового мозку [152]. Від його концентрації залежить стимуляція харчової поведінки, рівня апетиту, підвищення інтенсивності енергетичного обміну, регуляція температури тіла, репродуктивної функції, сексуальної активності, що вважаються головним біологічним ефектом даного пептиду. Він впливає на специфічні рецептори (GaIR1, GaIR2), які експресуються на ядрах паравентрикулярного внутрішньомедіального гіпоталамуса, стимулюючи продукцію лутеотропного гормона [73]. Зниження показників галаніну порушує харчову поведінку, емоційну сферу реагування, включаючи депресію, психози, хворобу Альцгеймера. Прозапальні цитокіни (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ ) сприяють зниженню експресії його рецепторів та продукції пептида. Це вважається одним із ключових механізмів анорексії і кахексії при різних запальних та онкозахворюваннях. Важливим фактором у пацієнтів із абдомінальним ожирінням є підвищення експресії галаніну, що залежить від рівня тригліцеридів, ХС ЛПДНЩ, співвідношення естерифікованих і неестерифікованих жирних кислот у харчовому раціоні [141]. Проте діагностичний та прогностичний потенціал галаніну в пацієнтів із метаболічним синдромом вивчений недостатньо.

Агутізалежний протеїн (Agouti-Related Protein – AgRP) відіграє центральну роль в енергетичному обміні завдяки модуляції ефективності сигнальної функції гіпоталамічних рецепторів до меланокортину 3-го и 4-го типів (Melanocortin Receptors – McR), що призводить до стимуляції апетиту, зниженню енерговитрат [123, 153].

Вперше AgRP був ідентифікований у мишей з ожирінням, надлишковим рівнем циркулюючого інсуліну та жовтим кольором хутра. Він конкурує з

меланокортином за зв'язування з McR, завдяки чому змінюється колір хутра від чорного до жовтого. При цьому повна експресія матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК) AgRP супроводжується формуванням метаболічного синдрому, ЦД типу 2 [126]. Експресія мРНК AgRP у гіпоталамусі контролюється посттранскрипційно за допомогою тиреоїдного транскрипційного фактора-1 (Thyreoid Transcription Factor-1 – TTF-1) [122]. При цьому не тільки стимулюється синтез AgRP, але інгібується пропіомеланокортин, зв'язуючись із промотором певного гена. Відбувається супресія (зниження) продукції  $\alpha$ -меланоцитстимулюючого гормону ( $\alpha$ -Melanocyte-Stimulating Hormone –  $\alpha$ -MSH) – функціонального антагоніста AgRP [113].

Прийнято вважати, що AgRP і нейропептид Y - це два важливих ендогенних орексигенних пептида. Їх антагоністами є програнулін і  $\alpha$ -MSH, які перешкоджають реалізації гіпоталамічних ефектів цих пептидів. Допускається, що одночасна продукція AgRP и нейропептида Y формує резистентність до лептину [87]. При дефіциті маси и повній відсутності апетиту показники AgRP підвищуються.

Галанін, орексин і AgRP впливають на на ліпідний обмін та формування ожиріння у пацієнтів із синдромом склерокістозних яєчників, що дозволяє вважати їх у даному випадку агоністами [147].

Надзвичайно важливою є участь AgRP у здібності до навчання, причому у когорті пацієнтів різного віку з нервовою анорексією та дефіцитом маси тіла між його вмістом і здібностями до навчання (інтелектуальна «гнучкість») існує негативний зв'язок, що має значення у розвитку дитини та при старінні людини [124].

Отже, якщо розглядати значення механізмів, за якими порушується метаболічний гомеостаз (у тому числі і в хворих на ХП), то увагу привертає роль нейропептидів у цьому процесі, що обов'язково необхідно враховувати поряд із тими, які формуються за інших загальнобіологічних механізмів.

Стосовно нейрогуморальних механізмів, які регулюють енергетичний баланс і масу тіла, то їх можна поділити на три складові: *периферична/аферентна система, дугоподібне ядро гіпоталамуса та еферентна система.*

**Периферична/аферентна система** генерує сигнали з різних ділянок. Основними компонентами при цьому є лептин, адипонектин (продуковані жировими клітинами), інсулін із ПЗ, грелін із шлунка та пептид YY з кишківника. **Дугоподібне ядро гіпоталамуса** обробляє та інтерпретує периферичні сигнали і генерує нові сигнали, які передаються відповідними структурами. До них відносять POMC (пропіомеланокортин) і CART (кокаїн- й амфетамін-регульований транскрипт) у нейронах; NPY (нейропептид Y) і AgRP (агуті-пептид) нейронів. У процесі збільшення апетиту та маси тіла беруть участь NPY/ AgRP-нейрони. При цьому активуються еферентні нейрони, які зумовлюють споживання їжі (*орексигенний ефект*). POMC/CART-нейрони поліпшують витрати енергії та зменшують масу тіла, наприклад, внаслідок утворення таких молекул, як альфа-меланоцитостимулювальний гормон (MSH). Вони зменшують споживання їжі (*анорексогоенний ефект*). **Еферентна система** складається з нейронів гіпоталамуса, регульованих дугоподібним ядром і має 2 механізми (анаболічний та катаболічний), які контролюють споживання їжі та витрати енергії. Сигнали, що передаються еферентними нейронами, також потрапляють у центри переднього і середнього мозку, які контролюють автономну нервову систему.

#### ***Роль гормонів вісцерального жиру, хронічного системного запалення у розвитку метаболічних порушень за хронічного панкреатиту***

Дослідження останніх років вказують на певну роль адипокінів у розвитку та прогресуванні ХП у поєднанні з ожирінням, ЦД типу 2, і у розвитку раку ПЗ, оскільки встановлено, що адипокіни є не тільки пасивним резервом енергетичних ресурсів у формі тригліцеридів, але і повноцінним ендокринним органом. Завдяки цьому жирова тканина розглядається як ендо- і паракринний орган, який бере участь в регуляції чутливості тканин до інсуліну, вуглеводного, ліпідного обмінів, в імунній відповіді, ангіогенезі [34, 138].

При ожирінні відбувається не тільки проліферація та гіпертрофія адипоцитів, але й інфільтрація макрофагами з наступним розвитком запальної реакції різного спрямування. Як результат змінюється метаболічна активність жирової тканини, виникає дисбаланс адипокінів (збільшується секреція прозапальних та пригнічується секреція протизапальних) [1].

Parachristou G. I. et all. (2006) у проспективних дослідженнях показали, що у хворих на ХП із ожирінням превалюють тяжкі форми, що може бути зумовлене дисбалансом у діяльності імунної системи та адипоцитокінових механізмів [55,11]. Так, за наявності хронічного системного низькоінтенсивного запалення у вісцеральній жировій тканині лептин посилює ліполіз, а адипонектин – гідроліз тригліцеридів, секрецію неестерифікованих

жирних кислот у міжклітинний простір, активуючи реакцію запалення і сприяючи апоптозу адипоцитів [120].

У патогенезі ожиріння найбільш вивченою є роль адипонектину і лептину. Адипонектин належить до протизапальних цитокінів, при нормальних фізіологічних умовах циркулює в плазмі крові у високих концентраціях, виявляючи протизапальну, протидіабетичну, ангіопротективну і кардіопротективну дію. Рівень адипонектину в плазмі крові негативно корелює з ІМТ, рівнями глюкози натще, інсуліну, тригліцеридів, лептину, ФНП- $\alpha$  [116]. При дефіциті адипонектину інсулінорезистентність у пацієнтів із ЦД розвивається як у м'язовій тканині, так і в печінці [96,127]. При наростанні маси жирової тканини рівень адипонектину у плазмі крові знижується, що є механізмом розвитку інсулінорезистентності при ожирінні. Відомо про незалежний вплив адипонектину на вуглеводний обмін шляхом пригнічення глюконеогенезу в печінці та зниження рівня глюкози в крові (інсуліноподібна дія) [101, 65 ].

Стосовно лептину, то він вважається багатofункціональним білком, який попереджає розвиток ліпотоксичності, відкладання ліпідів у тканинах. Його дефіцит сприяє накопиченню ліпідів у міоцитах і гепатоцитах, що може бути однією з причин стеатоза. Він грає відповідну роль у секреції інсуліну, гемопоезі, у діяльності щитоподібної залози, синтезі ростових факторів, фіброзі тканин. Наявність взаємозв'язку між лептином та інсулінорезистентністю дозволило деяким авторам розглядати гіперлептинемію як компонент метаболічного синдрому [28]. Лептин володіє протиапоптотичною активністю, опосередковано активує фактор росту ендотеліальних судин, сприяючи розвитку ендотеліальної дисфункції, що вважається предиктором формування атеросклеротичних змін у судинній стінці. Концентрація гормону лептину при ожирінні підвищена і, навпаки, концентрація адипонектину знижена. Рецептори лептину (Ob-R) відносять до класу сімейства цитокінів [59,132].

Відтак, не виключено, що адипокіновий механізм (як цитокіновий) може бути загальним для розвитку патологічних змін у ПЗ при ХП із метаболічним синдромом, ЦД типу 2, ожирінням, оскільки процеси синтезу та секреції

адипоцитокінів за хронічного системного запалення впливають на розвиток та прогресування даних захворювань [63]. Підтвердженням тому може бути ряд досліджень, де встановлено, що у хворих на ХП із ожирінням та ЦД типу 2 активація ФНП- $\alpha$ , СРБ, лептину, резистину та низький рівень адипонектину асоціюється з недостатністю компенсаторних можливостей імунної та ендокринної систем, підвищуючи активність хронічного системного запалення й у вісцеральній тканині, впливаючи на якість життя та прогноз, оскільки визначає виснажуючий характер розвитку [93].

Активність резистину проявляється при запаленні, в тому числі хронічному, підтверженому наявністю високих показників ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 [134]. Рядом авторів описаний феномен підвищення резистину, показників адипонектину в жінок із ожирінням за толерантності до глюкози, з інсулінорезистентністю та компенсаторною гіперінсулінемією [6]. Це дозволило запропонувати показники резистину як маркер розвитку ожиріння, інсулінорезистентності та патогенезу ЦД типу 2 [41., 90 ] В останній час ожиріння розглядають як самостійний фактор розвитку ХП і раку ПЗ [19,26]. За основний механізм розвитку вважають хронічну генералізовану низькоінтенсивну запальну реакцію як на локальному, так і на системному рівні, де значна роль відводиться адипокінам, які приналежать до цитокінів [5,15,137]. Підтвердженням тому можна вважати 9-кратне збільшення ризику ЦД типу 2 у чоловіків з індексом маси тіла (ІМТ) більше 30 кг/м<sup>2</sup> [105]. Відзначена і роль активації ліполіза в адипоцитах вісцерального жиру, що впливає на продукцію вільних жирних кислот, які сприяють стеатозу печінки та ПЗ. Вважається, що гіперліпідемія при ожирінні є фактором розвитку жирової інфільтрації ПЗ, стеатопанкреатиту [150,164]. До факторів ризику відносять і дію ряду лікарських засобів, алкоголю, декомпенсацію ЦД типу 2 [75,145].

Отже, прогресування ХП, ожиріння, ЦД типу 2 залежить від інтенсивності імунної відповіді на пошкодження, у здійсненні якої важливу роль відіграють прозапальні цитокіни та С-реактивний білок (СРБ) [151]. На даний момент активно обговорюється вплив факторів запалення (фактору некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіну-6, СРБ) на формування та перебіг цих захворювань за

різної маси тіла [20]. Роль впливу цитокінового каскаду та маркерів запалення у хворих потребує подальшого вивчення як у плані механізму розвитку мультиморбідних захворювань, так і в плані обтяжуючих механізмів перебігу такої поліморбідності захворювань.

Внаслідок хронічного перебігу запального процесу страждає не тільки екзокринна, але й ендокринна функція ПЗ. Хронічне запалення жирової тканини сприяє дисфункції бета-клітин ПЗ, зниженню секреції інсуліна та накопиченню ліпідів у них [159]. При цьому ліпополісахаридами активуються toll-like рецептори, які стимулюють продукцію прозапальних системних цитокінів, формуючи не тільки ЦД типу 2, стеатопанкреатит, але й серцево-судинну патологію [30,40]. В останні роки доказано, що жирові клітини відкладаються і в ділянці серця, поділяючись на епікардіальний та перикардіальний жир. Перикардіальний жир за походженням є білою жировою тканиною, яка неактивна. Епікардіальний жир – це жирова тканина, яка знаходиться між міокардом та епікардом, походить із бурої жирової тканини і розглядається як незалежний предиктор розвитку коронарного атеросклерозу, ішемічної хвороби серця [48].

Жирова тканина продукує ФНП- $\alpha$ , який поряд із адипонектинами є одним з головних факторів, що відповідають за формування інсулінорезистентності, за дисліпідемію, дисфункцію бета-клітин ПЗ [116,142], сприяють пригніченню експресії генів, беручи участь у метаболізмі глюкози та підвищуючи експресію генів, які регулюють синтез холестеролу і жирних кислот у печінці [80].

На активацію продукції ФНП-альфа впливає і концентрація такого адипонектину як апелін, який може бути включеним у процеси регулювання ремоделювання ПЗ при ХП із ожирінням та ЦД типу 2 [26].

Таким чином, хронічно підвищений рівень ФНП- $\alpha$ , ІІ-6 при ХП, ожирінні, МС може призвести до активації панкреатичних зірчастих клітин, порушуючи вуглеводний та ліпідний обмін (особливо тригліцеридів), синтез білка внутрішньоклітинного матриксу, формуючи фіброз ПЗ, призводячи у ряду пацієнтів до прогресування зовнішньосекреторної недостатності і раку ПЗ.

***Роль мікробіоти у розвитку метаболічного синдрому***

Доведено, що ХП швидше прогресує як при синдромі надлишкового бактеріального росту (СНБР) в тонкій кишці, так і при дисбіозі товстої кишки [4,60]. В останні роки опубліковані дані про можливу роль СНБР в патогенезі ХП у поєднанні з ХОЗЛ.

Мікробіота через вісь мікробіом – кишка – мозок має неабияке значення при формуванні харчової, психологічної поведінки, настрою (через зменшення серотоніну). Переважна більшість серотоніну має «кишкове» джерело [112]. Гормони, які регулюють апетит – ще одна потенціальна властивість кишкової мікрофлори для маніпуляції харчовою поведінкою. Можливо, еволюційний конфлікт між кишечним мікробіомом та хазяїном став важливим фактором в епідемії ожиріння.

Накопичується все більше доказів про участь кишкової мікробіоти у формуванні атеросклерозу, ЦД типу 2, неалкогольної хвороби печінки та деяких видів раку ПЗ [150,148]. Функція мікробіоти важлива як функція метаболічних «органів», які впливають на енергетичний гомеостаз і контролюють масу тіла [157,129,64].

Склад та метаболічні ефекти мікробіоти відіграють важливу роль в енергопостачанні харчового раціону. У 2011 році Jumpertz R. та співавт. встановили роль мікробіоти у регулюванні засвоєння поживних речовин [110]. Було вказано, що зміни у поживній цінності їжі на тлі змін у мікробному пейзажі збільшувались на 150 ккал, що підтверджувало значення мікрофлори кишечника у цьому процесі. Феномен отримав назву «бережливий генотип хазяїна». Вважається, що при утилізації 1 г субстратів мікрофлора виділяє для загального вживання 1 ккал (0,25%), а для загальної енерговитрати залишається 3 ккал енергії. Тобто тільки завдяки ним мікрофлора травного тракту утворює енергоресурсів близько 2000 ккал. Крім того, вона може утворювати інші види енергії: додаткове включення метаболічних газів і води у цикл обміну активних форм кисню; енергію від різниці потенціалів між загальною водою та пограничною мембраною; виділення тепла (для зігрівання внутрішніх органів) тощо.



Мікроорганізми нормофлори людини (кишечника, шкіри, слизових оболонок) беруть участь у синтезі, обміні, рециркуляції, утилізації вітамінів, гормонів, стероїдів, імуноглобулінів; працюють на видалення токсинів та активацію рослинних біологічно активних речовин, що не властиво людському організму. Тобто ці властивості вказують, що мікрофлора робить свій відповідний вклад у сумарну енергетику макроорганізму.

Кишечна мікрофлора відіграє центральну роль у метаболізмі харчових волокон, які не розщеплюються ферментами людини.

У людини мікробіота по-різному реагує на компоненти їжі, у тому числі при довготривалому прийманні за однаковим складом продуктів, що характерно для хворих із ХП. Такі бактерії як *Bacteroides* позитивно корелюють з багатою білком їжею, а *Prevotella* пов'язана з дієтою, яка багата клітковиною [163]. Щодо мікрофлори у вегетеріанців, то вони не в змозі засвоювати карнітин, який є у червоному м'ясі [114]. Отже, мікрофлора кишечника є необхідною для нормального метаболізму і дієта може змінювати кишечну мікробіоту як у позитивному, так і у негативному напрямку, що може підсилювати порушення травлення при ХП.

Проте збільшення співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* при ожирінні, зниження кількості *Bacteroidetes* (до 90%) і збільшення *Firmicutes* (до 20%) напряму пов'язано з ожирінням та цукровим діабетом типу 2 [83]. Зниження кількості *Bifidobacterium* спостерігається при ЦД типу 2, ожирінні, надлишковій масі тіла. Зниження кількості *Faecalibacterium prausnitzii* встановлено при ЦД типу 2 [95].

Метаболіти полісахаридів харчового раціону, а саме, моносахаридів та коротколанцюгових жирних кислот (КЖК) відтворюються мікрофлорою кишечника шляхом гідролізу та ферментації. Було встановлено, що КЖК (са́ме пропіонат та бутірат) стимулюють синтез кишкових гормонів і зменшують добування енергії, що може бути одним із механізмів регулювання метаболізму хазяїна при поєднанні ХП із ожирінням [118]. КЖК можуть сприяти збільшенню маси тіла завдяки підвищенню енергоємності їжі [146]. При

ожирінні, надлишковій масі тіла було встановлено більший синтез КЖК у кишечнику [82].

Кишкові гормони (глюкагоноподібний пептид (GLP) та пептид YY (PYY), які відповідають за ситість, регулюють КЖК (тобто переїдання може бути наслідком змін складу мікрофлори та інгібування секреції PYY3-36). Деякі дані дозволяють припустити, що низькі концентрації циркулюючого PYY сприяють розвитку та підтриманню надлишкової маси тіла, а швидке насичення та циркулюючий рівень PYY негативно корелює з маркерами ожиріння [111]. Дослідження зазначили можливість зміни мікробіома при введенні PYY, що може зумовити нову терапевтичну стратегію ожиріння.

Ліпопротеїніліпази (ЛПЛ) відіграють ключову роль у гідролізі тригліцеридів і вивільненні жирних кислот для транспортування до адипоцитів. Після входу в адипоцити жирні кислоти повторно естерифікуються в тригліцериди і зберігаються у вигляді жиру. При цьому жировою тканиною, кишечником, печінкою секретується 4-ангіопоединподібний антагоніст ЛПЛ (FIAF), який попереджає накопичення та зберігання тригліцеридів у вигляді жиру. Було продемонстровано, що мікрофлора пригнічує експресію 4-ангіопоедин подібного антагоністу ЛПЛ у відповідь на надлишок прийнятої їжі, збільшує активність ЛПЛ та відкладання жиру в адипоцитах [62]

Загальновідомо, що аденозинофосфат-активована протеїнкіназа (АМРК) є ферментом, який відіграє велику роль в енергетичному гомеостазі. На зміни співвідношення АМФ (аденозинмонофосфат)/АТФ (аденозинтрифосфат) або НАД (нікотинамідаденіндинуклеотид) /НАД-Н (нікотинамідаденіндинуклеотид відновлений) перш за все включається відповідь мозку, печінки, скелетних м'язів. Підвищується активність АМРК (щоб компенсувати енергодефіцит), стимулюється окислення жирних кислот, поглинання глюкози, секреція інсуліну та інгібується синтез холестерина, тригліцеридів і ліпогенез [68]. Змінений мікробіом хазяїна інгібує активність АМРК, впливаючи на окислення жирних кислот і стає фактором формування ожиріння та резистентності до інсуліну [161]. Так, високе засвоєння жиру корелює зі збільшенням грамнегативного / грампозитивного бактеріального коефіцієнту, що може

призвести до ендотоксемії і метаболічного стресу та метаболічних захворювань. Частіше за все знижується кількість грамнегативних *Bacteroides*-подібних бактерій, представників групи *Eubacterium rectal* і *Clostridium coccooides* та біфідобактерій [104].

У хворих на ХП із метаболічним синдромом і супутнім дисбіозом кишечника ендотоксемія провокує депресію ретикулоендотеліальної системи, пригнічення протиоксидантної системи захисту, підвищення модифікованих ліпопротеїдів у крові. Синтез жовчних кислот зменшується, а метаболізм печінки переключається на синтез холестерину [47,52,53]. Так формується вадне коло: порушення мікроекології кишечника: накопичення ендотоксинів – порушення ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот – порушення функції печінки, ПЗ – порушення обміну ліпідів – жирова інфільтрація, фіброз печінки, ПЗ – прогресування дисліпідемії – підтримання та прогресування кишечного дисбіоза на тлі ХП [38].

На формування метаболічного синдрому впливають і порушення вродженого імунітету, саме системи, яка розпізнає епітеліальні рецептори (Toll-like receptors). Toll-подібні рецептори (TLRs) – це клас клітинних рецепторів, які розпізнають консервативні структури мікроорганізмів і активують клітинну імунну відповідь. TLRs залучені у формування ЦД типу 2 з огляду на гіперглікемію та неестерифіковані вільні жирні кислоти, вивільнення цитокинів, активних форм кисню з наступним формуванням хронічного низькоінтенсивного запалення. Патоген-асоційований молекулярний патерн (PAMPs) через TLR5 індукує запальний каскад та інсулінорезистентність шляхом транскрипції різних прозапальних цитокинів та медіаторів.

Отже, взаємодія між мікрофлорою та TLR5 відіграє життєво важливу роль для кишкового гомеостазу. Toll-подібний рецептор 5 (TLR5) є білком, який активує вроджений імунітет шляхом розпізнавання збудника через мікроб-асоційовані молекулярні моделі (MAMPs) бактерій, вірусів, грибів [101]. Результати метагеномного вивчення кишечного мікробіома у пацієнтів із ЦД 2 типу засвідчують ідентифікацію 60 000 діабет-асоційованих маркерів.

Останні дослідження показали, що кишкові бактерії при ХП можуть ініціювати ожиріння, інсулінорезистентність у зв'язку з активністю ЛПС, який формує запальний процес шляхом утворення комплексу CD14 із TLR-4 (CD14 - мембранний глікозилфосфатидилинозитол-зв'язаний білок, експресований на поверхні клітин міелоїдного ряду, особливо на макрофагах, це компонент рецепторного комплексу CD14/TLR4/MD2, який розпізнає ЛПС на поверхні вроджених імунних клітин). Зниження кількості TLR-4 зменшує ожиріння, яке спричиняється інсулінорезистентністю. У цьому процесі бере участь і TLR-2, причому його дефіцит сприяє розвитку діабетичної нефропатії, тобто може відігравати важливу роль у формуванні діабетичних васкулопатій [149]. Важливим є те, що цьому можуть протидіяти *Bifidobacterium* і *Faecalibacterium prausnitzii*, які володіють протизапальними властивостями [136].

***Роль кишкової мікробіоти та проникності кишки у розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки при метаболічному синдромі***

Загальновідомим фактом є наявність у третини усього населення і двох третин пацієнтів із ожирінням і цукровим діабетом 2 типу неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), які на сучасному етапі є складовою метаболічного синдрому. Найбільш небезпечною формою НАЖХП вважається неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), оскільки він асоціюється з дольковим запаленням, некрозом гепатоцитів, фіброзом, цирозом і є причиною трансплантації печінки у США. Наростання розповсюдженості НАСГ викликає тривогу тому, що смертність від цирозу, гепатоцелюлярної карциноми і кардіоваскулярних подій тісно пов'язана із фіброзом печінки. Серед причин формування і прогресування НАЖХП суттєву роль відіграє кишкова проникність, ендотоксемія і кишечна мікробіота [162]. Вона відіграє важливу роль у метаболічній регуляції глюкози та ліпідів, формуючи НАЖХП, як складову МС. Зумовлюється це тим, що існує тісний анатомічний та функціональний зв'язок між печінкою і кишечником завдяки портального кровоплину.

Однією з важливих функцій кишечної мікробіоти є захист від екзогенних мікроорганізмів, інгібування росту патогенних мікроорганізмів (у тому числі завдяки зменшенню прикріплення та проникнення ентеровазального патогена в епітеліальні клітини). Вивчення складу кишечної мікробіоти у пацієнтів із

неалкогольною жирною хворобою печінки (НАЖХП) засвідчило значні якісні та кількісні зміни, а саме у співвідношенні *Bacteroidetes* (81%), *Lactobacillus* (16,9%) та *Bifidobacterium* (2,0%). До доказаних змін кишкової мікробіоти при НАЖХП відносять рід *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Lactobacillaceae*, *Lactobacillus* та вид *Proteobacteria*, *Escherichia coli*, кількість яких підвищується. Відмічено зниження бактерій роду *Ruminococcus*, *Coprococcus*, *Prevotella*, *Oscillobacter* та видів *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Faecalibacterium prausnitzii*. Існують докази участі деяких бактерій у захисті від ожиріння та розвитку НАЖХП (грамнегативна бактерія *Akkermansia muciniphila*). Її присутність прямо пропорційно корелює зі здоровим метаболічним статусом у осіб із надлишковою масою тіла та діабетом [85].

Для ряду бактерій показана асоціація з більш низьким індексом маси тіла, відсотковим співвідношенням жиру в усьому тілі, меншою резистентністю до інсуліну по індексу НОМА, більш низьким рівнем лептину, більш високим рівнем адипонектину в крові і більш низькими показниками СРБ. Це є позитивним, оскільки регулюється протистояння дисфункції й дисрегуляції системного метаболізму, ендотоксемії. Тобто, гальмується вплив ендотоксемії на процеси резистентності до інсуліну, на збільшення внутрішньопечінкового накопичення тригліцеридів та ушкодження гепатоцитів. З іншого боку діяльність деяких бактерій може пов'язуватися з патологічними змінами у самій печінці [14].

Крім того, кишечна мікробіота відіграє певну роль у метаболічній регуляції глюкози, в імунологічній активності. Представники *Bacteroidetes* беруть участь у гліколізуванні білків, у метаболізмі вуглеводів, сприяючи елімінації алкоголю та його продуктів з хімусу. Але слід враховувати при цьому, що сама мікробіота кишечника є доволі великим джерелом ендogenous етанолу (мікробіота виробляє до 30 г етанолу (що є критичним для порогу, після якого починає формуватися НАЖХП)) [12]. Слід наголосити, що грамнегативна мікробіота здатна продукувати етанол із простих вуглеводів, який видаляється завдяки такому ферменту печінки як холіндегідрогеназа. При цьому утворюється ацетальдегід, який навіть у невеликій кількості здатний формувати

стеатоз печінки. У цьому процесі беруть участь коротколанцюгові жирні кислоти, які самі по собі є метаболічно активними, сприяючи глюконеогенезу та літогенезу у печінці. Їх концентрація корелює з такими бактеріями як *Alistipes*, *Barnesiella*, *Prevotella*.

При ожирінні, НАЖХП простежується підвищення ароматичних амінокислот із розгалуженим ланцюгом та вмістом *Prevotella copri*, *Bacteroides vulgatus*, що асоціюється із резистентністю до інсуліну. Встановлено, що *B.vulgatus* є найбільш розповсюдженою мікробіотою при прогресуванні НАЖХП [120].

Кишечна мікробіота має здатність контролювати кишкову проникність. Разом із епітелієм кишечника вони представляють імунологічний бар'єр, який відкривається і закривається залежно від сигналів, що запускають цитокіни та бактеріальні антигени з просвіту кишечника. Але значення у надійності такого бар'єру має кишечка проникність. Кишечна проникність характеризує ступінь щільності між дендритними клітинами слизової оболонки кишки, при порушенні якої у портальній кровоплин здатні поступати різні бактеріальні продукти у підвищеній кількості і досягати печінки (наприклад, бактеріальна ДНК, пептидоглікани (молекули з класу патоген-асоційованих молекулярних структур (РАМР), а у деяких випадках – й інтактні бактерії). Було доведено, що ступінь кишкової проникності корелює із стадією НАЖХП, стеатозом, фіброзом печінки. Крім того, при НАСГ рівень ліпополісахариду грамнегативних бактерій є високим. Важливо знати, що умовно-патогенна бактерія людини *Lactobacillus plantarum* здатна посилювати експресію білкових структур, які регулюють міжклітинну проникність завдяки взаємодії з толл-подібним рецептором 2 (TLR2).

Синдром надлишкового бактеріального росту мікробіоти, ступінь його розвитку у тонкій кишці є ключовим моментом для розуміння патогенезу системної та гепатопатологічної дії мікрофлори при НАЖХП. Це підтверджується рядом досліджень, у яких засвідчується, що існує зв'язок не тільки між проникністю кишки, портальною гіпертензією, вживанням алкоголю, але і рівнями прозапальних цитокінів, оксидом азоту у вигляді нітрозолітів у плазмі крові, рівнем нітритів та вмістом білку групи

гаптоглобінів – зонуліну. Зонулін виробляється у печінці та тканинах внутрішнього епітелію (у тому числі кишечного), він є головним модулятором щільності білкових сполук у міжклітинному просторі. Пошкодження слизової кишечника завдяки підвищенню зонуліну порушує проникність кишечника і провокує імунну систему до захисту з наступним розвитком оксидативного стресу та локального запалення, яке з часом формує хронічне системне запалення [25]. Але значення має і триметиламін-N-оксид (ТМАО) – це кишечно-залежний метаболіт холіну та бетаїну, який здатний порушувати метаболізм жовчних кислот. Механізм впливу ТМАО на НАЖХП можна пояснити тим, що він стимулює експресію гена CYP7A1, відповідального за метаболічну ферментацію жовчних кислот. Ця експресія значно збільшена при НАЖХП [167]. Триває дискусія стосовно того, чи є ТМАО потенційним маркером хвороби, чи мішенню для лікування. Не визначено, який вміст вважати за норму, до яких значень слід зменшувати показники ТМАО [7].

Важливо, що ступінь проникності кишечного слизу, продукція муцину регулюються специфічним складом кишечної мікробіоти і завдяки активації TLR. У свою чергу проникність кишки регулюється зв'язком між «системою мікробіоти кишечника» та печінкою, мозком, жировою тканиною та іншими системами організму. Незалежними від стану кишечної проникності є такі фактори, як вік, портальна гіпертензія, цукровий діабет і зловживання алкоголем.

Бактеріальні ендотоксини, особливо при синдромі надлишкового бактеріального росту (СНБР), підтримують персистенцію хронічного низькоінтенсивного запалення при НАЖХП, зумовлюючи розвиток стеатогепатиту, персистенцію метаболічних порушень у печінці. Механізм розвитку НАСГ при цьому показаний на рис .

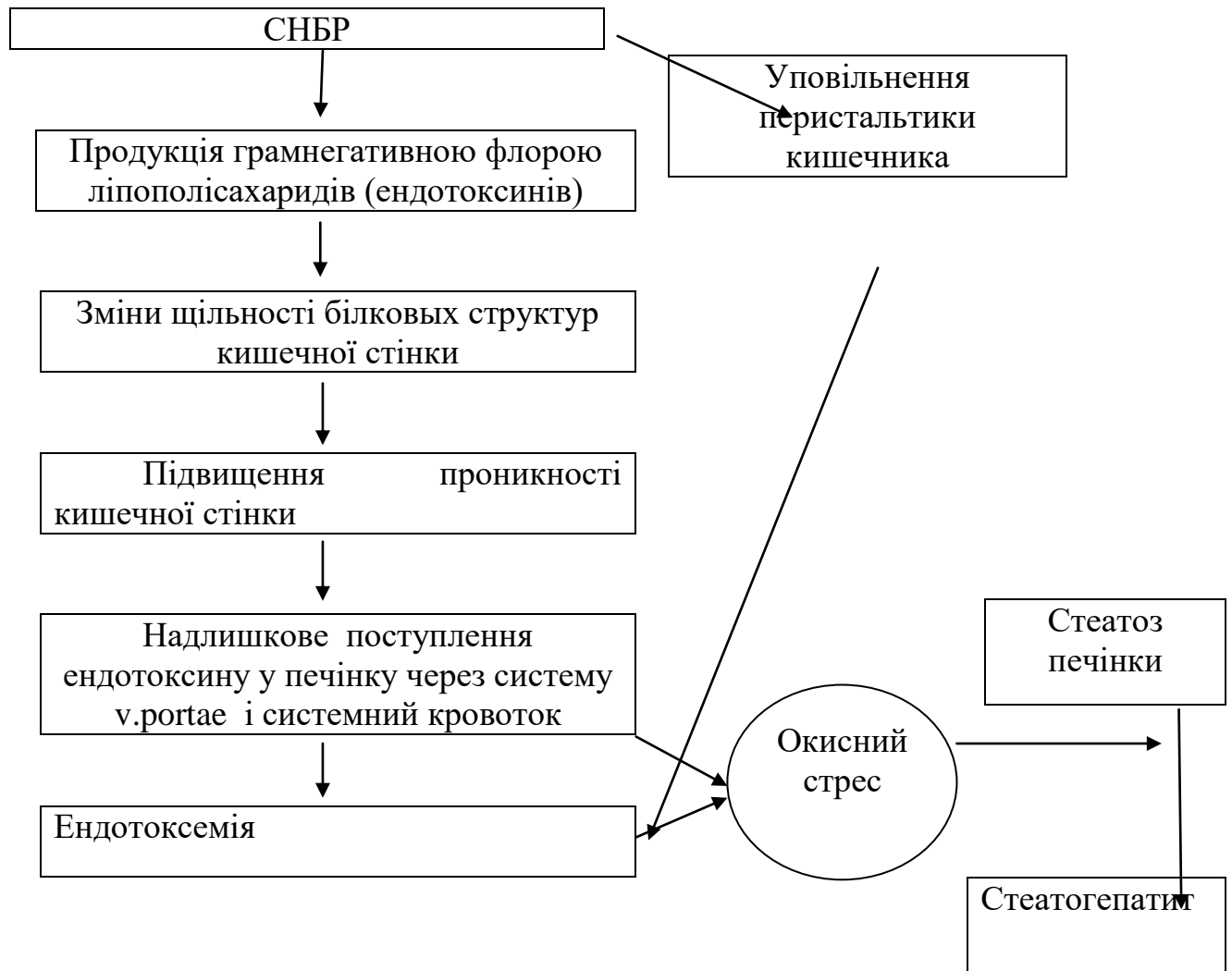


Рис. Патогенетичний взаємозв'язок синдрому надлишкового бактеріального росту і трансформації стеатозу печінки у НАСГ (або процес підтримки активності НАСГ), особливо при бактеріальній контамінації тонкої кишки за А. Ю Кучерявого та інш., 2013р.).

У даному випадку важливу роль відіграє компонент стінки грамнегативних мікроорганізмів – ліпополісахарид грамнегативної мікрофлори. Механізм розвитку такого процесу полягає у тому, що велика кількість ендотоксинів бактеріальних клітин у печінці активують TLR гепатоцитів, оскільки вони забезпечують швидку реакцію на інфекцію і є першою лінією захисту від грамнегативної мікрофлори). Toll-рецептори (TLR), які інтегровані у мембрани клітин Купфера, відповідають за виведення токсинів з організму. Ліпополісахариди, стимулюючи ці рецептори, підвищують експресію медіаторів запалення (лептину, ІЛ-6, ФНП-альфа), надлишок грамнегативної мікрофлори кишечника та їх токсинів, що сприяє розвитку та прогресуванню НАЖХП (у тому числі завдяки порушення проникності кишкового бар'єру). Це супроводжується експресією прозапальних цитокінів і активацією



оксидативного стресу, впливаючи на механізми формування інсулінорезистентності та тригліцеридемії, на прогресування не тільки НАСГ, а і в ряді випадків неалкогольної хвороби підшлункової залози (НАЖХПЗ), яка спочатку проявляється у вигляді стеатозу ПЗ.

У наслідок існування дисбалансу мікробіоти тонкої кишки при НАЖХП (і в цілому при метаболічному синдромі) підвищується проникність кишкової стінки, бактеріальна транслокація, підвищується абсорбція моносахаридів із кишечника, розвивається гіперглікемія та інсулінорезистентність. Все це сприяє формуванню системного хронічного запалення, що асоціюється з порушенням метаболізму глюкози, дисліпідемією та дисбіозом. Як відомо, прогресуюча інсулінорезистентність при ожирінні сприяє розвитку значимого ліполізу у жировій тканині з надлишковим поступленням вільних жирних кислот (ВЖК) у печінку. В результаті розвивається стеатоз, що приймається як «перший удар», характерний для патогенезу НАЖХП. Подальший розвиток процесу пов'язується з формуванням та активним розвитком оксидативного стресу, який є підґрунтям для «другого удару» у механізмі розвитку НАСГ

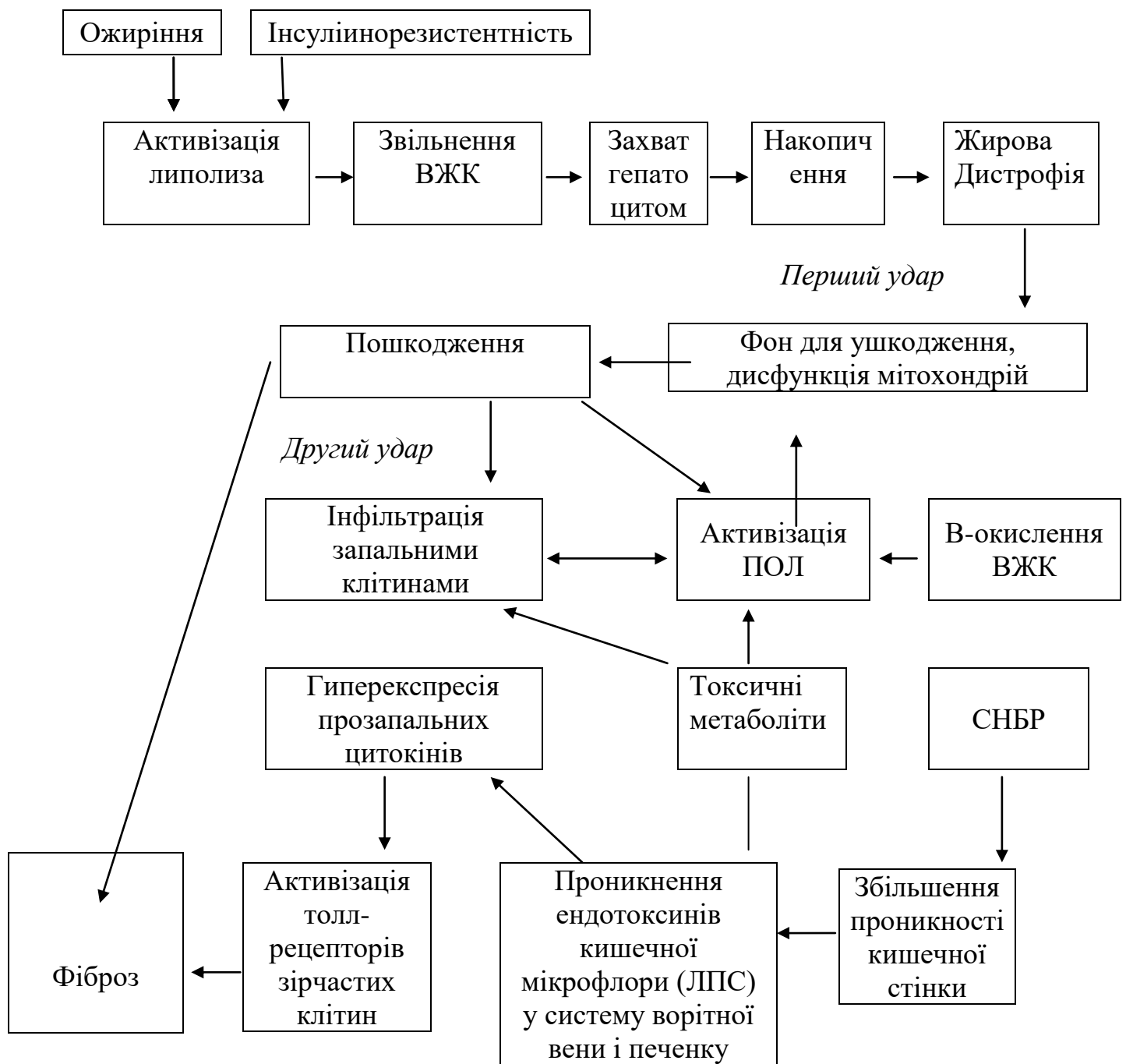


Рис. Патогенез неалкогольного стеатогепатиту: послідовність подій згідно з теорією «двох ударів» та потенціальний вплив на розвиток і персистенції НАСГ ліпополісахариду грамнегативної мікрофлори (за А. Ю Кучерявого та інш., 2013р.)

Саме при цьому відбувається трансформація НАЖХП у НАСГ. Факторами, які визначають розвиток персистенції і прогресування запалення в печінці, вважаються дисфункція мітохондрій гепатоцитів завдяки надлишкового поступлення ВЖК у гепатоцити, активація експресії

прозапальних цитокінів, викликаючи некроз із наступним розвитком фіброзу (в тому числі за участі трансформуючого фактору росту-бета (TGF-бета)).

Таким чином, мікрофлора шлунково-кишкового тракту може бути важливим фактором, який регулює розвиток метаболічного синдрому, цукрового діабету, неалкогольної жирової хвороби печінки, неалкогольної жирової хвороби підшлункової залози, а харчування при цьому є ключовим механізмом модулювання кишкового мікробіому, що важливо для проведення реабілітаційних медичних заходів.

Гормони, які регулюють апетит (і відносяться до канабіоїдної системи) – ще одна потенціальна властивість кишкової мікрофлори для маніпуляції харчовою поведінкою людини. Можливо, еволюційний конфлікт між кишечним мікробіомом та хазяїном став важливим фактором в епідемії ожиріння (у тому числі за ХП). Більше того, зміни кишкового мікробіотичного пейзажу призводять до підвищення кишкової проникності, ендотоксемії, яка є ланкою патогенезу хронічного системного запалення, сприяє розвитку ожиріння, інших хронічних захворювань обміну речовин (неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози) у пацієнтів із хронічним панкреатитом на тлі метаболічного синдрому. Знання механізмів участі мікробіоти, порушення кишкової проникності у процесах розвитку ХП, НАЖХП і НАСГ та стеатозу ПЗ із подальшим розвитком у ряді випадків неалкогольної жирової хвороби ПЗ, неалкогольного стеатопанкреатиту при метаболічному синдромі важливі для ведення таких хворих, включаючи пре-, пробіотики та синбіотики у терапію й медикаментозну профілактику такого поєднання станів у пацієнтів із метаболічними порушеннями. Крім того, у розвитку ожиріння (як одного із порушень обміну речовин, який впливає на якість життя та його тривалість) важливе значення надається вивченню взаємодії вісі «кишечник – мозок – мікрофлора». Одним із механізмів такого зв'язку вважають інгібування активності інтерстиціальних клітин Кахаля, які регулюють перистальтику кишечника та роботу ентеральної нервової системи (ЕНС). При цьому змінюється частота вивільнення медіаторів у ЕНС, порушується моторика кишечника. Поряд із цим змінюється секреція

інтестинальних гормонів і, відтак, послаблюється зв'язок мікробіоти з сигнальними механізмами кишко-мозкової вісі. Встановлено інтересне явище, яке вказує на збільшення популяції ендокринних клітин кишечнику після хірургічного лікування ожиріння. Це сприяє збільшенню продукції пептидів, поліпшенню нейрональної комунікації, підвищенню секреції гормонів після приймання їжі. Такий факт потребує детального вивчення через визначення ролі кишко-мозкової вісі. Отже, ефективним методом регулювання енергетичним балансом може стати збільшення енерговитрат завдяки активації симпатичних гілок вегетативної нервової системи (ВНС) та вісі «кишечник- мозок – бура жирова тканина» (поряд із роботою нейрогуморальної системи). Необхідним є також дослідження ролі блукаючого нерва та інших сомато-сенсорних шляхів, що надасть можливість зрозуміти роль кишко-мозкової вісі, тим більше беручи до уваги присутність її на всьому протязі травного тракту.

У свою чергу є гіпотеза, за якою вважається, що мікрофлора кишечника може напряду впливати на сигнальні механізми в ЦНС, на формування хронічного стресу, тривоги. Припускається, що патогенні бактерії, кількість яких збільшується при стресі, харчуванні з високим вмістом жирів, вивільняють ліпополісахарид, активуючи TLR4 у аферентних волокнах блукаючого нерва. Тим самим у гіпоталамус та інших центрах головного мозку посилюється сигнал, який активує відповідну харчову поведінку і не тільки. Детальне вивчення гіпотетичних механізмів взаємовпливу мікробіоти кишечника має перспективи у розробці тактики і стратегії лікування, профілактики розвитку і прогресування метаболічного синдрому, ожиріння, цукрового діабету, хронічної неалкогольної жирової хвороби печінки та підшлункової залози, що є важливим для прогнозу й життя пацієнтів.

### ***Механізми формування інсулінорезистентності, їх вплив на розвиток метаболічних порушень, в тому числі при ХП***

Слід зауважити, що панкреатичні ферменти допомагають контролювати продукцію і виділення інсуліну у відповідь на зміни рівнів глікемії. Глюкагон є

попередником інсуліну, він контролюється соматостатином, який знаходиться не тільки у клітинах ПЗ, а і в тонкій кишці та нервових закінченнях.

Отже, глюкагон і соматостатин можуть впливати не тільки на ендокринну функцію, але і на зовнішньосекреторну функцію залози шляхом інгібування секреції. Є дві версії впливу соматостатину. За *першої версії* соматостатин, як паракринний месенджер, безпосередньо інгібує функцію ацинарних клітин. За *другої версії* – гормон впливає опосередковано (гальмує вивільнення секретину, холецистокініну та інсуліну) [74].

Панкреатичний поліпептид є гормоном, діяльність якого пов'язана з циклічним мігруючим моторним комплексом у дванадцятипалій кишці. Він пригнічує базальну та стимульовану панкреатичну секрецію амілази і бікарбонатів у післяпрандіальному періоді. Амілін і панкреастатин також вважаються гормонами, які пригнічують ферментну активність ПЗ і багатопланову діяльність інсуліну. На нашу думку ці механізми можуть вважатися захисними при нетривалих стресових ситуаціях. У свою чергу, пептид YY пригнічує секретин- та холецистокінін-індуковану панкреатичну секрецію, що позитивно для гострих атак і негативно для хронічного перебігу ХП (оскільки є механізмом формування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози).

Вважається, що гармонійне функціонування екзо- та ендокринної тканини ПЗ забезпечується особливістю кровопостачання від острівців до ацинусів за рахунок існування *ацинарно-островково-ацинарної вісі (АОА)*. Наявність *ацинарно-островково-ацинарної вісі (АОА)* забезпечує утилізацію глюкози шляхом *інсулінзалежного* механізму (у м'язовій та жировій тканинах) і *амілазозалежного* механізму (у кишківнику за обов'язкової участі мікробіоти). Вважається, що амілаза обмежує секрецію інсуліну, спрямовуючи глюкозу із системного кровоплину у кишківник, а кишечна амілаза знижує абсорбцію глюкози і, тим самим, зменшує вивільнення інсуліну. Рядом авторів продемонстровано, що висока активність ендогенної амілази у крові асоційована із поліпшенням гомеостазу глюкози, а низька концентрація амілази асоційована з ризиком розповсюдженості метаболічного синдрому, зростанням

ІМТ, інсулінорезистентності [125]. Контроль же продукції і виділення інсуліну у відповідь на зміни рівнів глікемії (у тому числі на абсорбцію амілази на рівні кишечника) відбувається завдяки рецепторам на апікальній та базолатеральній поверхні ентероцитів.

Порушення чутливості до інсуліну та інсулінової секреції зумовлює недостатню біологічну відповідь клітин на дію інсуліну при достатній його концентрації в крові. Саме цей факт є основним у розвитку інсулінорезистентності, яку визнають як головний механізм формування та прогресування метаболічного синдрому.

Аналізуючи механізми, що залучаються у перебіг метаболічного синдрому, необхідно враховувати наступні механізми розвитку секреторної дисфункції острівцевого апарату ПЗ як першопричини інсулінорезистентності:

- гіперінсулінемію і відсутність пульсуючої секреції,
- монофазну секрецію інсуліну, відсутність адекватної інсулінової відповіді на стимуляцію глюкози,
- порушення регуляції екзоцитозу,
- підвищення ролі таких антагоністів секреції інсуліну як аргінін, секретин, інгібітор шлункового пептиду, нейрогуморальний антагоніст холецистокініну,
- антициклічну секрецію глюкагону,
- порушення секреції аміліну,
- дефіцитний монотип.

Гіперінсулінемія і відсутність пульсуючої секреції. В нормі секреція інсуліну відбувається періодично короткими хвилями із значними коливаннями рівня цього гормону. Це сприяє зниженню рівня глюкози в крові завдяки чому відновлюється чутливість інсулінових рецепторів [52,55,58]. При порушенні функції ПЗ рівень інсуліну може не тільки підвищуватися, але й можуть бути відсутніми його коливання.

Монофазна секреція інсуліну. При прогресуванні порушень інкреторної функції ПЗ значно стримується «ранній» секреторний викид інсуліну у відповідь на підвищення рівня глюкози в крові. При цьому перша фаза секреції (швидка), яка забезпечує звільнення везикул з накопиченим інсуліном,

фактично є відсутньою; друга фаза секреції (уповільнена) виникає у відповідь на стабільну гіперглікемію постійно, у тонічному режимі і, незважаючи на підвищену секрецію інсуліну, рівень глікемії на тлі інсулінорезистентності не нормалізується.

Порушення регуляції екзоцитозу. Цей процес може відбуватися завдяки підвищеній апоптотичній активності ацинарних клітин при хронічному локальному запаленні, що характеризує перебіг хронічного панкреатиту (ХП). При цьому відбувається спустошення «незрілих» везикул  $\beta$ -клітин ПЗ, проінсулін який недостатньо сформований для ензиматичного розщеплення з утворенням С-пептиду й активного інсуліну. При цьому проінсулін не впливає на рівень глікемії, але має атерогенну дію.

Антициклічна секреція глюкагону. При порушенні функціонального стану ПЗ секреція глюкагону може відбуватися антициклічно (рівень його підвищується при підвищенні глікемії і, навпаки). Слід відмітити, що секреція глюкагону та інсуліну при цьому не пригнічується.

Порушення секреції амліну. Амлін – це пептидний гормон, який складається з 37 амінокислотних залишків, синтезується, накопичується і декретується  $\beta$ -клітинами панкреатичних острівців. Звідси його друга назва – острівковий панкреатичний поліпептид. Допускається, що внаслідок первинного враження  $\beta$ -клітин і порушення переходу проінсуліну в інсулін відбувається відкладання амліну в острівцях ПЗ, що сприяє деструкції  $\beta$ -клітин і зниженню синтезу і секреції інсуліну. Інтра- та екстрацелюлярне відкладання фібрил порушує не тільки функцію  $\beta$ -клітин, але у подальшому активує апоптоз у цих клітинах. Амлін, крім того, стимулює ліполіз, грає відповідну роль у підвищенні рівня вільних жирних кислот і, можливо, є медіатором індукції інсулінорезистентності.

Дефіцитний фенотип. Недостатність харчування в період внутрішньоутробного розвитку або у ранньому постнатальному періоді призводить до затримки розвитку ендокринної функції ПЗ, а також розвитку метаболічних зрушень у зрілому віці. Причинами набутої інсулінорезистентності можна вважати швидке виснаження інсулінової секреції

$\beta$ -клітинами за високих вимог до їх функцій, що за наявності інсулінорезистентності призводить до гіперглікемії. У відповідь на навантаження глюкозою підшлункова залоза виробляє меншу кількість інсуліну, формується стан інсулінопенії, знижується паракринний вплив гормону на зовнішньосекреторну функцію залози. Отже, у пацієнтів з метаболічним синдромом при пошкодженні інсулярного приєднується ушкодження ацинарного апарату, розвивається зовнішньосекреторна недостатність ПЗ.

Залежно від рецепторної активності розрізняють три рівні розвитку інсулінорезистентності: пререцепторний, рецепторний і післярецепторний.

Пререцепторний рівень включає: генетично детерміновану продукцію змін недостатньо активної молекули інсуліну (24-В або Чиказький інсулін); неповну конверсію проінсуліну в інсулін, що викликає надлишок малоактивного проінсуліну.

Рецепторний рівень характеризується: мутаціями гена інсулінового рецептора (внаслідок чого знижується швидкість біосинтезу інсулінового рецептора), погіршенням внутрішньоклітинного транспорту після трансляційного процесінгу; дефектом зв'язування інсуліну, зниженням активності рецепторної тирозинкінази, прискоренням деградації інсулінового рецептора; зниженням афінності рецепторів до інсуліну; недостатньою кількістю інсулінових рецепторів, що може зумовлюватися як генетично, так і завдяки компенсаторної реакції на гіперінсулінемію (набута інсулінорезистентність).

Післярецепторна інсулінорезистентність розвивається через зниження активності тирозинкінази; зниження активності СІР-білків, зменшення числа глюкозних транспортерів (ГЛЮТ); зниження активності двох ключових ферментів утилізації глюкози – піруватдегідрогенази (використання глюкози в циклі Кребса) і глікогенсинтетази (використання глюкози для синтезу глікогену).

За умов інсулінорезистентності при постійній стимуляції  $\beta$ -клітин розвивається і секреторна дисфункція, прогресує порушення секреції інсуліну, що має



відношення до формування цукрового діабету (поряд із ліпотоксичністю, генетичними і фенотипічними порушеннями, які впливають на функціональні можливості  $\beta$ -клітин) [92].

Але значення у такому процесі також має і стан *ацинарно-островково-ацинарної вісі (АОА)*. Існує гіпотеза, яка пояснює механізм ендо- та екзокринного регулювання діяльності залози у нормі та при патологічних змінах. У нормі при помірному споживанні вуглеводів ендо- та екзокринна частини ПЗ працюють в оптимальному режимі, що забезпечує адекватність абсорбції глюкози, її метаболізм. При цьому відносно невелика кількість харчової глюкози використовується ентероцитами та іншими інтестинальними клітинами або сприяє синтезу глікогену кишковою мікробіотою. У випадках надлишкового поступлення вуглеводів (у тому числі глюкози) активізується діяльність обох частин ПЗ із метою підтримки адекватного рівня перетравлювання та відкладання глюкози у депо. При цьому може підвищуватися вживання глюкози у кишечнику. Отже надлишкове вживання цукрів сприяє подальшому підвищенню рівня амілази, продукції інсуліну, що може бути також однією з патогенетичних ланок формування післяпрандіальної гіперглікемії. Наявність «вільного» інсуліну у крові зумовлює розвиток інсулінорезистентності. Крім того, вона (інсулінорезистентність) прогресує і при збільшенні панкреатичних протеїназ у крові [133].

Надлишкове використання простих вуглеводів, викликаючи гіперінсулінемію та гіперсекрецію, виснажують діяльність *ацинарно-островково-ацинарної вісі (АОА)* (у тому числі за рахунок амілази). При цьому на тлі інсулінорезистентності може відбуватися різке зниження продукції ферментів ПЗ або може розвинути відсутність реакції ацинусів на концентрацію інсуліну (завдяки інсулінорезистентності). Отже, завдяки порушенню функції ацинусів, секреції панкреатичних ферментів за тривалої гіперстимуляції ПЗ може формуватися панкреатична недостатність при метаболічному синдромі, цукровому діабеті (також завдяки змінам у концентрації кишечної амілази).

Відомо, що за довготривалої гіперглікемії (рівень глюкози в крові - 13 ммоль/л і вище) розвивається глюкозотоксичність, яка викликає структурні

порушення  $\beta$ -клітин острівців ПЗ і знижує чутливість периферичних тканин до глюкози. У таких випадках глюкоза виступає як натуральне джерело утворення вільних радикалів, завдяки чому підсилюється дестабілізація клітинних мембран і субклітинних структур.

Шляхи реалізації феномена глюкозотоксичності (неферментативний, неконтрольована активність вільних радикалів, посилення поліолового шляху обміну глюкози) також необхідно враховувати. Неферментативне глікозилювання білків та інших з'єднань, які включають аміногрупи викликає незворотну структурно-функціональну модифікацію, в тому числі ферментів, пептидів, які синтезуються ПЗ. Підвищення активності вільних радикалів завдяки поєднання неферментативного глікозилювання, аутоокислення глюкози і пероксидного окислення ліпідів і білків небезпечно для ендотелію судин, оскільки відіграють одну із головних ролей у розвитку ендотеліальної дисфункції, у прогресуванні фіброзу. Посилення поліолового (сорбітолового) шляху обміну глюкози змінює осмотичний тиск у клітинах, порушує гліко- і фосфоліпідний склад клітинних мембран, викликаючи структурно-функціональні зміни в ендотеліальних клітинах і розвиток атеросклеротичних уражень судин завдяки атерогенній дисліпідемії. Інсулін при цьому, діючи як фактор росту, збільшує масу міокарда лівого шлуночка, знижує серцевий викид, що призводить до декомпенсації серцевої діяльності, і до прогресування мікроциркуляторних порушень в самій ПЗ завдяки ендотеліальної дисфункції. Внаслідок знижується активність ліпопротеїдази, що сприяє гіпертригліцеридемії, зростанню утворення ліпопротеїнів дуже низької щільності та зниженню холестерину ліпопротеїдів високої щільності [32]. Отже, інсулінорезистентність негативно впливає на ліпідний обмін, формуючи дисліпідемію [29, 131].

### ***Механізми формування дисліпідемії, що впливає на розвиток метаболічних порушень при ХП, стеатопанкреатиті***

Івашук С.І., Сидорчук Л.П. (2016) у хворих із загостренням ХП, вивчаючи показники ліпідного обміну залежно від поліморфізму генів ІЛ-4 (С-590Т), ФНО-а (G -308А), PRSS1 (R122H), SPINK1 (N24S) CFTR (del508C), встановили

достовірні дисліпідемічні зміни залежно від поліморфних варіантів гена ІЛ-4 (С-590Т). З'ясувалося, що у носіїв генотипу ТТ зростає вміст загального холестерину завдяки ХС ЛПНЩ. У носіїв генотипа GG превалює гіперхолестеринемія, а у носіїв GA-варіанту – гіпертригліцеридемія залежно від поліморфних варіантів гена ФНО-а (G -308A). Таке може відбуватися за погіршення функціональної активності  $\beta$ -клітин і зменшення протекторних властивостей інсуліну та прогресування феномена десенситизації.

Відомо, що високий рівень тригліцеридів (ТГ) та низький рівень ХС ЛПВЩ достовірно пов'язані з усіма випадками ІХС та коронарної смерті у пацієнтів із метаболічним синдромом, ЦД 2 типу [33].

З іншого боку, гіперінсулінемія та інсулінорезистентність стимулюють в печінці синтез ТГ із фруктози і знижують синтез фосфоліпідів, через що виникає дефіцит ЛПВЩ і накопичуються атерогенні ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) – маленькі щільні ЛПДНЩ, ліпопротеїн (а) [153].

Доведено, що при ІР підвищується активність білка, який переносить ефіри ХС від ЛПВЩ до ЛПДНЩ в обмін на ТГ і при цьому не тільки знижується рівень ХС ЛПВЩ, але відбувається їх якісна модифікація [45]. У кровообіг при цьому через систему ворітної вени поступає надмірна кількість вільних жирних кислот (ВЖК), що ще більше посилює інсулінорезистентність. У такій ситуації печінка також відчуває постійне навантаження [43], яке за прогресування коморбідності значно порушує метаболічні процеси і в міокарді, сприяючи розвиткові дисліпідемії, формуванню атерогенних бляшок [2,37]. Встановлено, що рівень змінених ЛПНЩ суттєво зростає в результаті їхнього глікозилювання, що збільшує ураження судинної стінки. Водночас інсулінзалежні адипоцити, проліферують та продовжують депонувати ТГ, а відтак, разом із низькоінтенсивним хронічним запаленням поступово порушують гомеостаз, гемостаз, адаптацію, впливаючи на прогресування процесів стеатозу в таких органах, як печінка, ПЗ та серце. Зв'язок метаболічного синдрому й ожиріння із захворюваннями підшлункової залози, в тому числі з хронічним панкреатитом, вивчений недостатньо [39,48]. Відомо, що частота стеатозу підшлункової залози у хворих з ожирінням і метаболічним

синдромом складає 86,4 %, що істотно вище, ніж в загальній популяції, причому ХП на фоні стеатозу ПЗ перебігає важче, вище частота ускладнень і резистентності до терапії, нижче якість життя пацієнтів [59]. Патогенетичні зв'язки між метаболічним синдромом і ХП складні і носять двобічний характер [53]. Доведено, що ожиріння і метаболічний синдром підвищують ризик раку підшлункової залози [57].

Обговорюється питання про роль хронічної інфекції *Helicobacter pylori* у розвитку і перебігу метаболічно-асоційованих станів (дисліпідемії, ІХС, ЦД 2 типу). Продемонстровано збільшення частоти виявлення цієї інфекції у пацієнтів із ЦД 2 типу. При цьому інфекція *H. p.* виявляється в 1,3 рази частіше порівняно з особами без нього. Деякими дослідниками гелікобактеріоз розглядається як додатковий чинник розвитку кардіоваскулярної патології, ризику нестабільного перебігу ІХС у пацієнтів із МС [130]. Відомо, що розвиток синдрому інсулінорезистентності, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, ЦД 2 типу асоціюється зі зміною кишкової мікробіоти. Під впливом бактероїдів, лактобацил, біфідобактерій здійснюється метаболізм холестерину з утворенням простанону, копростолу, холестенону. Тобто, порушується метаболізм холестерину та ліпідів. Установлено статистично значущий зв'язок між *H. p.* та підвищенням систолічного артеріального тиску, зниженням ЛПВЩ, збільшенням вмісту ЛПНЩ, значно вищим вмістом тригліцеролів, збільшенням аполіпопротеїну апо-В і зменшенням апоА-1, що засвідчує формування атерогенної дисліпідемії. Вважається, що у механізмі метаболічних змін значення має підвищення рівня фібриногену, гомоцистеїну, можливі перехресні імунологічні реакції на білки людини та бактерій, аутоімунні реакції з агресією проти ендотелію. Встановлено, що компоненти атеросклеротичних бляшок реагують з анти-Vac і анти-Cag-антитілами, а анти-CagA-антитіла безпосередньо взаємодіють з деякими білками судинної стінки [94]. При цьому запускається механізм хронічного системного запалення (через цитокінову ланку), розвиваються запальні і проліферативні зміни у стінках судин, виникає ендотеліальна дисфункція, мікроваскулярна дисфункція, атеросклеротичний процес, який клінічно проявляється ІХС, ішемічним

інсультом при ХП на тлі МС. Крім того, виявлено зв'язок між інфекцією *Helicobacter pylori* та ліпідним профілем в осіб похилого віку.

Отже, хронічна інфекція *H. pylori* здатна змінювати ліпідний профіль в атерогенному напрямку через вплив прозапальних цитокінів, а вони змінюють ліпідний метаболізм різними шляхами, зокрема через активацію ліпопротеїніліпази жирової тканини та стимуляцію синтезу вільних жирних кислот у печінці.

### ***Хронічний панкреатит, цукровий діабет та неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози (сучасний погляд на особливості механізмів їх відносин)***

Вважається, що в пацієнтів із хронічним панкреатитом у ряді випадків розвивається вторинний цукровий діабет, який часто називають «панкреатогенним». У той же час встановлено, що при цукровому діабеті 1 та 2 типу може розвиватися зовнішньосекреторна недостатність ПЗ, спостерігаються достатньо виражені морфологічні зміни екзокринної тканини залози, що розглядається як прояв ХП. Крім того, при цукровому діабеті 2 типу часто розвивається стеатоз (що трактується рядом авторів як неалкогольна хвороба підшлункової залози (НАХПЗ) і стеатопанкреатит,

У дослідженнях останніх років підкреслюється, що розвиток «панкреатогенного» цукрового діабету (ЦДЗс/4) значно погіршує прогноз. «Панкреатогенний» діабет (ЦДЗс/4) пов'язаний з ураженням як ендокринного, так і екзокринного апарату підшлункової залози, але частіше – ендокринного апарату [89]. Він діагностується у 10% випадків, при цьому частота хронічного панкреатиту складає від 26 до 80% випадків. Даний тип цукрового діабету розвивається при муковісцидозі, після оперативних втручань на підшлунковій залозі (ПЗ), при раку ПЗ. Факторами ризику «панкреатогенного» цукрового діабету є дистальні резекції ПЗ, панкреатит виникає у 37% пацієнтів, які раніше не мали його. Після 5 років ЦДЗс /4розвивався у 57% пацієнтів.

Деякі дослідники вважають ЦДЗс/4 ускладненням хронічного панкреатиту, який частіше за все зустрічається при кальцифікуючому панкреатиті, резекції ПЗ. Тому дослідження стану панкреатичної недостатності та ентероінсулярної вісі дозволяє вивчити механізми його розвитку. Зауважимо, що тісний зв'язок

між острівцями та ацинусами, розвинута капілярна сітка, яка їх зв'язує, забезпечують суттєвий вплив одне на одне [9].

До факторів ризику формування ЦДЗс/4 після перенесеного гострого панкреатиту є порушення ендокринної функції ПЗ, що в таких випадках може бути результатом стресу, порушення мікроциркуляції ПЗ, надлишкової секреції катехоламінів. Усе це сприяє зростанню рівня глюкози в крові. Частіше за все після лікування рівень глюкози повертається до нормальних показників. Але біля 30-32% у хворих, які перенесли гострий панкреатит легкого перебігу, та у 42%, що перенесли тяжкий перебіг, тривало реєструються підвищення показників глюкози (при цьому виникає необхідність у консультації ендокринолога, гастроентеролога та хірурга з метою визначення тактики ведення хворого). Відомо, що панкреонекроз, об'єм панкреонекрозу більше 50%, відграничений некроз та інсулінорезистентність можуть бути незалежними факторами ризику розвитку цукрового діабету після гострого панкреатиту [13,98]. У таких пацієнтів необхідно кожні три місяці проводити обстеження стану гіперглікемії.

Після перенесеного гострого панкреатиту майже у третини хворих розвивається зовнішньосекреторна недостатність ПЗ легкого та помірного ступеня тяжкості, на що також необхідно звертати увагу лікарям амбулаторної практики, проводячи відновлювальні заходи після хірургічного втручання, визначаючи принципові механізми розвитку, як ендокринної, так й екзокринної недостатності. До механізмів розвитку екзокринної недостатності у таких випадках відносять зменшення об'єму ПЗ за різних причин, порушення змішування хімусу та травних соків у дванадцятипалій кишці та зниження рН у дуоденальному вмісті (в тому числі за наявності гастриному). Згідно європейських рекомендацій замісну терапію слід призначати вже при легкому перебігу ферментної недостатності (принаймні впродовж 3 місяців після гострого панкреатиту або по-життєво після операцій) [22].

Морфологічні зміни у таких випадках можуть виникати завдяки дисбалансу гормонів, які стимулюють або інгібують панкреатичну секрецію (зниження інсуліну, підвищення сматостатину, глюкагону), формуванню

аутоімунних механізмів, а структурні зміни впливають на стан автономної нейропатії (яка порушує ентеропанкреатичні рефлекси). Надалі при прогресуванні структурних змін у хворих порушується синтез панкреатичного поліпептида, кишечного гормона мотиліну, які впливають на екзокринну діяльність ПЗ (вважається, що на зниження панкреатичної функції можуть впливати кишечний пептид YY та глюкагоноподібний пептид). За таких змін у функціональному стані залози достатньо виражені морфологічні зміни спостерігаються як в екзокринній, так і в ендокринній тканині органу. Зазначене вище дозволяє припустити, що дисбаланс між гормонами острівців ПЗ є однією з причин панкреатичної недостатності при «панкреатогенному» цукровому діабеті (тобто, здатність ендокринних острівців впливати на діяльність екзокринної паренхіми). При цьому значення приділяється механізмам впливу через мембранні контакти сусідніх клітин, паракринні механізми взаємодії неконтактуючих клітин і мікроваскулярних портальних взаємовідносин. Деякі автори вважають, що існують ще спеціальні сигнальні шляхи між панкреатичними клітинами, які діють через внутрішньоклітинну речовину. Не виключається значення локальної взаємодії кінцевих продуктів метаболізму ендо- та екзокринної паренхіми ПЗ. Вважається, що завдяки даній вісі забезпечується утилізація глюкози шляхом інсуліно-залежного механізму (у м'язовій та жировій тканині) та амілазо-залежного (у кишечнику завдяки участі мікробіоти). Тобто, цим механізмом пояснюється існування здатності інсуліну та інших гормонів ПЗ суттєво впливати на функціонування ацинарних клітин, а саме, на синтез амілази. Ця особливість отримала назву «гало-феномен». Припускається, що зниження ферментів на тлі наявності аутоантитіл засвідчує про зменшення вираженості гало-ефекту, а високий титр аутоантитіл до острівцевих клітин поряд із підвищенням ферментів у крові може засвідчувати про ушкодження ацинарних клітин. Отже, дана теорія пояснює здатність і панкреатичних ферментів впливати на гомеостаз глюкози на рівні кишечника та системної мікроциркуляції. При цьому підкреслюється, що амілаза обмежує секрецію інсуліну, спрямовуючи глюкозу із системного кровоплину в кишечник, а кишечна амілаза знижує абсорбцію глюкози і

зменшує вивільнення інсуліну, здійснюючи контролюючу або регулюючу дію. Крім того, завдяки їй можна пояснити нетравні властивості ферментів ПЗ на рівні кишечника та здатність впливати на абсорбцію глюкози й її метаболітів. Встановлено зниження рівня гіперглікемії через 1 годину після прийому панкреатичних ферментів, а також повільна елімінація глюкози зі зменшенням показників інсуліну після доведеного введення глюкози на тлі дії ферментів ПЗ. Дану особливість дослідники пояснили дією амілази. Висунута гіпотеза про роль ацинарно-інсулярно-ацинарної вісі у розвитку інсулінорезистентності та ферментної недостатності при метаболічних порушеннях за хронічного панкреатиту отримала визнання у лікарів [21].

Іншим механізмом панкреатичної недостатності є діабетичний ацидоз, який може провокувати розвиток та прогресування панкреатиту.

Необхідно підкреслити, що діагностичними критеріями СДЗс/4 є зовнішньосекреторна недостатність ПЗ, відповідні ознаки ХП згідно результатів Ендо-УЗД, МРТ, відсутність ЦД I типу. До додаткових критеріїв відносять зниження показників С-пептиду, відсутність інсулінової резистентності, порушення секреції інкретинів і панкреатичного поліпептиду [9]. Діагностувати зовнішньосекреторну недостатність при ЦДЗс/4 можна завдяки кількісному визначенню жиру в калі, тригліцеридному тесту та фекальному еластазному тесту. Проводити моніторинг ферментної недостатності доцільно, оскільки вона вважається фактором ризику формування «панкреатогенного» цукрового діабету. У таких хворих зафіксовано статистично значимий зв'язок між рівнями фекальної еластази-1 і глікованим гемоглобіном та розвитком ретинопатії, а також у хворих на цукровий діабет у порівнянні із практично здоровими особами встановлено різке зниження фекальної еластази-1 поряд із зниженням С-пептиду та показників амілази.

Отже, розвиток цукрового діабету, причиною якого є хронічний або гострий панкреатит і післяопераційний період, можна вважати первинним «панкреатогенним».



Відомо, що цукровий діабет 1 і 2 типу супроводжується зниженою зовнішньосекреторною функцією, що є вторинним процесом (ураження ПЗ пов'язано з прогресуванням цукрового діабету) [84]. Однією з ланок механізму розвитку зовнішньосекреторної недостатності у таких випадках вважається зміщення максимуму абсорбції нутрієнтів у дистальні відділи тонкої кишки, що характерно для екзокринної недостатності ПЗ. Збільшується об'єм нутрієнтів, які поступають у клубову кишку, порушується її моторика та секреція, викликаючи симптоми кишкової диспепсії. Вони сприймаються як діабетична гастро-, ентеро-, колопатія, що негативно впливає на тактику лікування, оскільки запізнюється призначення замісної ферментної терапії [24].

Одним із важливих механізмів розвитку зовнішньосекреторної недостатності є фіброз залози та розвиток атрофії. На цей процес впливають зниження трофічної дії інсуліну на ацинарну тканину ПЗ при ЦД 2 типу (завдяки зменшення поступлення його до ацинусів). З іншого боку зменшенню об'єму органу сприяє інгібіція базальної та холецистокінін-стимульованої секреції ферментів ПЗ за умови гіперглікемії. При цьому відбувається проліферація та активація зірчастих клітин, що призводить до утворення колагену і фіброзу ПЗ. Характерним є зниження секреції трипсину та ліпази при малих рівнях глюкагону, а при великих рівнях підвищується секреція амілази. Існує гіпотеза про вплив глюкагону на розвиток атрофії ПЗ. Соматостатин завдяки прямої пригнічуючої дії зменшує секрецію холецистокініну та базальну панкреатичну секрецію на 50%. З іншого боку при ЦД 2 типу за умов тривалої гіперінсулінемії та дисбалансу інших гормонів острівців ПЗ послаблюється синтез залозою травних ферментів.

Роль аутоімунних механізмів вивчена недостатньо, але залишається не встановленою роль вірусів як тригерних факторів аутоімунного процесу. Передбачається, що ці механізми сприяють одночасному зниженню ендо- та екзокринної функції залози. Але не виключається, що аутоімунний процес може задіяти спочатку екзокринну паренхіму із наступним переходом на ендокринну тканину. Крім того, припускається, що пониження зовнішньосекреторної функції прогресує при утворенні антитіл, які специфічні

для ЦД 1 типу. У пацієнтів із ЦД 1 типу доказана наявність антитіл до клітин островців і розвиток трофічних змін у системі проток, виявляється фіброз і жирова інфільтрація, частіше зустрічається атрофія залози в області тіла ніж при ЦД 2 типу. Особливою діагностичною ознакою є наявність антитіл у плазмі крові, що вважається передвісником ЦД 1 типу (антитіла до бета-клітин ПЗ, антитіла до глутаматдекарбоксилази та інсуліну). А зниження продукції панкреатичних ферментів може бути предиктором розвитку і прогресування ЦД 1 типу. У свою чергу інсулінорезистентність часто пов'язана з ознаками ЦД 2 типу.

Ацинарні клітини, які знаходяться біля острівців, атрофуються (мабуть, завдяки зниженню трофічної функції інсуліну при ЦД 2 типу). Крім змін у протоках при цукровому діабеті 2 типу встановлено фіброз та жирову інфільтрацію тканини ПЗ. Отже, при цукровому діабеті 1 та 2 типу поряд із ендокринними порушеннями може розвиватися зовнішньосекреторна недостатність ПЗ. Розвиток екзокринної недостатності у даної групи хворих сприяє формуванню мальдигестії та мальабсорбції, порушенню секреції регуляторних інтестинальних гормонів [24,25].

Розглядається можливість існування гіпотези про роль діабетичної ангіопатії у формуванні недостатності панкреатичної секреції, більшість авторів знаходять зв'язок між тривалістю ЦД і частотою зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. Діабетична мікроангіопатія бере участь у формуванні недостатності перфузії через локальне мікроциркуляторне русло, а відтак, і у розвитку ішемії екзокринної частини, у фіброзу, атрофії ацинарної частини органу та у формуванні і прогресуванні зовнішньосекреторної недостатності ПЗ у таких хворих.

Встановлено, що при цукровому діабеті 2 типу панкреатична недостатність частіше буває легкого або помірного ступеня. Зміщення максимуму абсорбції нутрієнтів у дистальні відділи тонкої кишки засвідчує про екзокринну недостатність ПЗ. Збільшення об'єму нутрієнтів, які потрапляють у клубову кишку, сприяє порушенню її моторики та секреції, і, відповідно, появі симптомів кишкової диспепсії (спастичні кишечні больові симптоми,

метеоризм, бурчання, порушення властивостей калу). Ці симптоми сприймаються за діабетичну гастро-, ентеро-, колопатію, що відображається на тактиці лікування [27].

Автономна нейропатія при цукровому діабеті 2 типу порушує реакцію панкреатичної секреції на холецистокінін та його аналоги. Так, при ЦД 2 типу продукція ферментів знижується у відповідь на стимуляцію холецистокініном і амінокислотами. Відтак, автономна нейропатія порушує ентеро-панкреатичні рефлекси [144]. Механізми, які беруть участь у клінічному перебігу цукрового діабету 2 типу та хронічного панкреатиту продемонстровано на рис ...

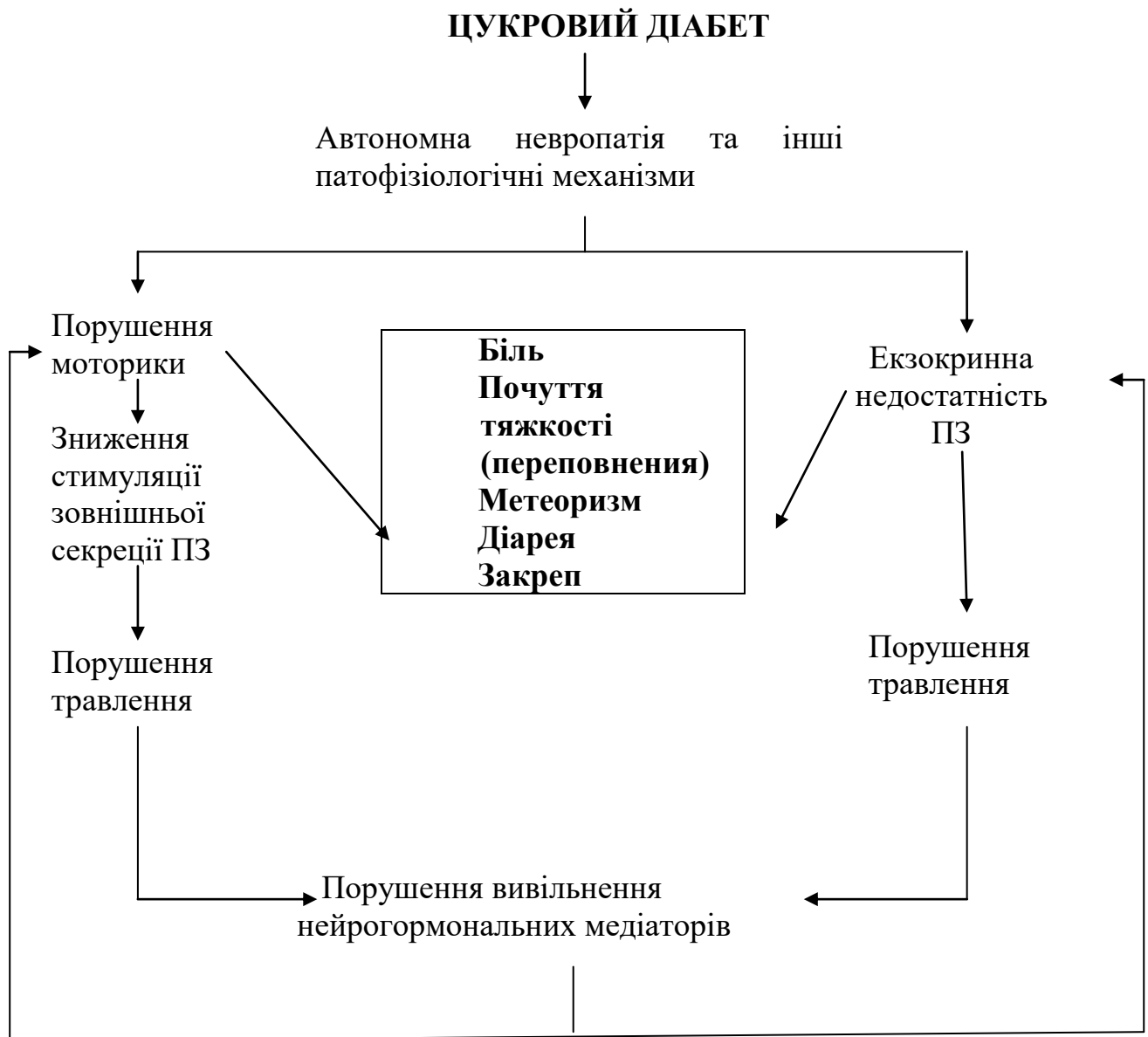


Рис....Взаємозв'язок метаболічного синдрому та панкреатиту (по Х.У.Клер, 2003 [56 ])

Крім того, вірусні інфекції, генетичні зміни в гені карбоксилестерліпази можуть посилити одночасне пошкодження екзокринної та ендокринної тканини залоз і, відповідно, функції.

Відомо, що при панкреатиті із цукровим діабетом (як одним із складових метаболічного синдрому) панкреатична недостатність визначатиме характер абдомінального болю, диспепсичного синдрому тощо. У таких пацієнтів певну роль у виникненні панкреатиту відіграють і папілостеноз, і жовчнокам'яна хвороба (яка часто асоційована з ожирінням). Механізми розвитку зовнішньосекреторної недостатності при ЦД 2 типу представлено на рис.

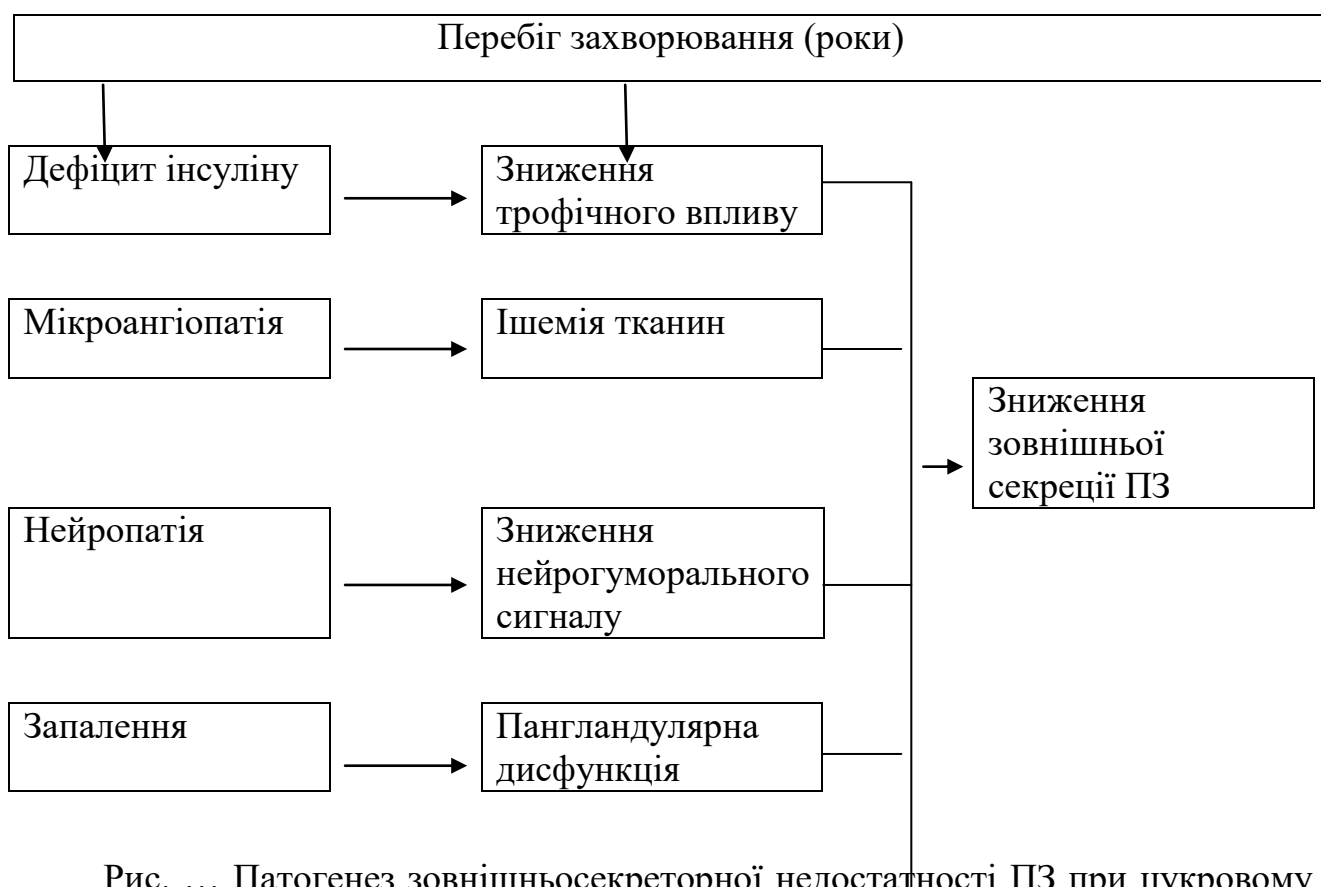


Рис. ... Патогенез зовнішньосекреторної недостатності ПЗ при цукровому діабеті (по R.Talukdar et al., 2017 )

Нині більше уваги приділяється значенню сигнальної функції білків у патогенезі хронічного системного запалення, як при ХП, так і цукровому діабеті 2 типу, які беруть участь у формуванні та прогресуванні недостатності зовнішньої секреції ПЗ завдяки розвитку фібротичних процесів у ній [3]. Отримані дані, що рівень протеїнкінази В (загальної РКВ), білків p70S6K, 4E-BP1, Erk1/2 та NF-κB у ПЗ при цьому знижується, тому припускається, що вони

відповідають за понижений синтез ферментів і розвиток атрофії ПЗ. У літературі на сьогодні описано декілька молекулярних сигнальних шляхів, які відіграють ключову роль в активації панкреатичних зірчастих клітин. До них відносять Rh0-кіназний, міоген-активууючий протеїнкіназний (MAPk), трансформуючий фактор росту b, асоційований з білком, який кодується у людини геном SMAD (TGF-b/SMAD), фосфатидилінозитол-3-кіназний (PI3K), JAK-STAT-кіназний сигнальний шлях (JAK – Janusкіназа; STAT – сигнальний трансдуктор та активатор транскрипції).

Білки сімейства Rh0 включають Rh0A, Rac та Cdc42, вони відносяться до молекул ядра і викликають стрес-індуковане утворення фіброзних волокон, регулюють клітинну адгезію, ремодулюють цитоскелет панкреатичних зірчастих клітин, регулюють активацію та виділення трипсиногену з ацинусів із наступним формуванням хронічного системного запалення, кінцевим механізмом якого є розвиток фіброзу ПЗ.

JAK-STAT-кіназний сигнальний шлях бере участь у регуляції проліферації, диференціації клітин, у формуванні хронічного та гострого запалення у ПЗ (за участі ІЛ-6). Вважається, що JAK-1-STAT-1 бере участь у патогенезі ранніх змін у тканині ПЗ при формуванні панкреатиту [80].

Мітоген-активууючий шлях було продемонстровано при алкогольному тесту, де сам етанол та його метаболіт ацетальдегід активували протеїн-1 і мітоген-активууючий протеїнкіназний шлях у зірчастих клітинах ПЗ. Фосфатидилінозитол-3-кіназний шлях (PI3K) відповідає за зниження активації трипсиногену та активності прозапальних цитокінів при гострому панкреатиті [166]. Трансформуючий фактор росту бере участь у патогенезі гострого та хронічного панкреатиту і розвитку фіброзних змін у ПЗ [86,97]. Таке може відбуватися і при цукровому діабеті 2 типу.

Отже, механізм розвитку недостатності зовнішньої секреції ПЗ при цукровому діабеті 1 і 2 типу є багатофакторним.

У розвитку ферментної недостатності ПЗ та розвитку ХП при цьому великого значення надається не тільки ЦД, але й іншим складовим метаболічного синдрому. Особливістю перебігу метаболічного синдрому

можна вважати формування неалкогольної жирової хвороби ПЗ поряд із неалкогольною хворобою печінки, що частіше спостерігається при ожирінні [63].

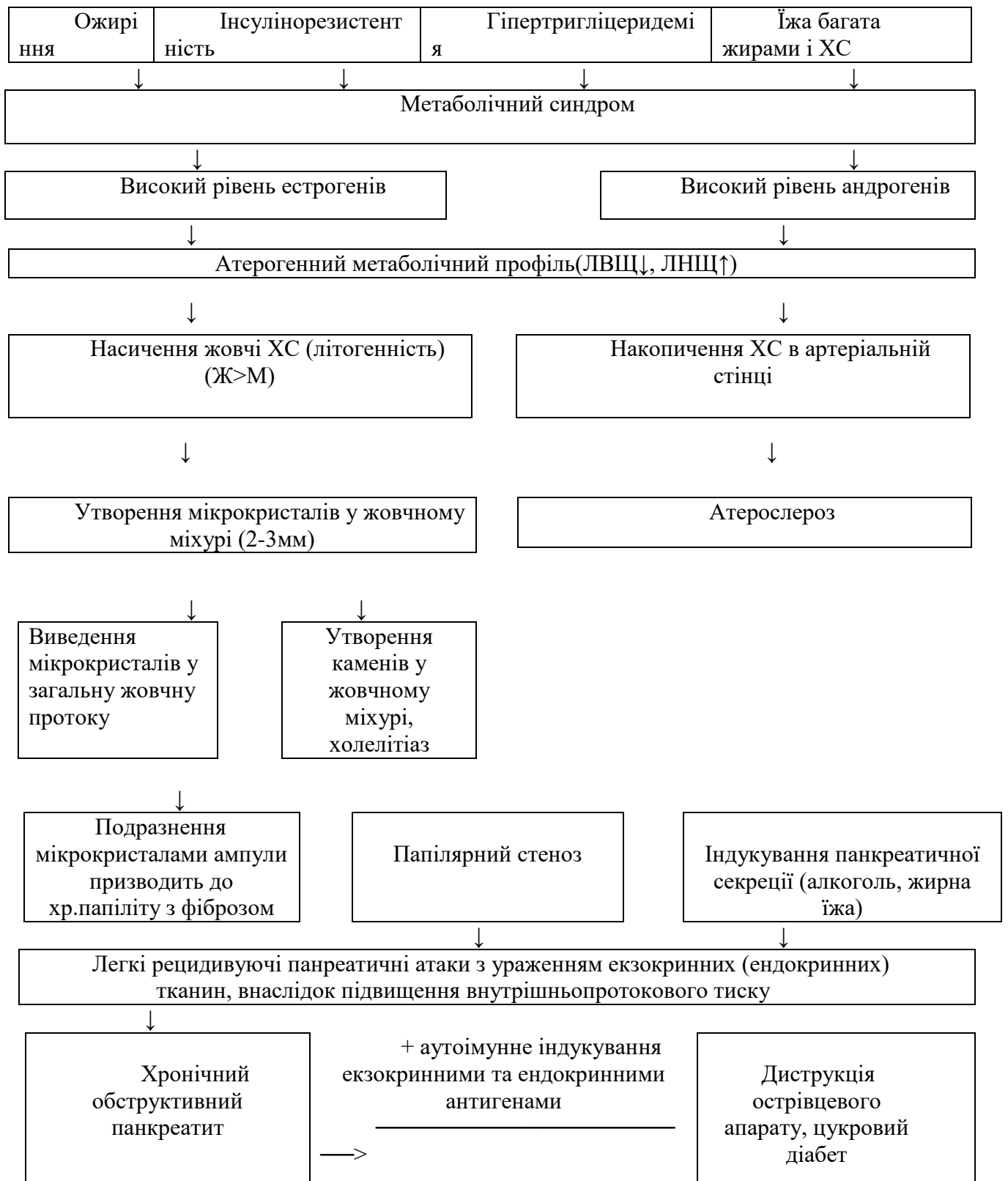
Про значення для розвитку метаболічного синдрому гормонального дисбалансу (у тому числі інтестинального) у діяльності підшлункової залози ми писали ще у 2004 році [51], тому концепцією Х. У. Клера (Германія) про механізми розвитку зовнішньосекреторної недостатності при метаболічному синдромі (де цукровий діабет є складовою МС), вважаємо важливою. Він розвинув і запропонував цю концепцію у своїй лекції на У Національній Школі гастроентерологів, гепатологів України у 2003 році.

Відомо, що при розвитку метаболічного синдрому порушується гормональний профіль із підвищенням у крові естрогенів або андрогенів. Залежно від підвищення тих або інших гормонів розвиток метаболічних процесів може формуватися різними шляхами. При цьому (як вважає автор) формується антиатерогенний ліпідний профіль крові, а екзогенний холестерин (у більшості) виділяється у жовч. Жовч перенасичується холестерином, утворюються мікроліти, конкременти, викликаючи травмування великого дуоденального сосочка, папілостеноз. При довготривалому травмуванні розвивається внутрішньопотокова панкреатична гіпертензія, хронічний обструктивний панкреатит, прогресує панкреатична недостатність (у тому числі ендокринна). Вона виступає в ролі певної ланки патогенезу метаболічного синдрому, усугубляючи прояви цукрового діабету.

При підвищенні рівня андрогенів у крові виникає атерогенна дисліпідемія, прогресує атеросклероз, порушується трофіка ПЗ ще й завдяки порушення мікроциркуляції та гіпоксії тканини органу та інших органів черевної порожнини, прискорюється фіброзування і прогресує панкреатична недостатність. У цьому випадку сформований діабет (не виключено, панкреатогенний) погіршує прояви метаболічного синдрому.

Відтак, хронічний панкреатит (який у такому випадку може бути як первинним, так і вторинним) шляхом розвитку зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, впливаючи на характер абдомінального болю, диспепсичного

синдрому, ступінь зовнішньосекреторної недостатності у хворих на цукровий діабет бере участь у формуванні не тільки ЦД 2 типу самостійно, але й у складі метаболічного синдрому (рис. ...)



## **Патогенез клінічних проявів з боку органів травлення у хворих на цукровий діабет (J. Keller et al., 2004)**

Але висунута концепція J. Keller et al., 2004 не враховує ролі хронічного системного запалення у формуванні хронічного панкреатиту, цукрового діабету як механізму, який визначає коморбідність цих захворювань у складі метаболічного синдрому. Крім того ожиріння як компонент метаболічного синдрому само по собі сприяє зниженню зовнішньої секреції ПЗ, про що засвідчує розвиток панкреатичної недостатності у третини пацієнтів з ожирінням. Панкреатична недостатність при метаболічному синдромі з ожирінням і цукровим діабетом визначатиме характер абдомінального болю, диспепсичного синдрому, порушення структури калу. Крім того, чеські дослідники при вивченні стану зовнішньосекреторної функції ПЗ при метаболічному синдромі майже у 60% випадків діагностували неалкогольну жирову хворобу ПЗ (гіперехогенність, гіпертригліцеридемія) [23], про що нами гіпотетично припускалось із 2006 року [52] і 2013 році [19]. Отже, ожиріння як компонент метаболічного синдрому сприяє зниженню зовнішньої секреції (мабуть, завдяки жировій дистрофії ацинозних клітин та/або ліпоїдозу ПЗ).

В умовах ожиріння надлишок вживання простих цукрів, які стимулюють секрецію інсуліну, викликають гіперінсулінемію з наступною гіперсекрецією панкреатичних ферментів. При цьому захисний механізм утилізації глюкози завдяки кишкової амілази не перекриває рівень «вільного» інсуліну в крові, що формує інсулінорезистентність, яка прогресує при підвищенні протеїназ у крові. Подальша гіперстимуляція ферментів ПЗ, виснаження ацинарно-інсулярно-ацинарної вісі супроводжується різким зниженням продукції травних ферментів і бікарбонатів у ПЗ та відсутністю реакції ацинусів на інсулін. Усе сказане може спровокувати порушення функції ацинусів і вплинути на чутливість рецепторів до інсуліну, що сприятиме розвитку ендокринної та екзокринної недостатності (можливо, за зменшення секреції ферментів ПЗ).

Такий механізм розвитку хронічного панкреатиту, стеатозу ПЗ, стеатопанкреатиту разом із накопиченням, інфільтрацією клітин ПЗ ліпідами



можливий за наявності інсулінорезистентності, яка є одним із головних механізмів розвитку метаболічного синдрому і, можливо, неалкогольної жирової хвороби ПЗ при цукровому діабеті, ожирінні [61,63].

У літературі обговорюється питання про формування *неалкогольної жирової хвороби ПЗ* поряд із неалкогольною жировою хворобою печінки у третини (а по даним деяких джерел – у двох третин) пацієнтів із метаболічним синдромом, ЦД 2 типу. На даний момент немає єдиного підходу до термінології і критеріїв діагностики станів, які характеризуються підвищеним вмістом жирової тканини у ПЗ при цукровому діабеті. Найбільш часто цитується номенклатурна класифікація M. M. Smits, E. J. M. Van Geenen [150].

Термін стеатоз означатиме накопичення внутрішньоклітинного жиру в паренхімі органу. Цей стан вважається таким, що може бути ліквідованим. Синонімами можуть бути такі терміни як «ліпоматоз», «жирова хвороба підшлункової залози». *Неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози* визначається як накопичення жирової тканини у ПЗ, пов'язане з ожирінням або метаболічним синдромом без ознак запалення. *Неалкогольний жировий стеатопанкреатит* розвивається на тлі накопичення жирової тканини у ПЗ, пов'язаний з ожирінням, цукровим діабетом або метаболічним синдромом при відсутності інших етіологічних факторів, і характеризується розвитком і прогресуванням хронічного системного запалення із формуванням у ряді випадків аденокарциноми ПЗ.

Стосовно скарг, то вони при неалкогольній жировій хворобі підшлункової залози неспецифічні. Характерним є абдомінальний біль низької та помірної інтенсивності, превалюють диспепсичні явища. Іноді відмічається зміна закріпів кашкоподібним характером калу. Стеаторея зустрічається рідко [49,50]. Із метою ранньої діагностики неалкогольної жирової хвороби підшлункової залози рекомендується обстежити осіб із ожирінням, ЦД 2 типу, ознаками метаболічного синдрому. У план обстеження необхідно включати біохімічний аналіз крові з визначенням відповідного ліпідного профілю, активності АсТ, АлТ, гамаглутамілтранспептидази, ліпази, рівня глюкози і

проведення УЗД органів черевної порожнини. У верифікації діагнозу значення мають ультразвукові критерії діагностики стеатозу ПЗ:

- при нормі щільність ПЗ відповідає щільності кортикального шару нирки
- при легкому ступені щільність ПЗ вища щільності кортикального шару нирки, але нижча щільності заочеревинної клітковини;
- при помірному ступені щільність ПЗ відповідає щільності заочеревинної клітковини;
- при тяжкому ступені щільність ПЗ вища щільності позаочеревинної клітковини

На сьогодні пропонується виділяти три ступеня тяжкості стеатозу підшлункової залози (в тому числі при цукровому діабеті 2 типу) згідно ультрасонографічного методу діагностики :

- I ступінь характеризується рівномірною ехогенністю жирової тканини в області верхньої брижової артерії. Розміри ПЗ не збільшені, ехогенність рівномірно підвищена, контур гладкий, добре візуалізується селезінкова вена, верхня брижова артерія, панкреатична протока;
- II ступінь характеризується підвищеною ехогенністю на тлі послабленого сигналу у віддаленій, дорсальній частині ПЗ (зниженою провідністю акустичного сигналу, затуханням ультразвукового сигналу за задньою поверхнею ПЗ), нечіткістю краю селезінкової вени та протоки ПЗ із практичною відсутністю візуалізації області брижової артерії;
- III ступінь характеризується зниженням ультразвукової провідності ПЗ, хвилеподібністю, відсутністю чіткого зображення контурів ПЗ, візуалізації селезінкової артерії, області брижової артерії і проток ПЗ.

З метою визначення стану ПЗ використовується МРТ, КТ ПЗ. Сучасні методики МРТ дозволяють значно підвищити специфічність і чутливість діагностики стеатозу ПЗ (він діагностується, якщо вміст жирової тканини у залозі більше 10,4%) [42].

Таким чином, хронічний та гострий панкреатит при певному терміні перебігу можуть викликати розвиток цукрового діабету, який у такому випадку буде кваліфікуватися як «панкреатогенний» (за даними ВООЗ він позначається як СД3с, в американській літературі він позначається як СД4). При цьому підкреслюється значення хронічного системного запалення, яке призводить до пошкодження паренхіми ПЗ (у тому числі овстрівцевого апарату ПЗ), печінкової інсулінорезистентності і, насамкінець, до формування ЦДЗс. Відмітимо, що цукровий діабет у свою чергу сприяє формуванню зовнішньосекреторної недостатності, яка локально у ПЗ посилює активність хронічного системного запалення, тобто прогресуванню хронічного панкреатиту. Патогенез такого стану є багатограним (Рис. ...).





Рис. Механізм розвитку зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при цукровому діабеті (G. Zsori et al., 2017).

Відтак, слід урахувувати і той факт, що у третини або у двох третин пацієнтів із метаболічним синдромом цукровий діабет 2 типу, ожиріння відіграють певну роль у патогенезі як неалкогольної жирової хвороби печінки, так і *неалкогольної жирової хвороби ПЗ*. При цьому може розвиватися стеатопанкреатит, який в ряді випадків ускладнюється розвитком аденокарциноми ПЗ. Механізм розвитку цих процесів потребує подальшого вивчення.

***Можливі механізми розвитку пухлин при метаболічних порушеннях (у тому числі раку підшлункової залози)***

Ожиріння у 20% жінок і у 14% чоловіків є причиною смертей, які асоціюються з раком. При надлишковій масі тіла у жінок частіше виникає рак стравоходу, ендометрія, жовчного міхура і нирок. У чоловіків реєструють рак стравоходу, щитоподібної залози, товстої кишки і нирок.

Основні механізми невідомі, але вважається, що вони багатофакторні. Значення має рівень *стероїдних гормонів*, які регулюють ріст і диференціювання клітин у грудній залозі, матці тощо. Серед механізмів виділяють *підвищений рівень інсуліну*. Наприклад, гіперінсулінемія зумовлює підвищення рівня вільного інсуліноподібного фактору росту-1 (IGF-1). Це мітоген, кількість його рецепторів (IGFR-1) збільшена при багатьох формах раку. IGFR-1 активує сигнальні шляхи RAS і PIS-кіназа/АКТГ, які зумовлюють ріст нормальних і клітин, що характерні для пухлин. Фактором ризику вважається і *зниження секреції адипонектину*, що сприяє активній проліферації клітин та активує діяльність p53 і p21. *Прозапальний стан*, який пов'язаний з ожирінням, сам по собі може бути канцерогенним.

Рак ПЗ є злоякісною пухлиною, яка розвивається з епітеліальної тканини різних відділів ПЗ. Частіше він локалізується в голівці (63,8%), тілі (23,1%) і лише в 7,1% випадків зустрічається у хвості. Гістологічно рак представляє частіше за все аденокарциному (80%) в інших випадках зустрічається ацинарно-клітинний рак ПЗ, який локалізується в тілі та хвості залози [31]. Захворювання діагностується у чоловіків частіше (9,7 випадків на 100 тис населення), у жінок рідше (7,7 випадків на 100 тис населення). За останні 50 років захворюваність невпинно зростає (в Англії вона зросла в 3 рази), а щорічна летальність в Європі складає 40 тис [64]. Слід вказати, що не має чіткого уявлення про етіологічні фактори виникнення, тому розглядаються частіше фактори ризику. Одним із найбільш доказаних є ХП, при довготривалому його перебігу ризик зростає до 20%, а за наявності спадкового ХП – у 60 разів [35]. Спадковий ХП розвивається у молодому віці і вже в 55-60 років відбувається трансформація в рак у 40-53% випадків. Деякі автори вважають, що цьому сприяє давність запального процесу [20, 25,54].

Факторами ризику раку ПЗ вважається зловживання алкоголем, курінням, чоловіча стать старше 65 років, приймання нестероїдних протизапальних препаратів більше двох років, ожиріння [46], цукровий діабет типу 2, метаболічний синдром [19], цироз печінки.

Зв'язок між хронічним запаленням і розвитком злоякісних новоутворень був простежений ще німецьким патологом Рудольфом Вірховим у 1863 році, у 1913 році таке ж припущення зробив John В. Але до сих пір складною клінічною задачею є встановити цю залежність. Багато пацієнтів можуть прожити 20-30 років від моменту встановлення діагнозу ХП і вмерти від інших причин, які не пов'язані з раком ПЗ. У 1993 році в клінічних центрах 6 країн світу проведене мультицентрове рандомізоване когортне дослідження, що включало 2015 пацієнтів з діагнозом ХП, яке достовірно виявило, що ризик розвитку раку ПЗ у 16,5 разів вищий, ніж у загальній популяції і не залежить від статі, країни, етіології [121]. Крім того, зв'язок був підтверджений іншими дослідниками [106]. Так, у 1995 році Banzal P. и Sonnesberg A. з Американського відділу зі справ ветеранів підтвердили ці висновки, використавши ретроспективний аналіз історій хвороб (в період з 1970 по 1994 роки).

Важливим фактором розвитку раку ПЗ є не тільки термін запального процесу в ПЗ, але й оксидативний стрес, який порушує клітинний геном з розвитком точкових мутацій, які сприяють онкогенній трансформації ХП [16]. При цьому типи генетичних аберацій включають мутації в координуючих та регуляторних генах, зміни в плоідності та числі геномних копій, утворенні додаткових копій ділянок хромосомної ДНК, гомозиготної делеції, у загубленні гетерозиготності. Клітинний геном змінюється під впливом генотоксичних з'єднань та порушень структури ДНК [Toyama N. Pancreas head carcinoma with total fat replacement of the dorsal exocrine pancreas / N. [Toyama // J. Gastroenterol. -2004. – Vol.39. – P.76-80. ]].

Повторні ураження та регенерація тканини ПЗ відбуваються у присутності високоактивних форм кисню та азоту, які звільняються з клітин, що підтримують запалення (лейкоцитів та інших фагоцитуючих клітин, що

знаходяться в місці запалення) [8]. Серед найбільш небезпечних АФК-індукованих з'єднань значення мають 7,8-дигідро-8-оксогуанін (охоG) завдяки здатності приводити до трансверсії ДНК під час реплікації. Такі трансверсії було знайдено при раку ПЗ, причому вони широко розповсюджені у мутаційному спектрі гена-супресора пухлин p53 [78].

У хворих на ХП та рак ПЗ концентрація COX-2 и фактора NF-κB у тканині ПЗ підвищені при порівнянні з тканиною у здорових осіб [115]. ЦОГ-2 бере участь у перетворенні арахідонової кислоти у простагландини, які викликають запальну реакцію у пошкоджених тканинах та перетворює хімічні канцерогени в мутагенні, що індукує проліферацію, ангіогенез, подавляє апоптоз, формує морфологічні зміни, які включають дисплазію, порушують нормальну структуру тканини завдяки редиференціації.

Відтак, каскад хемокинів, що секретуються клітинами, які підтримують запалення при ХП, є одним із шляхів промоції онкогенезу запаленням [69]. Дуже велику роль у цьому процесі відіграють макрофаги, оскільки вони у значній кількості виявляються на гістологічних зрізах злоякісних пухлин. Після активації макрофаги є головним джерелом факторів росту цитокінів, які інтенсивно впливають на клітини ендотелію, епітеліальні та мезенхімальні клітини в локальному мікрооточенні пухлинної тканини ПЗ [91]. TNF-α, що виділяється на початкових етапах хронічного запалення та пухлиноутворення, викликає посилення стимуляції панкреатичного фіброгенезу, а IL-8 посилює онкогенні та метастатичні ефекти пухлинних клітин ПЗ [119]. Але крім цього встановлено підвищення IL-1, IL-8, EGF, IGF-1, TGF-β1, IL-6, IL-8, що сприяють стимуляції ангіогенезу та клітинній проліферації [165]. Тобто, патогенез та прогресування ХП, аденокарциноми ПЗ визначаються персистуванням у тканині органу цитокінів, що формують невірне диференціювання клітин, патологічну проліферацію [155].

У цих процесах також бере участь ядерний фактор транскрипції NF-κB, який активується й у значній мірі експресується на поверхні епітеліальних клітин як при раку ПЗ, так і за ХП. Активація NF-κB може підтримувати рецидивування хронічного запалення у тканині ПЗ, контролюючи

транскрипцію запальних генів. Регулювальний вплив фактора NF- $\kappa$ B призводить не тільки до інгібування апоптоза, але й стимуляції індукованої форми оксида азота (iNOS) та циклооксигенази-2 (COX-2), які є ключовими медіаторами запалення.

Отже, ХП має потужний вплив на розвиток раку ПЗ і в ряді досліджень розглядається як незалежний фактор ризику, привабливе морфологічне середовище для росту пухлини, що сприяє небезпечності генома та стимуляції ангиогенезу. Клітини, які підтримують патологічну імунну відповідь, хронічне системне запалення, порушення регуляції росту, міграції та диференціювання клітин, у тому числі пухлинних, фібробластів і ендотеліальних, які знаходяться в мікрооточенні аденокарциноми.

Серед факторів ризику виникнення раку ПЗ знаходиться і спадковий панкреатит. До речі, на логотипі Midwest Multicentre Pancreatic Study Grup, яка має за мету вивчати спадкову патологію ПЗ вказані такі три хвороби, як спадковий рак, спадковий панкреатит і муковісцидоз. Нині розрізняють дві основні форми спадкового панкреатиту: ХП із раннім і пізнім початком. Кожна з них зумовлюється різними генетичним механізмами. Відомі мутації гена CFTR - гена трансмембранного регулятора кістозного фіброзу. Ця мутація та мутація SPINK I розвиваються за аутосомно-рецесивним типом. За наявності мутації CFTR розвивається муковісцидоз або генетично детермінований гіпоферментний панкреатит. Даний варіант можливий і при недостатності синтезу і порушенні активації трипсиногену [108]. Оскільки у достатньо великій кількості пацієнтів не вдається знайти змін онкогенів або генів-супресорів, то значення у таких випадках надається активності хронічного системного запалення та його тривалості.

Одним із небезпечних ризиків спадкового панкреатиту є розвиток раку ПЗ у пацієнтів після 40 років, а у віці 70 років він уражує 40-70% пацієнтів. Частіше даний панкреатит розвивається у сім'ях із мутаціями R122H, N291, а може виникнути без мутацій при фенотипі спадкового панкреатиту. У ряді досліджень вказується, що рак ПЗ розвивається при спадковому панкреатиті завдяки мутації онкогену *K-ras*, який зустрічається у клітинах пухлин і



тканин, що знаходяться поряд, а також у зонах гіперплазії епітелію проток [22]. Панкреатична гіперплазія є передраковим станом (для її верифікації потрібно провести ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію з біопсією клітин панкреатичної протоки). Розрізняють 3 ступені внутрішньо панкреатичної неоплазії (PanIN):

- PanIN I –інтраепітеліальна протокова гіперплазія;
- PanIN II – дисплазія низького ступеня;
- PanIN III – дисплазія високого ступеня або карцинома in situ.

Достатньо інформативним методом діагностики є також ендоУЗД (при цьому ознаками панкреатичної дисплазії вважають гетерогенність паренхіми, гіперехогені фокуси або гіпоехогенні вузлики (рис 11,12). Симптоми дисплазії протокового епітелію ПЗ, які характерні при ендоУЗД і ЕРХПГ представлені в табл. ..

*Таблиця*

**Симптоми, характерні для протокової дисплазії підшлункової залози (P. Durie et al., 2002)**

ЕндоУЗД	ЕРХПГ
↓	↓
Гетерогенність паренхіми	Нерівномірність просвіту головної панкреатичної протоки
Гіперехогенні фокуси в паренхімі	Нерівномірність просвіту бокових проток
Збільшення ехогенності стінок головної панкреатичної протоки	Розширення бокових проток
Гіпоехогенні вузлики	Мішкоподібні розширення панкреатичних проток
Вогнищеві зміни паренхіми	

Слід підкреслити, що на III Міжнародному симпозиумі по спадковим захворюванням ПЗ було прийнято Консенсус (2001), за яким значення у профілактиці раку є запобігання у використанні канцерогенних продуктів (у тому числі алкоголю). Крім того, рекомендується профілакувати випадки гострого та загострень хронічного панкреатиту. Було розроблено такі рекомендації: уникати вживання алкоголю, куріння; відказ від панкреотоксичних медикаментозних препаратів; коректувати метаболічні

порушення (гіпертригліцеридемію, гіперкальціємію), періодично проходити інструментальні методи дослідження з метою своєчасного виявлення та корекції морфологічних змін (холедохолітазу, стриктури панкреатичної протоки), які можуть сприяти виникненню гострих атак і трансформації перебігу захворювання у хронічну форму [139].

В останні роки одним із факторів ризику самостійного формування ХП та раку ПЗ розглядають ожиріння. Основні механізми невідомі, але вважається, що вони багатофакторні. Значення має рівень *стероїдних гормонів*, які регулюють ріст і диференціювання клітин у грудній залозі, матці тощо. Серед механізмів виділяють *підвищений рівень інсуліну*. Наприклад, гіперінсулінемія зумовлює підвищення рівня вільного інсуліноподібного фактору росту-1 (IGF-1). Це мітоген, кількість його рецепторів (IGFR-1) збільшена при багатьох формах раку. IGFR-1 активує сигнальні шляхи RAS і PIS-кіназа/АКТГ, які зумовлюють ріст нормальних і клітин, що характерні для пухлин. Фактором ризику вважається і *зниження секреції адипонектину*, що сприяє активній проліферації клітин та активує діяльність p53 і p21. *Прозапальний стан*, який пов'язаний з ожирінням, сам по собі може бути канцерогенним.

Зв'язок між ожирінням та ризиком раку ПЗ виявив аналіз 14 когортних досліджень, який встановив підвищення ризику на 47% [100]. Аналіз 10000 випадків раку ПЗ показав, що ожиріння з ІМТ >25кг/м<sup>2</sup> є відносним ризиком порівняно з особами із ІМТ <25кг/м<sup>2</sup>. Відомо, якщо ожиріння діагностується у віці 13-19 років, то пацієнти на 60% частіше хворіють на рак ПЗ, ніж їх худі однолітки, а у пацієнтів, де ожиріння з'являється на п'ятому десятку ризик виникнення раку ПЗ не відрізняється від загального у популяції [57]. Ряд епідеміологічних досліджень підтверджують, що ожиріння є причиною біля 20% випадків смерті у жінок та 14% випадків у чоловіків [99]. При надлишковій масі тіла у жінок частіше виникає рак стравоходу, ендометрія, жовчного міхура і нирок. У чоловіків реєструють рак стравоходу, щитоподібної залози, товстої кишки і нирок.

Однією з гіпотез, які пояснюють патогенез ХП та раку ПЗ при ожирінні є зниження чутливості до інсуліну та гіперінсулінемія. Саме підвищенні рівні

інсуліну визначають швидке зростання та збільшення агресивності раку ПЗ [156]. У групі інших когортних досліджень була показана пряма залежність між рівнем циркулюючого С-пептида і раком ПЗ. Виходячи з того, що жирова тканина впливає на продукцію активних молекул-адипокінів, що регулюють чутливість до інсуліну, вуглеводний, ліпідний обміни, а також імунну відповідь та ангіогенез, виникло припущення про роль хронічного системного запалення не тільки в розвитку ХП, раку ПЗ, але й ожиріння [140]. При ожирінні адипоцити гіпертрофуються, проліферують, інфільтруються макрофагами з наступним розвитком запальних реакцій, які змінюють метаболічну активність жирової тканини та порушують баланс адипокінів у бік підвищення синтезу греліну, лептину (прозапальних адипокінів) та пригнічення адипонектина (протизапального цитокину). Адипонектин подавляє експресію запальних цитокинів (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6), які беруть участь у регуляції енергетичного обміну, діленні клітин, в інгібуванні ангіогенезу шляхом активації PPAR- $\gamma$  та запуску каспаз. У якості підтвердження значущості хронічного системного запалення, адипокінів, порушення ліпідного обміну, які можуть визначати розвиток раку ПЗ за механізмом утворення стеатопанкреатиту, вказують роботи про роль неалкогольної хвороби ПЗ (НАЖХПЗ) у розвитку раку ПЗ [19].

Згідно гіпотезі НАЖХПЗ призводить до неалкогольного стеатозу ПЗ, прогресуючого у стеатопанкреатит із наступною трансформацією в рак ПЗ. Була побудована наступна схема розвитку раку ПЗ при ожирінні: неалкогольна жирова хвороба ПЗ (неалкогольний стеатоз) – хронічний стеатопанкреатит - рак (аденокарцинома) ПЗ. Отже, на даний час є достатня кількість робіт, які вказують, що дисліпідемія, ліпотоксичність, інсулінорезистентність разом із адипокинами є ключовими механізмами розвитку стеатозу ПЗ і реалізуються завдяки апоптозу  $\beta$ -клітин ПЗ.

Цій проблемі приділялася увага спеціалістів світового рівня, які проводили зустріч 4-7 серпня 2016 року в рамках Міжнародної асоціації панкреатологів, Японського панкреатологічного товариства та Азіатсько-Тихоокеанської асоціації панкреатологів [20]. Розглядалися питання патогенезу неалкогольної жирової хвороби ПЗ, а також можливості виникнення аденокарциноми ПЗ при

метаболічному синдромі. Авторами (К. Hosono et al. (Японія)) був запропонований наступний патогенез. Причиною ожиріння є надлишок жирів у харчовому раціоні та гіподинамія. Вісцеральне ожиріння, яке розвинулося на цьому фоні, призводить до інсулінорезистентності, гіперінсулінемії, вона виконує мутагенну дію. Водночас метаболічний ефект інсуліну не має можливості реалізуватися завдяки інсулінорезистентності. Цукровий діабет типу 2 у поєднанні з ожирінням призводить до проліферації панкреатичних проток, їх блокуванню та деструкції, формується латентний ХП. При цьому розвивається протокова метаплазія, дисплазія і рак ПЗ. Крім того, формуванню аденокарциноми сприяє спадковість і гіперінсулінемія [Visceral abdominal obesity and pancreatic cancer risk / К. Hosono, A. Iwasaki, T. Sato [et al.] // Joint meeting of the International Association of Pancreatology, the Japan Pancreas Society and Asian Oceansc Pancreatic Association 2016 // J. Jpn. Panc. Soc. – 2016. – Vol. 31, No 3. – P.090.]. Ще в 1986 році Cohen D.J. [80] запропонував гіпотезу про те, що протокова обструкція при раку ПЗ може викликати розвиток стеатозу залози, стеатопанкреатит. Ряд авторів підтримали її [115], що може вказувати на інші механізми формування стеатопанкреатиту при раку ПЗ [103].

Зважаючи на сказане вище включення у групу ризику раку ПЗ хворих із ХП, ЦД типу 2, ожирінням є доцільним, оскільки дозволить виявляти рак ПЗ на ранніх стадіях завдяки онконастороги. Перспективним для сучасної панкреатології та онкопанкреатології є розробка високоспецифічних, чутливих маркерів генних мутацій та вдосконалення вже існуючих.

Успіхи у розумінні канцерогенезу ПЗ дозволили ідентифікувати біомаркери, які можуть визначати субпопуляції ракових клітин і бути використаними для скринінгу, діагностики та прогнозування терапевтичної відповіді. Є можливість визначати кількість таких білків як S100P, MUC1, MUC5AC у крові. Крім того, у 80-95% випадків раку ПЗ встановлено відсутність або надлишкове метилювання промотора p16NK4A. Ефект відсутності p16NK4A виникає при втраті p16 за ранньої стадії канцерогенеза ПЗ (наприклад, при панкреатичній інтерепітеліальній неоплазії – PanIN та внутрішньопротоковій папілярно-слизистій неоплазії – IPMN). K-ras мутації

спостерігаються на початку канцерогенезу, в тому числі PanIN і IPMN [64]. Згідно з літературними даними мутації генів SMAD4 (DPC4), LKB1 (STK11) і BRCA2 виявляються менше ніж у 50%, у 4-6% та 17% випадків раку ПЗ та їх клінічне значення тільки з'ясовується. До того ж, проведенню скринінгу заважає необхідність використовувати кров, плазму, кал. Перспективним вважається використання дуоденального вмісту, він збирається легше, ніж панкреатичний і не потребує канюляції.

Таким чином, загальними механізмами, які пов'язують розвиток та персистенцію ХП, ожиріння, ЦД типу 2, при їх поліморбідності є хронічне низькоінтенсивне системне запалення, яке визначає та змінює характер і розвиток інсулінорезистентності, дисліпідемії, глюкозотоксичності та ліпотоксичності, дисбаланс адипоцитокинової регуляції. Клінічно такі порушення можуть проявлятися неалкогольною жировою хворобою печінки, ПЗ у відповідній послідовності: стеатоз – стеатогепатит або стеатопанкреатит з наступним формуванням фіброзу, цирозу та раку відповідних органів. Така послідовність простежується при ЦД типу 2, що пов'язують з розвитком і прогресуванням стеатопанкреатиту та розвитком аденокарциноми ПЗ. Відомо, що частота стеатозу ПЗ у хворих із ЦД типу 2, метаболічним синдромом складає 86,4 %, що істотно вище, ніж в загальній популяції, причому ХП на фоні стеатозу ПЗ перебігає важче, збільшується частота ускладнень і формування резистентності до терапії, нижчою є якість життя пацієнтів [17,116].

Завершуючи розмову про роль підшлункової залози у метаболічних розладах можна розглядати її у декількох аспектах: як *адаптаційний* фактор (завдяки, наприклад, інсуліну, панкреатичному поліпептиду), *тригерний* фактор, який з іншими ендокринними органами регулює енергетичний обмін, обмін вуглеводів та білків, формуючи процес інсулінорезистентності, атерогенної дисліпідемії, хронічного запалення, окисного стресу (усугубляючи перебіг ішемічної хвороби серця, сприяючи розвитку абдомінальної ішемічної хвороби); як *орган, без якого не може відбуватися процес травлення* (у тому числі у шлунку, дванадцятипалій та тонкій кишці). Тому цілком справедливим

є подальші дослідження ролі підшлункової залози у формуванні коморбідності захворювань внутрішніх органів із ендокринними захворюваннями, наприклад, цукровим діабетом. Це набуває важливого значення, оскільки хронічний панкреатит, його поєднання з цукровим діабетом 2 типу вважаються основними факторами ризику раку підшлункової залози.

Але підсумовуючи інформацію розділу, ми не можемо не зупинитися і на клінічних наслідках метаболічних порушень, у першу чергу ожиріння, що є важливим для клінічної практики.

Ожиріння, особливо центральне, є відомим чинником ризику розвитку метаболічного синдрому, цукрового діабету 2 типу, серцево-судинних захворювань, у тому числі артеріальної гіпертензії, ІХС, пухлин та ознаками системного запалення. Воно, можливо, спричинене інфламасомами (як реакція на вільні жирні кислоти та надлишок ліпідів у клітинах і тканинах). Запалення стимулює секрецію прозапальних цитокінів, серед яких ІЛ-1 зумовлює резистентність до інсуліну, розвиток метаболічного синдрому. Тому важливо ще раз зупинитися на клінічних наслідках ожиріння:

- Ожиріння пов'язане з резистентністю до інсуліну та гіперінсулінемією, що є важливими ознаками цукрового діабету 2 типу. У свою чергу, надлишок інсуліну може відігравати важливу роль у підвищенні рівня натрію, збільшенні об'єму крові, надмірному продукуванні норадреналіну і проліферації лейоміоцитів, що є ознаками артеріальної гіпертензії. Причому ризик артеріальної гіпертензії підвищується зі збільшенням маси тіла.
- При ожирінні спостерігається гіпертригліцеридемія, низький рівень холестерину, ЛПВГ, тобто, прояви атеросклеротичної дисліпідемії.
- Неалкогольна жирова хвороба печінки та ПЗ пов'язана з ЦД 2 типу та ожирінням. Вона може прогресувати до фіброзу та цирозу через стетогепатит і стеатопанкреатит.
- Відбувається формування жовчнокам'яної хвороби, яка при ожирінні зустрічається в 6 разів частіше, ніж без нього.

- При тяжких ступенях ожиріння розвивається гіповентиляційний синдром (синдром Піквіка). Гіперсомнія, як у день, так і вночі часто супроводжується апнотичними паузами, поліцитемією, ризиком розвитку правошлуночкової серцевої недостатності.
- Ожиріння сприяє розвитку остеоартрозу, саркоостеопорозу, остеосаркопенічному ожирінню. Саркопенія (трофологічна недостатність) при кожній атаці ХП супроводжується гіперметаболізмом завдяки запаленню, яке сприяє протеолізу скелетної мускулатури, м'язова маса може знизитися на 15%. Саркопенія та ожиріння погіршують перебіг обох станів. Саркопенія сприяє зниженню жирової маси завдяки зниженню фізичного навантаження, а ожиріння супроводжується розвитком хронічного запалення, порушенням регуляції секреції адипонектинів, зниженням чутливості м'язів до інсуліну. Саркопенічне та остеосаркопенічне ожиріння є складними метаболічними порушеннями, розвиток яких корелює з високим рівнем коморбідності, кардіоваскулярного ризику та смертності.
- Основним патогенетичним механізмом вважається наявність цитокінового запалення як генералізованого (системного) процесу, який зумовлює метаболічні розлади, тромбоз, остеопороз і остепенію, серцево-судинні захворювання тощо.

### ***Список використаних джерел***

1. ***Антипина ТИ.*** Коварство ожирення. На здоров'є [Интернет]. 2008[цитировано Сен 25];5.Доступно:<https://www.med74.ru/articlesitem384.html>
2. ***Архій ЕЙ, Мишанич ТВ, Москаль ОМ.*** Особливості змін процесів травлення, лабораторних та імунологічних показників при хронічних захворюваннях підшлункової залози, поєднаних з ішемічною хворобою серця та захворюваннями гепатобіліарної системи. Гастроентерологія. 2012;46:56-62.

3. **Ахмедов ВА, Гаус ОВ.** Новые аспекты формирования и прогрессирования фиброза поджелудочной железы при панкреатите. Вестник Клуба Панкреатологов. 2019;2:20-4. doi: [10.33149/vkr.2019.02.03](https://doi.org/10.33149/vkr.2019.02.03)

4. **Бабінець ЛС, Мігенько ЛМ.** Порушення ліпідного обміну в патогенезі хронічного панкреатиту, підходи до корекції. Вестник Клуба Панкреатологов. 2012;3:23-5.

5. **Бондаренко ОА.** Клинические особенности хронического панкреатита, протекающего на фоне ожирения. Вестник Клуба Панкреатологов. 2011;3:31-3.

6. **Вербовой АФ, Скудаева ЕС.** Уровни адипонектина, резистина и инсулинорезистентности у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе. Медицинский альманах. 2011;5:164-6.

7. **Вдовиченко ВІ, Кульчицький ВВ, Рибас ГМ.** У пошуках формули здорового харчування. Сучасна гастроентерологія. 2019;6:82-6. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2019-6-82>

8. **Винокурова ЛВ, Березина ОІ, Дроздов ВН, Петраков АВ, Нилова ТВ.** Диагностическое значение оксида азота и малонового диальдегида в диагностике обострения хронического панкреатита. Вестник Клуба Панкреатологов. 2012;3:36-8.

9. **Винокурова ЛВ, Варварина ГГ, Дубцова ЕА, Бордин ДС, Смирнова АВ, Трубицына ИЕ,** и др. Хронический панкреатит как фактор риска развития сахарного диабета. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018;3:42-6.

10. **Глушко ЛВ, Романуха ВВ.** Особливості метаболічних порушень у хворих на хронічний панкреатит при його поєднанні з метаболічним синдромом. В: Матеріали ХІЗ'їзду ВУЛТ; 2011 Вер 28-30; Харків. Київ; 2011, с.141.

11. **Гонцарюк ДА, Христич ТН, Телеки ЯМ.** Хронический панкреатит в сочетании с ожирением, метаболическим синдромом: возможные общие механизмы. Сучасна гастроентерологія. 2016;1:123-8.

12. **Гонцарюк ДО, Ферфецька КВ, Христич ТМ.** Можливості корекції показників холестеринового спектру крові при поєднанні хронічного



панкреатиту з ішемічною хворобою серця. Фітотерапія. Часопис. 2019;4:4-7.  
doi:[10.33617/2522-96800-2019-4-4](https://doi.org/10.33617/2522-96800-2019-4-4)

13. **Гонцарюк ДО, Федів ОІ.** Гастроентерологія: питанні етіології, патогенезу, клініки, лікування та профілактики хронічного панкреатиту. Чернівці; 2020. 138с.

14. **Гриднев АЕ, Дубров КЮ.** Неалкогольная жировая болезнь печени в контексте кишечного микробиома. Сучасна гастроентерологія. 2019;5:97-103. doi:[10.30978/MG-2019-5-97](https://doi.org/10.30978/MG-2019-5-97)

15. **Губергриц НБ, Лобас ЕВ.** Функциональное состояние поджелудочной железы у больных с сочетанием хронических алкогольных гепатита и панкреатита, протекающих на фоне ожирения. Проблеми військової охорони здоров'я. 2006;15:107-11.

16. **Губергриц НБ, Голубова ОА.** Хронический панкреатит как предраковое заболевание. Вестник Клуба Панкреатологов. 2009;4:39-41.

17. **Губергриц НБ, Казюлин АН.** Метаболическая панкреатология: монография. Донецк: Лебедь; 2011. 464с.

18. **Губергриц НБ, Беляева НВ.** Эффективность липоевой кислоты в лечении липидного дистресс-синдрома. Вестник Клуба Панкреатологов. 2012;3:41-46.

19. **Губергриц НБ, Христич ТН, Бондаренко ОА.** Жировая болезнь поджелудочной железы. Донецк: Лебедь; 2013. 236 с.

20. **Губергриц НБ, Зубов АД, Беляева НВ, Лукашевич ГМ, Фоменко ПГ.** Панкреатология в Японии. Материалы объединенной встречи Международной ассоциации панкреатологов, Японского панкреатологического общества, Азиатско-Тихоокеанской ассоциации панкреатологов (г. Сендай, Япония, август 2016г.). Здоров'я України. Гастроентерологія, Гематологія, Колопроктологія. 2017;1:37-9.

21. **Губергриц НБ, Беляева НВ, Лукашевич ГМ, Фоменко ПГ, Бережная ЭВ.** Доказательная панкреатология 2017/2018 (обзор результатов исследований по хроническому панкреатиту и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Вестник Клуба Панкреатологов. 2018;2:12-20.

22. **Губергриц НБ, Беляева НВ, Лукашевич ГМ, Фоменко ПГ.** Наследственный панкреатит: тактика диагностики и дифференциальной диагностики (клиническое наблюдение). Вестник Клуба Панкреатологов. 2018;2:41-53.

23. **Губергриц НБ, Беляева НВ, Лукашевич ГМ, Клочков АЕ, Фоменко ПГ, Ярошенко ЛА,** и др. Новости Европейской панкреатологии (по материалам 50-й встречи Европейского Клуба Панкреатологов). Вестник Клуба Панкреатологов. 2018;4:4-15.

24. **Губергриц НБ, Беляева НВ, Клочков АЕ, Фоменко ПГ.** Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете: частота, патогенез, диагностика, лечение. Вестник Клуба Панкреатологов. 2019;3:7-22. doi: [10.33149/vkr.2019.03.01](https://doi.org/10.33149/vkr.2019.03.01)

25. **Губергриц НБ, Беляева НВ, Бережная ЭВ, Клочков АЕ, Фоменко ПГ, Цыс АВ.** Кишечная микробиота при заболеваниях печени: современное состояние проблемы. Сучасна гастроентерологія. 2019;3:79-90. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2019-3-79>

26. **Журавльова ЛВ, Шеховцова ЮО.** Вплив адипоцитокінів на дисфункцію підшлункової залози при цукровому діабеті 2 типу. Практикуючий лікар. 2015;1:76-82.

27. **Журавлёва ЛВ, Шеховцова ЮА.** Сравнительная клинико-лабораторная характеристика хронического панкреатита и его коморбидности с сахарным диабетом типа 2. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018;3:47-51.

28. **Инюшкина ЕМ.** Лептин - анорексигенный регуляторный, полипептид с респираторной активностью. Вестник Самарского государственного университета. 2006;2:168–77.

29. **Канева АМ, Потолицына НН, Бойко ЕР.** Аполипопротеин-Е и содержание триглицеридов при разном функциональном состоянии печени. Клиническая лабораторная диагностика. 2010;7:31-3.

30. **Ковалева ОН.** Предиабет – диагностические критерии и клиническая значимость в кардиологии. Здоров'я України. Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія. 2012;6:24-5.

31. **Кошель АП, Клоков СС, Миронова ЕБ, Севастьянова НВ.** Рак поджелудочной железы: некоторые вопросы диагностики и лечения. Вестник Клуба Панкреатологов. 2010;2:20-2.

32. **Кравчун НА, Козаков АВ, Караченцев ЮИ, Ильина ИМ, Гончарова ОА.** Сахарный диабет 2 типа: скрининг и факторы риска: монография. Харьков: Новое слово; 2010. 265 с.

33. **Кремнева ЛВ, Пурсанова ТС, Абатурова ОВ.** Нарушения углеводного обмена и ишемическая болезнь сердца: прогностическое значение, эффект ревазуляризаационных вмешательств. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013;12(3):79-84. doi:<https://doi.org/10.15829/1728-8800-2013-3-79-84>

34. **Лазебник ЛБ, Звенигородская ЛА.** Метаболический синдром и органы пищеварения. Москва: Анахарсис; 2009. 184 с.

35. **Лазебник ЛВ, Винокурова ЛБ, Яшина НИ, Быстровская ЕВ, Бордин ДС, Дубцова ЕА,** и др. Хронический панкреатит и рак поджелудочной железы. Вестник Клуба Панкреатологов. 2014;1:39-44.

36. **Мищук ВГ, Григорук ГВ.** Базальний та постпрандіальний рівень греліну і характер харчової поведінки у хворих із синдромом подразненої кишки із запорами на тлі ожиріння різного ступеня. Сучасна гастроентерологія. 2018;4:30-5. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2018-3-30>

37. **Несен АР.** Поліфакторний діагностично-лікувальний підхід та оцінка кардіоваскулярного ризику з урахуванням коморбідності. Український терапевтичний журнал. 2013;3:33-9.

38. **Петухов ВА.** Нарушение функции печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева и их коррекция пробиотиком Хилак-форте. Русский Медицинский Журнал. Гастроэнтерология. 2002;4:158-62.

39. **Передерий ВГ, Ткач СМ.** Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы: очередная дань моде или новая нозологическая форма?

Здоров'я України. Гастроентерологія, Гематологія, Колопроктологія. 2010;3:13-4.

40. **Петрушенко ВВ, Суходоля СА, Фалалєєва ТМ, Берегова ТВ.** Новий підхід до лікування хронічного панкреатиту, спричиненого L-аргініном, у щурів. Клінічна хірургія. 2013;12:69-72.

40. **Просоленко КО.** Динаміка вмісту адипонектину, прозапальних цитокінів та деяких метаболічних показників у пацієнтів з неалкогольною жирною хворобою печінки та гіпертонічною хворобою при використанні комбінованої терапії. Сучасна гастроентерологія. 2016;2:21-8.

41. **Расин МС.** Воспаление и инсулинорезистентность как объекты профилактики и терапии неалкогольной жировой болезни печени. Сучасна гастроентерологія. 2015;3:105-12.

42. **Стародубова АВ, Косюра СД, Ливанцова ЕН, Вараєва ЮР, Красилова АА.** Диагностика стеатоза поджелудочной железы у лиц с ожирением. Лечебное дело. 2018;1:32-5. doi: [10.24411/2071-5315-2018-11980](https://doi.org/10.24411/2071-5315-2018-11980)

43. **Степанова О. В.** Зв'язок між активністю ферментів печінки у хворих з інсулінорезистентністю і ожирінням. Український терапевтичний журнал. 2010;2:35-8.

44. **Титов ВН, Хохлова НВ, Ширяєва ЮК.** Глюкоза, гликотоксины и продукты гликирования протеинов: роль в патогенезе. Клиническая медицина. 2013;91(3):15-24.

45. **Титов ВН, Востров ИА, Каба СИ, Амелюшкина ВА, Ширяєва ЮК.** Липопротеины низкой и очень низкой плотности: патогенетическое и клиническое значение. Клиническая медицина. 2013;1:20-7.

46. **Ткач СМ.** Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы: естественное течение, патогенез, современные подходы к диагностике и лечению. Сучасна гастроентерологія. 2012;1:127-32.

47. **Ткаченко ЕИ, Успенский ЮП, Белоусова ЛН, Петренко ВВ.** Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008;2:93-7.

48. **Фадеевко ГД, Соломенцева ТА, Сытник КА, Куринная ЕГ, Симова ОВ.** Висцеральное ожирение как предиктор атерогенеза у больных с неалкогольной болезнью печени. Сучасна гастроентерологія. 2015;2:22-7.

49. **Ферфецька КВ.** Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного панкреатиту, поєданого з ожирінням та цукровим діабетом 2 типу з урахуванням поліморфізму генів [автореферат]. Ужгород; 2017. 25 с.

50. **Ферфецька КВ.** Клініко-патогенетичні особливості та лікування хронічного панкреатиту, поєданого з ожирінням та цукровим діабетом 2 типу з урахуванням поліморфізму генів [дисертація]. Чернівці; 2017. 201 с.

51. **Христич ТМ, Кендзерська ТБ.** Патогенетична роль підшлуквої залози в розвитку і прогресуванні метаболічного синдрому (частина I). Інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози, дисліппротеїнемія, активація вільнорадикального окиснення. Досягнення біології та медицини. 2004;1:20-7.

52. **Христич ТН, Пишак ВП, Кендзерская ТБ.** Хронический панкреатит: нерешенные проблемы. Черновцы: Медуниверситет; 2006. 279 с.

53. **Христич ТМ, Кендзерська ТБ, Чернявський ОІ.** Роль підшлунквої залози в регуляції системного метаболізму та адаптивних функцій (взаємозв'язок патології підшлунквої залози та нирок). Новости медицины и фармации[Интернет]. 2007[цитировано 2030 Сен 27]. Доступно: <http://www.mif-ua.com/archive/article/3908>

54. **Христич ТН, Кендзерская ТБ, Пишак ВП, Губергриц НБ.** «Панкреатический омнибус» (наследственный панкреатит). Вестник Клуба Панкреатологов. 2009;3:40-7.

55. **Христич ТН, Кендзерская ТБ.** Поджелудочная железа при метаболическом синдроме. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;8:83-91.

56. **Христич ТМ, Телекі ЯМ, Федів ОІ, Олійник ОЮ.** Хронічне обструктивне захворювання легень та хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості розвитку поєднаних захворювань та методи медикаментозної корекції. Чернівці; 2013. 231с.

57. *Христич ТН*. Персистенция хронической воспалительной реакции, её роль в развитии хронического панкреатита, ожирения и рака поджелудочной железы. Лікарська справа. 2014;11:3-10.

58. *Христич ТН*. Хронический панкреатит и ожирение: механизмы развития и их прогностическое значение. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга 2017;2:34-41.

59. *Христич ТН*. Значимость гормонов висцеральной жировой ткани в развитии коморбидности хронического панкреатита и ожирения. Вестник Клуба Панкреатологов. 2017;3:30-5.

60. *Христич ТН*. Значение микробиоты в патогенезе метаболических расстройств и развитии дисбиоза при хроническом панкреатите. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018;3:31-7.

61. *Христич ТН*. Значимость гормонов жировой ткани в развитии коморбидности хронического панкреатита и ожирения. Вестник Клуба Панкреатологов. 2018;1:4-9.

62. *Христич ТМ, Темерівська ТГ, Гонцарюк ДО*. Хронічний панкреатит: сучасний погляд на етіологію, патогенез, клініку, лікування та медичну реабілітацію хворих на хронічний панкреатит: навч.-метод. посіб. Чернівці; 2018. 172с.

63. *Христич ТМ, Гонцарюк ДО*. Хронічний панкреатит за коморбідного перебігу з метаболічним синдромом: механізми розвитку. Вестник Клуба Панкреатологов. 2019;2:15-9. doi:[10.33149/vkp.2019.02.02](https://doi.org/10.33149/vkp.2019.02.02)

64. *Циммерман ЯС*. Рак поджелудочной железы: terra incognita современной гастроэнтерологии. Вестник Клуба Панкреатологов. 2016;3:8-16.

65. *Acharya C, Navina S, Singh VP*. Role of pancreatic fat in the outcomes of pancreatitis. Pancreatology. 2014;14(5):403–8. doi:[10.1016/j.pan.2014.06.004](https://doi.org/10.1016/j.pan.2014.06.004)

66. *Arnaboldi L, Corsini A*. Could changes in adiponectin drive the effect of statins on the risk of new-onset diabetes? The case of pitavastatin. Atheroscler Suppl. 2015;16:1-27. doi:[10.1016/S1567-5688\(14\)70002-9](https://doi.org/10.1016/S1567-5688(14)70002-9)

67. **Agnieszka B., Niebisz C., Woldemar K.** Karnafel Insulin sensitivity in chronic pancreatitis and features of insulin resistance syndrome. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2010;120:7.255-263.

68. **Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI.** Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(3):979-84. doi:[10.1073/pnas.0605374104](https://doi.org/10.1073/pnas.0605374104)

69. **Basso D, Plebani M.** Cytokines and exocrine pancreatic cancer: is there a link? *JOP:Journal of the Pancreas.* 2000;1(2):19-23. doi:<https://doi.org/10.6092/1590-8577/422>

70. **Bastian WP, Hasan I, Lesmana CRA, Rinaldi I, Gani RA.** Gut Microbiota profiles in nonalcoholic fatty liver disease and its possible impact on disease progression evaluated with transient elastography: lesson learnt from 60 Cases. *Case Rep Gastroenterol.* 2019;13(1):125-33. doi:[10.1159/000498946](https://doi.org/10.1159/000498946)

71. **Battistoni S, Kloting I, Cifani C, Massi M, Polidori C.** Gender differences in Nociceptin/Orphanin FQ-induced food intake in strains derived from rats prone (WOKW) and resistant (Dark Agouti) to metabolic syndrome: a possible involvement of the cocaine- and amphetamine-regulated transcript system. *Genes Nutr.* 2011;6(2):197-202. doi:[10.1007/s12263-010-0189-3](https://doi.org/10.1007/s12263-010-0189-3)

72. **Bauer JW, Lang R, Jakab M, Kofler B.** Galanin family of peptides in skin function. *Exp Suppl.* 2010;102:51-9. doi:[10.1007/978-3-0346-0228-0\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-0346-0228-0_5)

73. **Beck B, Kozak R, Moark M, Mercer JG.** Hypothalamic orexigenic peptides are overexpressed in young Long-evans rats after early life exposure to fat-rich diets. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;343(2):452-8. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.01.158>

74. **Beger HG, Warshaw AL, Hruban RH, Buchler MW, Lerch MM, Neoptolemos JP.** *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery.* 3<sup>rd</sup> ed. Oxford: Willey Blackwell; 2018. 1216 p.

75. **Blomgren KB, Sundstron A, Steineck G, Wiholm BE.** Obesity and treatment of diabetes with glyburide may both be risk factors for acute pancreatitis. *Diabetes Care.* 2002;25(2):298-302. doi:[10.2337/diacare.25.2.298](https://doi.org/10.2337/diacare.25.2.298)

76. **Boughton CK, Patterson M, Bewick GA, Tadross JA, Gardiner JV, Beale KEL**, et al. Alarin stimulates food intake and gonadotropin release in male rats. *Br J Pharmacol*.2010;161(3):601-13.doi:[10.1111/j.1476-5381.2010.00893.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00893.x)

77. **Cavestro GM, Comparato G, Nouvenne A, Sianesi M, Di Mario F**. The Race from Chronic Pancreatitis to Pancreatic Cancer. *JOP. J Pancreas*.2003;4(5):165-8.

78. **Cerutti PA**. Oxy-radicals and cancer. *Lancet*.1994;344(8926):862-3.doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)92832-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)92832-0)

79. **Chen X, Xun K, Chen L, Wang Y**. TNF-alpha, a potent lipid metabolism regulator. *Cell Biochem Funct*. 2009;27(7):407-16.doi:[10.1002/cbf.1596](https://doi.org/10.1002/cbf.1596)

80. **ChenP, Huang L, Zhang Y, Qiao M**. The antagonist of the JAK-1/STAT-1 signaling pathway improves the severity of cerulean-stimulated pancreatic injury via inhibition of NF-kB activity. *Int J Mol Med*. 2011;27(5):731-8.doi:[10.3892/ijmm.2011.632](https://doi.org/10.3892/ijmm.2011.632)

81. **Cohen DJ, Fagelman D**. Pancreas islet cell carcinoma with complete fatty replacement: CT characteristics. *J Comput Assist Tomogr*. 1986;10(6):1050-1.doi:[10.1097/00004728-198611000-00033](https://doi.org/10.1097/00004728-198611000-00033)

82. **Conterno L, Fava F, Viola R, Tuohy KM**. Obesity and the gut microbiota: does up-regulating colonic fermentation protect against obesity and metabolic disease? *Genes Nutr*. 2011;6(3):241-60. doi:[10.1007/s12263-011-0230-1](https://doi.org/10.1007/s12263-011-0230-1)

83. **Cuche G, Cuber JC, Malbert CH**. Ileal short-chain fatty acids inhibit gastric motility by a humoral pathway. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*[Internet]. 2000[cited 2020 Oct 14];279(5):G925-30. Available from:<https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajpgi.2000.279.5.g925>doi:[10.1152/ajpgi.2000.279.5.G925](https://doi.org/10.1152/ajpgi.2000.279.5.G925)

84. **Cummings MH, Chong L, Hunter V, Kar PS, Meeking DR, Cransron IC**. Gastrointestinal symptoms and pancreatic exocrine insufficiency in type 1 and 2 diabetes. *Practical Diabetes*. 2015;32(2):54-8.doi:[10.1002/pdi.1924](https://doi.org/10.1002/pdi.1924)

85. **Dao MC, Everard A, Aron-Wisniewsky A, Sokolovska N, Prifti E, Verger EO**, et al. Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during dietary intervention in ob



esity: relationshipwithgutmicrobiomerichnessandecology.Gut. 2016;65(3):426-36.doi:[10.1136/gutjnl-2014-308778](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308778)

86. **Deng S, Zu S, Wang B, Li X, Liu Y, Qin Q, et al.** Chronicpancreatitisandpancreaticcancerdemonstrateactiveepithelial-mesenchymaltransitionprofile, regulatedbymiR-217-SIRT1 pathway. CancerLett. 2014;355(2):184-91.doi:<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.08.007>

87. **Diano S, Liu ZM, Jeong JK, Dietrich MO, Ruan HB, Kim E, et al.** Peroxisome proliferation-associated control of reactive oxygen species sets melanocortin tone and feeding in diet-induced obesity. Nat Med. 2011;17(9):1121-7.doi:[10.1038/nm.2421](https://doi.org/10.1038/nm.2421)

88. **Domínguez-Muñoz JE.** Últimos avances en pancreatitis crónicaLatest advances in chronic pancreatitis. Gastroenterol Hepatol. 2014;37(Suppl 3):93-7.doi:[10.1016/S0210-5705\(14\)70088-3](https://doi.org/10.1016/S0210-5705(14)70088-3)

89. **EwaldN, Kaufmann C, Raspe A, Kloer HU, Bretzel RG, Hardt PD.** Prevalenceofdiabetesmellitusesecondarytopancreaticdisease (type 3c). DiabetesMetab Res Rev. 2012;28(4):338-42.doi:[10.1002/dmrr.2260](https://doi.org/10.1002/dmrr.2260)

90. **Fargnoli JL, Sun Q, Olenczuk D, Qi L, Zhu Y, Hu FB, et al.** Resistin is associated with biomarkers of inflammation while total and high-molecular weight adiponectin are associated with biomarkers of inflammation, insulin resistance, and endothelial function. Eur J Endocrinol.2010;162(2):281-8.doi:[10.1530/EJE-09-0555](https://doi.org/10.1530/EJE-09-0555)

91. **Farrow B, Evers BM.** Inflammation and the development of pancreatic cancer. Surg Oncol. 2002;10(4):153-69.doi:[10.1016/S0960-7404\(02\)00015-4](https://doi.org/10.1016/S0960-7404(02)00015-4)

92. **Ferfetska K, Hontsaryuk D, Khristych T, Fediv O.** Features of lipid profile in patients with chronic pancreatitis combined with type 2 diabetes and obesity depending on gene polymorphism of Apo-B. Pancreatology. 2017;17(4 Suppl):S41.doi:<https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.07.135>

93. **Ferfetska KV.** Role of tumor Necrosis alpha and C-reactive protein in carbohydrate metabolism in chronic pancreatitis combined with obesity and type 2 diabetes. The Unity of Science. 2016;2:131-5.

94. **FiguraN, PallazuoliA, VairaD, Campagna M, Moretti E, Francesca Iacoponi F, et al.** Cross-sectionalstudy: CagA-positiveHelicobacterpyloriinfection,

acute coronary artery disease and systemic level of B-type natriuretic peptide. *J Clin Pathol*. 2014;67(3):251-7. doi:10.1136/jclinpath-2013-201743

95. **Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL**, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes*. 2010;59(12):3049-57. doi:10.2337/db10-0253

96. **Furuhashi M, Nobuyuki U, Moniwa N, Shinshi Y, Kouzu H, Nishihara M**, et al. Possible Impairment of Transcardiac Utilization of Adiponectin in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(9):2217-21. doi:10.2337/diacare.27.9.2217

97. **Garcia-Carracedo D, Yu CC, Akhavan N**. Smad4 loss synergizes with TGF $\alpha$  overexpression in promoting pancreatic metaplasia, PanIN development, and fibrosis. *PLoS One* [Internet]. 2015[cited 2020 Oct 11];10(3):e0120851. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4372593/pdf/pone.0120851.pdf> doi:10.1371/journal.pone.0120851

98. **Garip G, Sarand E, Kaya E**. Effects of disease severity and necrosis on pancreatic dysfunction after acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(44):8065-70. doi:10.3748/wjg.v19.i44.8065

99. **Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, Bernstein L, van den Brandt PA, Calle EE**, et al. A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk. *Int J Cancer*. 2011;129(7):1708-17. doi:10.1002/ijc.25794

100. **Gumbs AA, Bessler M, Milone L, Schrope B, Chabot J**. Contribution of obesity to pancreatic carcinogenesis. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4(2):186-93. doi:10.1016/j.soard.2007.11.009

101. **Havel PJ**. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes* [Internet]. 2004[cited 2020 Oct 11];52(Suppl 1):S143-51. Available from: [https://diabetes.diabetesjournals.org/content/diabetes/53/suppl\\_1/S143.full.pdf](https://diabetes.diabetesjournals.org/content/diabetes/53/suppl_1/S143.full.pdf) doi:10.2337/diabetes.53.2007.S143

102. **Hayashi F, Smit KD, Ozinsky A, Hawn TR, Yi EC, Goodlett DR**, et al. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature*. 2001;410(6832):1099-103. doi:10.1038/35074106

103. **Hirano K, Saito T, Mizuno S, Tada M, Sasahira N, Isayama H**, et al. Total cholesterol level for assessing pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis. *Gut Liver*. 2014;8(5):563-8. doi:[10.5009/gnl13366](https://doi.org/10.5009/gnl13366)

104. **Hornef MW, Frisan T, Vandewalle A, Normark S, Richter-Dahlfors A**. Toll-like receptor 4 resides in the golgi apparatus and colocalizes with internalized lipopolysaccharide in intestinal epithelial cells. *J Exp Med*. 2002;195(5):559-70. doi:[10.1084/jem.20011788](https://doi.org/10.1084/jem.20011788)

105. **Hosono K, Iwasaki A, Sato T, Kubota K**. Visceral abdominal obesity and pancreatic cancer risk. In: *The Materials of the International Association of Pancreatology, the Japan Pancreas Society, the Asian Oceanic Pancreatic Association News of World Pancreatology*; 2016 Aug; Sendai, Japan. Sendai; 2016, p. 090.

106. **Howes N, Neoptolemos JP**. Risk of pancreatic ductal adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut*. 2002;51(6):765-6. doi:[10.1136/gut.51.6.765](https://doi.org/10.1136/gut.51.6.765)

107. **Janssen J, Papavassiliou I**. Effect of aging and diffuse chronic pancreatitis on pancreas elasticity evaluated using semiquantitative EUS elastography. *Ultraschall Med*. 2014;35(3):253-8. doi:[10.1055/s-0033-1355767](https://doi.org/10.1055/s-0033-1355767)

108. **Jonson CD, Imre CW**, editors. *Pancreatic Disease: Basic Science and Clinical Management*. 1<sup>st</sup> ed. London: Springer-Verlag; 2004. Chapter 21, **Keller J, Layer P**. Acinar-Islet Interactions: Pancreatic Exocrine Insufficiency in Diabetes Mellitus; p. 267-78.

109. **Jonson CD, Schmit JD**. *Mayo Clinic Gastrointestinal Imaging Review* (Mayo Clinic Scientific Press). 2<sup>nd</sup> ed. Oxford University Press; 2013. 920 p.

110. **Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ**, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(1):58-65. doi:[10.3945/ajcn.110.010132](https://doi.org/10.3945/ajcn.110.010132)

111. **Karra E, Chandarana K, Batterham RL**. The role of peptide YY in appetite regulation and obesity. *J Physiol*. 2009;587(1):19-25. doi:[10.1113/jphysiol.2008.164269](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.164269)

112. **Kim DY, Camilleri M**. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(10):2698-709. doi:[10.1111/j.1572-0241.2000.03177.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.03177.x)

113. **Kim JG, Park BS, Yun CH, Kim HJ, Kang SS, D'Elia AV**, et al. Thyroid

transcription factor-1 regulates feeding behavior via melanocortin pathway in the hypothalamus. *Diabetes*.2011;60(3):710-9.doi:[10.2337/db10-0183](https://doi.org/10.2337/db10-0183)

114. **Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sgeehy BT, et al.** Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19(5):576-85.doi:<https://doi.org/10.1038/nm.3145>

115. **Kokawa A, Kondo H, Gotoda T, Ono H, Saito D, Nakadaira S, et al.** Increased expression of cyclooxygenase-2 in human pancreatic 69. neoplasms and potential for chemoprevention by cyclooxygenase inhibitors. *Cancer*. 2001;91(2):333-8.doi:[10.1002/1097-0142\(20010115\)91:2<333::AID-CNCR1006>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010115)91:2<333::AID-CNCR1006>3.0.CO;2-N)

116. **Krysiak R, Handzlik-Orlik G, Okopien B.** The role of adipokines in connective tissue diseases. *Eur J Nutr*. 2012;51(5):513-28.doi:[10.1007/s00394-012-0370-0](https://doi.org/10.1007/s00394-012-0370-0)

117. **Lang R, Gundlach AL, Kofler B.** The galanin peptide family: receptor pharmacology, pleiotropic biological actions, and implications in health and disease. *Pharmacol Ther*. 2007;115(2):177-207.doi:[10.1016/j.pharmthera.2007.05.009](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.05.009)

118. **Lin HV, Frassetto A, Kowalick EJ Jr, Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR, et al.** Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS One* [Internet]. 2012[cited 2020 Oct 14];7(4):e35240. Available from:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3323649/pdf/pone.0035240.pdf>doi:[10.1371/journal.pone.0035240](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035240)

119. **Liotta LA, Kohn EC.** The microenvironment of the tumour–host interface. *Nature*. 2001;411(6835):375-9.doi:[10.1038/35077241](https://doi.org/10.1038/35077241)

120. **Lorenzo Arnaboldi.** Could changes in adiponectin drive the effect of statins on the risk of new-onset diabetes? The case of pitavastatin / Lorenzo Arnaboldi, Alberto Corsini. *Atherosclerosis*. 2015. 16: 1-27. LoombaR, SanyalAJ. *The global NAFLD epidemic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(11):686-90.doi:[10.1038/nrgastro.2013.171](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.171)

121. **Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, et al.** Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med*. 1993;328(20):1433-7.doi:[10.1056/nejm199305203282001](https://doi.org/10.1056/nejm199305203282001)

122. **Luo N, Marcelin G, Liu SM, Schwartz G, Chua S Jr.** Neuropeptide Y and agouti-related peptide mediate complementary functions of hyperphagia and

reduced energy expenditure in leptin receptor deficiency. *Endocrinology*. 2011;152(3):883-9.doi:[10.1210/en.2010-1135](https://doi.org/10.1210/en.2010-1135)

123. **Madonna ME, Schurdak J, Yang Y**, et al. Aqouti-related protein segments outside of the receptor binding core are required for enhanced short- and long-term feeding stimulation. *ASC Chem. Boil.* 2012;7(2):395-402.doi:<https://doi.org/10.1021/cb2003412>

124. **Merle JV, Haas V, Burghardt R, Döhler N, Schneider N, Lehmkuhl U**, et al. Aqouti-related protein in patients with acute and weight-restored anorexia nervosa. *Psychol Med.* 2011;41(10):2183-92.doi:[10.1017/S0033291711000365](https://doi.org/10.1017/S0033291711000365)

125. **MandelAL, BreslinPA**. High endogenous salivary amylase activity is associated with improved glycemic homeostasis following starch ingestion in adults. *J Nutr.* 2012;142(5):853-8.doi:[10.3945/jn.111.156984](https://doi.org/10.3945/jn.111.156984)

126. **Manceau M, Domingues VS, Mallarino R, Yjekstra HE**. The developmental role of Aqouti in color pattern evolution. *Science*. 2011;331(6020):1062-5.doi:[10.1126/science.1200684](https://doi.org/10.1126/science.1200684)

127. **Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I**. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(1):29-33.doi:<https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000099786.99623.EF>

128. **Morris-Stiff GJ, Bowrey DJ, Oleesky D, Davies M, Clark GW, Puntis MC**. The antioxidant profiles of patients with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(8):2135-40.doi:[10.1111/j.1572-0241.1999.01311.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01311.x)

129. **MueggeBD, Kuczynski J, Knights D, Clemente JC, González A, Fontana L**, et al. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science*. 2011;332(6032):970-4.doi:[10.1126/science.1198719](https://doi.org/10.1126/science.1198719)

130. **Mukhtar MH, Nasif WA, Babakr AT**. Helicobacter Pylori infection is associated with dyslipidemia and increased levels of oxidized LDL in type-2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Mellitus*. 2016;6(3):185-90. doi:[10.4236/jdm.2016.63020](https://doi.org/10.4236/jdm.2016.63020)

131. **Musso G, Gambino R, Bo S, Uberti B, Biroli G, Pagano G**, et al. Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrom?

A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2008;17:823-6. doi:<https://doi.org/10.2337/dc07-1526>

132. **Myers MG Jr, Heymsfield SB, Haft C, Kahn BB, Laughlin M, Leibel RL**, et al. Defining clinical leptin resistance – challenges and opportunities. *Cell Metab*. 2012;15(2):150-6.

133. Nakajima K, Nemoto T, Muneyuki T, Kakei M, Fuchigami H, Munakata H. Low serum amylase in association with metabolic syndrome and diabetes: a community-based study. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2011[cited 2020 Oct 10];10:34. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3102610/pdf/1475-2840-10-34.pdf> doi:10.1186/1475-2840-10-34

134. **Nakamura Y, Shimada K, Fukuda D, Shimada Y, Ehara S, Hirose M**, et al. Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. *Heart*. 2004;90(5):528-33. doi:10.1136/hrt.2003.011114

135. **Niebisz-Cieslak AB, Karnafel W**. Karnafel Insulin sensitivity in chronic pancreatitis and features of insulin resistance syndrome. *Pol Arch Med Wewn*. 2010;120(7):255-63. doi:10.20452/pamw.939

136. **O'Mahony D, Murphy S, Boileau T, Park J, O'Brien F, Groeger D**, et al. Bifidobacterium animalis AHC7 protects against pathogen-induced NF- $\kappa$ B activation in vivo. *BMC Immunol* [Internet]. 2010[cited 2020 Oct 11];11:63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3016395/pdf/1471-2172-11-63.pdf> doi:10.1186/1471-2172-11-63

137. **Papachristou GI, Papachristou DJ, Avua H, Slivka A, Whitcomb DC**. Obesity increases the severity of acute pancreatitis: performance of APACHE-O score and correlation with the inflammatory response. *Panreatology*. 2006;19(2):279-85. doi:<https://doi.org/10.1159/000092689>

138. **Pergola G, Silvestris F**. Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes* [Internet]. 2013[cited 2020 Oct 11];2013:291546. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3773450/pdf/JOBES2013-291546.pdf> doi:10.1155/2013/291546

139. **Philip PA, Mooney M, Jaffe D, Eckhardt G, Moore M, Meropol N**, et al. Consensus report of national cancer institute clinical trials planning meeting on pancreas cancer treatment. *J Clin Oncol*. 2009;27(33):5660-9. doi:10.1200/JCO.2009.21.9022

140. **Pitt HA**. Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad and the ugly. *HPB (Oxford)*. 2007;9(2):92-7. doi:10.1080/13651820701286177

141. **Poritsanos NJ, Mizuno TM, Lautatzis ME, Vrontakis M.** Chronic increase of circulating galani levels induced obesity and marked alterations in lipid metabolism similar to metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(12):1381-9.
142. **Rajala MW, Scherer PE.** Minireview: The adipocyte – at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology*. 2003;144(9):3765-73. doi:<https://doi.org/10.1210/en.2003-0580>
143. **Reddy SK, Zhan M, Alexander HR, El-Kamary SS.** Nonalcoholic fatty liver disease is associated with benign gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol*. 2013;19(45):8301-11. doi:[10.3748/wjg.v19.i45.8301](https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i45.8301)
144. **Ross JJ, Wasserfall C, Perry DJ, McGrail K, Posgai A, Brusko T, et al.** Exocrine pancreatic function as a novel biomarker in pre-T1D. *Diabetes*. 2018;67(Suppl 1):1543-P. doi:[10.2337/db18-1543-P](https://doi.org/10.2337/db18-1543-P)
145. **Schafer E, Fekete A, Gasparics R.** A comparative study of diabetic complications in patients with pancreatic diabetes complications in patients with pancreatic diabetes mellitus and chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2006;6:375.
146. **Shen J, Obin MS, Zhao L.** The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med*. 2013;34(1):39-58. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.11.001>
147. **Sheppard KM, Padmanabhan V, Coolen LM, Lechman MN.** Prenatal programming by testosterone of hypothalamic metabolic control neurons in the ewe. *J Neuroendocrinol*. 2011;23(5):401-11. doi:[10.1111/j.1365-2826.2011.02126.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02126.x)
148. **Shevchenko BF, Babii OM, Tatarchuk OM, V. Kudriavtseva Ie.** Determination of the pancreatic inflammatory process activity in chronic pancreatitis. *Klin Khir*. 2014;7:10-3.
149. **Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS.** TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116(11):3015-25. doi:[10.1172/JCI28898](https://doi.org/10.1172/JCI28898)
150. **Smits MM, van Geenen EJM.** The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(3):169-77. doi:[10.1038/nrgastro.2011.4](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2011.4)
151. **Srivastava G, Rahman N, Elsandabese D, Kumaranayakan P.** Hyperlipidaemic pancreatitis in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2010;30(1):59-60. doi:<https://doi.org/10.3109/01443610903390999>

152. **Sternson SM.** Metabolism: let them eat fat. *Nature*. 2011;477(7363):166-7. doi:[10.1038/477166a](https://doi.org/10.1038/477166a)
153. **Taubert D, Rosenkranz A, Berkels R, Roesen R, Schömig E.** Acute effects of glucose and insulin on vascular endothelium. *Diabetologia*. 2004;47(12):2059-71. doi:[10.1007/s00125-004-1586-1](https://doi.org/10.1007/s00125-004-1586-1)
154. **Teubner BJ, Keen-Rhinehart E, Bartness TJ.** Third ventricular coinjection of subthreshold doses of NPY and AgRP stimulate food hoarding and intake and neural activation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2012[cited 2020 Oct 11];302(1):R37-R48. Available from:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3349384/?report=reader> doi:[10.1152/ajpregu.00475.2011](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00475.2011)
155. **Thomas D, Radhakrishnan P.** Tumor-stromal cross-talk in pancreatic cancer tissue fibrosis. *Mol Cancer* [Internet]. 2019[cited 2020 Oct 10];18(1):14. Available from:[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6341551/pdf/12943\\_2018\\_Article\\_927.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6341551/pdf/12943_2018_Article_927.pdf) doi:[10.1186/s12943-018-0927-5](https://doi.org/10.1186/s12943-018-0927-5)
156. **Tsugane S, Inoue M.** Insulin resistance and cancer: epidemiological evidence. *Cancer Sci*. 2010;101(5):1073-9. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2010.01521.x>
157. **Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI.** An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-31. doi:[10.1038/nature05414](https://doi.org/10.1038/nature05414)
158. **Toyama N, Kamiyama H, Suminaga Y, Namai K, Ota M, Konishi F.** Pancreas head carcinoma with total fat replacement of the dorsal exocrine pancreas. *J Gastroenterol*. 2004;39(1):76-80. doi:[10.1007/s00535-003-1250-4](https://doi.org/10.1007/s00535-003-1250-4)
159. **Unger RH, Orci L.** Lipotoxic diseases of nonadipose tissues in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(Suppl 4):S28-S32. doi:[10.1038/sj.ijo.0801498](https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801498)
160. **van Der Kolk N, Madison FN, Mohr M, Eberhard N, Kofler B, Fraley GS.** Alaric stimulates food intake in male rats and LH secretion in castrated male rats. *Neuropeptides*. 2010;44(4):333-40. doi:[10.1016/j.npep.2010.04.001](https://doi.org/10.1016/j.npep.2010.04.001)
161. **Winder WW, Hardie DG.** AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. *Am J Physiol* [Internet]. 1999[cited 2020 Oct 11];277(1):E1-10. Available from:<https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajpendo.1999.277.1.E1> doi:<https://doi.org/10.1152/ajpendo.1999.277.1.E1>



162. *Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM,* et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiologic cause of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148(3):547-55. doi:<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.11.039>
163. *Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA,* et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105-8. doi:[10.1126/science.1208344](https://doi.org/10.1126/science.1208344)
164. *Wu Q, Chen G, Wu WM, Zhou L, You L, Zhang TP,* et al. Metabolic syndrome components and risk factors for pancreatic adenocarcinoma: a case-control study in China. *Digestion*. 2012;86(4):294-301. doi:[10.1159/000341397](https://doi.org/10.1159/000341397)
165. *Wu X, Wang K, Hua W, Li S, Liu X, Song Y,* et al. Fibronectin-induced ITG $\beta$ 1/FAK-dependent apoptotic pathways determine the fate of degenerative NP cells. *J Orthop Res*. 2019;37(2):439-48. doi:[10.1002/jor.24169](https://doi.org/10.1002/jor.24169)
166. *Xu P, Wang J, Yang Z, Lou X, Chen C.* Regulatory roles of the PI3K/Akt signaling pathway in rats with severe acute pancreatitis. *PLoS One* [Internet]. 2013[cited 2020 Sep 29];8(11):e81767. Available from:<https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0081767&type=printable> doi:[10.1371/journal.pone.0081767](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081767)
167. *Zhu W, Gregory JC, Org E, Buffa JA, Gupta N, Wang Z,* et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell*. 2016;165(1):111-24. doi:[10.1016/j.cell.2016.02.011](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.011)

## **РОЗДІЛ У.2. МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ, ЯКІ ІСНУЮТЬ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ**

Незважаючи на розробку і впровадження протоколів із курації хворих на ХП (Наказ МОЗ України №271 від 13.06.2005, №638 від 10.09.2014 рр.), не звертається увага на тактику та стратегію лікування ХП із поліморбідним перебігом, тим більше з такими захворюваннями, як ожиріння, ЦД типу 2, які відносяться до тих, що характеризуються як пандемічні, та розробки показань і протипоказань призначення препаратів для лікування такої поліморбідності, що

дуже значимо для клініцистів (лікарів первинної ланки, ендокринологів, гастроентерологів,).

### ***Особливості застосування препаратів, які призначаються при лікуванні ожиріння***

Затверджені FDA США препарати для лікування ожиріння можна поділити на 2 групи : препарати для довготривалої терапії (орлістат, лоркасерин, комбінація фентермін/топирамаат (Osyma<sup>R</sup>) та налтрексон/бупропіон (Contrave<sup>R</sup>) [31]. Ці препарати значно зменшують масу тіла (на 8-10%) впродовж 20-28 тижнів (відносно плацебо). Зниження маси тіла відбувається доти, доки використовується препарат. До другої групи відносяться препарати групи симпатоміметиків для короткотривалої дії впродовж 12 тижнів (диетилпропіон, фентремін, бензфетамін, фендиметразин.

До препаратів, які призначаються для довготривалого лікування ожиріння відносять орлістат, бупропіон/налтрексон (Контрейв), лираглутид (Саксенда, Віктоза)

*Орлістат (ксенікал)* інактивує ліпазу шлунково-кишкового тракту, що перешкоджає розщепленню і наступному всмоктуванню біля 30% жирів, тому умовою застосування є використання у добовому раціоні жиру не менше 30%. Інгібітор панкреатичної ліпази (орлістат) використовують при стеатогепатиті з метою зниження ваги, рівня трансаміназ і резистентності до інсуліну, поліпшення структури печінкової тканини пропорційно величині втраченої ваги [39]. Рекомендується призначати по 120 мг 3 рази на добу під час їжі або через 1 годину після їжі. Втрата маси тіла коливається від 3,3 до 8,8 кг. До *протипоказань* відносять синдром мальабсорбції, зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, порушений вітамінний баланс, особливо жиророзчинних вітамінів (А,Є,К).

*Бупропіон/налтрексон* (Контрейв) є антагоністом опіоїдних рецепторів. Завдяки комбінації препаратів кількісно регулюється супресія ендорфінів (завдяки бупропіону), вона може бути інгібована (завдяки налтрексону). До побічних ефектів відносять нудоту, блювання, головний біль, шкірний зуд, закрепи або діарею. Препарат призначається при показниках ІМТ більше 30 кг/м<sup>2</sup> або більше 27 кг/м<sup>2</sup>. Умовою для призначення є наявність підвищеного

показника ІМТ, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету типу 2, підвищення холестерину.

Значному поліпшенню глікемічного контролю та маси тіла сприяє призначення агоністів рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) [29]. Агоністи рецептора глюкагоноподібного пептида-1 (ГПП-1), такі, як лираглутид у підвищеному дозуванні (1,8 мг) не тільки знижують показники маси тіла, а і значно уповільнюють прогресування фібротичних процесів у печінці. Препарати цієї групи сприяють підвищенню секреції інсуліну, зниженню післяпрандіального рівня глюкагону і втраті ваги шляхом впливу на центральну нервову систему.

*Лираглутид (Саксенда, Віктоза)* це аналог людського глюкагоноподібного пептиду. У 2015 році отримано узгодження FDA для лікування цим препаратом ожиріння у дорослих, які мають ЦД типу 2 або кардіоваскулярні порушення. Препарат повинен прийматися в поєднанні з низькокалорійною дієтою і фізичними вправами. Він стійкий до метаболічного розпаду, зв'язується з рецептором глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) та активує його. Період напіввиведення після підшкірного введення дорівнює 13 годинам. Зменшення маси тіла відбувається завдяки зменшенню маси жирової тканини, зменшенню об'єму їжі, почуття насичення шлунка, послаблює почуття голоду. Показано дозозалежне зниження маси тіла (так, при ін'єкціях кожної доби 1,2; 1,8; 2,4 або 3 мг маса тіла відповідно знижувалася на 4,8; 5,5; 6,3 та 7,2 кг). Лираглутид поліпшує функцію бета-клітин ПЗ, призводячи до зниження концентрації глюкози натще та після прийому їжі.

До препаратів для нетривалого лікування ожиріння віднесено такі симпатоміметики, як диетилпропіон, фентермін, бензфетамін, фендиметразин. Вони викликають збудження, сухість в роті, нервовість, тахікардію, артеріальну гіпертензію, тому необхідно з обережністю відноситися до використання при ХП із ожирінням та кардіоваскулярним ризиком. Найчастіше використовується фентермін.

Існує група препаратів, які використовуються для лікування інших захворювань, але сприяють втраті маси тіла. До таких препаратів відносять антидіабетичні (метформін, прамлінїд, екзенатид, лираглутид), антипсихотичні, антикольвунсанти, антидепресанти (бупропіон, венлафаксин, топирамат, зонисамід, ламотригін, зипразидон).

Зважаючи на важливе значення інсулінорезистентності у розвитку і прогресуванні ХП за його поєднання з ожирінням та ЦД, необхідним є призначення інсуліносенситайзерів.

*Найчастіше* у клінічній практиці використовується *метформін*. *Метформін* ефективний за наявності інсулінорезистентності, він підвищує печінкову та периферичну чутливість до ендогенного інсуліну, не впливаючи на його секрецію. Він затримує всмоктування вуглеводів у шлунково-кишковому тракті, знижує апетит, тому зменшує та стабілізує масу тіла, зменшуючи відкладення вісцерального жиру. Препарат володіє протективним кардіоваскулярним ефектом. Лікування рекомендують починати з дози 500-850 мг під час вечері або на ніч. У подальшому доза підвищується на 500-850 мг кожні 2 тижні. Максимальна рекомендована доза при ожирінні складає 1500-1700 мг/добу в режимі 2-3 прийома [31]. За даними Promrat K. у пацієнтів із ожирінням та неалкогольною хворобою печінки при застосуванні метформіну резистентність до інсуліну знижувалася, активність трансаміназ зменшувалася, але гістологічна картина поліпшувалася незначно [46]. Тому на думку Т.А. Соломенцової, лікування метформіном не можна вважати специфічною терапією [19]. Тим не менш, багато ендокринологів надають йому перевагу, оскільки за даними UKPDS, він знижує ризик смертності від інфаркту міокарда на 39%, а від інсульту на 41% при ЦД типу 2. Водночас йому притаманні гіпотензивна дія, позитивний вплив на функціональний стан ендотелію, усунення діастолічної дисфункції, зниження інтенсивності оксидативного стресу, а також зменшення рівнів ВЖК, ТГ, ЗХС і ХС ЛПНЩ. Перевагою метформіну є також зниження постпрандіальної гіперглікемії без ризику гіпоглікемічних станів, що є важливим для профілактики серцево-судинних ускладнень. Однак встановлено, що зниження гіперглікемії у хворих літнього

віку призводить до когнітивних порушень завдяки зниження вмісту вітаміну В<sub>12</sub> [8].

За наявності депресії у пацієнтів із ХП у поєднанні з ожирінням препаратами вибору можуть бути бупропіон, флюоксетин. Бупропіон може використовуватися з метою попередження підвищення маси тіла в осіб, які хочуть позбутися звички до тютюнокуріння [28].

Загальновідомо, що успіх терапії неінсуліновими гіпоглікемічними засобами залежить від залишкової функції бета-клітин [44]. Зменшення глюкозної токсичності на ранніх стадіях дозволяє зберегти функціональну активність бета-клітин, що дуже важливо при поєднанні ХП з ожирінням, ЦД типу 2. За неможливості досягти цільового рівня глюкози при застосуванні максимальних доз комбінації двох чи трьох пероральних цукрознижувальних препаратів, а також при глікованому гемоглобіні >8,5%, найбільш ефективним є призначення базального інсуліну [12, 38].

При ретроспективному аналізі ефективності лораксерину (селективного агоніста серотоніна 2с (5НТ2с) і супресанта апетиту) при ожирінні відмічено, що використання препарату у дозі 10 мг/добу через 1,5 року не тільки знижувало вагу і активність трансаміназ, але і поліпшувало профіль кардіоваскулярних ризиків у 60% пацієнтів [42].

У клінічній практиці ендокринологів широко використовуються тіазолідони, які завдяки модуляції фактору транскрипції PPAR-гама значно впливають на ефекти інсуліну, метаболізм глюкози, системне запалення (у тому числі на адипоцити). Лікування піоглітазоном, наприклад, сприяє підвищенню концентрації адипонектину у плазмі та підвищенню чутливості до інсуліну у жировій тканині, печінці, скелетних м'язах [30]. Але необхідно контролювати структуру кісткової маси у жінок, не призначати препарат при «застійній» серцевій недостатності та при діастолічній дисфункції.

Вважається, що своєчасний початок інсулінотерапії при ЦД типу 2 сприяє збереженню ендогенної секреції інсуліну, дозволяє безпечно додавати інсулін до базової терапії пероральними цукрознижуючими препаратами, нормалізує рівень глюкози натщесерце і покращує контроль післяпрандіальної

гіперглікемії, що є перевагою перед іншими схемами [3]. Отже, раннє обґрунтоване призначення інсулінотерапії, своєчасна титрація дози при поєднанні ХП із ЦД типу 2 можуть за необхідності оптимізувати лікувальний процес, підвищити комплаєнтність і якість життя пацієнтів.

На сьогодні фармакотерапія ожиріння не досягає мети, вона обмежена короткотривалим контролем за апетитом та побічними ефектами деяких препаратів довготривалого застосування. Але зберігається надія на можливість ефективного лікування ожиріння до розвитку ускладнень. При цьому розглядається використання комбінацій препаратів для корекції маси тіла та цукрознижуючих препаратів із ефектом зниження маси тіла або ваги.

***Метаболічна терапія, яка може використовуватися при лікуванні метаболічних порушень у пацієнтів із хронічним панкреатитом, неалкогольною жировою хворобою печінки, підшлункової залози***

Деякі ліпотропні препарати, омега-3-поліненасичені жирні кислоти, статини, секвестранти жовчних кислот, використання засобів із антиоксидантною дією: токоферолу, унітіолу,  $\beta$ -каротину, вітаміну С застосовуються у лікуванні ХП у поєднанні з метаболічними порушеннями (де головне місце займає ожиріння). У плані профілактики прогресування ХП у курців, комбінація антиоксидантів (вітаміну С, Е, ліпоєвої кислоти) більш ефективна, ніж монотерапія вітаміном С [21, 56].

Тіоктова кислота (альфа-ліпоєва кислота) як протиоксидантний засіб володіє достатньою антиоксидантною дією, бере участь у регуляції ліпідного та вуглеводного обміну, сприяє нормалізації обміну холестерину, суттєво впливаючи на затримку жирового переродження печінки та ПЗ, що також є доцільним при лікуванні ЦД типу 2. Крім того, пацієнтам із ХП із порушенням метаболічних процесів (у тому числі з цукровим діабетом) доцільно призначати альфа-ліпоєву кислоту, оскільки препарат суттєво впливає на вираженість і частоту нейропатичного синдрому, включаючи біль та оніміння. Це має значення, оскільки при такому поєднанні захворювань нейропатичний синдром та кардіоваскулярна автономна нейропатія є головними факторами мікро- та макроангіопатії, діабетичної стопи і кардіоваскулярної смерті. Препарат позитивно впливає на кардіоваскулярну автономну нейропатію та

сприяє покращенню показників варіабельності серцевого ритму, він продемонстрував здатність попереджати формування та прогресування лівошлуночкової дисфункції у пацієнтів із ЦД.

Частіше альфа-ліпоєву кислоту призначають у дозі 600мг 1 раз на добу натще. На початку лікування необхідним і важливим є щоденні внутрішньовенні інфузії 24 мл препарату (600мг), розчиненого у 250 мл фізіологічного розчину (при цьому отримуємо ранню відповідь на лікування). Розчин захищають від світла, оскільки він світлочутливий. Не може ін'єкційна форма бути сумісна з розчином глюкози, Рінгера, з комплексами металів (наприклад, цисплатином). Термін – 14-21 доба. Потім рекомендується перехід на пероральний прийом альфа-ліпоєвої кислоти в дозі 600 мг/добу, при більш тяжкому перебігу можна призначати у дозі 1200 мг/добу.

Рядом авторів показана ефективність застосування L-аргініну в лікуванні хворих на ХП у поєднанні з ожирінням, абдомінальним ішемічним синдромом, ЦД типу 2, ІХС, гіпертонічною хворобою [20,16]. Н.Б.Губергріц та ін. показали ефективність використання комбінації есенціале Н та глутаргіну у лікуванні хронічного абдомінального ішемічного синдрому завдяки досягненню поліпшення кровоплину в черевній аорті та верхній брижовій артерії [6].

У випадках супутнього біліарного панкреатиту, при якому дисбаланс у ліпідному обміні, запалення та застій жовчі є причинами розвитку літогенезу, жовчнокам'яної хвороби, важливого значення набуває призначення урсодезоксихолевої кислоти (УДХК), яка наділена літолітичним та холеретичним ефектами [24,25]. При застосуванні препарату збільшується питома вага жовчних кислот у жовчі, попереджається перенасичення холестерином і камені розсмоктуються. УДХК не впливає на синтез холестерину, але зменшує його всмоктування в кишечнику, що також є перевагою у лікуванні ожиріння та ЦД типу 2 на тлі біліарного ХП. Крім того, призначення УДХК при ЦД знижує рівень глюкози в крові за рахунок збільшення секреторних гранул у  $\beta$ -клітинах і, відповідно, росту продукції інсуліну [5]. За умови поєднання ХП з ожирінням, ЦД 2 типу набуває важливого значення здатність УДХК до виведення гідрофобних жовчних

кислот у кишечник, цитопротекції (завдяки вбудовування УДХК у фосфоліпідний шар клітинної мембрани) і гіпохолестеринемічного ефекту (завдяки зниженню всмоктування холестерину в кишечнику, синтезу у печінці та екскреції з жовчю).

Важливо, що урсодезоксихолева кислота корегує усі компоненти метаболічного синдрому. Вона самостійно діє як гіполіпідемічний препарат, дозволяє знизити дозу статинів і попередити їх побічну дію, поліпшує показники глікемічного контролю, їй належить гепатопротекторний ефект [6].

Як засвідчують дані О.О. Бондаренко, включення кардонату, цефаселя, конфізіму до лікувального комплексу у хворих на ХП із ожирінням із наступним курсом амбулаторної терапії стевіасаном і антигомотоксичними препаратами сприяє покращенню зовнішньосекреторної функції ПЗ [Бондаренко О. А. Клинические особенности хронического панкреатита, протекающего на фоне ожирения / О. А. Бондаренко // Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2010. – Вип. 5. – С. 316–325. ].

Медикаментозній корекції атерогенної дисліпідемії, в тому числі при поєднанні ХП із ожирінням і ЦД типу 2 приділяється відповідна увага. Вона базується на призначенні статинів (з метою зменшення в крові ХС ЛПНЩ) [27]. Як відомо, вони здатні зменшувати вираженість постпрандіальної ліпемії, але не впливають на вміст ТГ у крові [13,15].

Механізм гіполіпідемічного ефекту статинів полягає у зменшенні синтезу холестерину в гепатоцитах внаслідок пригнічення ГМГ-КоА-редуктази, яка уповільнює утворення попередника ХС меволоната [25]. Встановлено органопротекторний, церебропротекторний, нефропротекторний і протиатеросклеротичний ефекти статинів. У дослідженнях REVERSAL та ESTABLISH було показано, що призначення аторвастатину призводило до зменшення об'єму атеросклеротичної бляшки. І. М Скрипник та ін. встановили, що на тлі статинотерапії через 1 місяць з'являється позитивна динаміка показників ліпідограми. Але у разі припинення статинотерапії автори спостерігали значуще прогресування дисліпідемії. Цей факт підтверджує



необхідність довготривалого призначення розувастатину з ефективнішим зменшенням показників ТГ [18].

О.Н. Огуркова показала, що трьох- і шестимісячний курс лікування аторвастатином (у дозі 10 мг) хворих на ІХС із ожирінням сприяє зниженню показників СРБ, вільних жирних кислот (ВЖК), ХС ЛПНЩ, підвищення вмісту інсуліну, але не впливає на рівень лептину та ХС ЛПВЩ у жінок із ІХС, артеріальною гіпертензією (АГ) та ожирінням [14].

Найбільш значимим аргументом для призначення статинів є відсутність негативного впливу на загальну смертність (як маркеру безпечності довготривалого прийому).

Статини володіють протизапальною, антипроліферативною, антиатерогенною властивістю, демонструють здібність до поліпшення еластичних властивостей ендотелію судин, знижують активність процесів гіперкоагуляції, підвищують скоротливу здатність лівого шлуночка та регулюють діяльність автономної нервової системи, запобігають розвитку остеопорозу шляхом збільшення синтезу кістковоутворюючого білку фактору-2 росту і проліферації фібробластів [7].

За даними Н.С. Малахової плейотропні ефекти аторвастатину більше визначалися у випадках комбінації останнього з убихіноном (потужним ендogenous антиоксидантом, що може самостійно відновлювати свою активність) та  $\omega$ -3 ПНЖК [11]. Встановлено, що убихінон впливає на всі фракції ліпідів, сприяючи ефективнішому зниженню рівнів загального холестерину (ЗХС), ХС ЛПНЩ та індексу атерогенності (ІА) [1,23]. Н. С. Малахова довела, що виразніший ступінь активності запалення (за рівнем СРБ) та ендотеліальної дисфункції (за рівнями оксиду азоту та продуктів його обміну) змінювався на тлі застосування аторвастатину з  $\omega$ -3 ПНЖК, змінювалась й антиоксидантна активність сироватки крові (за рівнем мелатоніну) [11].

Езетиміб є першим медикаментозним засобом, який пригнічує всмоктування холестерину в кишечнику, впливаючи на всмоктування інших жиророзчинних речовин, у тому числі знижуючи рівень ліпідів. Пригнічуючи всмоктування холестерину на рівні ворсинчастої кайми кишечника шляхом

взаємодії з кишечним мікросомальним білком, який переносить триацилгліцероли (NPCIL1), езетиміб знижує кількість холестерину, що сприяє їх виведенню з крові.

Пригнічення езетимібом активності білка NPCIL1 асоціюється зі зменшенням вираженості печінкового стеатозу, вмістом ТГ у крові [37]. Важливим є те, що при використанні езетимібу поліпшується інсуліновий сигнал у клітинах печінки поряд із зменшенням вираженості стеатоза [45]. Препарат пригнічує експресію генів, які відповідають за глюконеогенез, що важливо враховувати при лікуванні хворих на ХП у поєднанні з ожирінням, ЦД типу 2, але це потребує додаткових уточнень.

Перспективними також можна вважати комбінацію статину з іншим ліпідокоригувальним препаратом. Такими препаратами вважають групу омега-3 ПНЖК, які сприяють поліпшенню ендотеліальної функції, модулюють утворення вільних радикалів і ПОЛ, мають протизапальні, антикоагулянтні та антигіпертензивні ефекти [2]. Головний гіполіпідемічний ефект  $\omega$ -3 ПНЖК пов'язаний зі здатністю пригнічувати синтез ХС ЛПНЩ, ТГ і аполіпопротеїну В, одночасно підвищуючи рівень ХС ЛПВЩ, що дуже важливо для попередження розвитку неалкогольної жирової хвороби підшлункової залози [10,48, 35].

Відтак, наведені дані про лікувальний ефект езетимібу щодо атеросклеротичних процесів через нормалізацію метаболізму хіломікронів шляхом впливу на кишечний мікросомальний білок, який переносить ТГ, дозволяє призначати його при ХП, поєднаному з ожирінням та ЦД типу 2. Рекомендується у дозі 10 мг на добу вранці або ввечері незалежно від прийому їжі. Вік, стать на фармакокінетику не впливає, його можна призначати в комбінації з будь-яким статином.

До препаратів рослинного походження, які впливають на процеси дисліпідемії, відносять полікозанол («ФітоСтатин»). Він складається з природної суміші вищих первинних аліфатичних спиртів, які виділені та очищені з воскової маси цукрової тростини. Вміст кожного компоненту в кожній партії полікозанолу стандартизовано і є стабільним при зберіганні. Його

рекомендується призначати як засіб, що використовується в якості харчового продукту, який знижує показники загального холестерину та рівня ХС ЛПНГ. Препарат впливає на синтез простагландину, знижує рівень тромбоксану А2, підвищує рівень простацикліну, запобігаючи атеротромботичним процесам. Встановлено, що 10 мг полікозанолу по ефективності еквівалентно 20 мг ловастатину, 10 мг правостатину і 10 мг симвастатину. У пацієнтів із гіперхолестеринемією II типу і супутнім ЦД 2 типу полікозанол порівняно з симвастатином значно підвищує ХС ЛПВЩ і не викликає побічної дії у дозі 10 мг/добу при застосуванні впродовж 8 тижнів. Значимість препарату полягає в тому, що він знижує показники тригліцеридів незалежно від дозування.

Рекомендується починати лікування з дози 10 мг 1 раз/добу під час вечері, оскільки біосинтез холестерину активується вночі. За необхідності дозу можна подвоїти до 20 мг через 2 місяці (залежнл від рівня холестерину, який перевіряється кожні 8 тижнів). Курс лікування до 6 місяців і довше.

Таким чином, до речовин, що мають політропну дію відносять статини, ПНЖК класу омега-3, секвестранти жовчних кислот, ніотинову кислоту та препарати, що впливають на всмоктування в кишечнику (езетиміб) і препарат рослинного походження – полікозанол («ФітоСтатин»). Вищезазначені властивості препаратів засвідчують про доцільність і актуальність їх використання, оскільки вони впливають на клінічний перебіг ХП, показники атерогенної дисліпідемії (у тому числі за поєднання з ожирінням та ЦД типу 2) та на якість життя таких пацієнтів, запобігаючи ліпоїдозу печінки і підшлункової залози (оскільки нормалізує показники тригліцеридів, які сприяють розвитку стеатозу цих органів і формуванню неалкогольної жирової хвороби печінки й підшлункової залози) [4].

Згідно рекомендацій Європейської асоціації по вивченню печінки (EuropeanAssociationfortheStudioftheLiver), метою терапії метаболічних порушень також є *лікування неалкогольної жирової хвороби печінки*. Фармакотерапію необхідно призначати кожному пацієнту з НАЖХП при вираженому фіброзі (стадія F2), при меншому ступені запалення але з високим ризиком прогресування (вік більше 50 років, ЦД, МС, при постійному

підвищенні рівня печінкових ферментів). Отже, корекція метаболічних порушень не можлива без корекції порушень функції та структури печінки, без гепатопротекції.

З цієї точки зору доцільним є призначення альфа-ліпоєвої кислоти («Еспа-ліпон» виробництва німецької фірми «Еспарма», «Діаліпон\*» виробництва компанії «Фармак»). Ліпоєва кислота володіє ліпотропними властивостями, полегшуючи перенос ацетату та жирних кислот із цитозолу до матриксу мітохондрій. Її застосування понижує вміст холестерину та насичених жирних кислот у крові, попереджаючи прогресування атеросклеротичних процесів. Важливо, що альфа-ліпоєва кислота мобілізує жир із жирових депо з наступною утилізацією в енергетичному обміні, посилює засвоєння амінокислоти гліцину, синтез глюкози та білку в печінці. Протиоксидантний ефект полягає у тому, що відновлена форма її сприяє відновленню вітаміну С, Є, глутатіону, викликає зниження внутрішньоклітинної концентрації заліза, блокуючи його, бере участь в процесах пероксидації ліпідів, у нейтралізації радикалів кисню. Альфа-ліпоєва кислота пригнічує синтез оксиду азота гепатоцитами, що має властивості профілакувати і судинні порушення в органі.

Діаліпон має ін'єкційну форму, яку застосовують по 600-1800 мг/добу, розводячи у 0,9% фізіологічному розчині натрію хлористого. Можливо застосовувати «Діаліпон\* Турбо (готовий розчин) по 50-150 мл. курс лікування до 14 діб. «Еспа-ліпон» дозволяє проводити ступеневу терапію залежно від тяжкості перебігу, етіології захворювання. Випускається препарат у дозуванні 300 і 600 мг, що дозволяє використовувати у більш широкому діапазоні доз. Для підтримуючої терапії в амбулаторних умовах препарат призначається в таблетках (по 2-3 таблетки, забезпечуючи добову дозу 1200-1800 мг).

#### Препарати, які переважно впливають на гіперглікемію

При розвитку ендокринної недостатності ПЗ у хворих із ХП реєструється порушення толерантності до глюкози, потім з'являється симптоматика цукрового діабету, розвивається недостатність як інсуліну, так і глюкагону, панкреатичного поліпептиду, і виникає необхідність в корекції гіперглікемії, у тому числі шляхом призначення інсулінотерапії. Лікування таких хворих

проводять ендокринолог та гастроентеролог, тому що при проведенні інсулінотерапії існує великий ризик розвитку гіпоглікемічних станів.

Для попередження і гальмування прогресування гіперглікемії необхідно контролювати рівень глікозильованого гемоглобіну (<7,0%), а при діабетичному ураженні нирок краще контролювати глікований альбумін, який не асоціюється з еритропоетинзамісною терапією анемії. У версії спільного Консенсусу ADA (American Diabetes Association) від 2012 року пропонується застосовувати метформін як препарат першої лінії, оскільки його використання асоційоване зі зниженням ризику кардіоваскулярних подій, загальної смертності, інсулінорезистентності, низьким ризиком гіпоглікемій.

Препарати сульфонілсечовини мають також виражений гіпоглікемічний ефект. Можливе застосування гліклазиду, глімепіриду, гліквідону (але за адекватного контролю глікемії). Глітазони володіють цукрознижувальним ефектом (завдяки підвищенню чутливості до інсуліну) і прямим подоцитопродуктивним впливом. Необхідно пам'ятати, що глітазони потребують обережності у призначення при ШКФ менше 60 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup>, вони затримують рідину, збільшують масу тіла, погіршують серцеву недостатність, особливо в пацієнтів із остеопорозом, протипоказані у період менопаузи у жінок та при раці сечового міхура.

Застосування селективних інгібіторів канальцевої реабсорбції (гліфлозини) позитивно впливає на посилення натрійурезу, зниження АТ, зниження маси тіла (при посиленні глюкозурії). Але вони збільшують частоту сечової та генітальної інфекції, що вкрай небажано.

Інгібітори дипептидилпептидази-4 (ІДПП-4) безпечні при відсутності уражень нирок. За умов нормальної функції нирок призначають повні дози ІДПП (ситагліптину, відагліптину, саксагліптину, лінагліптину), при зниженні функції нирок менше 50 але більше 30 мл/хв./1,73 м<sup>2</sup> рекомендують половинну дозу, а при подальшому зниженні ШКФ – 0,25 дози. Тим не менш, за даними доказової медицини інсулінотерапія забезпечує найбільше зниження глікованого гемоглобіну, але більшість пацієнтів із супутнім ЦД типу 2 потребує комбінованої терапії з інсулінотерапією під контролем

ендокринолога. Як правило, прийом похідних сульфонілсечовини, інгібіторів ІДПП-4, агоністів рецепторів ГПП-1 припиняється негайно, як тільки призначаються більш складні режими інсулінотерапії, ніж базальний. Це правило можна порушити, якщо збережена залишкова функція бета-клітин ПЗ.

Паралельно призначаються гепатопротектори (ессенціале Н, гептрал, урсодезоксихолева кислота, карсил форте, лесил (фітосомний комплекс для нормалізації та відновлення функції печінки), аденомак, енгілен, тощо)

### ***Особливості лікування «панкреатогенного» цукрового діабету***

До особливостей лікувальної тактики «панкреатогенного» цукрового діабету (ЦД3с/ ЦД4) є завдання стосовно корекції зовнішньосекреторної недостатності та контролю гіперглікемії. Для попередження ризику мікро- та макросудинних ускладнень контроль гіперглікемії залишається основною умовою (глікований гемоглобін не повинен перевищувати 7%) [36]. Але контролювати рівень глікемії необхідно і при гіпоглікемії (що є характерним для ЦД 3с). Він може бути нестабільним завдяки того, що глюкагон не відповідає на гіпоглікемію, мальабсорбцію вуглеводів, зловживання алкоголем тощо. Тому терапія залежатиме від фенотипу пацієнта, особливостей клінічного перебігу ЦД 3с та правильного навчання боротьбі з гіпоглікемічними станами (у даному випадку важлива роль медичних працівників).

Від фенотипу пацієнта при ЦД 3с залежить і призначення інгібіторів натрій-глюкозного транспортера 2 типу. Приваблює здатність натрій-глюкозного транспортера 2 типу не викликати гіпоглікемію, але при цьому втрачається маса тіла, що небажано для хворих із ЦД 3с, якщо він прогресує не на тлі метаболічного синдрому. На тлі ожиріння, діабету 2 типу він позитивно впливає і на зовнішню секрецію ПЗ [9].

У першу чергу необхідно усунути фактори ризику прогресування захворювань шляхом зміни способу життя (відмовитися від тютюнокуріння, вживання алкоголю). Вважається, що алкоголь збільшує ризик ХП [49], а помірне споживання алкоголю (менше 2 доз) асоціюється із протективною дією рецидивуючих форм панкреатитів [50]. Алкогольна ж абстиненція погіршує перебіг діабету, оскільки гальмується печінковий глюконеогенез і може

провокуватися гіпоглікемія (особливо за інсулінотерапії) [41]. За наявності ожиріння пацієнту рекомендують схуднути.

До особливостей харчування відносять заборону недоїдання, контроль за післяпрандіальною гіперглікемією та стеатореєю. Рекомендується приймати їжу, яка містить розчинну клітковину з низьким вмістом жиру [34].

При абдомінальному больовому синдромі застосовують анальгетики, трициклічні антидепресанти. Якщо консервативне лікування є неефективним пропонується хірургічне [26].

Пацієнтам із будь-яким порушенням зовнішньосекреторної функції підшлункової залози рекомендується вживання замісної дозозалежної ферментної терапії. Вважається, що доцільним є застосування початкової дози 50 000 ОД при прийманні їжі, при перекусах – 25 000 ОД ліпази. Максимальна доза може складати 150 000 ОД ліпази (при прийманні їжі) та 70 000 ОД ліпази при перекусах. Це надає змогу контролювати стеаторею, протективно впливати на стан жиророзчинних вітамінів. Крім цього, з метою запобігання остеопенії/остеопорозу необхідно проводити корекцію вітаміну D [51].

Насьогодні вважається обґрунтованим призначення метформіну при хронічному панкреатиті, оскільки він поліпшує виживаність пацієнтів після резекції ПЗ із приводу локальних пухлин [41]. Крім того, доведена його здатність при ЦД 2 типу знижувати формування ризику раку ПЗ, що важливо для хворих із ХП. Існує припущення, що метформін модулює мікробіоту, збільшуючи концентрацію *Akkermansia muciniphila* і тривалість життя *Caenorhabditis elegans*, що регулюють Т-клітинний та цитокіновий механізми субклінічного запалення, які пов'язані з інсулінорезистентністю [55].

Пацієнтам із ХП і ЦД із дефектом інкретинів, які потребують інсулінотерапії, може бути призначена антидіабетична терапія препаратами на основі інкретинів (агоністів рецепторів ГПП-1 та інгібіторів дипептидази ІУ). Але побічною дією є нудота, затримка випорожнення шлунка, втрата маси тіла. Крім того, можливий ризик виникнення раку ПЗ, тому більшість експертів не рекомендують при ЦД 3с застосовувати цю групу препаратів. Кращим і більш безпечним способом корекції системи інкретинів вважається використання

ферментної замісної терапії [33]. Доказано, що ферментні препарати позитивно впливають на секрецію інкретинів, які поліпшують толерантність до вуглеводів, збільшують секрецію інсуліну після їди і поліпшують метаболізм глюкози.

Однак існує застереження, що за наявності гострих епізодів панкреатиту при ЦД 3с і показників глікованого гемоглобіну більше 8% не можна використовувати пероральні цукрознижувальні препарати [36]. Обмежують також призначення секретогів, і сенситайзерів [32].

При прогресуючому перебігу ХП у хворих із «панкреатогенним» цукровим діабетом виникає необхідність терапії інсуліном із дотриманням загальних рекомендацій щодо способу, який пропонується при ЦД 1 типу. Якщо встановлена *абсолютна недостатність інсуліну*, то інсулінотерапія вважається терапією *першого вибору*. За наявності вираженого загострення, інтенсивного больового синдрому, які потребують госпіталізації, лікування необхідно починати з призначення інсуліну. Важливим є той факт, що при фіброзно-кістозному процесі у підшлунковій залозі інсулін не тільки контролює глікемію та рівень глікованого гемоглобіну, а і функцію легень, нутритивний статус і знижує смертність на відміну від сульфонілсечовини, глінідів, глітазонів [47].

Підсумовуючи можемо відмітити, що важливого значення для пацієнтів із «панкреатогенним» цукровим діабетом набуває тривала цукрознижувальна та замісна ферментна терапія, яка забезпечує ліквідацію дисбалансу як при виникненні гіпо-, так і гіперглікемічних станів, мальабсорбції жирів і вуглеводів, а також забезпечує збереження екзо- та ендокринної паренхіми ПЗ.

### ***Особливості лікування зовнішньосекреторної недостатності при цукровому діабеті 1 та 2 типу***

На сучасному етапі метою замісної ферментної терапії при цукровому діабеті є попередження симптомів мальабсорбції, стеатореї та забезпечення фізіологічної потреби в отриманні харчових речовин. Багато літературних даних стосується лікування зовнішньосекреторної недостатності при хронічному панкреатиті, але недостатньо і різноспрямовано висвітлено ці питання про її корекцію у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу. Так, встановлено, що в процесі лікування ЦД, який розвинувся внаслідок тропічного



калькульозного панкреатиту, призначення замісної ферментної терапії сприяло зниженню рівня глюкози після приймання їжі та глікованого гемоглобіну [57]. За даними інших дослідників призначення замісної ферментної терапії спровокувало порушення контролю глюкози у інсулінзалежних пацієнтів і не поліпшувало показники гіпоглікемії [58]. Тим не менш, при ферментній недостатності більшість дослідників визнає ефективність замісної терапії для інших показників стану трофологічного синдрому (збільшення м'язової маси, усунення абдомінального болю та кишкової диспепсії). Однією з перших робіт, які доказали ефективність Креону у лікуванні ферментної недостатності ПЗ при ЦД була праця Ewald N. et al. Автори констатували достовірність збільшення рівня вітаміну D, Є у пацієнтів, які приймали Креон. Препарат за їхніми даними значимо не впливав на дозу інсуліну, рівень глікованого гемоглобіну. Але після 16 тижнів застосування такої терапії спостерігали зменшення епізодів м'якої та помірної гіпоглікемії, що може засвідчувати про більш стабільний контроль над інсуліном [33]. Було відмічено, що компенсувалася не тільки панкреатична недостатність, а і перебіг цукрового діабету. Використання Креону позитивно впливало і на діяльність серцево-судинної системи, субкомпенсація якої супроводжує перебіг цукрового діабету 1 і 2 типу.

У 2017 році Talukdar R. et al. опублікували деякі основні моменти, за якими необхідно визначати ефективність замісної ферментної терапії при цукровому діабеті 1 і 2 типу [54]. До них було віднесено факт, що для цукрового діабету характерним є розвиток зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, але клінічно вона проявляється тільки після того, як активність дуоденальної ліпази знизиться на 5-10% нижче нормального післяпрандіального рівня; замісна ферментна терапія Креоном є основним способом корекції екзокринної недостатності ПЗ; мінімальна рекомендована доза ферментного препарату складає 25 000-40 000 ОД ліпази на одне приймання з подальшим титруванням дози; максимальна доза складатиме 75 000-80 000 ОД ліпази на кожний прийом їжі; ефективність вища при використанні препаратів одночасно з їдою; замісна ферментна терапія разом із використанням жиророзчинних вітамінів допомагає стабілізувати масу тіла, поліпшити якість життя.

Опубліковані Канадські рекомендації по діагностиці та лікуванню зовнішньосекреторної недостатності на рівні первинної ланки, де зауважується, що лікарі первинної ланки можуть контролювати стан панкреатичної недостатності при довготривалому лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом, які вже проконсультовані спеціалістами (гастроентерологом, ендокринологом).

Отже, призначення замісної ферментної терапії при зовнішньосекреторній недостатності ПЗ у хворих на ЦД 1 та 2 типу є достатньо ефективним способом лікування та контролю, що доказано багатьма дослідниками. При цьому позитивний ефект спостерігається щодо стабілізації післяпрандіальної гіперглікемії, діяльності серцево-судинної системи, яка знаходиться у стані субкомпенсації при ЦД 1 і 2 типу та щодо поліпшення клінічного перебігу захворювань і якості життя пацієнтів.

#### ***Список використаних літературних джерел***

1. ***Аронов ДМ.*** Что важно знать практическому врачу об убихиноне (коэнзиме Q10). *Русский Медицинский Журнал. Гастроэнтерология.* 2006;4:223-30.

2. ***Глушко ЛВ, Романуха ВВ.*** Використання омега-3 ПНЖК у комплексному лікуванні хронічного панкреатиту при поєднанні його з метаболічним синдромом. *Архів клінічної медицини.* 2012;1:23-6.

3. ***Головач Ю, Дячек ОВ.*** Інсулінотерапія при цукровому діабеті 2 типу: необхідність раннього старту та можливості вибору. *Практикуючий лікар.* 2015;1:61-4.

4. ***Гонцарюк ДО, Ферфецька КВ, Христич ТМ.*** Можливості корекції показників холестеринового спектру крові при поєднанні хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця. *Фітотерапія. Часопис.* 2019;4:4-7. doi:[10.33617/2522-96800-2019-4-4](https://doi.org/10.33617/2522-96800-2019-4-4)

5. ***Григорьева ИН, Губергриц НБ, Фоменко ПГ.*** Урсодезоксихолевая кислота: „старые” и „новые” свойства. Перспективы клинического применения в панкреатологии. *Вестник Клуба Панкреатологов.* 2009;4:30-5.

6. *Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Лукашевич Г. М.* и др. Обоснование применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении неалкогольного стеатогепатита. Вестник клуба панкреатологов. 2019;1:42.–С.78-83.

7. *Ждан ВМ, Кайдашев П, Ткаченко МВ.* Корекція порушень гомеостазу у хворих на остеоартроз у поєднанні з метаболічним синдромом і атеросклерозом. Світ медицини та біології. 2010;2:67-70.

8. *Жердева НН.* Новая страница в назначении метформина. Практикующий лікар. 2015;1:65-7.

9. *Колеснікова ОВ.* Хронічний панкреатит при особливому типі цукрового діабету: питання діагностики, перебігу і корекції. Сучасна гастроентерологія. 2019;6:59-67. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2019-6-59>

10. *Косыгина АВ.* Адипоцитокіни в научной и клинической практике. Ожирение и метаболизм. 2011;1:32-9.

11. *Малахова СМ.* Показники ліпідного спектра крові, азоту оксиду, маркерів запалення, антиоксидантів та їх корекція: можливості комбінованої гіполіпідемічної терапії. Український терапевтичний журнал. 2009;3:43-6.

12. *Маньковский БН.* Инсулинотерапия при сахарном диабете 2 типа: важно не упустить время. Здоров'я України. Діабетологія, Тиреоїдологія, Метаболічні розлади. 2008;8-1:13.

13. *Мітченко ОІ, Корначев ВВ, Багрій АЕ, Звягіна ТВ, Коваль СМ, Ковальова ОМ,* та ін. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету предіабету і серцево-судинних захворювань: метод. реком. Київ; 2009. 40 с.

14. *Огуркова ОН, Сулова ТЕ, Левашкина ЕА, Кулагина ИВ, Кошельская ОА.* Исследование влияния atorvastatina на уровень лептина, инсулина, С-реактивного белка и показатели липидного спектра в сыворотке крови женщин с ишемической болезнью сердца и ожирением. Сибирский медицинский журнал. 2010;25(2):25-9.

15. *Пархоменко АН*. Применениестатинов у больныхвысокого риска: путь от ожидания к клиническойпрактике. Український медичний часопис. 2010;5:67-71.

16. *Плотникова ЕЮ, Рубан АП, Багмет АД*. Желчнокаменнаяболезнь, холецистектомия – что дальше? Вестник Клуба Панкреатологов. 2014;1:34-8.

17. *Рабочая группа* по лечениюдислипидемийЕвропейскогокардиологическогообщества (ЕКО) и Европейскогообществаизучениюатеросклероза (ЕОА). Руководство по лечениюдислипидемий. Атеросклероз и дислипидемии. 2011;4:4-69.

18. *Скрипник ІМ, Дубровінська ТВ*. Комплаєнтність до тривалої статинотерапії та наслідки її припинення у хворих на інфаркт міокарда у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом. Український терапевтичний журнал. 2014;2:33-9.

19. *Соломенцева ТА*. Неалкогольнаяжироваяболезньпечени, современныепринципыдиагностики и лечения: обзорклиническихрекомендаций. Острые и неотложныесостояния в практикеврача. 2014;2-3:31-5.

20. *Степанов ЮМ, Твердохлеб НВ, Сиренко ОЮ*. L-аргинин: свойства, применение в медицине, токсичность и аргинин-индуцированноепоражениеподжелудочнойжелезы. Сучасна гастроентерологія. 2012;3:63-70.

21. *Фадеенко ГД, Соломенцева ТА, Сытник КА, Куринная ЕГ, Симова ОВ*. Висцеральноеожирениекакпредикторатерогенеза у больных с неалкогольнойжировойболезньюпечени. Сучасна гастроентерологія. 2015;2:22-7.

22. *Ферфецька КВ*. Вплив фіксованої комбінації симвастатиу з езетимібом на порушення вуглеводного обміну у хворих на хронічний панкреатит, поєднаний з ожирінням та цукровим діабетом типу 2. Хист. 2017;19:78.

23. **Химион ЛВ, Лысенко ГИ, Яценко ОБ, Данилюк СВ, Матюха ЛФ.** Атеросклероз: современные подходы к ведению пациентов. Рациональная фармакотерапия. 2008;1:32-41.

24. **Христич ТН.** Хронический холецистит как фактор, участвующий в развитии и прогрессировании хронического панкреатита. Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2013;14(2):216-20.

25. **Христич ТМ, Телекі ЯМ, Федів ОІ, Олійник ОЮ.** Хронічне обструктивне захворювання легень та хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості розвитку поєднаних захворювань та методи медикаментозної корекції. Чернівці; 2013. 231с.

26. **Христич ТМ, Гонцарюк ДО.** Хронічний панкреатит за коморбідного перебігу з метаболічним синдромом: механізми розвитку. Вестник Клуба Панкреатологов. 2019;2:15-9. doi: [10.33149/vkr.2019.02.02](https://doi.org/10.33149/vkr.2019.02.02)

27. **Яблчанский НИ.** Аторвастатин: отчет о достижениях. Новостимедициныи фармации [Интернет]. 2008 [цитировано 2020 сен 27]. Доступно: <http://www.mif-ua.com/archive/article/5015>

28. **Andersen JW, Greenway FL, Fujioka K, Gadde KM, James McKenney, O'Neil PM.** Vupropion SR enhances weight loss: a 40-week double-blind, placebo-controlled trial. *Obes Res.* 2002;10(7):633-41. doi: [10.1038/oby.2002.86](https://doi.org/10.1038/oby.2002.86)

29. **Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal G, Barton D, Hull D, Parker R, et al.** Liraglutide safety and efficacy in patients with nonalcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016;387(10019):679-90. doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)00803-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X)

30. **Barb D, Portillo-Sanchez P, Cusi K.** Pharmacological management of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2016;65(8):1183-95. doi: [10.1016/j.metabol.2016.04.004](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.04.004)

31. **Bray GA.** Medical treatment of obesity: the past, present and the future. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(4):665-84. doi: [10.1016/j.bpg.2014.07.015](https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.07.015)

32. **Das S, Tripathy SK, Panda BR.** Pancreatic diabetes [Internet]. In: *Medicine Update*; 2017 [cited 2020 Sep 29]. Section 18, Diabetes; p. 757-61. Available from: [https://issuu.com/urvitivedi/docs/18\\_diabetes](https://issuu.com/urvitivedi/docs/18_diabetes)

33. *Ewald N, Bretze IRG, Fantus IG, Hollenhorst M, Kloer HU, Hardt PD.* Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations. Results of a prospective multi-centre trial. *Diabetes Metab Res Rev.* 2007;23(5):386-91. doi:<https://doi.org/10.1002/dmrr.708>

34. *Ewald N, Hardt PD.* Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(42):7276-81. doi:[10.3748/wjg.v19.i42.7276](https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7276)

35. *Gareth J, Morris-Stiff GJ, Bowrey DJ, et al.* The antioxidant profiles of patients with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;94(8):2135-40. doi:[10.1111/j.1572-0241.1999.01311.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01311.x)

36. *Gudipaty L, Rickels MR.* Pancreatogenic (Type 3c) Diabetes. *Pancreatopedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base* [Internet]. 2015 [cited 2020 Sep 29]. Available from: <https://pancreapedia.org/reviews/pancreatogenic-type-3c-diabetes> doi: [10.3998/panc.2015.35](https://doi.org/10.3998/panc.2015.35)

37. *Hata T, Mera Y, Ishii Y, Tadaki H, Tomimoto D, Kuroki Y, et al.* JTT-130, a novel intestine-specific inhibitor of microsomal triglyceride transfer protein, suppresses food intake and gastric emptying with the elevation of plasma peptide YY and glucagon-like peptide-1 in a dietary fat-dependent manner. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;336(3):850-6. doi:<https://doi.org/10.1124/jpet.110.176560>

38. *Herman W.* The economic costs of diabetes: is it time for a new treatment paradigm? *Diabetes Care.* 2013;36(4):775-6. doi:[10.2337/dc13-0270](https://doi.org/10.2337/dc13-0270)

39. *Hussein O, Grosovski M, Schlesinger S, Szvalb S, Assy N.* Orlistat reverse fatty infiltration and improves hepatic fibrosis in obese patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Dig Dis Sci.* 2007;52(10):2512-9. doi:[10.1007/s10620-006-9631-1](https://doi.org/10.1007/s10620-006-9631-1)

40. *Jia L, Ma Y, Rong S, Betters JL, Xie P, Chung S, et al.* Neimann-pick C1-like 1 deletion in mice prevents high-fat diet-induced fatty liver by reducing lipogenesis. *J Lipid Res.* 2010;51(11):3135-44. doi:[10.1194/jlr.M006353](https://doi.org/10.1194/jlr.M006353)

41. *Li X, Li T, Liu Z, Gou S, Wang C*. The effect of metformin on survival of patients with pancreatic cancer: a meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2017[cited 2020 Sep 21];7(1):5825. Available from:<https://www.nature.com/articles/s41598-017-06207-x>doi:[10.1038/s41598-017-06207-x](https://doi.org/10.1038/s41598-017-06207-x)

42. *Mehal WZ, Fain R, Glicklich A, Li Y, William W, Soliman W*. Lorcaserin Improves the NASH Clinical Score in the Majority of High-Risk Patients: A Retrospective Analysis of Three Phase 3 Studies. *Hepatology*. 2014;60(1):426A-7A.

43. *Monfared SS MS, Vahidi H, Abdolghaffari AH, Nikfar S, Abdollahi M*. Antioxidant therapy in the management of acute, chronic and post-ERCP pancreatitis: a systematic review. *World J Gastroenterol*. 2009;15(36):4481-90. doi:[10.3748/wjg.15.4481](https://doi.org/10.3748/wjg.15.4481)

44. *Neumiller JJ, Odegart PS, Wysham CH*. Update on insulin management in type 2 diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2009;22(2):85-91. doi:[10.2337/diaspect.22.2.85](https://doi.org/10.2337/diaspect.22.2.85)

45. *Nomura M, Ishi H, Kawakami A, Yoshida M*. Inhibition of hepatic Neimann-Pick C1-like 1 improves hepatic insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2009[cited 2020 Sep 21];297(5):E1030-38. Available from:<https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajpendo.00343.2009>doi:[10.1152/ajpendo.00343.2009](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00343.2009)

46. *Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al*. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51(1):121-9. doi:[10.1002/hep.23276](https://doi.org/10.1002/hep.23276)

47. *Rickels MR, Bellini M, Toledo FGS, Robertson RP, Andersen DK, Chari ST, et al*. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from Pancreas-Fest 2012. *Pancreatol*. 2013;13(4):336-42. doi:[10.1016/j.pan.2013.05.002](https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.05.002)

48. *Romanukha V*. The Ways of Optimizing Treatment of the Patients with Comorbidity : Chronic Pancreatitis and Metabolic Syndrom. *The Pharma Innovation*. 2013;2(10):37-41.

49. *Samokhvalov AV, Rehm J, Roerecke M.* Alcohol consumption as a risk factor for acute and chronic pancreatitis: a systematic review and a series of meta-analyses. *EBioMedicine*. 2015;2(12):1996-2002. doi:[10.1016/j.ebiom.2015.11.023](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.11.023)

50. *Setiawan VW, Pandol SJ, Porcel J, Wilkens LR, Marchand LL, Pike MC,* et al. Prospective study of alcohol drinking, smoking, and pancreatitis: the multiethnic cohort. *Pancreas*. 2016;45(6):819-25. doi:[10.1097/MPA.0000000000000657](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000657)

51. *Sikkens ECM, Cachen DL, Koch AD, Braat H, Poley JW, Kuipers EJ,* et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(3):238-42. doi:[10.1016/j.pan.2013.02.008](https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.02.008)

52. *Smith RC, Smit SF, Wilson J, Pearce C, Wray N, Vo R,* et al. Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreatology*. 2016;16(2):164-80. doi:[10.1016/j.pan.2015.12.006](https://doi.org/10.1016/j.pan.2015.12.006)

53. *Soriguer F, García-Serrano S, Garrido-Sánchez L, Gutierrez-Repiso C, Rojo-Martínez G, García-Escobar E,* et al. Jejunal wall triglyceride concentration of morbidly obese persons is lower in those with type 2 diabetes mellitus. *J Lipid Res*. 2010;51(12):3516-23. doi:[10.1194/jlr.M007815](https://doi.org/10.1194/jlr.M007815)

54. *Talukdar R, Reddy DN.* Pancreatic exocrine insufficiency in type 1 and 2 diabetes: therapeutic implications. *J Assoc Physicians India*. 2017;65(9):64-70.

55. *Tilg H, Moschen AR.* Microbiota and diabetes: a evolving relationship. *Gut*. 2014;63(9):1513-21. doi: [10.1136/gutjnl-2014-306928](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306928)

56. *Vainas T, Lubbers T, Stassen FRM, Herngreen SB, van Dieijen-Visser MP, Bruggeman CA,* et al. Serum C-reactive protein level is associated with abdominal aortic aneurysm size and may be produced by aneurysm tissue. *Circulation*. 2003;107(8):1103-5. doi:[10.1161/01.cir.0000059938.95404.92](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000059938.95404.92)

57. *Whitcomb DC, Bodhani A, Beckmann K, Sander-Struckmeier S, Liu S, Fuldeore M,* et al. Efficacy and safety of pancrelipase/pancreatin in patients with exocrine insufficiency and a



medicalhistoryofdiabetesmellitus.  
doi:[10.1097/MPA.0000000000000514](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000514)

Pancreas.

2016;45(5):679-86.

58. *Working, Smith R. C., Smit S. F., Wilson J.* et al. Party of the Australasian Pancreatic Club. Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreatology*. 2016; 16,(2):164-180.

## **РОЗДІЛ VI. 1. ПАТОГЕНЕТИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ У ПОЄДНАННІ З ДЕЯКИМИ РЕВМАТИЧНИМИ ХВОРОБАМИ**

Згідно з рекомендаціями ВООЗ під терміном ревматичні хвороби розуміють різні за походженням групи захворювань, які мають спільні риси і закономірності розвитку, що відносять до системних уражень сполучної тканини з переважно імунологічним механізмом розвитку. До цієї групи хворих, окрім ревматизму, належить системний червоний вовчак (СВЧ), системна склеродермія, дерматоміозит, системні васкуліти.

### ***Про особливості розвитку панкреатиту на тлі системних захворювань сполучної тканини***

У патогенезі системних захворювань сполучної тканини (СЗСТ) значне місце займають васкуліти, їх відносять до вторинних, вони супроводжуються запаленням судинної стінки [1]. Ключову роль при цьому відіграють підвищена експресія молекул адгезії із активацією лейкоцитів і ендотеліальних клітин, депонування циркулюючих імунних комплексів у стінці судин, вироблення антитіл до ендотеліальних клітин, базальних мембран капілярів [20]. Тому частим проявом є васкулітна нейропатія. Вона проявляється гострим/підгострим болям, який носить характер пульсуючого або ниючого,

слабкістю, парестезіями, втратою чутливості у місці іннервації. Поступово розвивається мультифокальна нейропатія або множинний мононеврит. Це відбувається поряд із такими симптомами, як міальгії, артралгії, втрата маси тіла, респіраторні порушення, гематурія, висипні елементи, абдомінальний біль [30].

При СЗСТ підшлункова залоза вражається рідко. У зв'язку з цим практичні лікарі недостатньо знайомі з особливостями перебігу панкреатиту (який може бути важким, призводити до ускладнень і летального результату) при цій патології.

Основою патогенезу панкреатиту при СЗСТ вважають васкуліт ПЗ [41]. Найбільша кількість випадків артеріїту судин ПЗ при колагенозах було описано Т. Yoshimine (1987). Так, при вузликовому периартеріїті частота некротизуючого артеріїту панкреатичних судин досягає 60%. К. Suda виявляв зміни інтрапанкреатичних артерій дрібного і середнього калібру ще частіше - в 71% випадків. При системному червоному вовчаку (СЧВ), за даними різних авторів, частота артеріїту дуже різниться: показники варіюють від 6,2, 7,4 до 53% [34]. При ревматоїдному артриті частота артеріїту судин ПЗ досягає 50%, при системній склеродермії - 17% [40].

Більшість авторів підкреслюють, що уражаються переважно артерії головки ПЗ у порівнянні із судинами тіла і хвоста залози. Як правило, навколо ураженої артерії визначаються дрібні некрози і крововиливи, можливий тромбоз артерій, але масивний некроз паренхіми ПЗ не розвивається. Хронічний вовчаковий панкреатит, як і банальний, супроводжується кальцифікацією ПЗ, формуванням псевдокіст [28]. При цьому прогресує панкреатична недостатність, необхідним є призначення креону, нерідко у високих дозах. Крім класичного перебігу панкреатиту ми зустрічаємося з аутоімунним панкреатитом, який вперше було описано при ревматоїдному артриті.

Хоча при РА артеріїт інтрапанкреатичних судин спостерігається у половині випадків, частота зниження фекальної еластази-1 становить лише 4% [22]. При використанні більш чутливих тестів для оцінки зовнішньосекреторної

функції ПЗ частота панкреатичної недостатності виявляється вищою. Так, A. D'Ambrosi et al. (1998) при виконанні у хворих секретин-церулеїнового тесту виявили зниження його результатів у 30% випадків, а при поєднанні основного захворювання з вторинним синдромом Шегрена - в 58,3% випадків [16]. Вторинний синдром Шегрена поєднується з аутоімунним панкреатитом у чверті випадків, але не є його причиною [33, 37]. При вторинному синдромі Шегрена можливе підвищення панкреатичних ферментів і СА-19-9 в крові. Можливо поєднання вторинного синдрому Шегрена зі склерозуючим холангіопанкреатитом і ретроперитонеальним фіброзом, інтерстиційною пневмонією [9].

За хвороби Шегрена морфологічні зміни ПЗ вивчені більш детально. K.J. Bloch et al. (1965) проаналізували 62 випадки цих змін [27]. Найбільш типовими були атрофія і дезорганізація паренхіми залози, ділянки заміщення ацинарної тканини васкуляризованою сполучною тканиною, виражена клітинна інфільтрація, онкоцитарні зміни в частині ацинусів [17]. R. Nakamura et al. (1981) при дослідженні шести ПЗ, отриманих при аутопсії у пацієнтів з хворобою Шегрена, також описали атрофію ацинусів, онкоцитарні зміни ацинарних і протокових клітин, інтерстиційний фіброз ПЗ, ектазію ацинусів із формуванням еозинофільних «корків», жирову інфільтрацію паренхіми. Показано, що при хворобі Шегрена формуються антитіла до карбоангідрази II, яка міститься в цитоплазмі протокового епітелію багатьох екзокринних залоз [11].

Хвороба Шегрена часто поєднується зі склерозуючим холангіопанкреатитом, що останнім часом вважається основним симптомом аутоімунного панкреатиту [27]. Але слід підкреслити, що невропатичні симптоми можуть бути першими, що утруднює діагностику. Нейропатична симптоматика попереджає клінічні симптоми хвороби Шегрена у 40% випадків. Існують різні форми периферичної нейропатії (сенсорна, атаксична, больова, сенсорна без сенситивної атаксії, нейропатія трійчастого нерву, множинні черепні нейропатії, радикулонейропатії тощо). Ці симптоми супроводжуються поступово наростаючою м'язовою слабкістю у згиначах і розгиначах стоп,

часто спостерігається пурпурна висипка, високий ризик виникнення лімфоми [39].

Саме при синдромі Шегрена був описаний аутоімунний панкреатит у хворого з ревматоїдним артритом. Аутоімунний панкреатит — це особа форма панкреатиту, який клінічно часто проявляється механічною жовтяницею з морфологічними змінами структури підшлункової залози (що часто приймається за пухлину органу), а також із хорошою відповіддю на кортикостероїди. Характерною гістологічною картиною є лімфоплазмоцитарна інфільтрація з фіброзом залози. Виділяють два типи аутоімунного панкреатиту. *Перший тип* є одним із варіантів маніфестації системної аутоімунної відповіді при IgG4-асоційованому захворюванні. Виявляється підвищення концентрації IgG4 у сироватці крові з одночасно перебігаючим фіброзним запальним процесом і в інших органах (жовчних шляхах, печінці, слинних і слюзних залозах, заочеревного простору, аорти, органів середостіння, у нирках, сечовому міхурі, у щитоподібній залозі, легенях, ЦНС, простаті, лімфовузлах). *Другий тип* є захворюванням, яке стосується тільки підшлункової залози, часто без виразного збільшення концентрації IgG4.

Слід зауважити, що клініка і першого, і другого типу часто є такою при раку підшлункової залози. Але спочатку виникає безбольова жовтяниця, механічного генезу (у 30-50% випадків), вона зумовлюється компресією жовчних шляхів збільшеною голівкою або склерозуючим холангітом. Інтенсивність жовтяниці може змінюватися або вона може зникати. Абдомінальний біль при цьому має слабку інтенсивність. Іноді пацієнти звертаються по медичну допомогу за наявності вираженої зовнішньосекреторної недостатності або цукрового діабету.

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

Використовуючи візуалізуючі методи дослідження виявляють дифузні або вогнищеві зміни у підшлунковій залозі. При УЗД, КТ, МРТ дифузна форма характеризується збільшенням розмірів, порушенням архітекtonіки органу, що має назву «ковбасоподібна підшлункова залоза». У 10-40% пацієнтів на КТ, МРТ визначають тканину із зниженою щільністю (що визначається як сумка), яка розташована по краях залози. Цей симптом вважається специфічним для аутоімунного панкреатиту. При динамічній КТ і МРТ виявляють уповільнення сигналу паренхіми підшлункової залози. Псевдокісти не характерні, зустрічаються кальцинати. Вогнищеву форму аутоімунного панкреатиту важко диференціювати з раком підшлункової залози. При ендоскопічній ультрасонографії поряд із збільшенням розмірів, зменшенням ехогенності характерні гіперехогенні включення, які відповідають стиснутим протокам. За допомогою ЕРХПГ виявляються множинні звуження вірсунгової протоки і невеликі (<5 мм) розширення протоки проксимальніше до місця звуження. Ці ознаки найменш характерні для раку підшлункової залози.

Диференційну діагностику також необхідно проводити з раком жовчних шляхів, первинним цирозом печінки, хронічним алкогольним панкреатитом, лімфомами, метастазами раку нирки у підшлункову залозу [9].

Оскільки у даному інформаційному періоді аутоімунний панкреатит відносять до групи IgG4-залежних захворювань вважаємо доцільним надати коротеньку справку. IgG4-залежне захворювання (IgG4-33) виділено в окрему нозологічну одиницю близько 10 років. У 2012 році було прийнято уніфіковану номенклатуру IgG4-33, запропоновано діагностичні критерії [24, 38]. IgG4-33 уражає осіб середнього та старшого віку (50-70 років), хоча є і у дітей. Хворіють переважно чоловіки. Процес у першу чергу локалізується у панкреатобіліарній системі. Гендерні відмінності менш виражені у пацієнтів із залученням слинних залоз. Рівень IgG4-33 підвищений при синдромі Шегрена, системному червоному вовчаку, ревматоїдному артриті (у 46%), причому підвищений рівень часто корелює з активністю захворювання. Підвищення рівня IgG4-33 зустрічається також при раку ПЗ, еозинофільному гранульоматозі з поліангіїтом, саркоїдозі, а також у здоровій популяції [38].

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

Хвороба практично вражає усі системи органів, приблизно у 40% вражається одна система. Існує перелік захворювань з клінічною та морфологічною картиною IgG4-залежного захворювання. Це злоякісні утворення (лімфома, саркома, рак підшлункової залози, холангіокарцинома), саркоїдоз, системні захворювання сполучної тканини (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит), васкуліти (гранульоматоз із поліангіітом, гігантоклітинний артеріїт, артеріїт Такаюсу), гістіоцитоз (лангергансоклітинний гістіоцитоз, тощо) [10].

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

Для остаточного підтвердження наявності IgG4-залежного захворювання існують такі критерії, як рівень IgG4, гістологічне та імуногістохімічне дослідження, симптоматика порушень слізних та слинних залоз, паравертебральні м'якотканинні пучки у грудній клітці, дифузне збільшення підшлункової залози і капсулоподібний обідок зі зниженою щільністю, потовщення ниркової миски, м'яких тканин або їх поєднання. У заочеревинному просторі слід виділити наступні критерії: дифузне потовщення стінки черевної аорти, м'якотканинні структури навколо клубових артерій або аорти нижче відходження ниркових артерій. Для встановлення діагнозу необхідно набрати щонайменше 19 балів[10].

При системному червоному вовчаку (СЧВ) можливі кілька варіантів ураження ПЗ (якщо розглядати з точки зору етіологічних моментів). Це може бути специфічний вовчаковий (аутоімунний) гострий або хронічний панкреатит, лікарський панкреатит (викликаний кортикостероїдами, азатіоприном, 6-меркаптопурином або тіазидними діуретиками), вірусний панкреатит (у тому числі цитомегаловірусний), банальний панкреатит (алкогольний, біліарний та ін.). Можливі інфаркти ПЗ внаслідок тромбозів у рамках антифосфоліпідного синдрому [43].

Гострий вовчаковий панкреатит може бути першим проявом СЧВ або розвиватися впродовж першого року після встановлення діагнозу (в 44% випадків панкреатит діагностують саме в ці терміни) [15, 35]. Частота гострого вовчакового панкреатиту становить 4,5-12,5%. Вік пацієнтів - 12-56 років (в середньому 24-27 років); можливий розвиток панкреатиту при ювенільному СЧВ [14,23,44]. Співвідношення чоловіків і жінок 3: 26 (88% жінок). Зазвичай панкреатит розвивається за високої активності СЧВ (84% випадків). Крім високої активності СЧВ, розвиток панкреатиту асоціюється з паротитом [18], гіпертригліцеридемією, психічними порушеннями, плевритом і анемією [26].

У клінічній картині найчастішим симптомом панкреатиту є абдомінальний біль (88%), рідше блювота (67%). Майже в усіх хворих має місце «ухилення» ферментів у кров (97%). Особливістю вовчакового панкреатиту є низька інформативність УЗД (всього 45%) і КТ (24%) [31]. Можливий важкий перебіг панкреатиту, розвиток ускладнень (формування рідинних колекторів (рис. 2), псевдо кіст із їх розривом, псевдо аневризм із кровотечами [13, 29].

Летальність при гострому вовчаковому панкреатиті при призначенні кортикостероїдів складає 20%, а без них - 61% [32]. Отже, вкрай важливо розібратися, чи є панкреатит вовчаковим (у цьому випадку необхідно призначати кортикостероїди) або лікарським (тоді необхідно пам'ятати, що кортикостероїди можуть бути його причиною). Слід зауважити, що кортикостероїди й азатіоприн відносяться до I класу лікарських препаратів, які впливають на розвиток лікарського панкреатиту [12] (за ймовірністю виникнення). Тобто, ризик медикаментозного панкреатиту при СЧВ високий.

При таких захворюваннях, як ревматоїдний артрит, системна склеродермія та системний червоний вовчак виробляються антитіла, які можуть атакувати фосфоліпиди клітинних мембран (особливо при системному червоному вовчаку (у 70% випадків)). Ці антитіла діють токсично на тканини організму. Крім того, приєднуючись до стінок судин, тромбоцитів, вони сприяють тромбозам. У 1994 році цей синдром було названо *антифосфоліпідним*, а на честь англійського ревматолога Х'юза, який вперше його описав, назвали синдром його ім'ям (синдром Х'юза - Hughes).

Слід вказати, що антифосфоліпідний синдром частіше зустрічається при системному червоному вовчаку, як асоційований з іншими хворобами. Він може бути первинним (не асоційованим із іншими захворюваннями). Часто синдром розвивається, але не виявляється (тоді він діагностується як серонегативний). Основним патогенетичним механізмом вважається протромботична дія антифосфоліпідних антитіл (АФА), а саме, вовчакового антикоагулянта, антикардіоліпідних антитіл до b-2-глікопротеїну. Тим не менш, антитіл до фосфоліпідів є багато, серед них, наприклад, є антитіла до факторів згортання крові, антитіла до протикоагулянтів тощо.

Клінічна картина антифосфоліпідного синдрому різноманітна, вона залежить від розміру уражених судин, швидкості тромбозу судин, функціонального призначення (артерії, вени), місцем розташування (легені, серце, печінка, підшлункова залоза, нирки тощо). Для тромбозів дрібних судин характерний легкий перебіг, симптоми проявляються повільно, імітуючи хронічні захворювання (гепатит, хворобу Альцгеймера). У свою чергу, при швидкому процесі відриву тромбу розвивається катастрофічний перебіг, який має летальний результат. Отже катастрофічний антифосфоліпідний синдром розвивається швидко впродовж декількох днів або тижня, включає лихоманку, задиху, біль у животі, периферичні набряки, пурпурні висипки на шкірі, порушення свідомості, дихальну, серцеву, ниркову недостатність. Може діагностуватися гемолітична анемія, тромбоцитопенія та інші прояви ДВЗ-синдрому. Смертельні випадки реєструються у 50%.



Таким чином, симптомокомплекс поряд із клінікою панкреатиту, включає рецидивуючі тромбози (як венозні, так і артеріальні), акушерську патологію (синдром втрати плоду). Переважає венозний тромбоз нижніх кінцівок, значно рідше - вен шії, верхніх кінцівок або вісцеральних вен. Стосовно артеріального тромбозу, то він частіше локалізується у судинах головного мозку. Тромбоз судин внутрішніх органів може перебігати безсимптомно або малосимптомно. Якщо процес відбувається у легеневому руслі, то виникає легенева емболія, легенева гіпертензія тромботичного генезу, тромбоз дрібних судин. Якщо уражується серце, то відбувається потовщення і порушення функцій клапанів (мітрального, рідше – аортального), можуть зустрічатися вегетації на клапанах (що засвідчує бактеріальний ендокардит, який сприяє цереброваскулярним ускладненням), тромбоз коронарних судин. Із органів травлення пошкоджується стравохід, шлунок, кишечник (завдяки ішемічним процесам), виникають тромбози селезінки, підшлункової залози, наднирників. Тромбоз у печінковому руслі може перебігати у вигляді синдрому Бадда-Кіарі або тромбозу дрібних вен. Якщо процес локалізується у ниркових судинах, то виникає інфаркт нирки, злаякісна артеріальна гіпертензія, виражена протеїнурія, еритроцитурія та невисока концентрація креатиніну у плазмі.

Крім того, зауважимо, що може бути тромбоз очних судин, шкіряні прояви аж до виразок і некротичних змін, симптоми змін опорно-рухового апарату (рідко асептичний некроз кістки). Але часто у жінок в анамнезі виявляють неможливість виношування дитини, прееклампсію, плацентарну недостатність, затримку росту плода та хибнопозитивну реакцію Васермана [3].

Критеріями, які можуть допомогти сімейному лікарю у діагностиці на першому етапі, будуть вік (до 40 років при тромбозах у анамнезі, або інфаркт міокарда у чоловіка), якщо у молодій жінки було 2 і більше викиднів, а гінекологи не можуть встановити причину. До критеріїв можна віднести виявлення симптомів тромбозу кишечника, які виникають після прийому значної за об'ємом їжі (проявляються вони стискаючим болем у животі). Крім того, значення має тромбоцитопенія без наявності гематологічної хвороби.

*Системна склеродермія* (системний склероз) – це аутоімунний розлад, який характеризується високою захворюваністю та смертністю. Найпоширенішим місцем ураження вважається шлунково-кишковий тракт, причому гастроінтестинальні ураження часто є маркером несприятливого прогнозу і ризику смерті, особливо за синдрому мальабсорбції [2]. Симптоми включають ураження стравоходу, формування гастропарезу, синдрому надлишкового бактеріального росту, порушення моторики усієї травної трубки аж до нетримання калу. Патогенетичні ланки залишаються недостатньо вивченими. У літературних джерелах відзначаються припущення щодо впливу наявності антитіл до 3 типу мускаринових рецепторів (МЗР – антиміоентеральні нейрональні антитіла), анти-U3 RNP і анти – U11/ U12 RNP.

Загальноприйнято, що при *системній склеродермії* ураження шлунково-кишкового тракту проявляються змінами у судинному руслі, порушенням клітинного імунітету і надмірним фіброзуванням. Судинний механізм полягає в ушкодженні ендотеліальних клітин, що призводить до вивільнення молекул адгезії та продукції активних радикалів кисню. Пригнічується вазодилатація, а вазоконстрикція при цьому сприяє ішемії, накопиченню запальних клітин і макрофагів M2 (які індукують фібротичний процес у позаклітинному матриксі). Порушення вродженого та адаптивного імунітету завдяки специфічним аутоантитілам сприяють розвиткові легеневої гіпертензії, порушенню моторики шлунково-кишкового тракту (завдяки недостатності ацетилхолінового механізму скорочення гладеньком'язових клітин) та ушкодженню нирок. Відповідну роль у патогенезі змін моторики шлунково-кишкового тракту відіграє вироблення патогенних антитіл (антиміоентеральних нейрональних антитіл проти МЗР). При системній склеродермії МЗР-аутоантитіла сприяють нейронним та міогенним дисфункціям (у тому числі з боку сфінктеру Одді, що може бути причиною виникнення гострого перебігу хронічного панкреатиту). Стосовно клітин-опосередкованих імунних проявів, то вони залежать від цитокін-опосередкованої активації фібробластів, асоційованих з ІЛ-4, ІЛ-13 та інтерфероном гамма. При цьому CD4+Т-лімфоцити та Th2 -хелпери індукують фіброз через звільнення профібротичних цитокінів, а також мають прямий

вплив на фібробласти. Фібробласти перетворюються на міофібробласти. Міофібробласти починають виробляти надлишкову кількість колагену I і III типів. Кінцевим результатом є порушення процесу поширення нервового сигналу і скорочення тканин. При цьому виникають вегетативні дисфункції і порушення моторики травного тракту, формується больовий синдром або зовнішньосекреторна недостатність ПЗ.

При системній склеродермії розвивається фіброз ПЗ із васкулітом дрібних артерій або зміни по типу підгострого панкреатиту, наявністю крововиливів, вогнищевих некрозів (у половині випадків). Характерним вважається виражений фіброз і атрофія паренхіми ПЗ, перидуктальний фіброз з лімфоплазмочитарною інфільтрацією і пошкодженням еластичних волокон стінок панкреатичних проток [21]. Водночас деякі автори вважають, що для системної склеродермії фіброз ПЗ не є характерною ознакою [2].

Склеродермічний панкреатит перебігає з мінімальною інтенсивністю болю або взагалі без нього, а домінують прояви панкреатичної недостатності. Ця недостатність може бути дуже важкою і вимагати призначення високих доз креону. Через відсутність або малу вираженість больового синдрому панкреатит при системній склеродермії часто діагностують лише на секції. Але є і другий варіант перебігу у вигляді гострого панкреатиту. Больові напади при цьому супроводжуються ферментною недостатністю або постійним неухильним зниженням екзокринної функції, діарейним синдромом при кожній новій атаці (у 33-61% випадків). Таке ускладнення, як панкреонекроз, гострий геморагічний панкреатит, хронічний панкреатит при системній склеродермії частіше за все зумовлені ураженнями сфінктера Одді, його стенозом.

Доведено тісний зв'язок між мультифокальним склерозом і аутоімунним панкреатитом. Так, T. Kamisawa et al. (2003) провели імуногістохімічне дослідження шести ПЗ, отриманих при її резекції, а також однієї ПЗ, отриманої при аутопсії. Для порівняння були досліджені ПЗ десяти хворих з алкогольним хронічним панкреатитом (операційний матеріал). В усіх випадках мав місце аутоімунний панкреатит із стенозом екстрапанкреатичної частини загальної жовчної протоки, дифузною лімфоплазматичною інфільтрацією, фіброзом,

атрофією паренхіми ПЗ, облітеруючим флебітом панкреатичних вен, залученням у процес портальної вени. Клітини, що входять в інфільтрат, були переважно CD4- або CD8-позитивними Т-лімфоцитами і IgG4-позитивними плазматичними клітинами. В аналогічний запальний процес були залучена також перипанкреатична тканина, екстрапанкреатична частина загальної жовчної протоки, жовчний міхур, слинні залози, лімфатичні вузли. У жодному разі при алкогольному панкреатиті подібних змін не було [21].

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

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

В активній фазі ревматизму, особливо за високої активності ферментів, можливий розвиток типової панкреатичної атаки. У неактивній фазі ревматизму були виявлені зміни показників ліпази (у 10-11% випадків), а показники продукції бікарбонатів, трипсину, амілази мало відрізнялися від таких у практично здорових осіб. Показники ферментної активності після лікування змінювалися значно рідше. Зазначена фазність цих змін залежала від активності основного захворювання, тобто спочатку спостерігалася гіперсекреція, яка потім змінювалася на гіпосекрецію із подальшою нормалізацією екзокринної функції ПЗ у неактивній фазі захворювання. В активній фазі мав місце феномен «ухилення» ферментів у кров. У деяких випадках спостерігався розвиток зовнішньосекреторної недостатності ПЗ [5]. При повторних ревматичних

атаках страждала й ендокринна функція (у 15% випадків - частіше при яскраво вираженому суглобовому синдромі). Безпосередньо після лікування порушення ендокринної функції ПЗ виявлялися значно рідше, а у неактивній фазі захворювання вони не виявлялися взагалі [6].

У літературі обговорюється можливість існування ревматичного діабету. За даними деяких авторів ревматизм може бути провокуючим фактором, який сприяє значнішому прояву наявного раніше компенсованого цукрового діабету. Слід враховувати також роль використання кортикостероїдів у маніфестації цукрового діабету за ревматичної атаки. Якщо ж гіперглікемія, навпаки, зменшується при лікуванні кортикостероїдами, то слід думати про ревматичні ураження ендокринних структур ПЗ.

Метаболічні порушення зустрічаються при багатьох ревматичних захворюваннях. Так знижена толерантність до глюкози спостерігається у 7-74% пацієнтів, гіперхолестеринемія та тригліцеридемія – у 50-75% осіб, артеріальна гіпертензія у 25-50% випадків[4].

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

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

При системних васкулітах уражуються судини крупного калібру (скроневий артеріїт, хвороба Такаюсу (неспецифічний аортоартеріїт), судини середнього калібру (вузликовий поліартеріїт), судини дрібного калібру з відкладенням імунних комплексів (васкуліт Шенляйн-Геноха), судини дрібного калібру без імунних комплексів (гранульоматоз Вегенера тощо).

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

Так, для васкуліту Шенляйн-Геноха характерна симетрична петехіальна висипка/пурпура, яка пальпується, частіше на ногах, артралгії або артрити, абдомінальний больовий синдром, сечовий, іноді нефротичний синдроми. Гранульоматоз Вегенера частіше характеризується ураженням ЛОР-органів і нижніх дихальних шляхів, легенів (інфільтрати з розпадом), нирок (гломерулонефрит).

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

Морфологічні зміни при *вузликовому периартеріїті* стосуються розвитку деструктивно-продуктивного або продуктивного панваскуліту середніх і дрібних артерій, формування дрібних аневризм мезентеріальних судин. Це призводить до мікроінфарктів тканини підшлункової залози. Не виключається розвиток геморагічного панкреатиту внаслідок деструктивних і деструктивно-продуктивних васкулітів і тромбоваскулітів [25]. Можливий розрив цих аневризм, кровотечі з панкреатичних судин. Однак частіше основним механізмом патогенезу і гострого, і хронічного панкреатиту при вузликовому периартеріїті є ураження дрібних і середніх артерій ПЗ. У стромі залози

визначаються вогнищеві інфільтрати переважно з лімфоцитів і макрофагів, а також із плазмоцитів. Цікаво, що на тлі атрофії і фіброзу ацинарної тканини острівці Лангерганса нерідко залишаються збереженими, так як добре васкуляризуються. А при атрофії ПЗ може спостерігатися навіть гіперплазія і гіпертрофія клітин острівців.

Клініка панкреатиту при вузликовому периартеріїті класична. Деякі автори відзначають можливість зміни симптомів основного захворювання за типом калейдоскопа, коли більш-менш часті епізоди панкреатичних атак змінюються домінуванням симптомів ураження інших органів і систем, розвитком панкреатогенного діабету [42]. У деяких випадках клініка панкреатиту взагалі маскується під ураження інших органів і систем, а в 45% випадків він перебігає субклінічно. Симптоми панкреатичної атаки зазвичай розвиваються за високої активності основного захворювання, тоді як в неактивній фазі мають місце явища функціональної недостатності ПЗ.

При *гранульоматозі Вегенера* в ПЗ виявляють судинно-гранульоматозні зміни, в результаті яких утворюються екстравазати, некротичні фокуси, вогнища атрофії, поля склерозу. У важких випадках поряд з васкулітами і тромбоваскулітами дрібних і найдрібніших артерій і вен виявляють деструктивні і деструктивно-продуктивні капілярити, які призводять до геморагічної інфільтрації і некрозу тканини ПЗ. Вкрай рідко зміни набувають поширений характер, розвивається деструкція паренхіми залози. Зазвичай процес у ПЗ виражений слабо, функція залози не порушується, клініка хронічного панкреатиту розвивається вкрай рідко.

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

Слід відмітити, що при тромботичній тромбоцитопенічній пурпурі в ПЗ рідко розвиваються геморагічні і вогнищево-некротичні зміни. В усіх відділах виявляють мікроангіотромбози і тромбомікрovasкуліти. Рідше знаходять ангіотромбози, деструктивно-продуктивні та продуктивні васкуліти і тромбоваскуліти дрібних артерій і вен. Клінічно можливий розвиток симптомів цукрового діабету, хронічного панкреатиту. При розвитку гострого панкреатиту проводять загальноприйнятту терапію цього захворювання. З огляду на атрофію паренхіми і фіброз ПЗ при деяких захворюваннях сполучної тканини (зокрема, при СЧВ, системній склеродермії, ревматоїдному артриті тощо) необхідним є дослідження зовнішньосекреторної функції залози, наприклад, за допомогою фекального еластазного тесту. Відповідно до результатів хворі часто потребують призначення креону 10 000, 25 000 або 40 000 на один прийом (залежно від тяжкості ферментної недостатності). Таким чином, діагностика панкреатиту при системних захворюваннях сполучної тканини дуже складна. Його прояви маскуються ураженням інших органів. Наявність чутливіших методів діагностики, їх доступність можуть надати можливість виявляти симптоми панкреатиту раніше, що сприятиме призначенню оптимального лікування, поліпшить прогноз, якість життя та виживаність таких пацієнтів.



## РОЗДІЛ VI. 2.

### ДІАГНОСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ПРИ РЕВМАТИЧНИХ ХВОРОБАХ (лабораторно-інструментальні методи)

До особливостей інструментальної діагностики, крім специфічних, відносять призначення:

- Рентгенографії органів грудної порожнини (для виявлення плеврального випоту, інтерстиціальної хвороби легень, кардіомегалії тощо).

- ЕКГ.

- Ехокардіографії для встановлення уражень перикарду, емболії або неінвазивної діагностики підвищеного тиску в легеневій артерії, оцінки уражень клапанів серця.

- УЗД нирок, стану сечовивідних шляхів (за наявності ознак порушення функції нирок).

- Комп'ютерної томографії при болю у животі, підозри на панкреатит, інтерстиційному захворюванні легень.

- МРТ при когнітивних порушеннях, неврологічних дефіцитах.

- Біопсії.

До діагностичних тестів системного червоного вовчак відносять загальний аналіз крові, та пробу Кумбса (лейкопенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія); визначення рівнів протеїнурії; біопсію нирки за показаннями; ЕКГ; Ехо-КГ; рентгенографію ОГК; визначення імунологічних тестів (антинуклеарних антитіл (АНА), анти-Sm, анти- dsDNA, С3, С4, АСЛА/b-2GP (антитіла до антифосфоліпідного синдрому (АФС)). Клінічними ознаками вважається гострий вовчак шкіри, підгострий шкірний дискоїдний вовчак, виразки порожнини рота, алопеція, незрозуміла лихоманка. З боку ЦНС можуть виникнути судоми, подібні до епілепсії, порушення розуміння, психоз.

Вважається обов'язковим ведення пацієнтів у *періоді активності* захворювання. Він включає огляд хворих з активним СЧВ кожні 4 тижні, а при зменшенні інтенсивності процесу – частота огляду стає 1 раз у 3 місяці. При кожному візиті необхідно оцінювати титри антитіл, показники загального

аналізу крові, сечі, СРБ, печінкових та ниркових функцій. Кожні 3-6 місяців рекомендується визначати С3,С4 та анти-dsDNA (насамперед за наявності люпус-синдрому). Прогностичну інформацію може надати призначення МРТ,КТ. Виявлення дисліпідемії, цукрового діабету, артеріальної гіпертензії та надмірної маси тіла необхідно проводити щорічно (з обов'язковою корекцією лікування) [7].

У стабільному періоді (ремісії) огляд проводять кожні 6-12 місяців за наявності застосування базисної терапії; при цьому оцінюється маса тіла, АТ, проводять загальноклінічні дослідження. Додаткові обстеження рекомендуються для оцінки токсичності базисної терапії. Визначення С3,С4 та анти-dsDNA проводять 1 раз у 6 місяців. Скринінг антифосфоліпідного синдрому повторюють лише за негативної попередньої оцінки, а також при хірургічному втручанні. За тривалого застосування глюкокортикостероїдів та жінкам у менопаузі рекомендується оцінювати функціональний стан щитоподібної залози та активність вітаміну D<sub>3</sub>. Прогностичне значення надається щорічному використанню шкал активності SLEDA/BILAG2004 а пошкодження: SLICC/ACRDamageIndex.

При *системній склеродермії* лабораторні дослідження використовують як для верифікації діагнозу, так і для активності і пошкодження органів і систем [36]. Проводять імунологічні дослідження (антинуклеарні антитіла АНА, антитіла до топоізомерази I (Scl-70, антицентромерні антитіла (АЦА), нуклеарні антитіла (до РНК-полімерази I, РНК-полімерази III, Th/T<sub>0</sub>, фібриларину). В аналізі крові визначають показники ШОЕ, ознаки анемії, гіпергамаглобулінемію (підвищення IgG, IgM), підвищення рівня мозкового натрійуретичного пептиду (МНП) або N-термінального прогормону МНП (свідчення серцевої недостатності/легеневої гіпертензії).

Із інструментальних методів дослідження призначають рентгенографію кистей рук (при остеолізі, кальцинозі); рентгенографію шлунково-кишкового тракту з контрастуванням; рентгенографію органів грудної клітки, КТ. ЕКГ, ЕхоКГ проводять з метою встановлення скринінгу та моніторингу легеневої гіпертензії; призначають капіляроскопію нігтьових валиків з метою виявлення

аномалії капілярів; ендоскопію органів гастродуоденальної зони; функцію зовнішнього дихання з визначенням DLCO. Стосовно біопсії, то її призначають у випадках необхідності диференціювання з іншими захворюваннями.

Вважається, що склеродермія – це більш клінічний діагноз, ніж лабораторно-інструментальний, тому критерії активності побудовані на клінічних симптомах. До них належать потовщення м'яких тканин на фалангах (за рахунок індурації або щільного набряку), болючість припухлості, активні дигітальні виразки або некрози, прояви дихальної недостатності за останній місяць, ШОЕ більше 30 мм/год, зниження С3, С4 [7].

Діагноз *дерматомиозиту, поліміозиту* є лабораторно-інструментальним. При цьому необхідно проводити визначення рівня КФК, АлАТ, АсАТ, ЛДГ і сироватці крові, наявності міозит асоційованих антитіл (АНА, анти-U1 рибонуклеопроतेїди, анти-Mi-2, анти-SRP, антисинтеазні антитіла (анти-PL-7, анти-PL-12, анти-KS), антитіла до тирозил-тРНК-синтеази). Із інструментальних методів призначається КТ, МРТ органів грудної порожнини з метою виявлення набряку м'язової тканини, ГКС-асоційованої полінейропатії. Визначають функціональний стан зовнішнього дихання за показниками спірографії. З метою виявлення локалізації ураження, визначення ступеня порушення функції, стадії захворювання проводять електроміографію [8].

Серед клінічних проявів необхідно звернути увагу на м'язову слабкість. Так, значення мають прогресуюча слабкість проксимальних м'язів верхніх та нижніх кінцівок, причому м'язи нижніх кінцівок слабші за дистальні. Виявляється, що згиначі м'язів шиї відносно слабші від розгиначів. Знання шкірних проявів може допомогти запідозрити або встановити діагноз (необхідно звертати увагу на еритему на сонячне випромінювання, дисфагію або дисфункцію стравоходу) [19].

### **Список використаних літературних джерел**

1. **Головач ІЮ, Єгудіна ЄД.** Васкулітна нейропатія: проблеми клініко-діагностичної верифікації при системних і несистемних васкулітах. Укр ревматолог журн. 2019;1 (75):20-29.
2. **Головач ІЮ, Єгудіна ЄД.** Ураження шлунково-кишкового тракту при системній склеродермії: діагностично-лікувальні аспекти. Сучасна гастроентерологія. 2019;2 (106):99- 113.
3. **Губергриц НБ., Беляева НВ., Клочков АЕ., Лукашевич ГМ, Фоменко ПГ.** Гастроэнтерология: трудные больные, Киев.: ООО «РедБизЛаборатория Медицинского Бизнеса»; 2019.492с.
4. **Коваленко ВМ, Борткевич ОП.** Коморбідність: визначення, можливі напрямки діагностики та лікування. Укр ревматол журн. 2019;3(77):33-44.
5. **Маев ІВ. Кучерявий ЮА.** Болезни поджелудочной железы. М.: ОАО «Изд-во «Медицина», изд-во «Шико»; 2008:416 с.
6. **Нестеров АИ, Сидигин АЯ.** Клиника коллагеновых болезней. М.: Медицина;1966.482 с.
7. **Сміян СІ, Мітченко ОІ, Кузьміна АП, Хімїон ЛВ, Гарміш ОО.** Діагностика і моніторинг системних захворювань сполучної тканини:акцент на лабораторно-інструментальних методах. Укр ревматолог журн. 2019;3 (77):27-32.
8. **Трипілька СА, Головач ІЮ.** Ретроспективне спостереження пацієнтки з дерматоміозитом та антисинтеазним синдромом: поліморфізм клінічних проявів і пошук методів лікування. Укр ревматол журн. 2019;3(77):86-93.
9. **ХристичТМ, Темерівська ТГ, ГонцарюкДО.** Хронічнийпанкреатит: сучаснийпогляднаетіологію, патогенез, клініку, лікуваннятамедичнуреабілітацію. Навчально-методичнийпосібник. Чернівці;2018. 172с.

10. **Яременко ОБ, Коляденко ДІ, Петелицька ЛБ.** IgG4-залежне захворювання: стан проблеми й опич клінічного випадку. Укрревматологжурн. 2019;1 (75):10-19.
11. **Akahane C, Takei Y, Horiuchi A, Kawa S, Nishimori I, Ikeda S.** A primary Sjogren's syndrome patient with marked swelling of multiple exocrine glands and sclerosing pancreatitis Intern. Med. 2002; 41(9):749-753.
12. **Antonopoulos S, Mikros S, Kokkoris S, Protopsaltis J, Filioti K, Dimitrios Karamanolis D, Giannoulis G.** Drug induced pancreatitis might be a class effect of statin drugs. JOP. 2005;6(4):380-381.
13. **Cairolì E, Pérez G, Briva A, Cancela M, Alonso J.** Fatal acute pancreatitis complicated by pancreatic pseudocysts in a patient with systemic lupus erythematosus. Rheumatol. Int. 2010; 30(5):675-678.
14. **Campos LM, Omori CH, Lotito AP, Jesus AA, Porta G, Silva CA.** Acute pancreatitis in juvenile systemic lupus erythematosus: a manifestation of macrophage activation syndrome? Lupus. 2010;19(14): 1654-1658.
15. **Cornelis T, Breynaert C, Blockmans D.** An abdominal pain syndrome in a lupus patient. Clin. Rheumatol. 2008;27(2):257-259.
16. **Dambrosi A, Verzola A, Buldrini P, Vavalle C, Panareo S, Gatto S, et al.** Pancreatic duct antibodies and subclinical insufficiency of the exocrine pancreas in Sjogren's syndrome. Recenti Prog. Med.1998;89(10):504-509.
17. **Fukui O, Kazuichi Y, Hazuki O, Shinya T, Hiroyuki K, Kimio M, et al.** A Case of Autoimmune Pancreatitis Associated with Sclerosing Cholangitis, Retroperitoneal Fibrosis and Sjögren's Syndrome. Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]. 2005: 86-91. 10.1159/000084494.
18. **Geraldino GC, Polizelli DV, Pedroso CL, de Toledo RA, Bertazzi GR, de Toledo RA, et al.** Systemic lupus erythematosus presenting as autoimmune parotitis and pancreatitis. Case Report Acta. Reumatol. Port. 2010;35(2):241-243.
19. **Hu T, Vinik O.** Dermatomyositis and malignancy. Can. Fam. Physician. 2019; 65(6):409-411.

20. **Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al.** 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Reum.* 2013;65 (1): 1-11.
21. **Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Tsuruta K, Okamoto A, Amemiya K, et al.** Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis *Gut.* 2003; 52:683-687.
22. **Kauppi M, Kankaanpää E, Kautiainen H.** Exocrine dysfunction of the pancreas in patients with chronic polyarthritis. *J. Clin. Rheumatol.* 2001;7(3):166-169.
23. **Kumagai K, Tamano M, Kojima K, Maeda C, Tominaga K, Hashimoto T, et al.** A case of acute pancreatitis with systemic lupus erythematosus. *Nippon. Shokakibyō. Gakkai. Zasshi.* 2010; 107(2):278-284.
24. **Lang D, Zwerina J, Pieringer H.** IgG4-related disease: current challenges and future prospects. *Ther Clin Risk Manag.* 2016; 12:189–199. doi:10.2147/TCRM.S99985
25. **Li L, Neogi T, Jick S.** Giant cell arteritis and vascular diseases – risk factors and outcomes: a cohort study using UK Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford).* 2017; 56 (5):753-762. Doi:10.1093/rheumatology/kew482.
26. **Makol A, Petri M.** Pancreatitis in systemic lupus erythematosus: frequency and associated factors - a review of the Hopkins Lupus Cohort. *J. Rheumatol.* 2010; 37(2):341-345.
27. **Matsuda M, Hamano H, Yoshida T, Gono T, Uehara T, Kawa S, Ikeda S.** Seronegative Sjogren syndrome with asymptomatic autoimmune sclerosing pancreatitis *Clin Rheumatol.* 2007;26(1):117-9.
28. **Melamed N, Molad Y.** Spontaneous retroperitoneal bleeding from renal microaneurysms and pancreatic pseudocyst in a patient with systemic lupus erythematosus. *Scand. J. Rheumatol.* 2006;35(6): 481-484.
29. **Myung DS, Kim TJ, Lee SJ, Park SC, Kim JS, Kim JC, et al.** Lupus-associated pancreatitis complicated by pancreatic pseudocyst and central nervous system vasculitis. *Lupus.* 2009;18 (1):74-77.

30. **Naddaf E, Dyck PJ.** Vasculitic neuropathies. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2015;17 (10):374.
31. **Nesher G, Breuer GS, Temprano K, Moore TL, Dahan D, Baer A, Alberton J, et al.** Lupus-associated pancreatitis. *Semin. Arthritis. Rheum.* 2006; 35 (4): 260-267.
32. **Nesher G, Breuer S, Temprano K.** Lupus-associated pancreatitis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2006;35(4):260-267.
33. **Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M.** Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J Gastroenterol* 2007; 42(suppl 18):6–8
34. **Odaira C, Koizumi M, Fujiwara A, et al.** A study of pancreatic injury in patients with SLE (in Japanese). *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 1987; 84:2722-2730.
35. **Ozenc A, Altun H, Hamaloglu E, Ozdemir A.** A case of acute pancreatitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Acta. Chir. Belg.* 2005;105(3): 319-321.
36. **Pellar R, Pope J.** Evidence-based management of systemic sclerosis: Navigating recommendations and guidelines. 2017;46(6):767-774.
37. **Pickartz T, Pickartz H, Lochs H, Ockenga J.** Overlap syndrome of autoimmune pancreatitis and cholangitis associated with secondary Sjogren's syndrome. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004;16(12):1295-1299.
38. **Sebastian A, Sebastian M, Misterska-Skóra M, et al.** The variety of clinical presentations in IgG4-related disease in Rheumatology. *Rheumatol Int.* 2018;38(2):303–309. doi:10.1007/s00296-017-3807-1
39. **Sène D, Jallouli M, Lefaucheur JP, Saadoun D, Costedoat-Chalumeau N, Maisonobe T, et al.** Peripheral neuropathies associated with primary Sjogren syndrome: immunologic profiles of nonataxic sensory neuropathy and sensorimotor neuropathy *Medicine (Baltimore).* 2011;90(2):133-8. doi: 10.1097/MD.0b013e31820fd2d1.
40. **Suda EK.** Pancreas - pathological practice and research. Basel: S. Karger AG; 2007. 318 p.

41. **Tian XP, Zhang X.** Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2010;16(24):2971–2977. doi:10.3748/wjg.v16.i24.2971
42. **Ungprasert P, Upala S, Sanguankeo A, Warrington KJ.** Patients with giant cell arteritis have a lower prevalence of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol.* 2016;26(3):410-4. doi: 10.3109/14397595.2015.1081722.
43. **Vyas A, Kadikoy H, Haque W, Abdellatif A.** Catastrophic antiphospholipid syndrome presenting as ischemic pancreatitis in systemic lupus erythematosus. *JOP.* 2009; 4(5):566-569.
44. **Xu D, Yang H, Lai CC, Li P, Zhang X, Yang XO, et al.** Clinical analysis of systemic lupus erythematosus with gastrointestinal manifestations. *Lupus.* 2010; 19(7):866-869.



## РОЗДІЛ VI. 3.

### ОСТЕОАРТРОЗ ЯК РЕВМАТИЧНА ХВОРОБА У КОМОРБІДНОСТІ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ (особливості патогенетичних механізмів)

До ревматичних хвороб відносять також різноманітні хвороби суглобів, хвороби хребта запального та дегенеративного характеру і хвороби навколо суглобових м'яких тканин, але у клінічній практиці частіше зустрічається остеоартроз (остеоартрит).

Остеоартроз – це гетерогенна група захворювань різної етіології, але з подібними біологічними, морфологічними й клінічними проявами і наслідками, в основі яких лежить ураження всіх компонентів суглоба, насамперед хряща, а також субхондральної кістки, синовіальної оболонки, зв'язок, капсули і періартикулярних м'язів [13]. Важливу роль у розвитку остеоартрозу (ОА) відіграють не тільки порушення морфофункціонального стану суглобів, а й метаболічні розлади, які зумовлюють виникнення та прогресування системного патологічного процесу [21]. Тяжкість ОА залежить від таких чинників як об'єм синовіальної рідини, рівня вітаміну D, міцності кістки (її мінералізації), щільності та еластичності суглобового хряща, неналежних вісьових навантажень на суглоб, тощо [50, 51]. ОА часто патогенетично пов'язаний із складовими МС: ІР, ЦД типу 2, ОЖ, гіперліпідемією, АГ та ІХС [47]. Існують паралелі між хронічним панкреатитом, серцево-судинною патологією, ожирінням та наявністю ОА[49].

ОА за поєданого перебігу із хронічним панкреатитом на тлі МС завдає величезних медико-соціальних збитків навіть економічно розвиненим країнам [63], причому наявність МС прискорює темпи прогресування суглобової патології [10]. Отже, вивчення клініко-патогенетичних взаємовпливів хронічного панкреатиту на тлі МС на перебіг ОА є медичною і соціальною проблемою (дуже актуальною й ваговою).

Оксидативний стрес (ОС) є загальнобіологічною реакцією на пошкодження клітин організму і бере участь у розвитку хронічної генералізованої імунної відповіді на таке пошкодження. При дисбалансі у

системі «антиоксиданти-прооксиданти» первинні продукти вільнорадикального окислення ліпідів можуть мігрувати з місця безпосереднього утворення до екстрацелюлярного матриксу хрящів і там реалізовувати свою дію. Так, малоновий альдегід зумовлює оксидацію волокон колагену, порушення біохімічних та біофізичних властивостей, робить їх схильними до деградації, реагує із залишками лізину та гістидину, утворюючи стабільні похідні (альдегідне окиснення) [23]. Тобто, асоційоване з оксидативним стресом пошкодження, порушує тонус та структурне ремоделювання судин у суглобі.

Окисний стрес на рівні тканин причетний і до патогенезу та прогресування ОА при коморбідності з хронічним панкреатитом (як варіант розвитку процесів на місцевому рівні). У нормі відповідь клітин на реактогенні форми кисню (РФК) залежить від їх відновлювального потенціалу. Відбувається контроль клітинних функцій, безпосередньо регулюються фактори транскрипції, оксидативно модифікуючи цистеїнові залишки молекул (NF- $\kappa$ B, AP-1, Sp-1, C-Myb, p53, egr-1, NIF-1 $\alpha$ ). При цьому реалізується відповідь прозапальних цитокінів, активуючи систему протеолітичних кіназ, p38. Зазначені вище процеси відповідають за зміну фенотипу та синтетичного профілю хондроцитів [28, 58].

При ОА оксидантний стрес спричиняє деградацію як клітинного, так і міжклітинного компонентів хряща. У відповідь підвищуються рівні пероксинітриту, перекису водню ( $H_2O_2$ ), мієлопероксидази і гіпохлористої кислоти. У присутності заліза та  $H_2O_2$  хондроцити вивільняють гідроксил-радикали. Вони реагують з ненасиченими жирними кислотами мембран та ініціюють ланцюгову реакцію, продукуючи радикали з тривалим часом існування, що зумовлює хронізацію процесу [66]. Завдяки впливу на процеси внутрішньоклітинного сигналізування модулюється скорочення/дилатація, ріст клітин, апоптоз/анойкіс, міграція, запалення та фіброз.

Продукти пероксидації регулюють гомеостаз внутрішньоклітинного вмісту кальцію і схильність гладкої мускулатури до стійкого скорочення (що викликає біль), зумовлюють локальне пошкодження ендотелію судин у суглобах, формують вазоспазм і підвищення загального периферійного опору. Завдяки

інгібування кальцій-АТФ-ази саркоплазматичного ретикулуму, активації потоку кальцію через кальцієві канали збільшується внутрішньоклітинний вміст кальцію і посилюється тонус та судинна скоротливість [55]. Це спричиняє загальну реакцію у вигляді підвищення артеріального тиску у хворих на хронічний панкреатит за коморбідності з ОА і зменшує антигіпертензивний ефект гіпотензивних препаратів [39]. Водночас наявність гіпокальціємії і гіперкальціурії у хворих вважається одним із механізмів розвитку і прогресування хронічного панкреатиту та ОА. При остеоартрозі гіпокальціємія є чинником зміни щільності шару субхондральної кістки, формування субхондрального остеопорозу, який негативно позначається на метаболічному статусі хрящової тканини. Ішемічно подібні стани на рівні синовіально-хрящового комплексу поглиблюють і потенціюють прогресивний розвиток атеросклеротичного звуження судин за метаболічного синдрому (МС), а також подальший розвиток деградації та блокування репарації на рівні тканин суглобів [31].

Дистальні відділи кісток особливо сприйнятливі до мікросудинних ушкоджень. Артеріальна гіпертензія, підвищення згортання крові, утворення мікроемболів спільно із венозною оклюзією можуть призводити до ішемії субхондральної кістки і пошкодження хряща [52]. Завдяки ангиогенезу у місці з'єднання суглобового гіалінового хряща та суміжної субхондральної кістки у хворих на ОА зменшується товщина субхондральної кістки. Розвивається аномальне біомеханічне навантаження та посилюються дегенеративно-запальні зміни хряща, що впливає на тривалість процесу.

Отже, інтенсифікація пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та білків призводить до порушення мікроциркуляції, вивільнення прозапальних цитокінів, змін у структурі колагену, що сприяє прогресуванню дегенеративного процесу в суглобових тканинах за поєднання хронічного панкреатиту з ОА на тлі МС.

Відомо, що протеазно-інгібіторний баланс порушується при хронічному панкреатиті, метаболічному синдромі, що може бути викликано латентно перебігаючим процесом системного хронічного запалення у тканині

підшлункової залози при панкреатиті, процесом гіперкоагуляції за порушення холестеринового обміну і розвитку продуктивного гранульоматозного запалення у артеріях при МС, що при генералізації запалення може розвиватися і місцево, у суглобах. У розвитку місцевих суглобових змін при коморбідності хронічного панкреатиту з ОА значення мають *гіперкоагуляційні процеси*. Активність протеаз контролюється природними інгібіторами, які інгібують фібриноліз і протеоліз, проте їх баланс при ОА (в тому числі при поєднанні з хронічним панкреатитом на тлі метаболічного синдрому) порушений у бік переважання активності фібринолізу. З позиції молекулярних взаємодій ОА характеризується протеолітичною атакою, спрямованою в однаковій мірі на екстрацелюлярний матрикс і клітинний компонент хряща. Залишки зруйнованих клітин, їх лізосоми, а також поліморфноядерні лейкоцити, які проникають у зону ураження із синовіальної рідини, є додатковими джерелами протеолітичних ферментів широкого спектра активності при ОА [9]. У хворих на ОА із супутнім хронічним панкреатитом на тлі ожиріння у плазмі крові підвищується концентрація фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів із збільшенням фібринолітичної активності [30].

Наразі відомо, що плазмін має значну активність при ОА. Крім каскаду протеолітичних ферментів, він активує латентні форми факторів ангіогенезу та росту [53,54]. В артритичних тканинах спостерігається значна цитокін-опосередкована активність урокіназного активатора плазміногену. Урокіназний активатор плазміногену активує адгезію клітин, збільшуючи афінність до вітронектину та інтегринів, проліферацію синовіоцитів, набуття ними інвазивних властивостей. Фібрин і фібриноген є в надлишку у запалених суглобах. Культивування фібробластів призводить до експресії молекул адгезії, продукції ІЛ-8 і ФНП- $\alpha$ . Тобто, депозити фібрину можуть спричиняти хемотаксис нейтрофілів та затримку лімфоцитів усередині суглобів, а також у віддалених від осередків місцях (завдяки дії молекул адгезії) [56]. Відтак, гіперкоагуляційні процеси у патогенезі обох захворювань сприяють

формуванню та прогресуванню системного низькоінтенсивного запалення, що обтяжує перебіг і симптоматику не тільки ОА за даної коморбідності.

Відомо, що анаеробно метаболізовану глюкозу вважають єдиним енергетичним субстратом для хондроцитів [29]. *Наявність гіперглікемії* (як основного симптому МС) призводить до активації поліолового шляху метаболізму глюкози та неферментативного глікозилювання білків, що зумовлює пошкодження м'язів та періатрикулярних тканин. Гіперглікемія і ОА взаємодіють як на локальному, так і на системному рівнях. Локальні ефекти окиснювального стресу і глікозилювання кінцевих продуктів посилюють ураження хрящової тканини, а накопичення токсичних продуктів гліколізу може сприяти прогресуванню не тільки ОА, але й хронічного панкреатиту. Встановлено асоціацію ЦД з ОА суглобів кистей у людей у віці 55-62 років, причому вища частота ОА суглобів кистей була відзначена в підгрупі пацієнтів із надмірною масою тіла, ЦД і АГ [40]. Відтак, ЦД типу 2 ускладнює деструктивні процеси в тканинах колінних суглобів, у 2 рази частіше виявляється III стадія ОА [15]. Тобто, зважаючи на те, що ЦД 2 типу є однією із складових МС можна стверджувати, що ОА часто патогенетично пов'язаний і з інсулінорезистентністю (ІР), ожирінням (ОЖ), гіперліпідемією, артеріальною гіпертензією та ІХС [11], що ускладнює перебіг коморбідності хронічного панкреатиту й ОА на тлі МС.

Інсулінорезистентність бере участь у патогенезі таких ознак, як остеофітоз, остеокістоз, остеоузурація, остеопороз, субхондральний склероз, ураження менісків, розвиток кіст Бейкера й ентезопатій. Наявність ІР у хворих на хронічний панкреатит із ОА на тлі МС сприяє зростанню біомаркерів руйнування хрящової тканин: агрекану – продукту деградації матриксу хряща, антитіл до колагену II. Запускається каскад катаболічних процесів за участі агрекінази, колагенази, металопротеїнази, синтетази оксида азоту, циклооксигенази-2 і руйнування хрящового матриксу, що зумовлене дією ІЛ1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ . Прогресування призводить до активації гуморального та клітинного імунітету до деяких епітопів продуктів деградації хрящового матриксу, до персистенції запалення суглобового хряща та синовіальної тканини [28].

Сприяють даним змінам *цитокини та адипокіни* [15]. Відомо, що одним із основних біологічних ефектів цитокінів є забезпечення адекватної імунної відповіді шляхом взаємозв'язку між неспецифічними захисними реакціями і специфічним імунітетом. На клітинні компоненти хрящової тканини, синовіальну оболонку і субхондральну кістку різноспрямовано діють чотири класи цитокінів: *деструктивні*: (IL-1 $\beta$ , IL-17, IL-18, TNF- $\alpha$ , лейкомічний інгібуючий фактор, онкостатин M); *регуляторні* (IL-6, IL-8); *інгібуючі* (IL-4, IL-10, IL-13, антагоніст рецепторів IL-1, інтерферон- $\gamma$ ; анаболічні фактори росту (інсуліноподібний фактор росту, трансформуючий фактор росту), *рецептори кістково морфогенетичного білка* (КМВs) і *хрящового морфогенетичного білка* (ХМВs-cartilage-derived morphogenetic proteins), а також *фібробластні фактори росту* (чинники ФФР-2, 4, 8) [36, 37].

Більшість цитокінів, за винятком IL-1 і IL-4, діють переважно місцево, тому концентрація цитокінів у синовіальній рідині вища, ніж у сироватці крові. Але у випадку неспроможності місцевих захисних реакцій, цитокини потрапляють у циркуляторне русло і їхня дія проявляється на системному рівні. IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$  вважаються головними медіаторами деструкції суглобових хрящів. Крім того, TNF- $\alpha$ , так само як і IL-1 $\beta$ , вважається одним із ключових системних запальних цитокінів, що беруть участь у патофізіологічних процесах при ОА у поєднанні з хронічним панкреатитом на тлі МС [75]. Механізм їх дії багатокомпонентний: під впливом IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$  запускається лізосомний механізм клітинного пошкодження, руйнування колагену і протегліканів суглобового хряща. IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$  можуть викликати пошкодження ДНК й індукувати апоптоз хондроцитів, активувати гіперпродукцію оксиду азоту і перекисних радикалів. Внаслідок порушення рівноваги між катаболічними і анаболічними процесами самі хондроцити починають продукувати «неповноцінні» низькомолекулярні білки матриксу хряща, що призводить до зниження його амортизаційних властивостей і деградації.

Важливу роль у патогенезі ОА відіграє також родина трансформуючих факторів росту (зокрема трансформуючий фактор росту  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , ТФР- $\beta$ )), що активно продукуються остеобластами й хондроцитами.

Трансформуючий фактор росту  $\beta$  моделює (регулює) синтез макромолекул міжклітинної речовини хряща [6]. На ранніх етапах диференціювання хондроцитів ТФР- $\beta$  справляє стимулюючий вплив. У подальшому він гальмує термінальне диференціювання хондроцитів [53]. Тобто, ТФР- $\beta$  є одним із чинників, який запускає процес локального ремоделювання хрящової тканини (у тому числі за наявності хронічного панкреатиту на тлі МС).

Одними із таких чинників вважаються інсуліноподібний фактор росту (ІФР), кісткові морфометричні протеїни (КМП) та цитокіни, які продукуються остеобластами в субхондральній кістці. Вони можуть впливати на продукцію колагенази та інших протеолітичних ферментів у хрящі, що сприяє ремоделюванню/деградації хрящового матриксу. На ранній або розгорнутій стадії патогенезу ОА (у тому числі при ХП на тлі МС) інтенсифікується процес ремоделювання кісткової тканини у субхондральній кістці. Слід підкреслити, що у кістковій та хрящовій тканині локальна індукція ІФР-1 і протеаз призводить з одного боку до ушкодження хряща, а з іншого - до потовщення субхондральної кістки, формування субхондрального склерозу [10].

Прозапальні цитокіни також викликають синовіальний ангіогенез і сприяють подальшій продукції медіаторів запалення синовіальними клітинами - так замикається «*circulus vitiosus*». Вплив на хондроцит аномальних позаклітинних стимулів, таких як прозапальні синовіальні цитокіни, матричні зміни, паракринні й аутокринні фактори, індукують безліч аномальних клітинних відповідей, призводячи до змін катаболізму, анаболізму, апоптозу і клітинного фенотипу у суглобі.

*Жирова тканина*, яка є не лише депо енергії, а й ендокринним органом, має значення не тільки у патогенезі МС, але і у розвитку ОА за хронічного панкреатиту. Вона синтезує низку біологічно активних речовин - адипокінів, які беруть активну участь у багатьох видах обміну речовин (у тому числі на місцевому рівні), впливаючи на перебіг ревматичної патології, до яких віднесено й ОА. Адипокіни беруть участь у регуляції метаболізму глюкози й адипоцитів, імунної та запальної відповідей як при хронічному панкреатиті, так

і при ОА на тлі метаболічного синдрому. Дані літератури свідчать, що адипонектин, лептин і вісфатин, можуть впливати як на великі суглоби, так і на суглоби кистей [42]. Підвищення їх рівня у сироватці крові є предиктором рентгенологічного прогресування ОА суглобів кистей рук [67].

Жирова тканина містить макрофаги, що утворюють короноподібну структуру навколо гіпертрофованих адипоцитів. На відміну від «худої» жирової тканини, при ожирінні жирова тканина містить, насамперед, прозапальні макрофаги. Крім того, «огрядна» жирова тканина багата на дендритні клітини, Т- і В-клітини, нейтрофіли й адипоцити. При ожирінні зростає продукція й вивільнення саме прозапальних цитокінів і адипокінів - лептину, резистину, ліпокаліну-2, RBP4, інтерлейкінів (ІЛ)-6, 18, фактору некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ), моноцитарного хемоатрактантного білка 1 (MCP-1), NAMPT, CXCL5, що супроводжується формуванням низькоінтенсивного системного запалення. Значення при цьому набуває гіперекспресія ферменту циклооксигенази 2, що індукує синтез простагландинів, які беруть участь у розвитку запалення хондроцитів [20].

Джерелом адипокінів є також й *власна жирова тканина суглобів*, зокрема інфрапателлярна жирова тканина (ІПЖТ) колінного суглоба. Завдяки своєму розташуванню ІПЖТ може відігравати важливу роль у місцевому запаленні колінних суглобів. Сьогодні відомі принаймні 3 *цитокіни*, що продукуються водночас жировою тканиною й ІПЖТ: *ІЛ-6, ФНП- $\alpha$  та VEGF* (судинний ендотеліальний фактор росту)) [2]. Крім того, встановлена асоціація високого рівня ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6 та лептину з прогресуванням дегенеративних змін суглобового хряща при ОА [33]. Таким чином, надлишкова маса тіла й ожиріння є факторами ризику не тільки розвитку, але і прогресування ОА, у тому числі за коморбідності з ХП і метаболічними змінами, що відбуваються при ожирінні.

За поєданого перебігу хронічного панкреатиту з ОА на тлі метаболічного синдрому спостерігається підвищена циркуляція системних запальних маркерів, наприклад, таких як С-РБ, ІЛ-1 $\beta$  і ФНП- $\alpha$  [9]. Крім того, лептин, що продукується макрофагами жирової тканини, здатний підсилити синтез



прозапальних медіаторів (ІЛ-6, ІЛ-8 і простагландин Е2) у хрящі, викликати синтез матриксних металопротеїназ (МПП) (колагенази, стромелізину, желатинази, мембранних протеїназ і металоеластази). Ступінь підвищення активності цих ферментів, як правило, корелює зі ступенем пошкодження хрящової тканини.

Встановлено, що ожиріння часто збільшує ризик прогресування рентгенологічних змін у колінних суглобах. За даними літературних джерел зростання ІМТ на кожні 5 одиниць призводить до збільшення ризику розвитку ОА колінних суглобів на 35%. Наявність МС при ОА колінних суглобів асоційована з більшою інтенсивністю болювого синдрому, гіршою рухливістю і якістю життя за даними індекса Лекена і опитувальника EuroQol-5D [14]. При МС спостерігаються вищі рівні інсуліну та лептину, більш виражене прогресування ураження суглобів при співставному індексі маси тіла, ніж за ізольованого ОА або хронічного панкреатиту. Таке може засвідчувати про негативну роль ІР та адипокінів у метаболізмі суглобового хряща (можливо, завдяки системного низькоінтенсивного хронічного запалення).

У прогресуванні хронічного низькоінтенсивного запалення важливою є участь металопротеїназ (ММП) та С-РБ. Встановлено, що МПП відіграють важливу роль у ремоделюванні судин і зниженні еластичності артерій. Ремодельовання судин у суглобах призводить до порушення кровопостачання субхондральної кістки і кінцевих відділів трубчатих кісток. ММП і агрекінази руйнують колаген II типу і агрекан, відбувається заміщення їх колагеном I, III і X типу і декоріном. На цьому етапі ОА клінічно маніфестує, прогресування уражень суглобів стає вираженішим, утворюється велика кількість мікропереломів субхондральної кістки [57]. Компенсаторно розвивається склероз субхондральної кістки, підвищується жорсткість кісткової тканини, що, в свою чергу, сприяє подальшому руйнуванню хрящової тканини. При цьому блокада ІЛ - 1 ефективно запобігає деструкції суглобового хряща, а блокада ФНП-α є позитивним моментом. Таким чином, вплив на дані ланки патогенезу залучається до призначення оптимальної фармакотерапії, що дуже важливо при хронічному панкреатиті.

*Порушення ліпідного обміну* (які також вважаються загальним патогенетичним механізмом для хронічного панкреатиту, ОА та метаболічного синдрому) можуть сприяти розвитку дистрофічних змін в судинній стінці і суглобовому хрящі, прогресуванню усіх складових метаболічного синдрому [59]. Вони можуть обтяжувати перебіг і якість життя пацієнтів. Окислені ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) в умовах дисліпідемії знижують активність ендотеліальної NO-синтази (eNOS) і біодоступність NO [26]. Відомо, що ЛПНЩ і їх окислені форми активують каскад патофізіологічних реакцій на клітинному рівні з подальшим ураженням органів-мішеней і розвитком серцево-судинних ускладнень за зазначеної коморбідності перебігу захворювань [73]. ХС ЛПНЩ призводить до підвищення синтезу кавеоліна-1, який інгібує синтез NO шляхом інактивації ендотеліальної NOS (eNOS). Дефіцит eNOS формує утворення вільних радикалів і посилює активність хронічного окисного стресу.

Під впливом окислених ЛПНЩ посилюється адгезія лейкоцитів до ендотелію, індукується синтез ІЛ-1 моноцитами, експресія великого числа ростових факторів, цитокінів, TNF- $\alpha$ , що також сприяє підвищенню порушенню мікроциркуляції у суглобах [71]. Окислені ЛПНЩ потенційно можуть стимулювати опосередковану остеокластами резорбцію кісткової тканини і розвиток остеопорозу та водночас сприяти ектопічній кальцифікації судинної стінки [9]. Ці процеси активують хронічне імунне запалення і сприяють розвитку і прогресуванню цілого ряду системних і локальних реакцій. При цьому хронічне проліферативне локальне запалення та ендотеліальна дисфункція підтримуються і сприяють прогресуванню ОА. Ендотелій реагує підвищеним синтезом вазоконстрикторів і недостатнім синтезом вазодилаторів, що формує мікроциркуляторну недостатність, розвиток гіпоксії на місцевому рівні, неконтрольваність окисних реакцій, прогресування хронічного проліферативного запалення з подальшими морфологічними, біохімічними, імунними змінами, які клінічно проявляються больовим синдромом, обмеженням рухової діяльності.

Слід зауважити, що клінічні прояви ОА розвиваються поступово, спочатку із виникнення хрускоту у суглобах при активних рухах. У подальшому з'являються неінтенсивний біль при невеликому фізичному навантаженні, він зникає у спокої. З прогресуванням ОА інтенсивність болю зростає вже при будь-якому навантаженні і зберігається після нього. Крім того, для ОА характерний «стартовий» характер болю (біль виникає на початку руху, а потім може зникати). Вважається, що цей феномен виникає завдяки тертя уражених хрящів (при перших рухах хрящовий некротизований детрит, який лежить на поверхні хрящів, виштовхується у суглобову порожнину і біль припиняється). Постійний біль при будь-якому русі пояснюється рефлекторним спазмом оточуючих м'язів. Ще одним механізмом больового симптому вважають біль внаслідок розтягнення капсули суглоба при ходьбі. Тупий, безперервний нічний біль, що зникає при ходьбі може засвідчувати наявність венозної гіперемії у субхондральній кістці. Достатньо інтенсивний біль виникає внаслідок «суглобової миші» - крупного кісткового або суглобового відламка. Пацієнти скаржаться на раптовий гострий біль. Пояснюється він тим, що настає блокада суглоба завдяки затискання відламка між суглобовими поверхнями. Біль припиняється, коли при якомусь русі миша вислизає.

Окрім больового синдрому на початку можна виявити крепітацію при рухах у суглобі, короткочасну тугорухомість суглобу при переході від спокою до активної діяльності та швидко стомлюваність м'язів. Періодично за наявності реактивного синовіту з'являється невелика припухлість, активні і пасивні рухи в уражених суглобах обмежуються. У пізній стадії ОА рухливість суглоба обмежена, але повної відсутності рухів не спостерігається. У таких випадках пацієнти у більшості випадків не звертають увагу на симптоматику хронічного панкреатиту, головним чинником якості життя стає попередження прогресування ОА.

Отже, патогенез ОА за коморбідності з хронічним панкреатитом (у тому числі на тлі МС) пов'язують із поєднанням множинних чинників (біомеханічних, епігенетичних, біомеханічних, метаболічних та ін.). Вони призводять до розвитку персистуючого запалення усіх структур суглоба,

залучення у патологічний процес клітин імунної системи, жирової тканини, їх медіаторів і формування різноманітних за фенотипом та етіопатогенезом клінічних варіантів захворювань. Компоненти же МС призводять до прогресування та погіршення перебігу хронічного панкреатиту, ОА, МС, зумовлюючи складнощі у лікуванні.

Необхідно зауважити, що морфогенез та функціонування структур хряща генетично детерміновані [68].

*Гени, які потенційно опосередковано впливають на функціональний стан та морфологію сполучної тканини і хряща умовно поділяють на дві групи – на структурні і ті, що впливають на метаболізм [72].*

До генів, які кодують в основному білки матрикса сполучної тканини, відносять переважно однойменні структурні білки – *COL2A2* і *COL9A1*. Значення мають гени, що кодують олігомерний екстрацелюлярний матриксний протеїн хряща, який виконує функцію зв'язування полімерних колагенових волокон у міжклітинному просторі сполучної тканини – *COMP* (Cartilage oligomeric matrix protein); *MATN3* – матрилін 3; гени, що кодують агрекан і асоціюють із ОА – *AGC* (aggrecan gene); гени-регулятори експресії генів-ініціаторів остео- і хондрогенезу – *GDF5*; гени, що регулюють метаболізм хряща через зв'язування з *TGF-β* – *SMAD3*. Дуже важливими є гени, що кодують білок міжклітинного матриксу взаємодії з тубуліном і виконують зв'язуючі функції – *DVWA*; гени, що асоціюють із регуляцією тиреоїдних гормонів – *DIO2*; гени, які асоціюють з обміном вітаміну D в організмі – *VDR* (vitamin D receptor gene) [41]. Але результати вивчення генетичної зумовленості ОА часто суперечливі.

При молекулярно-біологічному дослідженні були виявлені зміни у гені *IL-1* (q11.2-q13), гені  $\alpha$ -ланцюга рецептора *IL-4R* (16p12.1), які регулюють диференціювання хондроцитів. Встановлено, що суб'єкти з вродженою високою продукцією *IL-1β* у 95% випадків мають збільшений ризик розвитку ОА. Так, наявність гаплотипу *IL 1/3-IL 1 RN* знижує ризик розвитку ОА у 4 рази, а наявність комплексу *IL 1a -IL 1/3-IL 1 RN* підвищує такий ризик у 4 рази [20]. Деякі спостереження свідчать про те, що дентин матриці білка 1 (*DMP1*) може

відігравати важливу роль у підтримці хондрогенного фенотипу і його можливу участь у змінній матриці хряща ремоделювання і деградації при ОА [70].

До виникнення остеоартриту можуть також призводити зміни в експресії мікроРНК (мікроРНК-125, мікроРНК-127b, мікроРНК-21, мікроРНК-148a) [74]. Показано, що появі клінічних ознак захворювання передують фенотипова модифікація (гіпертрофія) хондроцитів [32].

У перспективі вивчення генетично-молекулярних аспектів перебігу ОА за мультимордібності із хронічним панкреатитом на тлі метаболічного синдрому дозволить покращити ранню діагностику недуги, прогнозування тяжкості перебігу ОА з урахуванням метаболічних та імунологічних предикторів, а також розглянути можливу залежність ефективності лікування, беручи до уваги окремі генетичні чинники ризику.

## РОЗДІЛ VI. 4.

### ОСОБЛИВОСТІ ПІДХОДУ ДО ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ ЗА КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Загальноприйняті схеми лікування ОА базуються на рекомендаціях, розроблених провідними науковими організаціями, які займаються вивченням всіх аспектів проблеми ОА, у тому числі лікування (з точки зору доказової медицини). Лікування хворого на ОА здійснюється відповідно до міжнародних рекомендацій, розроблених OARSI (Osteoarthritis Research Society International) і EULAR (European League Against Rheumatism), Американської академії хірургів-ортопедів (AAOS, 2013) [65] Європейського товариства з клінічних та економічних аспектів остеопорозу та остеоартриту (ESCEO, 2019) [26, 60, 64].

OARSI, ACR, AAOS і ESCEO одногосно стверджують, що першими кроками у веденні осіб з ОА являються інформованість і освіта пацієнта відносно захворювання, нормалізація ваги і регулярне виконання програм фізичних вправ (аеробні, силові або з опором, на гнучкість і розтяжку, у воді), причому ці рекомендації мають бути імплементовані в лікувальні програми впродовж усього часу ведення хворого ОА колінного суглоба.

Згідно з рекомендаціями, воно повинно проводитися з урахуванням факторів ризику: віку, коморбідності (ожиріння, серцево-судинних захворювань), рівня інтенсивності болю та функціональної недостатності, наявності або відсутності ознак запалення, локалізації та вираженості структурних змін, обмеження прогресування захворювання і поліпшення якості життя хворих [ 34].

Асоціацією ревматологів України визнано і запропоновано низку терапевтичних заходів, які сприяють сповільненню прогресування ОА, покращенню функції уражених суглобів та збереженню працездатності пацієнтів і позитивно впливають на рівень життя.

Основними завданнями фармакологічного лікування ОА є ефективне зменшення больового синдрому, зниження активності запального процесу, покращення функціональної здатності суглоба і гальмування прогресування

хвороби. Ведення хворих з ОА повинно бути комплексним у різні періоди може знадобитись участь фізіотерапевта, ортопеда, працівника соціальних служб.

Принципи лікування полягають у тому, що призначається *протизапальна та анальгетична терапія* (нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) неселективні і селективні). До неселективних інгібіторів ЦОГ-2 віднесено диклофенак, ібупрофен тощо. У лікуванні больового синдрому добре зарекомендував себе диклофенак, він значно рідше викликає побічні кардіocereбральні та гастроінтестинальні впливи. Володіє вираженими протизапальними, протипіретичними та анальгезуючими властивостями. Вважається, що препаратом другої лінії є нимесулід (інгібітор ЦОГ-2 та інших важливих ЦОГ-незалежних ефектів). Він інгібує хемотаксис лейкоцитів, пригнічує продукцію прозапальних цитокінів, пероксидацію білків та ліпідів, попереджає апоптоз хондроцитів. Важливо, що фармакокінетика цього препарату не залежить від статі, віку, характеру харчування [3].

До селективних інгібіторів ЦОГ-2 належать мелоксикам (7,5 – 15 мг 1раз/добу), нимесулід (100 мг 2рази/добу), целекоксиб (100-200 мг на добу).

Грунтуючись на сумнівній ефективності і підтверджених проблемах безпеки, робоча група ESCEO (2019) не рекомендує використати парацетамол на постійній основі для лікування ОА колінного суглоба на першому етапі терапії [38]. Дана слабка рекомендація про те, що парацетамол (ацетаминофен) в дозах, що не перевищують 3 г/сут, можна застосовувати тільки в якості короткострокової рятувальної анальгезії на тлі першого етапу постійної терапії з симптоматичними препаратами повільної дії для ОА (SYSADOAs).

Слід зауважити, що, як неселективні, так і селективні НПЗП, маючи виражену протизапальну і знеболювальну дію у пацієнтів з ОА з хронічним панкреатитом на тлі МС можуть надавати цілий ряд побічних ефектів, що обтяжують перебіг кардіоваскулярної та гастроінтестинальної патології [44]. Основними побічними ефектами препаратів даних груп, крім гастроінтестинальних, є порушення кровотоку й фільтрації в клубочках нирок, затримка натрію і рідини, кардіоваскулярні ускладнення (АГ), бронхоспастичні

стани, інтерстиційні нефрити, гепатопатії, зміни агрегації тромбоцитів, токсичний вплив на кістковий мозок [61]. Отже, при коморбідності ОА з хронічним панкреатитом на тлі МС лікування одного із захворювань часто спричиняє прогресування іншого, що підтверджується багатьма дослідниками [27].

Більшість неселективних НПЗП здатні спричинити підвищення артеріального тиску (АТ). Навпаки, селективні представники групи – рофекоксиб, набуметон, не викликають достовірних змін АТ у денний час, проте спричиняють суттєве підвищення в нічний, що призводить до нівелювання фізіологічної добової варіативності АТ. Рофекоксиб, целекоксиб зменшують гіпотензивний ефект  $\beta$ -блокаторів й інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), а діуретики або блокатори кальцієвих каналів паралельно з ними своїх властивостей не втрачають, що дозволяє рекомендувати їх поєднання [43]. У багатьох випадках НПЗП, як симптоматичні лікарські засоби, не впливають на фундаментальні патогенетичні механізми, що лежать у основі синтропії.

На сучасному етапі значення у процесі лікування надається місцевому використанню мазьових та гельових (топічних) НПЗП, яке включає застосування мазевих і гелевих форм НПЗП: фастум-гелю (кетопрофен), долгіт-крему (ібупрофену), диприліфу, долобене, диклофенаку тощо. Вважається, що топічні лікарські форми НПЗП забезпечують такий самий знеболювальний ефект, як і пероральні, проте асоціюється з меншою системною експозицією і нижчим ризиком побічної дії. Як зазначено в останніх британських рекомендаціях з ведення ОА (NICE, 2019), топічні НПЗП є першою лінією фармакотерапії для полегшення болю при ОА колінного суглоба або суглобів кисті. У нещодавно оновлених європейських рекомендаціях з ведення ОА суглобів кисті (EULAR, 2018) топічні НПЗП мають перевагу перед системним лікуванням і є початковою фармакотерапією вибору. Ця форма проявляє свою терапевтичну дію шляхом локального зменшення запалення і больового синдрому, створюючи високу концентрацію діючої речовини у тканинах суглобу. Водночас плазмові концентрації НПЗП значно нижчі (до 5%)



порівняно з такими при системному призначенні. Отже мінімізація плазмових концентрацій обмежує ризик системних побічних дій, особливо в пацієнтів із факторами ризику. У нашому випадку при комор бідності ОА з хронічним панкреатитом на тлі МС.

При лікуванні виникає питання про ефективність того або іншого препарату. У Кокранівському огляді РКД топічних НПЗП у лікуванні ОА (10631 пацієнет) показано, що диклофенак і кетопрофен для місцевого застосування мають достатню доказову базу щодо ефективності та безпеки у довгостроковому веденні больового синдрому при ОА. Зауважимо, що побічні ефекти значно частіше виникали при застосуванні топічного диклофенаку. Топічний кетопрофен у формі 2,5% гелю (Фастум\*гель) за частотою побічних ефектів був подібним до плацебо, що підтверджує безпечність і зручність для місцевого лікування болю у суглобах і м'язах.

Важливою складовою досягнення анальгезії є вплив на ангіоспазм і підвищення тонуусу скелетної мускулатури. У спазмованих м'язах розвивається локальна ішемія, підвищується концентрація брадикініну, серотоніну, простагландинів (медіаторів болю). Тобто, м'язовий спазм викликає біль або посилення больового синдрому, що у свою чергу викликає больовий спазм. У таких випадках ефективним є призначення міорелаксантів. Це дозволяє у більш короткі терміни лікування знизити ризик побічної дії НПЗП, інтенсивність болю, м'язовий спазм, покращити рухливість суглобів. Одним із препаратів цієї групи є толперизона гідрохлорид [37].

У лікуванні ОА використовуються антагоністи рецепторів ІЛ-1 (діацереїн 20 мг 2 рази/добу впродовж 3-х місяців). При неефективності призначають глюкокортикостероїди внутрішньосуглобово (не більше 4 інєкцій на рік). Рекомендують метилпреднізолон 20-40 мг, або гідрокортизон 50-125 мг. Внутрішньосуглобове введення може мати хондропротекторний ефект, але не впливає на процеси резорбції кістки [45]. Глюкокортикоїдні препарати є швидкодіючими препаратами з вираженою імуносупресивною, протибольовою, протизапальною дією. Протизапальний та імуносупресивний ефект пояснюється геномним механізмом дії (завдяки зв'язуванню специфічних

цитоплазматичних рецепторів). Ефекти виникають при будь-якому дозуванні через 30 хвилин після утворення гормон-рецепторного комплексу. Значення при цьому набуває регуляторний білок ліпокортин. Негеномні ефекти пов'язані з підвищеними дозами глюкокортикоїдів, які стабілізують структуру клітинних мембран, мітохондрій, знижують проникність капілярного ендотелію. Важливою функцією є інгібіція експресії рецепторів до Fc-фрагменту імуноглобулінів. Одним із важливих механізмів протизапальної дії є стримання міграції лейкоцитів у вогнище запалення, пригнічення експресії молекул адгезії, зниження активності ендотеліоцитів, моноцитів/макрофагів, фібробластів [39]. Але при хронічному панкреатиті на тлі МС вони не можуть широко і тривало використовуватися, тому що сприяють прогресуванню порушень вуглеводного та ліпідного обмінів.

Необхідно пам'ятати, що НПЗП, глюкокортикостероїди, анальгетики належать до групи симптом-модифікуючих препаратів. Рекомендується у лікуванні ОА обов'язково використовувати повільнодіючі препарати (*symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis - SYSADOA*) [22], до яких належать хондропротектори.

До хондропротекторів віднесено глюкозамін (1500 мг 1 раз/добу впродовж 3-х місяців разом із НПЗП. Хондроїтисульфат призначають по 750 мг 2 рази/добу впродовж 3-х тижнів, переходячи на тривале використання. Внутрішньосуглобово використовують гіалуронову кислоту 20 мг 1 раз/тиждень впродовж 2-х тижнів, по 3 цикли через кожні 3 тижні.

Основою ефективності цих засобів є регуляція метаболізму хондроцитів, підвищення їх резистентності до дії ферментів-активаторів катаболізму, активація анаболізму, відновлення контактів із компонентами екстрацелюлярного матриксу з попередженням апоптозу. Найбільш поширеною є комбінація глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату.

Хондропротектори (повільнодіючі структурно-модифікуючі препарати) – гетерогенна група засобів, що містять природні компоненти хряща – глюкозаміни, хондроїтинсульфати; похідні гіалуронової кислоти, призначені для запобігання, уповільнення, стабілізації, забезпечення зворотного розвитку

морфологічних змін в уражених суглобах [46]. Ефект настає повільно, іноді через 4-6 тижнів після початку, але після відміни зберігається тривала післядія – від 3 до 6 місяців. Існують повідомлення про позитивний ефект від тривалого застосування хондропротекторів щодо перебігу МС у хворих на ожиріння, проте вони не систематизовані і не мають підґрунтя з боку доказової медицини.

Хондроїтину сульфат інгібує дію протеолітичних ферментів, значно зменшує активність хондроїтинази в синовіальній рідині, бере участь у процесі мінералізації кістки, регулюючи кальцієвий баланс *in vitro*. Йому притаманна протизапальна активність, антитромботичний ефект, попередження формування фібринових тромбів у синовіальному і мікроциркуляторному руслі, що вимагає особливої уваги при призначенні його поряд із антиагрегантами та антикоагулянтами [38, 51].

Робоча група ESCEO-19 надала категорію сильної рекомендації використанню виключно рКГС (рецептурному кристалічному глюкозаміну сульфату) як тривалої фонові терапії на етапі 1 лікування остеоартрозу колінного суглобу, акцентуючи на відмові від інших форм глюкозаміну. Тільки він характеризується стабільно високою біодоступністю глюкозаміну та має необхідну плазмову концентрацію. Величина знеболювального ефекту наближена до такого і НПЗП. Крім того, рКГС значно покращує функцію суглоба, має хворобомодифікуючий ефект, знижує потребу в додаткових препаратах і суттєво відтерміновує потребу в ендопротезуванні. До препаратів цієї групи (які зареєстровані в Україні) відноситься лікарський засіб Дона\* компанії MEDA Pharmaceuticals Switzerland GmbH. Він випускається у двох лікарських формах – ін'єкційній (6 ампул по 2 мл у комплекті з розчинником) та оральній (по 20 саше в упаковці). Протипоказаннями до застосування є підвищення чутливості до глюкозаміну, алергія до молюсків.

Згідно з ESCEO, комбінація глюкозаміну і хондроїтину не може бути рекомендована для довготривалого лікування ОА (слабка рекомендація).

У свою чергу АГ, хронічна серцева та хронічна ниркова недостатність суттєво обмежують можливості застосування глюкозаміну сульфату, оскільки він може потенціювати затримку рідини в організмі [69].

Препаратом, який безпосередньо впливає на вироблення і активність ІЛ-1, є діацереїн. Він пригнічує синтез ІЛ-1, знижує експресію рецепторів до ІЛ-1 на поверхні хондроцитів, що сприяє зниженню чутливості клітин до дії цього цитокіну. Діацереїн має екстрацелюлярну та інтрацелюлярну дію (запобігає активації неактивного ІЛ-1 $\beta$  та AP-1-індукованої ММП-продукції) та ефект «післядії». Також його ефективність при ОА чітко продемонстрована в метааналізі Cochrane. За коморбідності з ЦД типу 2 діацереїн зменшує біль, вранішню скутість, функціональну недостатність у колінних, кульшових суглобах, покращує показники рівня цитокінів та рівня СРБ, що засвідчує зниження інтенсивності хронічного запалення. Препарат показав задовільну переносимість, алергічних реакцій не спостерігалось [16]. Недавній звіт ESCEO, заснований на думці експертів, підтримує діацереїн як фонове лікування ОА, яке може бути особливо корисно у пацієнтів з протипоказаннями до НПЗП або парацетамолу [38].

Пригнічення процесів ранньої геометричної та структурної зміни хряща може затримати прогресування ОА. Лікування рекомбінантним людським паратгормоном (теріпаратидом) попереджає прогресування ОА, асоційованого з ранніми змінами структури хряща, що викликає надію на підвищення якості лікування ОА.

Отже, на сучасному етапі (згідно заключення експертів Кокранівського співробітництва) ефективними є глюкозамін сульфат та хондроїтинсульфат [76]. Глюкозоаміни позитивно впливають на стан усіх структурних компонентів, а хондроїтинсульфат уповільнює дегенерацію суглобового хряща порівняно з плацебо. Комбінація цих двох препаратів по анальгетичному ефекту у пацієнтів із помірним больовим синдромом зіставна з ефективністю целекоксибу (при тривалому прийомі впродовж 6 місяців). Однак, Міжнародне товариство з вивчення ОА (OARSI) і британський Національний інститут здоров'я (NICE) не рекомендують застосовувати ці засоби в монотерапії або комбінації, якщо після 6 місяців прийому немає відчутного клінічного ефекту, у тому числі покращення радіографічної картини. Згідно ESCEO, комбінація

глюкозаміну і хондроїтину не може бути рекомендована для довготривалого лікування ОА (слабка рекомендація) [38].

На сучасному етапі пропонується використовувати природні екстракти олій відповідних рослин, що складаються із залишкової фракції, яку не можна перетворити в омилювальну сполуку шляхом сапоніфікації (неомиювальні сполуки авокадо та сої (НСАС)). Цим сполукам притаманне підвищення синтезу колагену, зменшення хронічного системного запалення завдяки пригнічення прозапальних цитокінів, циклогенези-2, матричних металопротеїназ. Вони модулюють рівні трансформувальних факторів росту (TGF- $\beta$ , TGF- $\beta$ 2), що сприяє відновленню хряща, і зменшують рівень судинного ендотеліального фактора росту (VEGF). До того ж ці сполуки здатні інгібувати окислення ЛПНЩ, попереджаючи інтенсивність ушкодження хряща. Отже, усі перераховані механізми також можуть уповільнювати прогресування хронічного панкреатиту на тлі МС. Відносно клінічного місцевого ефекту, то призначення НСАС у дозі 300 мг/добу покращувало параметри болю, скутості та фізичної активності за шкалою WOMAC і зменшувало потребу в анальгетиках. У 3-річному рандомізованому дослідженні ERADIAS у пацієнтів із ОА кульшового суглоба терапія НСАС (Піаскледін\*300) на 20% сповільнювала радіографічне прогресування захворювання. Це може засвідчувати здатність НСАС покращувати прогноз, а відтак його ефект можна оцінити як хворобомодифікуючий. Важливо, що Піаскледін\*300 може сповільнити звуження суглобової щілини, а отже, відтермінувати ендопротезування. Зауважимо, що механізми дії препарату на клітинному та метаболічному рівні заслуговують на подальше вивчення.

Поряд із цим ефективність поліненасичених жирних кислот, неомиляємих з'єднань авокадо та сої, діацереїну, гіалуронової кислоти, внутрішньосуглобове введення гіалуронової кислоти уповільнюють швидкість дегенерації хряща порівняно з плацебо, але доказова база є незначною. Використання НПЗП, вітамінів Е, D також не дає доказового ефекту.

Рекомендується призначення антиоксидантної терапії, препаратів, які поліпшують мікроциркуляцію, системної ензимотерапії, ЛФК, фізіотерапії та санаторно-курортного лікування.

Порушення функції ендотелію відіграють неабияку роль у патогенезі остеоартрозу, оскільки призводять до погіршення внутрішньокісткової гемодинаміки в субхондральній кістковій тканині, і сприяє дистрофічним змінам у суглобовому хрящі та прогресуванню ОА [48].

Призначення антиоксидантів при ОА у коморбідності з хронічним панкреатитом на тлі МС ґрунтується на прогресуванні окисного стресу внаслідок постійного персистування системної запальної відповіді імунної системи. Хронічне запалення призводить до активації кісткової резорбції, забезпечує розвиток, активність і виживання остеокластів. ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  конкурентно підвищують NF $\kappa$ B-активність у клітинах-мішенях, що підсилює запалення і/або кісткову деструкцію. Тобто, катаболізм хряща та субхондральної кістки при цьому робить його мішенню терапевтичної стратегії антиоксидантів у даної групи хворих.

Поряд із антиоксидантами (вітамін Е, тіотриазолін), важливими складовими комплексної терапії ОА та МС вважають гомеопатичні засоби та ліки, які покращують мікроциркуляцію. Вітаміни та мікроелементи у фармацевтичній формі попереджають прогресування АГ та зменшують ризик розвитку ускладнень, пом'якшують перебіг ОА, обмежуючи формування вільних радикалів та окисних радикалів, і паралельно є корисними для корекції порушень при коморбідній патології. Відома ефективність низки фітофармакологічних препаратів [24]. Проте, станом на сьогодні, антиоксидантну і метаболічну терапію вважають корисною для лікування і запобігання структурних змін органів-мішеней, але не для полегшення симптомів. Отже, пошук нових терапевтичних засобів, які б поєднували властивості протизапальних, антиоксидантних ліків із синхронізуючими та адаптуючими для лікування хворих на ОА, ожиріння, ЦД досі зберігає свою актуальність і необхідність у подальшому вивченні.

Встановлена значна позитивна динаміка щодо клінічного перебігу хронічного панкреатиту, суглобового синдрому, показників ліпідограми при використанні у комплексному лікуванні кверцетину та L-аргініну гідрохлориду в хворих на ОА (поєднаного з абдомінальним ожирінням) разом із НПЗП, хондропротекторами, фізіотерапевтичними методами лікування впродовж 1 місяця [35]. За потреби лікування МС необхідна консультація ендокринолога. Частіше за все використовуються препарати для тривалої терапії (орлістат, лоркасерин, комбінація фентермін/топирамат (OsymaR) та налтрексон/бупропіон (ContraveR) [62]. Ці препарати значно зменшують масу тіла (на 8-10%) впродовж 20-28 тижнів (відносно плацебо). До другої групи відносяться симпатоміметики короткотривалої дії, які призначаються впродовж 12 тижнів (диетилпропіон, фентремін, бензфетамін, фендиметразин). У клінічній практиці добре себе зарекомендував метформін, він ефективний за наявності ІР. Препарат підвищує печінкову та периферичну чутливість до ендогенного інсуліну, не впливаючи на його секрецію, володіє протективним кардіоваскулярним ефектом, який пов'язаний з позитивним впливом не тільки на стан ІР, ліпідний обмін, але і на ендотеліальну функцію, судинну реактивність, систему гемостазу (зменшує гіперкоагуляцію та гіперактивність тромбоцитів).

Відзначимо, що частота порушень холестеринового обміну - гіперхолестеринемія, підвищення ХС ЛПНЩ, гіпертригліцеридемія і зниження ХС ЛПВЩ при ОА з хронічним панкреатитом на тлі МС сягає 80 % [4].

Оскільки дисліпідемія є одним із основних факторів ризику ураження органів-мішеней за МС завдяки прогресуванню атеросклеротичного процесу, лікування статинами у стандартних дозах вважається успішним. Це дає змогу використовувати їх плейотропні ефекти та загальні механізми, які лежать в основі патогенезу як ожиріння, ЦД 2 типу, ІХС, так і АГ.

Отримано дані про вплив статинів не тільки на показники ліпідного спектра крові, але і на зменшення болю та запалення у суглобах при ОА. Окрім ліпідознижувального ефекту, аторвастатин пригнічує процес хронічного системного імунного запалення (за рахунок зниження виділення активованими

макрофагами прозапальних цитокінів), пригнічує здатність до тромбоутворення на локальному та системному рівнях, збільшує судинорозширювальний резерв артерій [5]. Подавляючи синтез фарнезил і геранілгеранілпірофосфат молекул, статини впливають на біологічну функцію майже 100 протеїнів [18]. Зменшується активність ферментів, які беруть участь у проходженні сигналу від Т-клітинного рецептора, CD28-костимуляторного рецептора та рецептора ІЛ-2, що засвідчує протизапальну дію препарату. Крім того, відмічено позитивний вплив і на ендотеліальну дисфункцію, стан мікроциркуляції, гіперкоагуляції. Встановлено, що інтенсивність суглобового болю у спокої серед пацієнтів, які отримували аторвастатин, була достовірно нижчою через 3, 6, 12 місяців, а біль при русі достовірно зменшувалася через 6 і 12 місяців, ніж у пацієнтів, де аторвастатин у курсовому лікуванні не призначався. Такий факт підтверджує необхідність включення статинів у терапію пацієнтів із ОА за коморбідного перебігу з хронічним панкреатитом на тлі МС [7, 8].

У літературі є інформація про ефективність використання статинів відносно суглобового синдрому у хворих на ревматоїдний артрит, призначення симвастатину поряд із патогенетичною терапією ревматоїдного артриту знижувало активність артриту, проліферативні процеси, покращувало якість життя

Патогенетично виправданим є призначення статинів у комбінації з ІАПФ (вони впливають як на ліпідні, так і неліпідні механізми). При цьому статини впливають на стан кісткової тканини, інтенсивність больового синдрому, хронічного системного запалення, суглобового синдрому аефективність протигіпертензивної терапії.

Слід підкреслити і позитивний ефект аторвастатину щодо корекції порушень кальцієвого обміну завдяки його гіпокальціуричної та антирезорбтивної дії [12].

Отже, призначення статинів за коморбідного перебігу ОА з МС є доцільним, тому що попереджає розвиток ліпотоксичності, прогресування ендотеліальної дисфункції та хронічного системного запалення як у судинній стінці, так і в суглобовому хрящі та субхондральній кістці.



Гіполіпідемічні препарати, такі як фібрати - деривати фіброевої кислоти, також можуть знижувати рівні деяких маркерів запалення, включаючи СРБ, ІЛ-6 та фібриноген, що зумовлює їх призначення у пацієнтів з ОА та синовітом і супутньою патологією з боку серцево-судинної системи, що підтверджено даними Е.І.Мітченко з співавт (2009). Отримані результати показали позитивний вплив комплексної терапії на артрологічний статус, активність запалення, показники ліпідного обміну у хворих на ОА із синовітом та дисліпідемією.

Позитивну динаміку комплексної терапії з використанням фенофібрату у дозі 250 мг щоденно 1 раз на добу впродовж 1 місяця у хворих на ОА із синовітом та дисліпідемією продемонструвало дослідження і Г.А. Проценко [17]. А. Н. Крапівіна отримала подібні результати на тлі поліпшення показників індекса ВАШ у спокої, а також при русі (індекс Lequesne і показники WOMAC), що дозволило автору зробити висновок про доцільність рекомендації щодо включення статинів у комплексне лікування ОА з ознаками МС.

Фізіотерапевтичне лікування є напрямом базової терапії, оскільки поліпшує метаболізм хрящової тканини, уповільнює його деструкцію, позитивно впливає на стан мікроциркуляції у кістках, синовіальній оболонці, навколо суглобових тканин. За зазначеної коморбідності частіше за все призначається електрофорез, синусоїдальні модульовані струми лазерна терапія, можливе застосування магнітотерапії (обережно, щоб не викликати загострення хронічного панкреатиту) [1, 25].

Для поліпшення функції суглобів призначають ЛФК і масаж. ЛФК повинна проводитися в полегшеному для суглоба положенні (лежачи або сидячи), а масаж не повинен бути агресивним. Бальнеофізіотерапевтичні процедури показані 2 рази на рік. Курортне лікування рекомендують хворим без синовіту і лабораторних ознак активності процесу.

Таким чином лікування пацієнтів із ОА при коморбідному перебігу з хронічним панкреатитом на тлі МС повинно бути персоніфікованим та диференційованим з визначенням тяжкості перебігу ОА, віковими

особливостями пацієнтів, характером біохімічних й імунологічних зрушень, перебігу супутньої патології та ролі побічної дії медикаментозних та інших засобів.

### ***Список використаних літературних джерел***

1. ***Бабінець ЛС, Сасик ГМ.*** Застосування східницьких мінеральних вод у комплексній реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом. Здоров'я України. 2019;4(449), лют:69.
2. ***Березняков ИГ, Корж ИВ.*** Иммунологические и биохимические нарушения при остеоартрозе в сочетании с артериальной гипертензией и ожирением. Международный медицинский журнал. 2013;19(2):79-83.
3. ***Бондар МВ, Кузнєцова ЛП, Богослав ТВ, Решетілов ЮІ.*** Комбінована антигіпертензивна терапія та її вплив на показники добового профілю артеріального тиску і морфофункціональний стан серця у хворих на остеоартроз в поєднанні із гіпертонічною хворобою. Сучасні медичні технології. 2016;1:38-42.
4. ***Вакарюк ОВ, Сердулець ЮІ.*** Прояви дисліпідемії у хворих на остеоартроз, поєднаний з цукровим діабетом типу 2, ожирінням та артеріальною гіпертензією. Хист. 2017;19:165.
5. ***Власенко ЕМ.*** Эффективность медикаментозной терапии фозиноприлом, небивололом и аторвастатином у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Семейна медицина. 2015;3123-12:6.
6. ***Волошина ЛО.*** Коморбідність та поліморбідність при остеоартрозі: вікові та гендерні аспекти (ретроспективне дослідження та огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2015;19(3):224-230.

7. **Гідзинська ІМ, Мороз ГЗ, Ласиця ТС, Дзінська ОО.** Стандартизовані підходи до призначення статинів (за матеріалами клінічних настанов). Therapia. Український медичний вісник. 2016;9:19-24.
8. **Головач ІЮ.** Остеоартрит: современные фундаментальные и прикладные аспекты патогенеза заболевания. Боль. Суставы. Позвоночник. 2014;3:54-58.
9. **Головач ІЮ.** Остеоартрит, індукований ожирінням: мультифакторіальні асоціації та провідна роль адипокінів, дисліпідемії й механічного навантаження. Травма. 2015;16(4):70-78.
10. **Головкина ЕС, Ютовець ТС, Науменко НВ, Ермолаєва МВ.** Особенности течения, патогенеза и лечения гонартроза и коксартроза у больных с метаболическим синдромом. Український ревматологічний журнал. 2013;3:114-5.
11. **Гришина ЕИ, Бабинец ОМ, Менкус ЕВ.** Течение остеоартроза у больных сахарным діабетом. Український ревматологічний журнал. 2013;3:116-117.
12. **Доценко НЯ, Боев СС., Шехунова ІА, Герасименко ЛВ.** Статин-індукований цукровий діабет 2-го типу: механізми та ризики. Therapia. Український медичний вісник. 2016;2:53-55.
13. **Дубиков АИ.** Остеоартроз: старая боль, новые подходы. Современная ревматология. 2013;2:82-83.
14. **Єфременкова ЛН, Кольцова ІГ, Боровик АП, Клочко ВВ, Ковалевська КС.** Аутоантитіла при остеоартрозі та метаболічному синдромі. Український ревматологічний журнал. 2013;3:122-123.
15. **Журавльова ЛВ, Олійник МО.** Роль прозапальних цитокінів у розвитку остеоартрозу та цукрового діабету II типу. Український ревматологічний журнал. 2015;2:31-35.
16. **Журавльова ЛВ, Олійник МО.** Хворобомодифікуюче лікування остеоартрозу у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом 2-го типу. Буковинський медичний вісник. 2015;19(4):66-70.

17. **Іванова КА, Проценко ГО, Коваленко СО, Качур ВВ.** Результати комбінованої терапії при остеоартрозі з супутньою дисліпідемією. Український ревматологічний журнал. 2015;3:85-86.
18. **Кім ЗМ, Стрільчук ЛМ.** Вплив аторвастатину та урсодезоксихолевої кислоти на вміст лептину крові у хворих на артеріальну гіпертензію. Буковинський медичний вісник. -2015;19(1):73-75.
19. **Коваленко В. М, Борткевич О. П.** Остеоартроз. Практична настанова. 3-тє вид, допов., зі змінами. Київ: Моріон; 2010. 608.
20. **Корж ІВ.** Вміст цитокінів і лептину у сироватці крові хворих на остеоартроз великих суглобів з артеріальною гіпертензією та ожирінням. Сімейна медицина. 2013;3:88-90.
21. **Курята ОВ, Черкасова ГВ.** Больовий синдром, маркери кісткового метаболізму у хворих на остеоартроз, підходи до медикаментозної терапії та вплив ожиріння. Сімейна медицина. 2016;5:26-35.
22. **Кушнарєва НМ, Корпачева-Зінч ОВ, Корпачев ВВ.** Вплив ліпідокоригуючої терапії на якісний та кількісний склад тригліцеридів у пацієнтів з ЦД2 типу та дисліпідемією. Ендокринологія. 2014;19(4):315.
23. **Леонтьєва ФС, Морозенко ДВ, Маколинець КВ.** Биохимические маркеры в диагностике остеоартроза. Международный медицинский журнал. 2013;19(2):76-8.
24. **Микитюк ОП.** Добова та сезонна характеристика процесів вільнорадикальної модифікації макромолекул та антиоксидантного захисту у хворих на остеоартроз. Буковинський медичний вісник. 2013;17(2):86-90.
25. **Мисула ІР, Бакалюк ТГ, Голяченко АО, Салайда ІМ.** Вплив сульфідної бальнеотерапії на метаболізм оксиду азоту та рівень прозапальних цитокінів у хворих на остеоартроз. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2013;1:100-2.
26. **Мітченко ОІ, Лутай МІ.** Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації. Київ: Асоціація кардіологів України; 2011. 48 с.

27. **Мищук ВГ, Григоруک ГВ, Бацур МІ.** Вплив поєднаного застосування урсодезоксихолевої кислоти і аторвастатину у хворих з ожирінням та жировим гепатозом на показники ліпідного спектра крові. Сімейна медицина. 2014;5:157-67.
28. **Моїсеєнко ІО, Приступа ЛН.** Показники ліпідного обміну та ризик виникнення дисліпідемії у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від С825Т поліморфізму гену бета3-субодиниці G-протеїну. Львівський медичний часопис. 2015;21(4):26-31.
29. **Мороз АВ.** Проблема коморбідності у хворих на остеоартроз. Кримський терапевтичний журнал. 2013;2:149-56.
30. **Никула ТД, Бичков ОА, Бичкова НГ.** Динаміка показників імунного та цитокінового статусу у хворих з есенціальною гіпертензією, поєднаною з остеоартрозом. Лікарська справа. 2013;3:90-3.
31. **Олійник МО, Журавльова ЛВ, Нессонова ММ.** Вплив метаболічних порушень на вираженість рентгенологічних змін та спосіб їх прогнозування у хворих на остеоартроз і цукровий діабет II типу. Український ревматологічний журнал. 2016;4:58-63.
32. **Паньків ВІ.** Ефективність метформіну та аторвастатину в корекції показників вуглеводного й ліпідного обміну у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2013;2:41-6.
33. **Перцева НО.** Динаміка ендотеліальної дисфункції, нефропатичних і дисліпідемічних розладів у хворих з недостатньою компенсацією цукрового діабету 2 типу протягом 1 року застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II для корекції артеріальної гіпертензії. Медичні перспективи. 2014;19(4):89-97.
34. **Сухорєбская МЯ, Яцишин РИ, Дельва ЮВ, Сандурская ЯВ, Олейник АИ.** Остеоартроз и метаболический синдром: современный взгляд на проблему. Український ревматологічний журнал. 2013;1:43-52.
35. **Суцук ЕА.** Новые возможности комбинированной терапии остеоартроза. Ортопедия, травматология и протезирование. 2013;2:91-2.

36. **Танас ОВ, Хухліна ОС.** Динаміка показників цитокінового та оксидантного гомеостазу при лікуванні діацереїном у пацієнтів з остеоартрозом та коморбідними захворюваннями. Вісник проблем біології і медицини. 2014;3:241-4.

37. **Танас ОВ, Хухліна ОС.** Сучасна терапія остеоартрозу за коморбідності з артеріальною гіпертензією та ожирінням. В: Матеріали 96-ї підсумк. наук. конф. проф.-викл. складу персоналу Буковинського державного медичного університету; 2015 Лют 16, 18, 23; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2015. с. 107-8.

38. **Тер-Вартаньян СХ, Головач ІЮ, Егудина ЕД.** Менеджмент пацієнтів с остеоартритом коленних сугавов: анализ и обсуждение основных положений и рекомендаций ESCEO 2019. Здоров'я України. Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія. 2019;3(64):9-11, 50-51.

39. **Хитров НА.** Многоликий остеоартроз: пути лечения. Российский медицинский журнал. 2012;30:1518-21.

40. **Чернацька ОМ.** Особливості та корекція дисліпідемії у разі поєднання цукрового діабету 2 типу й артеріальної гіпертензії III стадії. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2016;1:90-4.

41. **Шеремета ОМ.** Взаємозв'язок між активністю цитокінів, дисліпідемією при інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію із серцевою недостатністю. Галицький лікарський вісник. 2013;20(2):130-33.

42. **Ширинский ИВ, Калиновская НЮ, Ширинский ВС.** Клинико-иммунологическая характеристика диабет-ассоциированного остеоартрита. Медицинская иммунология. 2015;17(1):87-92.

43. **Шуба ВЙ.** Остеоартроз: рання діагностика та лікування. Український медичний часопис. 2016;1:59-66.

44. **Яременко ОБ, Федьков ДЛ.** Рациональный підхід у виборі нестероїдних протизапальних препаратів для лікування хворих на остеоартроз. Український медичний часопис. 2014;6:61-5.

45. **Яцишин ПІ, Сухорєбська МЯ.** Підвищення ефективності лікування хворих на остеоартроз у поєднанні з абдомінальним ожирінням на фоні дисліпідемії. Галицький лікарський вісник. 2015;22(1):92-6.
46. **Alvarez-Garcia O, Rogers NH, Smith RG, Lotz MK.** Palmitate has proapoptotic and proinflammatory effects on articular cartilage and synergizes with interleukin-1. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Jul;66(7):1779-88. doi: 10.1002/art.38399.
47. **Berenbaum F, Eymard F, Houard X.** Osteoarthritis, inflammation and obesity. *Curr Opin Rheumatol.* 2013 Jan;25(1):114-8. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835a9414.
48. **Bijlsma J.W., Berenbaum F, Lafeber FP.** Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet.* 2011 Jun 18;377(9783):2115-26. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
49. **Casteda S, Roman-Blas JA, Largo R, Harrero Beaumont G.** Osteoarthritis: a progressive disease with changing phenotypes. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Jan;53(1):1-3. doi: 10.1093/rheumatology/ket247.
50. **Chen B, Deng Y, Tan Y, Qin J, Chen LB.** Association between severity of knee osteoarthritis and serum and synovial fluid interleukin 17 concentrations. *J Int Med Res.* 2014 Feb;42(1):138-44. doi: 10.1177/0300060513501751.
51. **Chen J, Feigenbaum L, Awasthi P, Butcher DO, Anver MR, Golubeva YG, et al.** Insulin-dependent diabetes induced by pancreatic beta cell expression of IL-15 and IL-15R $\alpha$ . *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Aug 13;110(33):13534-9. doi: 10.1073/pnas.1312911110.
52. **Cimmino MA, Scarpa R, Caporali R, Parazzini F, Zaninelli A, Sarzi-Puttini P.** Body mass and osteoarthritic pain: results from a study in general practice. *Clin Exp Rheumatol.* 2013 Nov-Dec;31(6):843-9.
53. **Courties A, Gualillo O, Berenbaum F, Sellam J.** Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015 Nov;23(11):1955-65. doi: 10.1016/j.joca.2015.05.016.
54. **Courties AI, Sellam J, Berenbaum F.** Metabolic syndrome-associated osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2017 Mar;29(2):214-222. doi: 10.1097/BOR.0000000000000373.

55. **de Lange-Brokaar BJ, Ioan-Facsinay A, van Osch GJ, Zuurmond AM, Schoones J, Toes RE, et al.** Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Dec;20(12):1484-99. doi: 10.1016/j.joca.2012.08.027.
56. **Dinarello CA.** Overview of the interleukin-1 family of ligands and receptors. *Semin Immunol*. 2013 Dec 15;25(6):389-93. doi: 10.1016/j.smim.2013.10.001.
57. **Felson DT, Niu J, Guermazi A, Sack B, Aliabadi P.** Defining radiographic incidence and progression of knee osteoarthritis: suggested modifications of the Kellgren and Lawrence scale. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):1884-6. doi: 10.1136/ard.2011.155119.
58. **Fernández-Puente P, Mateos J, Fernández-Costa C, Oreiro N, Fernández-López C, Ruiz-Romero C, et al.** Identification of a panel of novel serum osteoarthritis biomarkers. *J Proteome Res*. 2011 Nov 4;10(11):5095-101. doi: 10.1021/pr200695p.
59. **Hoeven TA, Kavousi M, Clockaerts S, Kerkhof HJ, van Meurs JB, Franco O, et al.** Association of atherosclerosis with presence and progression of osteoarthritis: the Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis*. 2013 May;72(5):646-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201178.
60. **Honvo G, Bannuru RR, Bruyère O, Rannou F, Herrero-Beaumont G, Uebelhart D, et al.** The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) recommendations for the reporting of harms in studies assessing drugs to be used in osteoarthritis: a consensus statement from a working group on the safety of anti-osteoarthritis medications. *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):145-159. doi: 10.1007/s40266-019-00667-8.
61. **Hunter DJ.** Osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011 Dec;25(6):801-14. doi: 10.1016/j.berh.2011.11.008.
62. **Issa RI, Griffin TM.** Pathobiology of obesity and osteoarthritis: integrating biomechanics and inflammation. *Pathobiol Aging Age Relat Dis*. 2012 May 9;2:17470. doi: 10.3402/pba.v2i0.17470.



63. **Jalba BA, Jalbă CS, Vlădoi AD, Gherghina F, Stefan E, Cruce M.** Alterations in expression of cartilage-specific genes for aggrecan and collagen type II in osteoarthritis. *Rom J Morphol Embryol.* 2011;52(2):587–91.

64. **Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al.** 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation.* 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S102-38. doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.

65. **Jevsevar D.S.** Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg.* 2013 Sep;21(9):571-6. doi: 10.5435/JAAOS-21-09-571.

66. **Kadam UT, Blagojevic M, Belcher J.** Statin use and clinical osteoarthritis in the general population: a longitudinal study. *J Gen Intern Med.* 2013 Jul;28(7):943-9. doi: 10.1007/s11606-013-2382-8.

67. **Koskinen A, Vuolteenaho K, Nieminen R, Moilanen T, Moilanen E.** Leptin enhances MMP-1, MMP-3 and MMP-13 production in human osteoarthritic cartilage and correlates with MMP-1 and MMP-3 in synovial fluid from OA patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Jan-Feb;29(1):57-64.

68. **Minafra L, Bravata V, Saporito M, Cammarata FP, Forte GI, Caldarella S, et al.** Genetic, clinical and radiographic signs in knee osteoarthritis susceptibility. *Arthritis Res. Ther.* 2014. Apr 9;16(2):R91.

69. **Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita I, van de Sande M, Tak PP, Cañete JD, et al.** Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012 Jan;64(1):99-109. doi: 10.1002/art.33396.

70. **Oliveira WN, Ribeiro LE, Schrieffer A, Machado P, Carvalho EM, Bacellar O.** The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Cytokine.* 2014 Apr;66(2):127-32. doi: 10.1016/j.cyto.2013.12.016.

71. **Sokolove J, Lepus CM.** Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest finding and interpretations. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2013 Apr;5(2):77-94. doi: 10.1177/1759720X12467868.

72. **Sydorchuk LP, Serdulets YuI, Fediv OI, Havrysh LO, Sydorchuk AR.** Changes in lipid metabolism in osteoarthritis patients with arterial hypertension, obesity and type 2 diabetes mellitus depending on matrilin-3(RS77245812) and interleukin-10 (RS1800872) genes polymorphism. *The Pharma Innovation Journal.* 2018;7(1):506-11.

73. **Vasheghani F, Zhang Y, Li YH, Blati M, Fahmi H, Lussier B, et al.** PPAR $\gamma$  deficiency results in severe, accelerated osteoarthritis associated with aberrant mTOR signalling in the articular cartilage. *Ann Rheum Dis.* 2015 Mar;74(3):569-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205743.

74. **Verma P, Dalal K.** Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in knee osteoarthritis: a novel diagnostic and prognostic biomarker. *J Orthop Res.* 2013 Jul;31(7):999-1006. doi: 10.1002/jor.22324.

75. **Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C.** Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015 Jan;23(1):22-30. doi: 10.1016/j.joca.2014.10.002.

76. **Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, et al.** Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012 Nov;20(11):1217-26. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.006.

## **РОЗДІЛ УІ. ПРО ДЕЯКІ ПИТАННЯ АЛГОРИТМУ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ**

**Рішення про працездатність хворих** залежить від правильно поставленого діагнозу. Необхідно обов'язково брати до уваги ураження інших органів травлення та коморбідність з іншими захворюваннями внутрішніх органів (особливо ІХС, оскільки виникає необхідність контролю кардіоваскулярних подій). Увагу звертають на частоту, тяжкість, тривалість загострень, інтенсивність абдомінального болю у період загострення і ремісії, стан зовнішньосекреторної та ендокринної недостатності ПЗ, тофологічного статусу, умов праці.

Визначення працездатності у першу чергу залежить від тяжкості перебігу. При легкому перебігу спостерігаються загострення 1-2 рази на рік, які пов'язані з порушеннями у дієті, вживанні алкоголю. Проведення своєчасної консервативної терапії сприяє відновленню працездатності у короткі терміни. Лист непрацездатності видають на 2-3 тижні. Більшість пацієнтів зберігають професійну працездатність. Але даній групі хворих протипоказані тяжкі фізичні напруження, робота, пов'язана з вібрацією, тривалим вимушеним положенням, контакт із препаратами бензолу, металів та їх сполучень.

За наявності таких змін умов праці, які не знижують кваліфікації, документи подають у медико-соціальну експертну комісію. У випадку, якщо раціональне працевлаштування пов'язується із зниженням професійної працездатності, призначають III групу інвалідності.

Загострення, які виникають до 3-5 разів на рік, вважають за прояв середньої тяжкості перебігу ХП. При цьому виражені місцеві та загальні клінічні ознаки загострення, порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ, вуглеводного та білкового обміну.

Термін тимчасової непрацездатності повинен бути не менше 30-40 діб, тому що зворотній процес нормалізації перебігає тривало із затримкою відновлення компенсаторних процесів. Таке може бути завдяки особливостям структурних змін у залозі та функціональним розладам в інших органах (за коморбідності перебігу ХП). У таких пацієнтів у період ремісії зберігаються абдомінальний больовий синдром, може прогресувати зовнішньосекреторна та

внутрішньосекреторна недостатність ПЗ. Може відмічатися схуднення на тлі мальабсорбції, стеаторея, порушення вуглеводного, білкового обміну, вторинне порушення мікроелементного складу, що є складовими трофологічного синдрому. Таке є умовою для переведення хворого на більш легку роботу. Якщо це пов'язане із зниженням кваліфікації, то повинна встановлюватися III група інвалідності. Особам похилого віку може встановлюватися III група інвалідності у вигляді скороченого робочого дня або додаткового вихідного дня кожного тижня.

При тяжкому перебігу загострення відбуваються 6-7 разів у рік, вони тривалі, характер їх прогресуючий із тяжкою недостатністю зовнішньої секреції (а в ряді випадків й інкреторною недостатністю), розвитком і прогресуванням мальабсорбції, механічної жовтяниці. Терміни тимчасової непрацездатності у таких випадках можуть надаватися до 2,5-3 місяців. У період нестійкої ремісії залишається больовий синдром, ферментна недостатність ПЗ, тому будь-яка професійна діяльність стає недоступною. Пацієнтам повинні надавати II, а іноді I групу (за необхідності постійного догляду).

*Якщо причиною загострення ХП та супутніх гастроентерологічних захворювань є вживання алкоголю, видають справку, але не лист непрацездатності. Справку надають на весь термін лікування.*

Експертиза працездатності пацієнтів, які перенесли операцію на ПЗ, складна. У кожному випадку аналізують результати хірургічного лікування (чи зменшився біль, поліпшився відтік панкреатичного секрету, як відновилися функції ПЗ, чи закрилася нориця, чи ліквідувалася псевдокіста тощо). Хворим, які перенесли резекцію ПЗ визначають інвалідність II або I групи (у зв'язку з тяжкими порушеннями травлення та вуглеводного й білкового обміну).

**Прогноз.** При ХП у відмінності від гострого панкреатиту відсутні загальноприйняті прогностичні критерії. Прогноз для життя при ХП визначається розвитком ускладнень, які потребують хірургічного лікування. Воно характеризується високою інтра- та післяопераційною летальністю. За наявності алкогольного ХП, якщо пацієнт не вживає алкоголь впродовж 10 років, прогноз у 80% позитивний, а подовження прийому алкоголю скорочує

термін до 5 років життя. Прогноз у відношенні якості життя визначається розвитком хронічного болю та тяжкістю екзокринної й ендокринної функції ПЗ.

**Диспансеризація та медична реабілітація.** Пацієнти з ХП повинні спостерігатися у поліклініці, де їм проводиться обстеження та необхідні консультації 1-2 рази на рік. Їх консулює лікар загальної практики або сімейний лікар (за необхідності – гастроентеролог). Проводять лабораторні дослідження (загальний аналіз крові та сечі, амілаза, глюкоза крові, копрограма, діастаза сечі), інструментальні обстеження (УЗД ПЗ, жовчних шляхів, печінки 1 раз на рік, рентгенографія шлунка, ДПК або ГДФС за показаннями).

Хворих із легким перебігом ХП спостерігає сімейний лікар і коригує дієту, призначає поліферментну терапію, спазмолітики, прокінетики, жовчогінні препарати (за показаннями).

Пацієнти із середньою тяжкістю та тяжким перебігом спостерігаються у гастроентеролога (обстеження проводять 3-4 рази на рік). Протирецидивне лікування призначають кожні 2-3 місяці та більше. При трофологічній недостатності призначають анаболічні гормони з полівітамінами та мінералами. При вираженій панкреатичній стеатореї збільшують дозування ферментних препаратів і додатково призначають суміші для ентерального харчування.

Наразі інкреторної недостатності пацієнти спостерігаються ендокринологом із регулярним контролем рівня глюкози, глікованого гемоглобіну, призначенням відповідної дієти та гіпоглікемічних засобів.

При розладах сну призначають транквілізатори (феназепам), гіпнотики (золпідем).

Після перенесеного гострого панкреатиту і, навіть ХП у ремісії, показані гепатопротектори та жовчогінні препарати. Жовчогінні у ряді випадків забезпечують корекцію вторинної ферментної недостатності. Після атаки при ХП необхідно провести деконтамінацію тонкої кишки (хілак форте, лінекс, дуфалак тощо). Призначення кишечних антибіотиків виправдано тільки при тяжкому дисбіозі та дисбіозі, який зумовлений умовно-патогенною та патогенною флорою.

Важливим аспектом у протирецидивному лікуванні є корекція ліпідного обміну, оскільки це є ланкою виникнення загострення ХП. Необхідно проводити вітамінотерапію, а за наявності вираженої стеатореї – додатково включати жиророзчинні вітаміни.

Пацієнти з зовнішньосекреторною та ендокринною недостатністю після хірургічної санації спостерігаються по-життєво. При цьому важливим є паралельне спостереження психолога або психотерапевта.

У комплекс лікувально-оздоровчих заходів повинні входити надання дієтичних рекомендацій, відказ від вживання алкоголю та куріння, медикаментозна підтримка (за необхідності) та санаторно-курортне лікування.

При ХП необхідно використовувати способи *вторинної профілактики*, особливо при алкогольному та біліарнозалежному панкреатиті. Так, біліарнозалежний панкреатит потребує санації біліарної системи. Сюди включають дотримання дієти з метою профілактики спазму жовчного міхура і можливого розвитку обструкції вірсунгіанової та загальної жовчної проток. Виникає необхідність у періодичному призначенні урсодезоксихолевої кислоти. За показаннями необхідно провести хірургічну санацію (холецистектомію або холецистектомію разом із папілосфінктеротомією).

Вторинна профілактика алкогольного панкреатиту заключається у профілактиці алкогольної абстиненції. У першу чергу проводиться бесіда про негативний перебіг захворювання при зловживанні алкоголем, оскільки сприяє тяжкому загостренню ХП із розвитком ускладнень, які можуть призвести до смерті. Клінічний досвід засвідчує, що лише 25% пацієнтів можуть дотримуватися терміну 12 місяців, при якому вони зовсім не приймають алкогольних напоїв.

Дотримання режиму і дієти, повна відмова від уживання алкоголю, систематичне і адекватне лікування ХП призводить до значного зменшення загострень і досягнення тривалої ремісії захворювання та збереження працездатності.

Сучасна комплексна *адекватна медична реабілітація ХП* дозволяє досягти *сприятливого прогнозу* у 70-80% пацієнтів. Вона має за мету

зменшення або ліквідацію запального процесу, відновлення зовнішньо- та внутрішньо секреторної функції ПЗ.

Дієтичне харчування в лікуванні хворих на хронічний панкреатит за своїм значенням не поступається медикаментозному лікуванню. Слід відмітити, що рекомендації стосовно харчування хворих декілька разів змінювалися. Так, у 50-60 роках ХХ століття рекомендували дієту, багату на вуглеводи, при цьому значно обмежуючи жири та в меншому ступені білки. Вважали, що білкові продукти підвищують активність протеолітичних ферментів і можуть бути причиною аутолізу тканини підшлункової залози (ПЗ). Довгий період рекомендували білий хліб, каші, солодощі, киселі, мед, варення, а білкові продукти вводили поступово, невеликими порціями.

Дослідження 1970-1980 років показали, що дефіцит білка сприяє розвитку атрофії залози, а високобілкові продукти попереджають розвиток зовнішньо секреторної (ферментної) функції ПЗ і сприяють її репарації органу. Було показано, що потреба в білку при хронічному панкреатиті складає не більше 120 г на добу (за умови 50% -тваринних). Почали скорочувати терміни голодування, тому що при довготривалому голоді підвищується проникнення (транслокація) мікроорганізмів з розвитком бактеріальних ускладнень (у тому числі з боку тонкої кишки, нирок та сечовивідної системи).

В останні роки рекомендується повноцінне харчування при хронічному панкреатиті (ХП) в період ремісії. Тільки в період загострення рекомендується значне обмеження жиру, в ремісії розширюють приймання жирів (під контролем панкреатичної ліпази, тобто, призначення замісної ферментної терапії з відповідним дозуванням ліпази). Низькожирові дієти сприяють застою в жовчовивідних шляхах, знижують холецистокініновий механізм стимуляції зовнішньосекреторної функції ПЗ і сприяють застою панкреатичного соку в протоках.

Зміни з боку інших органів і систем (жовчного міхура, жовчовивідних шляхів, кишечника) необхідно брати до уваги у розробці харчового раціону. Необхідно обов'язково враховувати високий ризик виникнення порушень інсулярного апарату ПЗ, які можуть проявлятися гіперглікемією, гіпоглікемією,

розвитком цукрового діабету 2 типу, порушеннями ліпідного обміну. Часто діагностують зміни з боку прищитоподібних залоз, зміни обміну магнію, кальцію та цинку (який має значення у функціонуванні бета-клітин ПЗ).

При розробці дієти для пацієнтів із ХП необхідно брати до уваги вплив їжі на зовнішньосекреторну функцію ПЗ. Секреція соку ПЗ починається під впливом нервових і гуморальних подразників при подачі їжі (запах), при поступленні в рот, шлунок, ДПК. Значення при цьому мають подразнення рецепторів язика, шлунка, ДПК і хімічний вплив компонентів їжі. Компоненти їжі стимулюють виділення секретину – гормону, який підвищує секрецію панкреатичного соку з проток ПЗ у просвіт ДПК, тонкої кишки. Органічні кислоти (лимонна, яблучна, оцтова) впливають на панкреатичну секрецію як хлористоводнева кислота шлунка. Вказані продукти слід обмежити або виключити в період загострення, а в ремісії з метою поліпшення травлення дозволити (за умов переносимості). Особливо це стосується пацієнтів із зниженою шлунковою секрецією.

Харчовий жир і продукти його гідролізу є стимуляторами вивільнення слизовою оболонкою ДПК холецистокінін-панкреозиміну, гормону, який всмоктуючись у кров, стимулює утворення і вивільнення панкреатичних ферментів, викликає скорочення жовчного міхура і виділення жовчі у тонкий кишечник. Це є фізіологічний важливий механізм координації процесів травлення. Панкреатична ліпаза, фосфоліпаза впливають тільки на емульговані жири. Основним емульгатором харчового жиру вважаються жовчні кислоти. Саме вони беруть участь у транспорті і всмоктуванні жирних кислот, холестерину, жиророзчинних вітамінів у тонкій кишці. Тобто, серед всіх компонентів їжі, які для розщеплення потребують наявності панкреатичних ферментів, найбільш важливим є гідроліз харчових речовин. За переносимості кількість харчового жиру при ХП не слід обмежувати. Їх обмежують тільки за поєднання з жовчнокам'яною хворобою або при непереносимості. А жиророзчинні вітаміни, фосфоліпіди, омега-3-жирні кислоти вводяться додатково.



Метою дієтичного харчування хворих на ХП є забезпечення спокою ПЗ при загостренні ХП; адаптація до харчування в період стихання загострення захворювання; забезпечення організму необхідною кількістю енергії, пластичного матеріалу, регуляторних факторів; корекція та попередження порушень інкреторної функції ПЗ; покращення процесів травлення і всмоктування.

Пацієнтам із ХП при порушенні харчування необхідно збільшити кількість білка до 1,8-2,0 г на 1кг маси тіла (за рахунок тваринних білків). При дефіциті маси тіла на 10% і більше виникає необхідність досягти нормалізації статусу (завдяки використанню спеціальних адаптованих сумішей) якомога у короткі терміни. Повинна збільшуватися кількість вітамінів на 100-200%. Для цього рекомендується вживання морквяного, картопляного, томатного, яблучного соків та свіжих ягід і фруктів. Додатково рекомендуються вітамінно-мінеральні комплекси препаратів.

*Профілактика та корекція порушень інкреторної функції ПЗ.* Слід відмітити, що хворі на ХП, особи похилого та старшого віку із надлишковою масою тіла мають підвищений ризик розвитку цукрового діабету (у тому числі з вираженим фіброзом залози). Наявність ХП підвищує ризик розвитку цукрового діабету, тому особам із нормальними показниками глюкози рекомендують не вживати надмірну кількість солодощів, особливо легко всмоктувальних вуглеводів. З метою профілактики цукрового діабету необхідно обмежити кондитерські вироби, хлібо-булочні вироби, продукти, багаті на мальтодекстрозу, солод. Вони широко використовуються у харчовій промисловості, у молочних продуктах, соусах, майонезі. Глікемічний індекс солода та мальтодекстрози вище ніж у цукру. Вживання вуглеводів повинно розподілятися рівномірно впродовж дня, що дозволяє попередити великі коливання глюкози крові.

*Покращення процесів всмоктування і травлення* полягає у виключенні продуктів, які тяжко перетравлюються. Соя, бобові вміщують в себе інгібітори протеаз, тому вони виключаються з використання. Виключається алкоголь у будь-яких напоях. Кількість жиру рекомендується вживати помірно,

розподіляючи продукти, які вміщують жири, на 3-4 прийоми. При цьому не потрібно нагрівати жири, тому жарка в жиру протипоказана. Рекомендується кулінарна обробка їжі (наприклад, м'ясо, яке попередньо замочується в соці, нежирній сметані, кефірі, мінеральній воді, необхідно тушкувати з додаванням коренів, пряних трав). Використовують творог, який є свіжим, тільки приготований, творожні запіканки, нежирні молочно-кислі продукти, омлет. Кількість та об'єм блюд не повині викликати дискомфорт, метеоризм, здуття живота.

Таким чином, індивідуально розроблений раціон харчування з урахуванням особливостей перебігу ХП, стану пацієнта є важливим фактором профілактики рецидивів захворювання, прогресування зовнішньосекреторної та інкреторної недостатності ПЗ, що має позитивне значення й у реабілітації таких пацієнтів.

Відомо, що енергетична цінність харчового раціону повинна дорівнювати енерговитратам організму.

Енерговитрати включають в себе з одного боку – енергію основного обміну (що забезпечує процеси тканинного метаболізму), а з іншої сторони – витрати, які визначаються *фізичною активністю (ФА)*, в тому числі умовами праці.

Недостатність ФА є четвертим за значенням ризиком смертності. Зниження ФА часто пов'язана з пасивністю дозвілля, малорухливим способом життя. Крім того, значення мають забруднення повітря, інтенсивний рух транспорту, відсутність парків, спортивних, рекреаційних спорудень.

*Підтримка адекватного рівня фізичної активності є основою профілактики багатьох захворювань.* У червні 2016 року ВООЗ був виданий бюлетень №384, який надає об'єктивну інформацію про користь регулярних фізичних навантажень. Згідно визначення, яке представлено у бюлетні, фізична активність – це будь-які рухи тіла, що проводяться скелетними м'язами, потребують витрат енергії, включаючи активність під час роботи, ігор, виконання домашньої роботи, поїздок, рекреаційних занять.

Інтенсивність будь-яких форм може бути різною. Так для отримання користі в пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної та дихальної системи необхідно, щоб фізичне навантаження тривало не менше 10 хвилин. ВООЗ рекомендувала дітям та підліткам 60 хвилин помірної та високої активності кожної доби, а для пацієнтів старших за 18 років – 150 хвилин помірної та високої активності кожної доби. Фізична активність (ФА) як помірної, так і високої інтенсивності є корисною для здоров'я.

Регулярна ФА помірної інтенсивності, наприклад, їзда на велосипеді, заняття спортом добре впливають на розвиток м'язової системи, колатерального кровообігу, стану кісток, зниженню ризику артеріальної гіпертензії, ШЧС, інсульту, цукрового діабету, раку молочної залози, товстої кишки, зниженню ризиків падіння та переломів (у тому числі шийки стегна), посиленню енергетичного обміну і підтриманню нормальної маси тіла, що корисно для здоров'я.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ під терміном ревматичні хвороби розуміють різні за походженням групи захворювань, які мають загальні риси і закономірності розвитку, що відносять до системних уражень сполучної тканини з переважно імунологічним механізмом розвитку. До цієї групи хворих, окрім ревматизму, віднесено системний червоний вовчак (СВЧ), системну склеродермію, дерматоміозит, системні васкуліти.

### ***Про особливості розвитку панкреатиту за системних ревматичних захворюваннях сполучної тканини***

*У патогенезі системних захворювань сполучної тканини значне місце займають васкуліти, їх відносять до вторинних, вони супроводжуються запаленням судинної стінки [Головач І. Ю. Васкулітна нейропатія: проблеми*

клініко-діагностичної верифікації при системних і несистемних васкулітах / І. Ю. Головач, Є. Д. Єгудіна // Укр ревматолог журн. – 2019. - №1 (75). – С.20-29 ].

Ключову роль при цьому відіграють підвищена експресія молекул адгезії із супутньою активацією лейкоцитів і ендотеліальних клітин, депонування циркулюючих імунних комплексів у стінку судин, вироблення антитіл до ендотеліальних клітин, базальних мембран капілярів [Jennette J. C. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. / J. C. Jennette, R. J. Falk, P. A Bacon et al. //Arthritis Reum. – 2013. – No65 (1). – P. 1-11. ]. Тому частим проявом є васкулітна нейропатія. Вона проявляється гострим/підгострим болям, який носить характер пульсуючого або ниючого, слабкістю, парестезіями, втратою чутливості у місці іннервації. Поступово розвивається мультифокальна нейропатія або множинний мононеврит. Це відбувається поряд із такими симптомами, як міальгії, артралгії, втрата маси тіла, респіраторні порушення, гематурія, висипні елементи, абдомінальний біль [Naddaf E. Vasculitic neuropathies. / E. Naddaf, P. J. Dyck // Curr. Treat. Options Neurol. – 2015. – No 17 (10). – P.374. ].

При ревматичних системних захворюваннях сполучної тканини підшлункова залоза (ПЗ) вражається рідко. У зв'язку з цим практичні лікарі недостатньо знайомі з особливостями перебігу панкреатиту при цій патології. Проте панкреатит може бути важким, призводити до ускладнень і летального результату.

Основою патогенезу панкреатиту при системних захворюваннях сполучної тканини вважають васкуліт судин ПЗ [Tian X.P. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment / X.P. Tian, X. Zhang // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 28, № 16 (24). — P. 2971-2977.]. Найбільша кількість випадків артеріїту судин ПЗ при колагенозах було описано Т. Yoshimine (1987). Так, при вузликовому периартеріїті частота некротизуючого артеріїту панкреатичних судин досягає 60%. К. Suda виявляв зміни інтрапанкреатичних артерій дрібного і середнього калібру ще частіше - в 71% випадків. При системному червоному вовчаку (СЧВ), за даними різних авторів, частота артеріїту дуже різниться: показники

варіюють від 6,2, 7,4 до 53% [**A study of pancreatic injuri in patients with SLE (in Japanese)** / C. Odaira, M. Koizumi, A. Fujiwara [et al.] // *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. — 1987. — Vol. 84. — P. 2722-2730.]. При ревматоїдному артриті частота артеріїту судин ПЗ досягає 50%, при системній склеродермії - 17% [**Pancreas — pathological practice and research** / Ed. K. Suda. — Basel: S. Karger AG, 2007. — 318 p.].

Більшість авторів підкреслюють, що уражаються переважно артерії головки ПЗ у порівнянні із судинами тіла і хвоста залози. Як правило, навколо ураженої артерії визначаються дрібні некрози і крововиливи, можливий тромбоз артерій, але масивний некроз паренхіми ПЗ не розвивається. Хронічний вовчаковий панкреатит, як і банальний, супроводжується кальцифікацією ПЗ, формуванням псевдокіст [**Melamed N. Spontaneous retroperitoneal bleeding from renal microaneurysms and pancreatic pseudocyst in a patient with systemic lupus erythematosus** / N. Melamed, Y. Molad // *Scand. J. Rheumatol.* — 2006. — Vol. 35, № 6. — P. 481-484. ]. При цьому прогресує панкреатична недостатність, необхідним є призначення креону, нерідко у високих дозах. Крім класичного перебігу панкреатиту ми зустрічаємося з аутоімунним панкреатитом, який вперше було описано при ревматоїдному артриті.

Хоча при ревматоїдному артриті артеріїт інтрапанкреатичних судин спостерігається у половині випадків, частота зниження фекальної еластази-1 становить лише 4% [**Kauppi M. Exocrine dysfunction of the pancreas in patients with chronic polyarthritis** / M. Kauppi, E. Kankaanpää, H. Kautiainen // *J. Clin. Rheumatol.* — 2001. — Vol. 7, № 3. — P. 166-169. ]. При використанні більш чутливих тестів для оцінки зовнішньосекреторної функції ПЗ частота панкреатичної недостатності виявляється вище. Так, A. D'Ambrosi et al. (1998) при виконанні у хворих секретин-церулеїнового тесту виявили зниження його результатів у 30% випадків, а при поєднанні основного захворювання з вторинним синдромом Шегрена - в 58,3% випадків [**Pancreatic duct antibodies and subclinical insufficiency of the exocrine pancreas in Sjögren's syndrome** / A. D'Ambrosi, A. Verzola, P. Buldrini [et al.] // *Recenti Prog. Med.* — 1998. — Vol.

89, № 10. — P. 504-509. ]. Вторинний синдром Шегрена поєднується з аутоімунним панкреатитом у чверті випадків, але не є його причиною [Autoimmune pancreatitis (in Japanese) / I. Nishimori, K. Suda, I. Oi [et al.] // Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi. — 2000. — Vol. 97. — P. 1355-1363. ; Overlap syndrome of autoimmune pancreatitis and cholangitis associated with secondary Sjögren's syndrome / T. Pickartz, H. Pickartz, H. Lochs, J. Ockenga // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2004. — Vol. 16, № 12. — P. 1295-1299. ]. При вторинному синдромі Шегрена можливе підвищення панкреатичних ферментів і СА-19-9 в крові [28]. Можливо поєднання вторинного синдрому Шегрена зі склерозуючим холангіопанкреатитом і ретроперитонеальним фіброзом, інтерстиційною пневмонією [Христич Т. М., Темерівська Т. Г., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: сучасний погляд на етіологію, патогенез, клініку та медичну реабілітацію хворих на хронічний панкреатит, Навчально-методичний посібник. — Чернівці, 2018. — 172с.].

За хвороби Шегрена морфологічні зміни ПЗ вивчені більш детально. К.Ж. Bloch et al. (1965) проаналізували 62 випадки цих змін [48]. Найбільш типовими були атрофія і дезорганізація паренхіми залози, ділянки заміщення ацинарної тканини васкуляризованою сполучною тканиною, виражена клітинна інфільтрація, онкоцитарні зміни в частині ацинусів [A case of autoimmune pancreatitis associated with sclerosing cholangitis, retroperitoneal fibrosis and Sjögren's syndrome / T. Fukui, K. Okazaki, H. Yoshizawa [et al.] // Pancreatology. — 2005. — Vol. 5, № 1. — P. 86-91. ]. R. Nakamura et al. (1981) при дослідженні шести ПЗ, отриманих при аутопсії у пацієнтів з хворобою Шегрена, також описали атрофію ацинусів, онкоцитарні зміни ацинарних і протокових клітин, інтерстиційний фіброз ПЗ, ектазію ацинусів із формуванням еозинофільних «корків», жирову інфільтрацію паренхіми. Показано, що при хворобі Шегрена формуються антитіла до карбоангідрази II, яка міститься в цитоплазмі протокового епітелію багатьох екзокринних залоз [A primary Sjögren's syndrome patient with marked swelling of multiple exocrine glands and sclerosing pancreatitis / S. Akahane, Y. Takei, A. Horiuchi [et al.] // Intern. Med. — 2002. — Vol. 41, № 9. — P. 749-753. ].

Хвороба Шегрена часто поєднується зі склерозуючим холангіопанкреатитом, що останнім часом вважається основним симптомом аутоімунного панкреатиту. [Seronegative Sjogren syndrome with asymptomatic autoimmune sclerosing pancreatitis / M. Matsuda, H. Hamano, T. Yoshida [et al.] // Clin. Rheumatol. — 2007. — Vol. 26, № 1. — P. 117-119. ]. Але слід підкреслити, що невропатичні симптоми можуть бути першими, що утруднює діагностику. Невропатична симптоматика попереджає клінічні симптоми хвороби Шегрена у 40% випадків. Існують різні форми периферичної нейропатії (сенсорна атаксична, больова сенсорна без сенситивної атаксії, нейропатія трійчастого нерву, множинні черепні нейропатії, радикулонейропатії тощо). Ці симптоми супроводжуються поступово наростаючою м'язовою слабкістю у згиначах і розгиначах стоп, часто спостерігається пурпурна висипка, високий ризик виникнення лімфоми [ Sene D. Peripheral neuropathies associated with primary Sjogren syndrome: immunologic profiles of nonataxic sensory neuropathy and sensorimotor neuropathy. / D. Sene, M. Jallouli, J. P. Lefaucheur et al. //Mmedicine. – No 90. – P. 133-138. ].

Саме при синдромі Шегрена був описаний аутоімунний панкреатит у хворого з ревматоїдним артритом. Аутоімунний панкреатит — це особа форма панкреатиту, який клінічно часто проявляється механічною жовтяницею з морфологічними змінами структури підшлункової залози (що часто приймається за пухлину органу), а також із хорошою відповіддю на кортикостероїди. Характерною гістологічною картиною є лімфоплазмочитарна інфільтрація з фіброзом залози. Виділяють два типи аутоімунного панкреатиту. *Перший тип* є одним із варіантів маніфестації системної аутоімунної відповіді при IgG4-асоційованому захворюванні. Виявляється підвищення концентрації IgG4 у сироватці крові з одночасно перебігаючим фіброзним запальним процесом і в інших органах (жовчних шляхах, печінці, слинних і слюзних залозах, заочеревного простору, аорти, органів середостіння, у нирках, сечовому міхурі, у щитоподібній залозі, легенях, ЦНС, простаті, лімфовузлах). *Другий тип* є захворюванням, яке стосується тільки підшлункової залози, часто без виразного збільшення концентрації IgG4.

Слід зауважити, що клініка і першого, і другого типу часто є такою при раку підшлункової залози. Але спочатку виникає безбольова жовтяниця, механічного генезу (у 30-50% випадків), вона зумовлюється компресією жовчних шляхів збільшеною голівкою або склерозуючим холангітом. Інтенсивність жовтяниці може змінюватися або вона може зникати. Абдомінальний біль при цьому має слабку інтенсивність. Іноді пацієнти звертаються по медичну допомогу за наявності вираженої зовнішньосекреторної недостатності або цукрового діабету.

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

Використовуючи візуалізуючі методи дослідження виявляють дифузні або вогнищеві зміни у підшлунковій залозі. При УЗД, КТ, МРТ дифузна форма характеризується збільшенням розмірів, порушенням архітекτονіки органу, що має назву «ковбасоподібна підшлункова залоза». У 10-40% пацієнтів на КТ, МРТ визначають тканину із зниженою щільністю (що визначається як сумка), яка розташована по краях залози. Цей симптом вважається специфічним для аутоімунного панкреатиту. При динамічній КТ і МРТ виявляють уповільнення сигналу паренхіми підшлункової залози. Псевдокісти не характерні, зустрічаються кальцинати. Вогнищеву форму аутоімунного панкреатиту важко диференціювати з раком підшлункової залози. При ендоскопічній ультрасонографії поряд із збільшенням розмірів, зменшенням ехогенності характерні гіперехогенні включення, які відповідають стиснутим протокам. За допомогою ЕРХПГ виявляються множинні звуження вірсунгіанової протоки і невеликі (<5 мм) розширення протоки проксимальніше до місця звуження. Ці ознаки найменш характерні для раку підшлункової залози.

Диференційну діагностику також необхідно проводити з раком жовчних шляхів, первинним цирозом печінки, хронічним алкогольним панкреатитом,



лімфомами, метастазами раку нирки у підшлункову залозу. [Христич Т. М. Хронічний панкреатит: сучасний погляд на етіологію, патогенез, клініку, лікування та медичну реабілітацію //Т. М. Христич, Т. Г., Темерівська, Д. О. Гонцарюк //Навчально-методичний посібник. – Чернівці, 2018. – 172с. ]

Оскільки у даному інформаційному періоді аутоімунний панкреатит відносять до групи IgG4-залежних захворювань вважаємо доцільним надати коротеньку справку. IgG4-залежне захворювання (IgG4-33) виділено в окрему нозологічну одиницю близько 10 років. У 2012 році було прийнято уніфіковану номенклатуру IgG4-33, запропоновано діагностичні критерії [Stone J. H. IgG4-Related Disease. / J. H. Stone, Y.Zen, V. Deshpande // N. Engl. J. Med.- No 366. – P. 539-551.]. IgG4- 33 уражає осіб середнього та старшого віку (50-70 років), хоча є і у дітей. Хворіють переважно чоловіки. Процес у першу чергу локалізується у панкреатобіліарній системі. Гендерні відмінності менш виражені у пацієнтів із залученням слинних залоз. Рівень IgG4-33 підвищений при синдромі Шегрена, ситемному червоному вовчаку, ревматоїдному артриті (у 46%), причому підвищений рівень часто корелює з активністю захворювання. Підвищення рівня IgG4-33 зустрічається також при раку ПЗ, еозинофільному гранульоматозі з поліангіїтом, саркоїдозі, а також у здоровій популяції [Sebastian A. He variety of clinical presentations in IgG4-related disease in Rheumatology / A. Sebastian, M. Sebastian, M. Misterska-Skera et al. // Reumatol. Int. - No 36. – P. 1-7. ].

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

Хвороба практично вражає усі системи органів, приблизно у 40% вражається одна система. Існує перелік захворювань з клінічною та морфологічною картиною IgG4-залежного захворювання. Це злоякісні утворення (лімфома, саркома, рак підшлункової залози, холангіокарцинома),

саркоїдоз, системні захворювання сполучної тканини (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит), васкуліти (гранульоматоз із поліангіітом, гігантоклітинний артеріїт, артеріїт Такаясу), гістіоцитоз (лангергансоклітинний гістіоцитоз, тощо) [Яременко О. Б. IgG4-залежне захворювання: стан проблеми й опич клінічного випадку / О. Б. Яременко, Д. І. Коляденко, Л. Б. Петелицька // Укр ревматолог журн. – 2019. - №1 (75). – С.10-19. ]

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

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

При *системному червоному вовчаку* (СЧВ) можливі кілька варіантів ураження ПЗ (якщо розглядати з точки зору етіологічних моментів). Це може бути специфічний вовчаковий (аутоімунний) гострий або хронічний панкреатит, лікарський панкреатит (викликаний кортикостероїдами, азатіоприном, 6-меркаптопурином або тіазидними діуретиками), вірусний панкреатит (у тому числі цитомегаловірусний), банальний панкреатит (алкогольний, біліарний та ін.). Можливі інфаркти ПЗ внаслідок тромбозів у рамках антифосфоліпідного синдрому [*Catastrophic antiphospholipid syndrome presenting as ischemic*

pancreatitis in systemic lupus erythematosus / A. Vyas, H. Kadikoy, W. Haque, A. Abdellatif // JOP. — 2009. — Vol. 4, № 10 (5). — 566-569. ].

Гострий вовчаковий панкреатит може бути першим проявом СЧВ або розвиватися впродовж першого року після встановлення діагнозу (в 44% випадків панкреатит діагностують саме в ці терміни) [**A case of acute pancreatitis in a patient with systemic lupus erythematosus** / A. Ozenc, H. Altun, E. Hamaloglu, A. Ozdemir // Acta. Chir. Belg. — 2005. — Vol. 105, № 3. — P. 319-321. ; **Cornelis T. An abdominal pain syndrome in a lupus patient** / T. Cornelis, C. Breynaert, D. Blockmans // Clin. Rheumatol. — 2008. — Vol. 27, № 2. — P. 257-259. ]. Частота гострого вовчакового панкреатиту становить 4,5-12,5%. Вік пацієнтів - 12-56 років (в середньому 24-27 років); можливий розвиток панкреатиту при ювенільному СЧВ [**Clinical analysis of systemic lupus erythematosus with gastrointestinal manifestations** / D. Xu, H. Yang, C.C. Lai [et al.] // Lupus. — 2010. — Vol. 19, № 7. — P. 866-869. ; **Acute pancreatitis in juvenile systemic lupus erythematosus: a manifestation of macrophage activation syndrome?** / L.M. Campos, C.H. Omori, A.P. Lotito [et al.] // Lupus. — 2010. — Vol. 19, № 14. — P. 1654-1658. ; **A case of acute pancreatitis with systemic lupus erythematosus** / K. Kumagai, M. Tamano, K. Kojima [et al.] // Nippon. Shokakibyō. Gakkai. Zasshi. — 2010. — Vol. 107, № 2. — P. 278-284. ]. Співвідношення чоловіків і жінок 3: 26 (88% жінок). Зазвичай панкреатит розвивається за високої активності СЧВ (84% випадків). Крім високої активності СЧВ, розвиток панкреатиту асоціюється з паротитом [**Systemic lupus erythematosus presenting as autoimmune parotitis and pancreatitis — Case Report** / G.C. Geraldino, D.V. Polizelli, C.L. Pedroso [et al.] // Acta. Reumatol. Port. — 2010. — Vol. 35, № 2. — P. 241-243. ], гіпертригліцеридемією, психічними порушеннями, плевритом і анемією [**Makol A. Pancreatitis in systemic lupus erythematosus: frequency and associated factors — a review of the Hopkins Lupus Cohort** / A. Makol, M. Petri // J. Rheumatol. — 2010. — Vol. 37, № 2. — P. 341-345. ].

У клінічній картині найчастішим симптомом панкреатиту є абдомінальний біль (88%), рідше блювота (67%). Майже в усіх хворих має місце «ухилення» ферментів у кров (97%). Особливістю вовчакового панкреатиту є низька

інформативність УЗД (всього 45%) і КТ (24%) [ **Lupus-associated pancreatitis** / G. Neshet, G.S. Breuer, K. Temprano [et al.] // *Semin. Arthritis. Rheum.* — 2006. — Vol. 35, № 4. — P. 260-267. ]. Можливо важкий перебіг панкреатиту, розвиток ускладнень - формування рідинних колекторів (рис. 2), псевдокіст з їх розривом, псевдоаневризм із кровотечами [**Fatal acute pancreatitis complicated by pancreatic pseudocysts in a patient with systemic lupus erythematosus** / E. Cairoli, G. Pirez, A. Briva [et al.] // *Rheumatol. Int.* — 2010. — Vol. 30, № 5. — P. 675-678. ; **Lupus-associated pancreatitis complicated by pancreatic pseudocyst and central nervous system vasculitis** / D.S. Myung, T.J. Kim, S.J. Lee [et al.] // *Lupus.* — 2009. — Vol. 18, № 1. — P. 74-77. ].

Летальність при гострому вовчаковому панкреатиті при призначенні кортикостероїдів - 20%, а без них - 61% [**Neshet G. Lupus-associated pancreatitis** / G. Neshet, G.S. Breuer, K. Temprano // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2006. — Vol. 35, № 4. — P. 260-267. ]. Отже, вкрай важливо розібратися, чи є панкреатит вовчаковим (у цьому випадку необхідно призначати кортикостероїди) або лікарським (тоді необхідно пам'ятати, що кортикостероїди можуть бути його причиною). Слід зауважити, що кортикостероїди і азатиоприн відносяться до І класу лікарських препаратів розвитку лікарського панкреатиту [**Antonopoulos** S. Drug induced pancreatitis might be a class effect of statin drugs / S. Antonopoulos, S. Mikros, S. Kokkoris // *JOP.* — 2005. — Vol. 6, № 4. — P. 380-381. ] (за ймовірністю виникнення). Тобто, ризик медикаментозного панкреатиту при СЧВ високий.

При таких захворюваннях, як ревматоїдний артрит, системна склеродермія та системний червоний вовчак виробляються антитіла, які можуть атакувати фосфоліпіди клітинних мембран (особливо при системному червоному вовчаку (у 70% випадків). Ці антитіла діють токсично на тканини організму. Крім того, приєднуючись до стінок судин, тромбоцитів, вони сприяють тромбозам. У 1994 році цей синдром було названо *антифосфоліпідним*, а на честь англійського ревматолога Х'юза, який вперше його описав, назвали синдром його ім'ям (синдром Х'юза - Hughes).

Слід вказати, що антифосфоліпідний синдром частіше зустрічається при системному червоному вовчаку, як асоційований з іншими хворобами. Він може бути первинним (не асоційованим із іншими захворюваннями). Часто синдром розвивається, але не виявляється (тоді він діагностується як серонегативний). Основним патогенетичним механізмом вважається протромботична дія антифосфоліпідних антитіл (АФА), а саме, вовчакового антикоагулянта, антикардіоліпідних антитіл до b-2-глікопротеїну. Тим не менш, антитіл до фосфоліпідів є багато, серед них, наприклад, є антитіла до факторів згортання крові, антитіла до протикоагулянтів тощо.

Клінічна картина антифосфоліпідного синдрому різноманітна, вона залежить від розміру уражених судин, швидкості тромбозу судин, функціонального призначення (артерії, вени), місцем розташування (легені, серце, печінка, підшлункова залоза, нирки тощо). Для тромбозів дрібних судин характерний легкий перебіг, симптоми появляються повільно, імітуючи хронічні захворювання (гепатит, хворобу Альцгеймера). У свою чергу, при швидкому процесі відриву тромбу розвивається катастрофічний перебіг, який має летальний результат. Отже катастрофічний антифосфоліпідний синдром розвивається швидко впродовж декількох днів або тижня, включає лихоманку, задиху, біль у животі, периферичні набряки, пурпурні висипки на шкірі, порушення свідомості, дихальну, серцеву, ниркову недостатність. Може діагностуватися гемолітична анемія, тромбоцитопенія та інші прояви ДВЗ-синдрому. Смертельні випадки реєструються у 50%.

Таким чином, симптомокомплекс поряд із клінікою панкреатиту, включає рецидивуючі тромбози (як венозні, так і артеріальні), акушерську патологію (синдром втрати плоду). Превалює венозний тромбоз нижніх кінцівок, значно рідше - вен ший, верхніх кінцівок або вісцеральних вен. Стосовно артеріального тромбозу, то він частіше локалізується у судинах головного мозку. Тромбоз судин внутрішніх органів може перебігати безсимптомно або малосимптомно. Якщо процес відбувається у легеневому руслі, то виникає легенева емболія, легенева гіпертензія тромботичного генезу, тромбоз дрібних судин. Якщо уражується серце, то відбувається потовщення і порушення функцій клапанів

(мітрального, рідше – аортального), можуть зустрічатися вегетації на клапанах (що засвідчує бактеріальний ендокардит, який сприяє цереброваскулярним ускладненням), тромбоз коронарних судин. Із органів травлення пошкоджується стравохід, шлунок, кишечник (завдяки ішемічним процесам), виникають тромбози селезінки, підшлункової залози, наднирників. Тромбоз у печінковому руслі може перебігати у вигляді синдрому Бадда-Кіарі або тромбозу дрібних вен. Якщо процес локалізується у ниркових судинах, то виникає інфаркт нирки, злаякісна артеріальна гіпертензія, виражена протеїнурія, еритроцитурія та невисока концентрація креатиніну у плазмі.

Крім того, зауважимо, що може бути тромбоз очних судин, шкіряні прояви аж до виразок і некротичних змін, симптоми змін в опорно-руховому апараті до асептичного некрозу кістки (рідко). Але часто у жінок в анамнезі виявляють неможливість виношування дитини, прееклампсію, плацентарну недостатність, затримку росту плода та хибнопозитивну реакцію Васермана [Н.Б.Губергриц, Н.В.Беляева, А.Е.Клочков, Г.М.Лукашевич, П.Г.Фоменко Гастроэнтерология: трудные больные, Киев.: ООО «РедБизЛаборатория Медицинского Бизнеса», 2019.- 492с. ].

Критеріями, які можуть допомогти сімейному лікарю у діагностиці на першому етапі, будуть вік (до 40 років при тромбозах у анамнезі, або інфаркт міокарда у чоловіка), якщо у молодій жінки було 2 і більше викидишів, а гінекологі не можуть встановити причину. До критеріїв можна віднести виявлення симптомів тромбозу кишечника, які виникають після прийому значної за об'ємом їжі (проявляються вони давлячим болем у животі). Крім того, значення має тромбоцитопенія без наявності гематологічної хвороби.

*Системна склеродермія* (системний склероз) – це аутоімунний розлад, який характеризується високою захворюваністю та смертністю. Найпоширенішим місцем ураження вважається шлунково-кишковий тракт, причому гастроінтестинальні ураження часто є маркером несприятливого прогнозу і ризику смерті, особливо за синдрому мальабсорбції [Головач І. Ю. Ураження шлунково-кишкового тракту при системній склеродермії: діагностично-лікувальні аспекти // І. Ю. Головач, Є. Д. Єгудіна // Сучасна

гастроентерологія - 2019. - №2 (106). – С.99- 113. ]. Симптоми включають ураження стравоходу, формування гастропарезу, синдрому надлишкового бактеріального росту, порушення моторики усєї травної трубки аж до нетримання калу. Патогенетичні ланки залишаються недостатньо вивченими. У літературних джерелах відзначаються припущення щодо впливу наявності антитіл до 3 типу мускаринових рецепторів (МЗР – антиміоентеральні нейрональні антитіла), анти-U3 RNP і анти – U11/ U12 RNP.

Загальноприйнято, що при *системній склеродермії* ураження шлунково-кишкового тракту проявляються змінами у судинному руслі, порушенням клітинного імунітету і надмірним фіброзуванням. Судинний механізм полягає в ушкодженні ендотеліальних клітин, що призводить до вивільнення молекул адгезії та продукції активних радикалів кисню. Пригнічується вазодилатація, а вазоконстрикція при цьому сприяє ішемії, накопиченню запальних клітин і макрофагів M2 (які індукують фібротичний процес у позаклітинному матриксі). Порушення вродженого та адаптивного імунітету завдяки специфічним аутоантитілам сприяють розвиткові легеневої гіпертензії, порушенню моторики шлунково-кишкового тракту (завдяки недостатності ацетилхолінового механізму скорочення гладеньком'язових клітин) та ушкодженню нирок. Відповідну роль у патогенезі змін моторики шлунково-кишкового тракту відіграє вироблення патогенних антитіл (антиміоентеральних нейрональних антитіл проти МЗР). При системній склеродермії МЗР-аутоантитіла сприяють нейронним та міогенним дисфункціям (у тому числі з боку сфінктеру Одді, що може бути причиною виникнення гострого перебігу хронічного панкреатиту). Стосовно клітин-опосередкованих імунних проявів, то вони залежать від цитокін-опосередкованої активації фібробластів, асоційованих з ІЛ-4, ІЛ-13 та інтерфероном гамма. При цьому CD4+Т-лімфоцити та Th<sup>2</sup> -хелпери індукують фіброз через звільнення профібротичних цитокінів, а також мають прямий вплив на фібробласти. Фібробласти перетворюються на міофібробласти. Міофібробласти починають виробляти надлишкову кількість колагену I і III типів. Кінцевим результатом є порушення процесу поширення нервового сигналу і скорочення тканин. При цьому виникають вегетативні дисфункції і

порушення моторики травного тракту, формується больовий синдром або зовнішньосекреторна недостатність ПЗ.

При системній склеродермії розвивається фіброз ПЗ із васкулітом дрібних артерій або зміни по типу підгострого панкреатиту, наявністю крововиливів, вогнищевих некрозів (у половині випадків). Характерним вважається виражений фіброз і атрофія паренхіми ПЗ, перидуктальний фіброз з лімфоплазмоцитарною інфільтрацією і пошкодженням еластичних волокон стінок панкреатичних проток [Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis / T. Kamisawa, N. Funata, Y. Hayashi [et al.] // Gut. — 2003. — Vol. 52. — P. 683-687. ]. Водночас деякі автори вважають, що для системної склеродермії фіброз ПЗ не є характерною ознакою [Головач І. Ю. Ураження шлунково-кишкового тракту при системній склеродермії: діагностично-лікувальні аспекти // І. Ю. Головач, Є. Д. Єгудіна // Сучасна гастроентерологія - 2019. - №2 (106). – С.99- 113. ].

Склеродермічний панкреатит перебігає з мінімальною інтенсивністю болю або взагалі без нього, а домінують прояви панкреатичної недостатності. Ця недостатність може бути дуже важкою і вимагати призначення високих доз креону. Через відсутність або малу вираженості больового синдрому панкреатит при системній склеродермії часто діагностують лише на секції. Але є і другий варіант перебігу у вигляді гострого панкреатиту. Больові напади при цьому супроводжуються ферментною недостатністю або постійним неухильним зниженням екзокринної функції, діарейним синдромом при кожній новій атаці (у 33-61% випадків). Таке ускладнення, як панкреонекроз, гострий геморагічний панкреатит, хронічний панкреатит при системній склеродермії частіше за все зумовлені ураженнями сфінктера Одді, його стенозом.

Доведено тісний зв'язок між мультифокальним склерозом і аутоімунним панкреатитом. Так, T. Kamisawa et al. (2003) провели імуногістохімічне дослідження шести ПЗ, отриманих при її резекції, а також однієї ПЗ, отриманої при аутопсії. Для порівняння були досліджені ПЗ десяти хворих з алкогольним хронічним панкреатитом (операційний матеріал). В усіх випадках мав місце аутоімунний панкреатит із стенозом екстрапанкреатичної частини загальної



жовчної протоки, дифузною лімфоплазматичною інфільтрацією, фіброзом, атрофією паренхіми ПЗ, облітеруючим флебітом панкреатичних вен, залученням у процес портальної вени. Клітини, що входять в інфільтрат, були переважно CD4- або CD8-позитивними Т-лімфоцитами і IgG4-позитивними плазматичними клітинами. В аналогічний запальний процес були залучена також перипанкреатична тканина, екстрапанкреатична частина загальної жовчної протоки, жовчний міхур, слинні залози, лімфатичні вузли. У жодному разі при алкогольному панкреатиті подібних змін не було [**Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis** / T. Kamisawa, N. Funata, Y. Hayashi [et al.] // Gut. — 2003. — Vol. 52. — P. 683-687. ].

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

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

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

функції ПЗ у неактивній фазі захворювання. В активній фазі мав місце феномен «ухилення» ферментів у кров. У деяких випадках спостерігався розвиток зовнішньоїсекреторної недостатності ПЗ [Маев И.В. Болезни поджелудочной железы / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый. — В 2 т. — М.: ОАО «Изд-во «Медицина», изд-во «Шико», 2008. — 416 с. ]. При повторних ревматичних атаках страждала й ендокринна функція (у 15% випадків - частіше при яскраво вираженому суглобовому синдромі). Безпосередньо після лікування порушення ендокринної функції ПЗ виявлялися значно рідше, а у неактивній фазі захворювання вони не виявлялися взагалі [Нестеров А.И. Клиника коллагеновых болезней / А.И. Нестеров, А.Я. Сидигин. — М.: Медицина, 1966. — 482 с. ].

У літературі обговорюється можливість існування ревматичного діабету. За даними деяких авторів ревматизм може бути провокуючим фактором, який сприяє значнішому прояву наявного раніше компенсованого цукрового діабету. Слід враховувати також роль використання кортикостероїдів у маніфестації цукрового діабету за ревматичної атаки. Якщо ж гіперглікемія, навпаки, зменшується при лікуванні кортикостероїдами, то слід думати про ревматичні ураження ендокринних структур ПЗ.

Метаболічні порушення зустрічаються при багатьох ревматичних захворюваннях. Так знижена толерантність до глюкози спостерігається у 7-74% пацієнтів, гіперхолестеринемія та тригліцеридемія – у 50-75% осіб, артеріальна гіпертензія у 25-50% випадків.[Коваленко В.М. Коморбідність: визначення, можливі напрямки діагностики та лікування /В. М. Коваленко, О. П. Борткевич //Укр ревма тол журн. – 2019. - №3(77). С.33-44].

До системних уражень сполучної тканини при ревматичних хворобах відносять більшість системних васкулітів. *Системні васкуліти* – це група захворювань, в основі яких лежить генералізоване ураження судин із запаленням і некрозом судинної стінки, що призводить до ішемічних змін в органах та тканинах. Розрізняють первинні та вторинні васкуліти. До первинних віднесені такі васкуліти, які пов'язані з генералізованим ураженням судин імунного генезу, і вважаються самостійними захворюваннями. Вторинні

васкуліти розвиваються як реакція на інфекцію, інвазію гельмінтами, при дії хімічних чинників, радіації та пухлинах тощо. Крім того, вторинними васкулітами вважають і васкуліти при інших системних захворюваннях (системному червоному вовчаку, ревматоїдному артриті).

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

При системних васкулітах уражуються судини крупного калібру (скроневий артеріїт, хвороба Такаюсу (неспецифічний аортоартеріїт), судини середнього калібру (вузликовий поліартеріїт), судини дрібного калібру з відкладенням імунних комплексів (васкуліт Шенляйн-Геноха), судини дрібного калібру без імунних комплексів (гранульоматоз Вегенера тощо).

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

Так, для васкуліту Шенляйн-Геноха характерна симетрична пальпована петехіальна висипка / пурпура, частіше на ногах, артралгії або артрити, абдомінальний больовий синдром, сечовий, іноді нефротичний синдроми. Гранульоматоз Вегенера частіше характеризується ураженням ЛОР-органів і нижніх дихальних шляхів, легенів (інфільтрати з розпадою), нирок (гломерулонефрит).

За наявності абдомінального болю часто виникає необхідність виключення панкреатитів, хоча зустрічається він не так часто. Тим не менш недостатність уваги до його виникнення може призвести до летального результату. Тому ми зупинимося на деяких механізмах розвитку панкреатитів за системних васкулітів.

Морфологічні зміни при *вузликовому периартеріїті* стосуються розвитку деструктивно-продуктивного або продуктивного панваскуліту середніх і дрібних артерій, формування дрібних аневризм мезентеріальних судин. Це призводить до мікроінфарктів тканини підшлункової залози. Не виключається розвиток геморагічного панкреатиту внаслідок деструктивних і деструктивно-продуктивних васкулітів і тромбоваскулітів [Li L. Giant cell arteritis and vascular diseases – risk factors and outcomes: a cohort study using UK Clinical Practice Research Datalink / L. Li, T. Neogi, S. Jick // *Rheumatology (Oxford)* – 2017 May – N 56 (5). – P.753-762. Doi:10.1093/rheumatology/kew482. ]. Можливий розрив цих аневризм, кровотечі з панкреатичних судин. Однак частіше основним механізмом патогенезу і гострого, і хронічного панкреатиту при вузликовому периартеріїті є ураження дрібних і середніх артерій ПЗ. У стромі залози визначаються вогнищеві інфільтрати переважно з лімфоцитів і макрофагів, а також із плазмоцитів. Цікаво, що на тлі атрофії і фіброзу ацинарної тканини острівці Лангерганса нерідко залишаються збереженими, так як добре васкуляризовані. А при атрофії ПЗ може спостерігатися навіть гіперплазія і гіпертрофія клітин острівців.

Клініка панкреатиту при вузликовому периартеріїті класична. Деякі автори відзначають можливість зміни симптомів основного захворювання за типом калейдоскопа, коли більш-менш часті епізоди панкреатичних атак змінюються домінуванням симптомів ураження інших органів і систем, розвитком панкреатогенного діабету [Ungprasert P. Patients with giant cell arteritis have a lower prevalence of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / P. Ungprasert, S. Upala, A. Sanquaneo, K. J. Warrington // *Mod. Rheumatol.* – 2016. – N26(3). – P.410-414. Doi:10.3109/14397595.1081722. ]. У деяких випадках клініка панкреатиту взагалі маскується під ураження інших органів і систем, а в 45% випадків він перебігає субклінічно. Симптоми панкреатичної атаки зазвичай розвиваються за високої активності основного захворювання, тоді як в неактивній фазі мають місце явища функціональної недостатності ПЗ.

При *гранульоматозі Вегенера* в ПЗ виявляють судинно-гранульоматозні зміни, в результаті яких утворюються екстравазати, некротичні фокуси, вогнища атрофії, поля склерозу. У важких випадках поряд з васкулітами і тромбоваскулітами дрібних і найдрібніших артерій і вен виявляють деструктивні і деструктивно-продуктивні капілярити, які призводять до геморагічної інфільтрації і некрозу тканини ПЗ. Вкрай рідко зміни набувають поширений характер, розвивається деструкція паренхіми залози. Зазвичай процес у ПЗ виражений слабо, функція залози не порушується, клініка хронічного панкреатиту розвивається вкрай рідко.

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

Слід відмітити, що при тромботичній тромбоцитопенічній пурпурі в ПЗ рідко розвиваються геморагічні і вогнищево-некротичні зміни. В усіх відділах виявляють мікроангіотромбози і тромбомікроваскуліти. Рідше знаходять ангіотромбози, деструктивно-продуктивні та продуктивні васкуліти і тромбоваскуліти дрібних артерій і вен. Клінічно можливий розвиток симптомів цукрового діабету, хронічного панкреатиту. При розвитку гострого панкреатиту проводять загальноприйнятту терапію цього захворювання. З огляду на атрофію паренхіми і фіброз ПЗ при деяких захворюваннях сполучної тканини (зокрема, при СЧВ, системній склеродермії, ревматоїдному артриті тощо) необхідним є дослідження зовнішньосекреторної функції залози, наприклад, за допомогою фекального еластазного тесту. Відповідно до результатів хворі часто потребують призначення креону 10 000, 25 000 або 40 000 на один прийом (залежно від тяжкості ферментної недостатності). Таким чином, діагностика панкреатиту при системних ревматичних захворюваннях сполучної тканини

дуже складна. Її прояви маскуються ураженням інших органів. Наявність чутливіших методів діагностики, їх доступність можуть надати можливість виявляти симптоми панкреатиту раніше, що сприятиме призначенню оптимального лікування, поліпшить прогноз, якість життя та виживаність таких пацієнтів.

## **РОЗДІЛ VI. 2. ДІАГНОСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ПРИ РЕВМАТИЧНИХ ХВОРОБАХ (лабораторно-інструментальні методи)**

До особливостей інструментальної діагностики, крім специфічних, відносять призначення:

- Рентгенографії органів грудної порожнини (для виявлення плеврального випоту, інтерстиціальної хвороби легень, кардіомегалії тощо)
- ЕКГ
- Ехокардіографії для встановлення уражень перикарду, емболії або неінвазивної діагностики підвищеного тиску в легеневій артерії, оцінки уражень клапанів серця
- УЗД нирок, стану сечовивідних шляхів (за наявності ознак порушення функції нирок)
- Комп'ютерної томографії при болю у животі, підозри на панкреатит, інтерстиціальному захворюванні легень
- МРТ при когнітивних порушеннях, неврологічних дефіцитах
- Біопсії

До діагностичних тестів системного червоного вовчака відносять загальний аналіз крові, та пробу Кумбса (лейкопенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія); визначення рівнів протеїнурії; біопсію нирки за показаннями; ЕКГ; Ехо-КГ; рентгенографію ОГК; визначення імунологічних тестів (антинуклеарних антитіл (АНА), анти-Sm, анти- dsDNA, С3, С4, ACLA / b-2GP (антитіла до антифосфоліпідного синдрому (АФС)). Клінічними

ознаками вважається гострий вовчак шкіри, підгострий шкірний дискоїдний вовчак, виразки порожнини рота, алопеція, незрозуміла лихоманка. З боку ЦНС можуть виникнути судоми, подібні до епілепсії, порушення розуміння, психоз.

Вважається обов'язковим ведення пацієнтів у *періоді активності* захворювання. Він включає огляд хворих з активним СЧВ кожні 4 тижні, а при зменшенні інтенсивності процесу – частота огляду стає 1 раз у 3 місяці. При кожному візиті необхідно оцінювати титри антитіл, показники загального аналізу крові, сечі, СРБ, печінкових та ниркових функцій. Кожні 3-6 місяців рекомендуються визначати С3,С4 та анти- dsDNA (насамперед за наявності люпус-синдрому). Прогностичну інформацію може надати призначення МРТ,КТ. Виявлення дисліпідемії, цукрового діабету, артеріальної гіпертензії та надмірної маси тіла необхідно проводити щорічно (з обов'язковою корекцією лікування) [Сміян С.І. Діагностика і моніторинг системних захворювань сполучної тканини:акцент на лабораторно-інструментальних методах / Сю І Сміян, О. І. Мітченко, А. П. Кузьміна та інші // Укр ревматолог журн. – 2019. - №3 (77). – С.27-32. ].

У стабільному періоді (ремісії) огляд проводять кожні 6-12 місяців за наявності застосування базисної терапії; при цьому оцінюється маса тіла, АТ, проводять загальноклінічні дослідження. Додаткові обстеження рекомендуються для оцінки токсичності базисної терапії. Визначення С3,С4 та анти- dsDNA проводять 1 раз у 6 місяців. Скринінг антифосфоліпідного синдрому повторюють лише за негативної попередньої оцінки, а також при хірургічному втручанні. За тривалого застосування глюкокортикостероїдів та жінкам у менопаузі рекомендується оцінювати функціональний стан щитоподібної залози та активність вітаміну D<sub>3</sub>. Прогностичне значення надається щорічному використанню шкал активності SLEDA/BILAG2004 а пошкодження: SLICC/ACR Damage Index.

При *системній склеродермії* лабораторні дослідження використовують як для верифікації діагнозу, так і для активності і пошкодження органів і систем [Pellar R. Evidence-based management of systemic sclerosis:Navigating recommendations and guidelines. / R. Pillar, J. Pope // Semin Arthr. Reum. – 2017. –

N.- 46(6). – P.767-774. ]. Проводять імунологічні дослідження (антинуклеарні антитіла АНА, антитіла до топоізомерази I (Scl-70, антицентромерні антитіла (АЦА), нуклеарні антитіла (до РНК-полімерази I, РНК-полімерази III, Th/T<sub>0</sub> , фібрила рину). В аналізі крові визначають показники ШОЕ, ознаки анемії, гіпергамаглобулінемію (підвищення IgG, IgM), підвищення рівня мозкового натрійуретичного пептиду (МНП) або N-термінального прогормону МНП (свідчення серцевої недостатності/легеневої гіпертензії).

Із інструментальних методів дослідження призначають рентгенографію кистей рук (при остеолізі, кальцинозі); рентгенографію шлунково-кишкового тракту з контрастуванням; рентгенографію органів грудної клітки, КТ. ЕКГ, ЕхоКГ проводять з метою встановлення скринінгу та моніторингу легеневої гіпертензії; призначають капіляроскопію нігтьових валиків з метою виявлення аномалії капілярів; ендоскопію органів гастродуоденальної зони; функцію зовнішнього дихання з визначенням DLCO. Стосовно біопсії, то її призначають у випадках необхідності диференціювання з іншими захворюваннями.

Вважається, що склеродермія – це більш клінічний діагноз, ніж лабораторно-інструментальний, тому критерії активності побудовані на клінічних симптомах. До них відносять потовщення м'яких тканин на фалангах (за рахунок індурації або щільного набряку), болючисть припухлості, активні дигітальні виразки або некрози, прояви дихальної недостатності за останній місяць, ШОЕ більше 30 мм/год, зиження С3, С4.

Діагноз *дерматоміозиту, поліміозиту* є лабораторно-інструментальним. При цьому необхідно проводити визначення рівня КФК, АлАТ, АсАТ, ЛДГ і сироватці крові, наявності міозит асоційованих антитіл (АНА, анти-U1 рибонуклеопротейди, анти-Mi-2, анти-SRP, антисинтеазні антитіла (анти-PL-7, анти-PL-12, анти-KS), антитіла до тирозил-тРНК-синтеази). Із інструментальних методів призначається КТ, МРТ органів грудної порожнини з метою виявлення набряку м'язової тканини, ГКС-асоційованої полінейропатії. Визначають функціональний стан зовнішнього дихання за показниками спірографії. З метою виявлення локалізації ураження, визначення ступеня порушення функції, стадії захворювання проводять електроміографію



[Трипілка С. А. Ретроспективне спостереження пацієнтки з дерматомиозитом та антисинтетазним синдромом: поліморфізм клінічних проявів і пошук методів лікування / С. А. Трипілка, І. Ю. Головач // Укр ревматол журн. – 2019. - №3(77). С.86-93. ]

Серед клінічних проявів необхідно звернути увагу на м'язову слабкість. Так, значення мають прогресуюча слабкість проксимальних м'язів верхніх та нижніх кінцівок, причому м'язи нижніх кінцівок слабші за дистальні. Виявляється, що згиначі м'язів шиї відносно слабші від розгиначів. Знання шкірних проявів може допомогти запідозрити або встановити діагноз (необхідно звертати увагу на еритему на сонячне випромінювання, дисфагію або дисфункцію стравоходу) [Hu T. Dermatomyositis and malignancy / T. Yu, Vinik O. // Can. Fam. Physician. – 2019. – N65(6). – P.409-411. ]

### *Список використаних літературних джерел*

Головач І. Ю. Васкулітна нейропатія: проблеми клініко-діагностичної верифікації при системних і несистемних васкулітах / І. Ю. Головач, Є. Д. Єгудіна // Укр ревматолог журн. – 2019. - №1 (75). – С.20-29.

Jennette J. C. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. / J. C. Jennette, R. J. Falk, P. A Bacon et al. // Arthritis Reum. – 2013. – No65 (1). – P. 1-11.

Naddaf E. Vasculitic neuropathies. / E. Naddaf, P. J. Dyck // Curr. Treat. Options Neurol. – 2015. – No 17 (10). – P.374.

Tian X.P. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment / X.P. Tian, X. Zhang // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 28, № 16 (24). — P. 2971-2977.

A study of pancreatic injuri in patients with SLE (in Japanese) / C. Odaira, M. Koizumi, A. Fujiwara [et al.] // Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi. — 1987. — Vol. 84. — P. 2722-2730.

Pancreas — pathological practice and research / Ed. K. Suda. — Basel: S. Karger AG, 2007. — 318 p.

Melamed N. Spontaneous retroperitoneal bleeding from renal microaneurysms and pancreatic pseudocyst in a patient with systemic lupus erythematosus / N. Melamed, Y. Molad // Scand. J. Rheumatol. — 2006. — Vol. 35, № 6. — P. 481-484.

Kauppi M. Exocrine dysfunction of the pancreas in patients with chronic polyarthritis / M. Kauppi, E. Kankaanpää, H. Kautiainen // J. Clin. Rheumatol. — 2001. — Vol. 7, № 3. — P. 166-169.

Pancreatic duct antibodies and subclinical insufficiency of the exocrine pancreas in Sjögren's syndrome / A. D'Ambrosi, A. Verzola, P. Buldrini [et al.] // *Recenti Prog. Med.* — 1998. — Vol. 89, № 10. — P. 504-509.

Autoimmune pancreatitis (in Japanese) / I. Nishimori, K. Suda, I. Oi [et al.] // *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* — 2000. — Vol. 97. — P. 1355-1363.

Overlap syndrome of autoimmune pancreatitis and cholangitis associated with secondary Sjögren's syndrome / T. Pickartz, H. Pickartz, H. Lochs, J. Ockenga // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 16, № 12. — P. 1295-1299.

Христич Т. М., Темерівська Т. Г., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: сучасний погляд на етіологію, патогенез, клініку та медичну реабілітацію хворих на хронічний панкреатит, Навчально-методичний посібник. – Чернівці, 2018. – 172с.

A case of autoimmune pancreatitis associated with sclerosing cholangitis, retroperitoneal fibrosis and Sjögren's syndrome / T. Fukui, K. Okazaki, H. Yoshizawa [et al.] // *Pancreatol.* — 2005. — Vol. 5, № 1. — P. 86-91.

A primary Sjögren's syndrome patient with marked swelling of multiple exocrine glands and sclerosing pancreatitis / C. Akahane, Y. Takei, A. Horiuchi [et al.] // *Intern. Med.* — 2002. — Vol. 41, № 9. — P. 749-753.

Seronegative Sjögren syndrome with asymptomatic autoimmune sclerosing pancreatitis / M. Matsuda, H. Hamano, T. Yoshida [et al.] // *Clin. Rheumatol.* — 2007. — Vol. 26, № 1. — P. 117-119.

Sene D. Peripheral neuropathies associated with primary Sjögren syndrome: immunologic profiles of nonataxic sensory neuropathy and sensorimotor neuropathy. / D. Sene, M. Jallouli, J. P. Lefaucheur et al. // *Medicine.* – No 90. – P. 133-138.

Христич Т. М. Хронічний панкреатит: сучасний погляд на етіологію, патогенез, клініку, лікування та медичну реабілітацію //Т. М. Христич, Т. Г., Темерівська, Д. О. Гонцарюк //Навчально-методичний посібник. – Чернівці, 2018. – 172с.

Stone J. H. IgG4-Related Disease. / J. H. Stone, Y. Zen, V. Deshpande // *N. Engl. J. Med.* - No 366. – P. 539-551.

Sebastian A. The variety of clinical presentations in IgG4-related disease in Rheumatology / A. Sebastian, M. Sebastian, M. Misterska-Skera et al. // *Reumatol. Int.* - No 36. – P. 1-7.

Яременко О. Б. IgG4-залежне захворювання: стан проблеми й опич клінічного випадку / О. Б. Яременко, Д. І. Коляденко, Л. Б. Петелицька // *Укр ревматолог журн.* – 2019. - №1 (75). – С.10-19.

Catastrophic antiphospholipid syndrome presenting as ischemic pancreatitis in systemic lupus erythematosus / A. Vyas, H. Kadikoy, W. Haque, A. Abdellatif // *JOP.* — 2009. — Vol. 4, № 10 (5). — 566-569.

A case of acute pancreatitis in a patient with systemic lupus erythematosus / A. Ozenc, H. Altun, E. Hamaloglu, A. Ozdemir // *Acta. Chir. Belg.* — 2005. — Vol. 105, № 3. — P. 319-321.

Cornelis T. An abdominal pain syndrome in a lupus patient / T. Cornelis, C. Breynaert, D. Blockmans // *Clin. Rheumatol.* — 2008. — Vol. 27, № 2. — P. 257-259.

Clinical analysis of systemic lupus erythematosus with gastrointestinal manifestations / D. Xu, H. Yang, C.C. Lai [et al.] // *Lupus*. — 2010. — Vol. 19, № 7. — P. 866-869.

Acute pancreatitis in juvenile systemic lupus erythematosus: a manifestation of macrophage activation syndrome? / L.M. Campos, C.H. Omori, A.P. Lotito [et al.] // *Lupus*. — 2010. — Vol. 19, № 14. — P. 1654-1658.

A case of acute pancreatitis with systemic lupus erythematosus / K. Kumagai, M. Tamano, K. Kojima [et al.] // *Nippon. Shokakibyō. Gakkai. Zasshi*. — 2010. — Vol. 107, № 2. — P. 278-284.

Systemic lupus erythematosus presenting as autoimmune parotitis and pancreatitis — Case Report / G.C. Geraldino, D.V. Polizelli, C.L. Pedroso [et al.] // *Acta. Reumatol. Port.* — 2010. — Vol. 35, № 2. — P. 241-243.

Makol A. Pancreatitis in systemic lupus erythematosus: frequency and associated factors — a review of the Hopkins Lupus Cohort / A. Makol, M. Petri // *J. Rheumatol.* — 2010. — Vol. 37, № 2. — P. 341-345.

Lupus-associated pancreatitis / G. Neshet, G.S. Breuer, K. Temprano [et al.] // *Semin. Arthritis. Rheum.* — 2006. — Vol. 35, № 4. — P. 260-267.

Fatal acute pancreatitis complicated by pancreatic pseudocysts in a patient with systemic lupus erythematosus / E. Cairoli, G. Pírez, A. Briva [et al.] // *Rheumatol. Int.* — 2010. — Vol. 30, № 5. — P. 675-678.

Lupus-associated pancreatitis complicated by pancreatic pseudocyst and central nervous system vasculitis / D.S. Myung, T.J. Kim, S.J. Lee [et al.] // *Lupus*. — 2009. — Vol. 18, № 1. — P. 74-77.

Neshet G. Lupus-associated pancreatitis / G. Neshet, G.S. Breuer, K. Temprano // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2006. — Vol. 35, № 4. — P. 260-267.

Antonopoulos S. Drug induced pancreatitis might be a class effect of statin drugs / S. Antonopoulos, S. Mikros, S. Kokkoris // *JOP*. — 2005. — Vol. 6, № 4. — P. 380-381.

Н.Б.Губергриц, Н.В.Беляева, А.Е.Клочков, Г.М.Лукашевич, П.Г.Фоменко *Гастроэнтерология: трудные больные*, Киев.: ООО «РедБизЛаборатория Медицинского Бизнеса», 2019.- 492с.

Головач І. Ю. Ураження шлунково-кишкового тракту при системній склеродермії: діагностично-лікувальні аспекти // І. Ю. Головач, Є. Д. Єгудіна // *Сучасна гастроентерологія* - 2019. - №2 (106). – С.99- 113.

Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis / T. Kamisawa, N. Funata, Y. Hayashi [et al.] // *Gut*. — 2003. — Vol. 52. — P. 683-687.

Головач І. Ю. Ураження шлунково-кишкового тракту при системній склеродермії: діагностично-лікувальні аспекти // І. Ю. Головач, Є. Д. Єгудіна // *Сучасна гастроентерологія* - 2019. - №2 (106). – С.99- 113.

Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis / T. Kamisawa, N. Funata, Y. Hayashi [et al.] // *Gut*. — 2003. — Vol. 52. — P. 683-687.

- Маев И.В. Болезни поджелудочной железы / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый. — В 2 т. — М.: ОАО «Изд-во «Медицина», изд-во «Шико», 2008. — 416 с.
- Нестеров А.И. Клиника коллагеновых болезней / А.И. Нестеров, А.Я. Сидигин. — М.: Медицина, 1966. — 482 с.
- Коваленко В.М. Коморбідність: визначення, можливі напрямки діагностики та лікування /В. М. Коваленко, О. П. Борткевич //Укр ревма тол журн. – 2019. - №3(77). С.33-44.
- Li L. Giant cell arteritis and vascular diseases – risk factors and outcomes: a cohort study using UK Clinical Practice Research Datalink / L. Li, T. Neogi, S. Jick // Rheumatology (Oxford) – 2017 May – N 56 (5). – P.753-762. Doi:10.1093/rheumatology/kew482.
- Ungrasert P. Patients with giant cell arteritis have a lower prevalence of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / P.Ungrasert, S. Upala, A. Sanquanco, K. J. Warrington // Mod. Rheumatol.- 2016. – N26(3). – P.410-414. Doi:10.3109/14397595.1081722
- Сміян С.І. Діагностика і моніторинг системних захворювань сполучної тканини: акцент на лабораторно-інструментальних методах / Сю І Сміян, О. І. Мітченко, А. П. Кузьміна та інші // Укр ревматолог журн. – 2019. - №3 (77). – С.27-32.
- Pillar R. Evidence-based management of systemic sclerosis: Navigating recommendations and guidelines. / R. Pillar, J. Pope // Semin Arthr. Reum. – 2017. – N.- 46(6). – P.767-774.
- Трипілка С. А. Ретроспективне спостереження пацієнтки з дерматоміозитом та антисинтезним синдромом: поліморфізм клінічних проявів і пошук методів лікування /С. А. Трипілка, І. Ю. Головач // Укр ревма тол журн. – 2019. - №3(77). С.86-93.
- Hu T. Dermatomyositis and malignancy / T. Yu, Vinik O. // Can. Fam. Physician. – 2019. – N65(6). – P.409-411.

### **РОЗДІЛ VI. 3. ОСТЕОАРТРОЗ ЯК РЕВМАТИЧНА ХВОРОБА У КОМОРБІДНОСТІ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ (особливості патогенетичних механізмів)**

До ревматичних хвороб відносять також різноманітні хвороби суглобів, хвороби хребта запального та дегенеративного характеру і хвороби навколо суглобових м'яких тканин, але у клінічній практиці частіше зустрічається остеоартроз (остеоартрит).

Остеоартроз – це гетерогенна група захворювань різної етіології, але з подібними біологічними, морфологічними й клінічними проявами і наслідками, в основі яких лежить ураження всіх компонентів суглоба, насамперед хряща, а також субхондральної кістки, синовіальної оболонки, зв'язок, капсули і периартикулярних м'язів [13]. Важливу роль у розвитку остеоартрозу (ОА) відіграють не тільки порушення морфофункціонального стану суглобів, а й метаболічні розлади, які зумовлюють виникнення та прогресування системного патологічного процесу [21]. Тяжкість ОА залежить від таких чинників як об'єм синовіальної рідини, рівня вітаміну D, міцності кістки (її мінералізації), щільності та еластичності суглобового хряща, неналежних вісьових навантажень на суглоб, тощо [50, 51]. ОА часто патогенетично пов'язаний із складовими МС: ІР, ЦД типу 2, ОЖ, гіперліпідемією, АГ та ІХС [47]. Існують паралелі між хронічним панкреатитом, серцево-судинною патологією, ожирінням та наявністю ОА[49].

ОА за поєднаного перебігу із хронічним панкреатитом на тлі МС завдає величезних медико-соціальних збитків навіть економічно розвиненим країнам [63], причому наявність МС прискорює темпи прогресування суглобової

патології [10]. Отже, вивчення клініко-патогенетичних взаємовпливів хронічного панкреатиту на тлі МС на перебіг ОА є медичною і соціальною проблемою (дуже актуальною й вагомою).

Оксидативний стрес (ОС) є загальнобіологічною реакцією на пошкодження клітин організму і бере участь у розвитку хронічної генералізованої імунної відповіді на таке пошкодження. При дисбалансі у системі «антиоксиданти-прооксиданти» первинні продукти вільнорадикального окислення ліпідів можуть мігрувати з місця безпосереднього утворення до екстрацелюлярного матриксу хрящів і там реалізовувати свою дію. Так, малоновий альдегід зумовлює оксидацію волокон колагену, порушення біохімічних та біофізичних властивостей, робить їх схильними до деградації, реагує із залишками лізину та гістидину, утворюючи стабільні похідні (альдегідне окиснення) [23]. Тобто, асоційоване з оксидативним стресом пошкодження, порушує тонус та структурне ремоделювання судин у суглобі.

Окисний стрес на рівні тканин причетний і до патогенезу та прогресування ОА при коморбідності з хронічним панкреатитом (як варіант розвитку процесів на місцевому рівні). У нормі відповідь клітин на реактогенні форми кисню (РФК) залежить від їх відновлювального потенціалу. Відбувається контроль клітинних функцій, безпосередньо регулюються фактори транскрипції, оксидативно модифікуючи цистеїнові залишки молекул (NF- $\kappa$ B, AP-1, Sp-1, C-Myb, p53, egr-1, NIF-1 $\alpha$ ). При цьому реалізується відповідь прозапальних цитокінів, активуючи систему протеолітичних кіназ, p38. Зазначені вище процеси відповідають за зміну фенотипу та синтетичного профілю хондроцитів [28, 58].

При ОА оксидативний стрес спричиняє деградацію як клітинного, так і міжклітинного компонентів хряща. У відповідь підвищуються рівні пероксинітриту, перекису водню ( $H_2O_2$ ), мієлопероксидази і гіпохлористої кислоти. У присутності заліза та  $H_2O_2$  хондроцити вивільняють гідроксил-радикали. Вони реагують з ненасиченими жирними кислотами мембран та ініціюють ланцюгову реакцію, продукуючи радикали з тривалим часом існування, що зумовлює хронізацію процесу [66]. Завдяки впливу на процеси

внутрішньоклітинного сигналізуваннн модулюється скорочення/дилатація, ріст клітин, апоптоз/анойкіс, міграція, запалення та фіброз.

Продукти пероксидації регулюють гомеостаз внутрішньоклітинного вмісту кальцію і схильність гладкої мускулатури до стійкого скорочення (що викликає біль), зумовлюють локальне пошкодження ендотелію судин у суглобах, формують вазоспазм і підвищення загального периферійного опору. Завдяки інгібуванню кальцій-АТФ-ази саркоплазматичного ретикулуму, активації потоку кальцію через кальцієві канали збільшується внутрішньоклітинний вміст кальцію і посилюється тонус та судинна скоротливість [55]. Це спричиняє загальну реакцію у вигляді підвищення артеріального тиску у хворих на хронічний панкреатит за коморбідності з ОА і зменшує антигіпертензивний ефект гіпотензивних препаратів [39]. Водночас наявність гіпокальціємії і гіперкальціурії у хворих вважається одним із механізмів розвитку і прогресування хронічного панкреатиту та ОА. При остеоартрозі гіпокальціємія є чинником зміни щільності шару субхондральної кістки, формування субхондрального остеопорозу, який негативно позначається на метаболічному статусі хрящової тканини. Ішемічно подібні стани на рівні синовіально-хрящового комплексу поглиблюють і потенціюють прогресивний розвиток атеросклеротичного звуження судин за метаболічного синдрому (МС), а також подальший розвиток деградації та блокування репарації на рівні тканин суглобів [31].

Дистальні відділи кісток особливо сприйнятливі до мікросудинних ушкоджень. Артеріальна гіпертензія, підвищення згортання крові, утворення мікроемболів спільно із венозною оклюзією можуть призводити до ішемії субхондральної кістки і пошкодження хряща [52]. Завдяки ангиогенезу у місці з'єднання суглобового гіалінового хряща та суміжної субхондральної кістки у хворих на ОА зменшується товщина субхондральної кістки. Розвивається аномальне біомеханічне навантаження та посилюються дегенеративно-запальні зміни хряща, що впливає на тривалість процесу.

Отже, інтенсифікація пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та білків призводить до порушення мікроциркуляції, вивільнення прозапальних

цитокінів, змін у структурі колагену, що сприяє прогресуванню дегенеративного процесу в суглобових тканинах за поєднання хронічного панкреатиту з ОА на тлі МС.

Відомо, що протеазно-інгібіторний баланс порушується при хронічному панкреатиті, метаболічному синдромі, що може бути викликано латентно перебігаючим процесом системного хронічного запалення у тканині підшлункової залози при панкреатиті, процесом гіперкоагуляції за порушення холестеринового обміну і розвитку продуктивного гранульоматозного запалення у артеріях при МС, що при генералізації запалення може розвиватися і місцево, у суглобах. У розвитку місцевих суглобових змін при коморбідності хронічного панкреатиту з ОА значення мають *гіперкоагуляційні процеси*. Активність протеаз контролюється природними інгібіторами, які інгібують фібриноліз і протеоліз, проте їх баланс при ОА (в тому числі при поєднанні з хронічним панкреатитом на тлі метаболічного синдрому) порушений у бік переважання активності фібринолізу. З позиції молекулярних взаємодій ОА характеризується протеолітичною атакою, спрямованою в однаковій мірі на екстрацелюлярний матрикс і клітинний компонент хряща. Залишки зруйнованих клітин, їх лізосоми, а також поліморфноядерні лейкоцити, які проникають у зону ураження із синовіальної рідини, є додатковими джерелами протеолітичних ферментів широкого спектра активності при ОА [9]. У хворих на ОА із супутнім хронічним панкреатитом на тлі ожиріння у плазмі крові підвищується концентрація фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів із збільшенням фібринолітичної активності [30].

Наразі відомо, що плазмін має значну активність при ОА. Крім каскаду протеолітичних ферментів, він активує латентні форми факторів ангіогенезу та росту [53,54]. В артритичних тканинах спостерігається значна цитокін-опосередкована активність урокіназного активатора плазміногену. Урокіназний активатор плазміногену активує адгезію клітин, збільшуючи афінність до вітронектину та інтегринів, проліферацію синовіоцитів, набуття ними інвазивних властивостей. Фібрин і фібриноген є в надлишку у запалених



суглобах. Культивування фібробластів призводить до експресії молекул адгезії, продукції ІЛ-8 і ФНП-α. Тобто, депозити фібрину можуть спричиняти хемотаксис нейтрофілів та затримку лімфоцитів усередині суглобів, а також у віддалених від осередків місцях (завдяки дії молекул адгезії) [56]. Відтак, гіперкоагуляційні процеси у патогенезі обох захворювань сприяють формуванню та прогресуванню системного низькоінтенсивного запалення, що обтяжує перебіг і симптоматику не тільки ОА за даної коморбідності.

Відомо, що анаеробно метаболізовану глюкозу вважають єдиним енергетичним субстратом для хондроцитів [29]. *Наявність гіперглікемії* (як основного симптому МС) призводить до активації поліолового шляху метаболізму глюкози та неферментативного глікозилювання білків, що зумовлює пошкодження м'язів та периатрикулярних тканин. Гіперглікемія і ОА взаємодіють як на локальному, так і на системному рівнях. Локальні ефекти окиснювального стресу і глікозилювання кінцевих продуктів посилюють ураження хрящової тканини, а накопичення токсичних продуктів гліколізу може сприяти прогресуванню не тільки ОА, але й хронічного панкреатиту. Встановлено асоціацію ЦД з ОА суглобів кистей у людей у віці 55-62 років, причому вища частота ОА суглобів кистей була відзначена в підгрупі пацієнтів із надмірною масою тіла, ЦД і АГ [40]. Відтак, ЦД типу 2 ускладнює деструктивні процеси в тканинах колінних суглобів, у 2 рази частіше виявляється III стадія ОА [15]. Тобто, зважаючи на те, що ЦД 2 типу є однією із складових МС можна стверджувати, що ОА часто патогенетично пов'язаний і з інсулінорезистентністю (ІР), ожирінням (ОЖ), гіперліпідемією, артеріальною гіпертензією та ІХС [11], що ускладнює перебіг коморбідності хронічного панкреатиту й ОА на тлі МС.

Інсулінорезистентність бере участь у патогенезі таких ознак, як остеофітоз, остеокістоз, остеоузурація, остеопороз, субхондральний склероз, ураження менісків, розвиток кіст Бейкера й ентезопатій. Наявність ІР у хворих на хронічний панкреатит із ОА на тлі МС сприяє зростанню біомаркерів руйнування хрящової тканин: агрекану – продукту деградації матриксу хряща, антитіл до колагену II. Запускається каскад катаболічних процесів за участі

агрекіназ, колагеназ, металопротеїназ, синтетази оксида азоту, циклооксигенази-2 і руйнування хрящового матриксу, що зумовлене дією ІЛ1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , Прогресування призводить до активації гуморального та клітинного імунітету до деяких епітопів продуктів деградації хрящового матриксу, до персистенції запалення суглобового хряща та синовіальної тканини [28].

Сприяють даним змінам *цитокини та адипокіни* [15]. Відомо, що одним із основних біологічних ефектів цитокінів є забезпечення адекватної імунної відповіді шляхом взаємозв'язку між неспецифічними захисними реакціями і специфічним імунітетом. На клітинні компоненти хрящової тканини, синовіальну оболонку і субхондральну кістку різноспрямовано діють чотири класи цитокінів: *деструктивні*: (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-17, ІЛ-18, TNF- $\alpha$ , лейкомічний інгібуючий фактор, онкостатин М); *регуляторні* (ІЛ-6, ІЛ-8); *інгібуючі* (ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13, антагоніст рецепторів ІЛ-1, інтерферон- $\gamma$ ; анаболічні фактори росту (інсуліноподібний фактор росту, трансформуючий фактор росту), *рецептори кістково морфогенетичного білка* (КМВс) і *хрящового морфогенетичного білка* (ХМВс-cartilage-derived morphogenetic proteins), а також *фібробластні фактори росту* (чинники ФФР-2, 4, 8) [36, 37].

Більшість цитокінів, за винятком ІЛ-1 і ІЛ-4, діють переважно місцево, тому концентрація цитокінів у синовіальній рідині вища, ніж у сироватці крові. Але у випадку неспроможності місцевих захисних реакцій, цитокини потрапляють у циркуляторне русло і їхня дія проявляється на системному рівні. ІЛ-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$  вважаються головними медіаторами деструкції суглобових хрящів. Крім того, TNF- $\alpha$ , так само як і ІЛ-1 $\beta$ , вважається одним із ключових системних запальних цитокінів, що беруть участь у патофізіологічних процесах при ОА у поєднанні з хронічним панкреатитом на тлі МС [75]. Механізм їх дії багатокомпонентний: під впливом ІЛ-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$  запускається лізосомний механізм клітинного пошкодження, руйнування колагену і протегліканів суглобового хряща. ІЛ-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$  можуть викликати пошкодження ДНК й індукувати апоптоз хондроцитів, активувати гіперпродукцію оксиду азоту і перекисних радикалів. Внаслідок порушення рівноваги між катаболічними і анаболічними процесами самі хондроцити починають продукувати

«неповноцінні» низькомолекулярні білки матриксу хряща, що призводить до зниження його амортизаційних властивостей і деградації.

Важливу роль у патогенезі ОА відіграє також родина трансформуючих факторів росту (зокрема трансформуючий фактор росту  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , ТФР- $\beta$ )), що активно продукуються остеобластами й хондроцитами. Трансформуючий фактор росту  $\beta$  моделює (регулює) синтез макромолекул міжклітинної речовини хряща [6]. На ранніх етапах диференціювання хондроцитів ТФР- $\beta$  справляє стимулюючий вплив. У подальшому він гальмує термінальне диференціювання хондроцитів [53]. Тобто, ТФР- $\beta$  є одним із чинників, який запускає процес локального ремоделювання хрящової тканини (у тому числі за наявності хронічного панкреатиту на тлі МС).

Одними із таких чинників вважаються інсуліноподібний фактор росту (ІФР), кісткові морфометричні протеїни (КМП) та цитокіни, які продукуються остеобластами в субхондральній кістці. Вони можуть впливати на продукцію колагенази та інших протеолітичних ферментів у хрящі, що сприяє ремоделюванню/деградації хрящового матриксу. На ранній або розгорнутій стадії патогенезу ОА (у тому числі при ХП на тлі МС) інтенсифікується процес ремоделювання кісткової тканини у субхондральній кістці. Слід підкреслити, що у кістковій та хрящовій тканині локальна індукція ІФР-1 і протеаз призводить з одного боку до ушкодження хряща, а з іншого - до потовщення субхондральної кістки, формування субхондрального склерозу [10].

Прозапальні цитокіни також викликають синовіальний ангіогенез і сприяють подальшій продукції медіаторів запалення синовіальними клітинами - так замикається «*circulus vitiosus*». Вплив на хондроцит аномальних позаклітинних стимулів, таких як прозапальні синовіальні цитокіни, матричні зміни, паракринні й аутокринні фактори, індукують безліч аномальних клітинних відповідей, призводячи до змін катаболізму, анаболізму, апоптозу і клітинного фенотипу у суглобі.

*Жирова тканина*, яка є не лише депо енергії, а й ендокринним органом, має значення не тільки у патогенезі МС, але і у розвитку ОА за хронічного

панкреатиту. Вона синтезує низку біологічно активних речовин - адипокінів, які беруть активну участь у багатьох видах обміну речовин (у тому числі на місцевому рівні), впливаючи на перебіг ревматичної патології, до яких віднесено й ОА. Адипокіни беруть участь у регуляції метаболізму глюкози й адипоцитів, імунної та запальної відповідей як при хронічному панкреатиті, так і при ОА на тлі метаболічного синдрому. Дані літератури свідчать, що адипонектин, лептин і вісфатин, можуть впливати як на великі суглоби, так і на суглоби кистей [42]. Підвищення їх рівня у сироватці крові є предиктором рентгенологічного прогресування ОА суглобів кистей рук [67].

Жирова тканина містить макрофаги, що утворюють короноподібну структуру навколо гіпертрофованих адипоцитів. На відміну від «худої» жирової тканини, при ожирінні жирова тканина містить, насамперед, прозапальні макрофаги. Крім того, «огрядна» жирова тканина багата на дендритні клітини, Т- і В-клітини, нейтрофіли й адипоцити. При ожирінні зростає продукція й вивільнення саме прозапальних цитокінів і адипокінів - лептину, резистину, ліпокаліну-2, RBP4, інтерлейкінів (ІЛ)-6, 18, фактору некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ), моноцитарного хемоатрактантного білка 1 (MCP-1), NAMPT, CXCL5, що супроводжується формуванням низькоінтенсивного системного запалення. Значення при цьому набуває гіперекспресія ферменту циклооксигенази 2, що індукує синтез простагландинів, які беруть участь у розвитку запалення хондроцитів [20].

Джерелом адипокінів є також й *власна жирова тканина суглобів*, зокрема інфрапателлярна жирова тканина (ІПЖТ) колінного суглоба. Завдяки своєму розташуванню ІПЖТ може відігравати важливу роль у місцевому запаленні колінних суглобів. Сьогодні відомі принаймні 3 цитокіни, що продукуються водночас жировою тканиною й ІПЖТ: ІЛ-6, ФНП- $\alpha$  та VEGF (судинний ендотеліальний фактор росту)) [2]. Крім того, встановлена асоціація високого рівня ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6 та лептину з прогресуванням дегенеративних змін суглобового хряща при ОА [33]. Таким чином, надлишкова маса тіла й ожиріння є факторами ризику не тільки розвитку, але і прогресування ОА, у

тому числі за коморбідності з ХП і метаболічними змінами, що відбуваються при ожирінні.

За поєданого перебігу хронічного панкреатиту з ОА на тлі метаболічного синдрому спостерігається підвищена циркуляція системних запальних маркерів, наприклад, таких як С-РБ, ІЛ-1 $\beta$  і ФНП- $\alpha$  [9]. Крім того, лептин, що продукується макрофагами жирової тканини, здатний підсилити синтез прозапальних медіаторів (ІЛ-6, ІЛ-8 і простагландин Е2) у хрящі, викликати синтез матриксних металопротеїназ (МПП) (колагенази, стромелізину, желатинази, мембранних протеїназ і металоеластази). Ступінь підвищення активності цих ферментів, як правило, корелює зі ступенем пошкодження хрящової тканини.

Встановлено, що ожиріння часто збільшує ризик прогресування рентгенологічних змін у колінних суглобах. За даними літературних джерел *зростання ІМТ на кожні 5 одиниць призводить до збільшення ризику розвитку ОА колінних суглобів на 35%*. Наявність МС при ОА колінних суглобів асоційована з більшою інтенсивністю больового синдрому, гіршою рухливістю і якістю життя за даними індекса Лекена і опитувальника EuroQol-5D [14]. При МС спостерігаються вищі рівні інсуліну та лептину, більш виражене прогресування ураження суглобів при співставному індексі маси тіла, ніж за ізольованого ОА або хронічного панкреатиту. Таке може засвідчувати про негативну роль ІР та адипокінів у метаболізмі суглобового хряща (можливо, завдяки системного низькоінтенсивного хронічного запалення).

У прогресуванні хронічного низькоінтенсивного запалення важливою є участь металопротеїназ (ММП) та С-РБ. Встановлено, що МПП відіграють важливу роль у ремоделюванні судин і зниженні еластичності артерій. Ремоделювання судин у суглобах призводить до порушення кровопостачання субхондральної кістки і кінцевих відділів трубчатих кісток. ММП і агрекінази руйнують колаген II типу і агрекан, відбувається заміщення їх колагеном I, III і X типу і декоріном. На цьому етапі ОА клінічно маніфестує, прогресування уражень суглобів стає вираженішим, утворюється велика кількість мікропереломів субхондральної кістки [57]. Компенсаторно розвивається

склероз субхондральної кістки, підвищується жорсткість кісткової тканини, що, в свою чергу, сприяє подальшому руйнуванню хрящової тканини. При цьому блокада ІЛ - 1 ефективно запобігає деструкції суглобового хряща, а блокада ФНП- $\alpha$  є позитивним моментом. Таким чином, вплив на дані ланки патогенезу залучається до призначення оптимальної фармакотерапії, що дуже важливо при хронічному панкреатиті.

*Порушення ліпідного обміну* (які також вважаються загальним патогенетичним механізмом для хронічного панкреатиту, ОА та метаболічного синдрому) можуть сприяти розвитку дистрофічних змін в судинній стінці і суглобовому хрящі, прогресуванню усіх складових метаболічного синдрому [59]. Вони можуть обтяжувати перебіг і якість життя пацієнтів. Окислені ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) в умовах дисліпідемії знижують активність ендотеліальної NO-синтази (eNOS) і біодоступність NO [26]. Відомо, що ЛПНЩ і їх окислені форми активують каскад патофізіологічних реакцій на клітинному рівні з подальшим ураженням органів-мішеней і розвитком серцево-судинних ускладнень за зазначеної коморбідності перебігу захворювань [73]. ХС ЛПНЩ призводить до підвищення синтезу кавеоліна-1, який інгібує синтез NO шляхом інактивації ендотеліальної NOS (eNOS). Дефіцит eNOS формує утворення вільних радикалів і посилює активність хронічного окисного стресу.

Під впливом окислених ЛПНЩ посилюється адгезія лейкоцитів до ендотелію, індукується синтез ІЛ-1 моноцитами, експресія великого числа ростових факторів, цитокінів, TNF- $\alpha$ , що також сприяє підвищенню порушенню мікроциркуляції у суглобах [71]. Окислені ЛПНЩ потенційно можуть стимулювати опосередковану остеокластами резорбцію кісткової тканини і розвиток остеопорозу та водночас сприяти ектопічній кальцифікації судинної стінки [9]. Ці процеси активують хронічне імунне запалення і сприяють розвитку і прогресуванню цілого ряду системних і локальних реакцій. При цьому хронічне проліферативне локальне запалення та ендотеліальна дисфункція підтримуються і сприяють прогресуванню ОА. Ендотелій реагує підвищеним синтезом вазоконстрикторів і недостатнім

синтезом вазодилататорів, що формує мікроциркуляторну недостатність, розвиток гіпоксії на місцевому рівні, неконтрольованість окисних реакцій, прогресування хронічного проліферативного запалення з подальшими морфологічними, біохімічними, імунними змінами, які клінічно проявляються больовим синдромом, обмеженням рухової діяльності.

Слід зауважити, що клінічні прояви ОА розвиваються поступово, спочатку із виникнення хрускоту у суглобах при активних рухах. У подальшому з'являються неінтенсивний біль при невеликому фізичному навантаженні, він зникає у спокої. З прогресуванням ОА інтенсивність болю зростає вже при будь-якому навантаженні і зберігається після нього. Крім того, для ОА характерний «стартовий» характер болю (біль виникає на початку руху, а потім може зникати). Вважається, що цей феномен виникає завдяки тертя уражених хрящів (при перших рухах хрящовий некротизований детрит, який лежить на поверхні хрящів, виштовхується у суглобову порожнину і біль припиняється). Постійний біль при будь-якому русі пояснюється рефлекторним спазмом оточуючих м'язів. Ще одним механізмом больового симптому вважають біль внаслідок розтягнення капсули суглоба при ходьбі. Тупий, безперервний нічний біль, що зникає при ходьбі може засвідчувати наявність венозної гіперемії у субхондральній кістці. Достатньо інтенсивний біль виникає внаслідок «суглобової миші» - крупного кісткового або суглобового відламка. Пацієнти скаржаться на раптовий гострий біль. Пояснюється він тим, що настає блокада суглоба завдяки затискання відламка між суглобовими поверхнями. Біль припиняється, коли при якомусь русі миша вислизає.

Окрім больового синдрому на початку можна виявити крепітацію при рухах у суглобі, короткочасну тугорухомість суглобу при переході від спокою до активної діяльності та швидко стомлюваність м'язів. Періодично за наявності реактивного синовіту з'являється невелика припухлість, активні і пасивні рухи в уражених суглобах обмежуються. У пізній стадії ОА рухливість суглоба обмежена, але повної відсутності рухів не спостерігається. У таких випадках пацієнти у більшості випадків не звертають увагу на симптоматику

хронічного панкреатиту, головним чинником якості життя стає попередження прогресування ОА.

Отже, патогенез ОА за коморбідності з хронічним панкреатитом (у тому числі на тлі МС) пов'язують із поєднанням множинних чинників (біомеханічних, епігенетичних, біомеханічних, метаболічних та ін.). Вони призводять до розвитку персистуючого запалення усіх структур суглоба, залучення у патологічний процес клітин імунної системи, жирової тканини, їх медіаторів і формування різноманітних за фенотипом та етіопатогенезом клінічних варіантів захворювань. Компоненти же МС призводять до прогресування та погіршення перебігу хронічного панкреатиту, ОА, МС, зумовлюючи складнощі у лікуванні.

Необхідно зауважити, що морфогенез та функціонування структур хряща генетично детерміновані [68].

*Гени, які потенційно опосередковано впливають на функціональний стан та морфологію сполучної тканини і хряща умовно поділяють на дві групи – на структурні і ті, що впливають на метаболізм [72].*

До генів, які кодують в основному білки матрикса сполучної тканини, відносять переважно однойменні структурні білки – *COL2A2* і *COL9A1*. Значення мають гени, що кодують олігомерний екстрацелюлярний матриксний протеїн хряща, який виконує функцію зв'язування полімерних колагенових волокон у міжклітинному просторі сполучної тканини – *COMP* (Cartilage oligomeric matrix protein); *MATN3* – матрилін 3; гени, що кодують агрекан і асоціюють із ОА – *AGC* (aggrecan gene); гени-регулятори експресії генів-ініціаторів остео- і хондрогенезу – *GDF5*; гени, що регулюють метаболізм хряща через зв'язування з *TGF-β* – *SMAD3*. Дуже важливими є гени, що кодують білок міжклітинного матриксу взаємодії з тубуліном і виконують зв'язуючі функції – *DVWA*; гени, що асоціюють із регуляцією тиреоїдних гормонів – *DIO2*; гени, які асоціюють з обміном вітаміну D в організмі – *VDR* (vitamin D receptor gene) [41]. Але результати вивчення генетичної зумовленості ОА часто суперечливі.



При молекулярно-біологічному дослідженні були виявлені зміни у гені ІЛ-1 (q11.2-q13), гені  $\alpha$ -ланцюга рецептора ІЛ-4R (16p12.1), які регулюють диференціювання хондроцитів. Встановлено, що суб'єкти з вродженою високою продукцією ІЛ-1 $\beta$  у 95% випадків мають збільшений ризик розвитку ОА. Так, наявність гаплотипу ІЛ 1/3-ІЛ 1 RN знижує ризик розвитку ОА у 4 рази, а наявність комплексу ІЛ 1a -ІЛ 1/3-ІЛ 1 RN підвищує такий ризик у 4 рази [20]. Деякі спостереження свідчать про те, що дентин матриці білка 1 (DMP1) може відігравати важливу роль у підтримці хондрогенного фенотипу і його можливої участь у змінній матриці хряща ремоделювання і деградації при ОА [70].

До виникнення остеоартриту можуть також призводити зміни в експресії мікроРНК (мікроРНК-125, мікроРНК-127b, мікроРНК-21, мікроРНК-148a) [74]. Показано, що появі клінічних ознак захворювання передують фенотипова модифікація (гіпертрофія) хондроцитів [32].

У перспективі вивчення генетично-молекулярних аспектів перебігу ОА за мультимордібності із хронічним панкреатитом на тлі метаболічного синдрому дозволить покращити ранню діагностику недуги, прогнозування тяжкості перебігу ОА з урахуванням метаболічних та імунологічних предикторів, а також розглянути можливу залежність ефективності лікування, беручи до уваги окремі генетичні чинники ризику.

## ОСОБЛИВОСТІ ПІДХОДУ ДО ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ ЗА КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

До ревматичних хвороб відносять також різноманітні хвороби суглобів, хвороби хребта запального та дегенеративного характеру і хвороби навколо суглобових м'яких тканин, але у клінічній практиці частіше зустрічається остеоартроз (остеоартрит).

Остеоартроз – це гетерогенна група захворювань різної етіології, але з подібними біологічними, морфологічними й клінічними проявами і наслідками, в основі яких лежить ураження всіх компонентів суглоба, насамперед хряща, а також субхондральної кістки, синовіальної оболонки, зв'язок, капсули і періартикулярних м'язів [Дубиков АИ. Остеоартроз: старая боль, новые подходы. Современная ревматология. 2013;2:82-3.]. Важливу роль у розвитку остеоартрозу (ОА) відіграють не тільки порушення морфофункціонального стану суглобів, а й метаболічні розлади, які зумовлюють виникнення та прогресування системного патологічного процесу [Курята ОВ, Черкасова ГВ. Больовой синдром, маркеры кісткового метаболізму у хворих на остеоартроз, підходи до медикаментозної терапії та вплив ожиріння. Сімейна медицина. 2016;5:26-35.]. Тяжкість ОА залежить від таких чинників як об'єм синовіальної рідини, рівня вітаміну D, міцності кістки (її мінералізації), щільності та еластичності суглобового хряща, неналежних вісьових навантажень на суглоб, тощо [Chen B, Deng Y, Tan Y, Qin J, Chen LB. Association between severity of knee osteoarthritis and serum and synovial fluid interleukin 17 concentrations. J Int Med Res. 2014 Feb;42(1):138-44. doi: 10.1177/0300060513501751.]. ОА часто патогенетично пов'язаний із складовими МС: ІР, ЦД типу 2, ОЖ, гіперліпідемією, АГ та ІХС [Berenbaum F, Eymard F, Houard X. Osteoarthritis, inflammation and obesity. Curr Opin Rheumatol. 2013 Jan;25(1):114-8. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835a9414.]. Існують паралелі між хронічним панкреатитом, серцево-судинною патологією, ожирінням та наявністю ОА. [Casteda S, Roman-Blas JA, Largo R, Harrero Beaumont G. Osteoarthritis: a

progressive disease with changing phenotypes. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jan;53(1):1-3. doi: 10.1093/rheumatology/ket247. ]

ОА за поєднаного перебігу із хронічним панкреатитом на тлі МС завдає величезних медико-соціальних збитків навіть економічно розвиненим країнам [Jalba BA, Jalbă CS, Vlădoi AD, Gherghina F, Stefan E, Cruce M. Alterations in expression of cartilage-specific genes for aggrecan and collagen type II in osteoarthritis. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(2):587–91.], причому наявність МС прискорює темпи прогресування суглобової патології [Головкина ЕС, Ютовець ТС, Науменко НВ, Ермолаєва МВ. Особенности течения, патогенеза и лечения гонартроза и коксартроза у больных с метаболическим синдромом. *Український ревматологічний журнал*. 2013;3:114-5. ]. Отже, вивчення клініко-патогенетичних взаємовпливів хронічного панкреатиту на тлі МС на перебіг ОА є медичною і соціальною проблемою (дуже актуальною й вагомою).

Оксидативний стрес (ОС) є загальнобіологічною реакцією на пошкодження клітин організму і бере участь у розвитку хронічної генералізованої імунної відповіді на таке пошкодження. При дисбалансі у системі «антиоксиданти-прооксиданти» первинні продукти вільнорадикального окислення ліпідів можуть мігрувати з місця безпосереднього утворення до екстрацелюлярного матриксу хрящів і там реалізовувати свою дію. Так, малоновий альдегід зумовлює оксидацію волокон колагену, порушення біохімічних та біофізичних властивостей, робить їх схильними до деградації, реагує із залишками лізину та гістидину, утворюючи стабільні похідні (альдегідне окиснення) [Леонтьєва ФС, Морозенко ДВ, Маколинець КВ. Биохимические маркеры в диагностике остеоартроза. *Международный медицинский журнал*. 2013;19(2):76-8.]. Тобто, асоційоване з оксидативним стресом пошкодження, порушує тонус та структурне ремоделювання судин у суглобі.

Окисний стрес на рівні тканин причетний і до патогенезу та прогресування ОА при коморбідності з хронічним панкреатитом (як варіант розвитку процесів на місцевому рівні). У нормі відповідь клітин на реактогенні форми кисню (РФК) залежить від їх відновлювального потенціалу. Відбувається контроль

клітинних функцій, безпосередньо регулюються фактори транскрипції, оксидативно модифікуючи цистеїнові залишки молекул (NF- $\kappa$ B, AP-1, Sp-1, C-Myb, p53, egr-1, NIF-1 $\alpha$ ). При цьому реалізується відповідь прозапальних цитокінів, активуючи систему протеолітичних кіназ, p38. Зазначені вище процеси відповідають за зміну фенотипу та синтетичного профілю хондроцитів [Моїсеєнко ІО, Приступа ЛН. Показники ліпідного обміну та ризик виникнення дисліпідемії у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від C825T поліморфізму гену бета3-субодиниці G-протеїну. Львівський медичний часопис. 2015;21(4):26-31.; 59., **Chauffier** K, Laiguillon MC, Bougault C, Gosset M, Priam S, Salvat C, et al. Induction of the chemokine IL-8/Kc by the articular cartilage: possible influence on osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2012 Dec;79(6):604-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.12.013.; **Fernández-Puente** P, Mateos J, Fernández-Costa C, Oreiro N, Fernández-López C, Ruiz-Romero C, et al. Identification of a panel of novel serum osteoarthritis biomarkers. *J Proteome Res*. 2011 Nov 4;10(11):5095-101. doi: 10.1021/pr200695p.].

При ОА оксидантний стрес спричиняє деградацію як клітинного, так і міжклітинного компонентів хряща. У відповідь підвищуються рівні пероксинітриту, перекису водню ( $H_2O_2$ ), мієлопероксидази і гіпохлористої кислоти. У присутності заліза та  $H_2O_2$  хондроцити вивільняють гідроксил-радикали. Вони реагують з ненасиченими жирними кислотами мембран та ініціюють ланцюгову реакцію, продукуючи радикали з тривалим часом існування, що зумовлює хронізацію процесу [Kadam UT, Blagojevic M, Belcher J. Statin use and clinical osteoarthritis in the general population: a longitudinal study. *J Gen Intern Med*. 2013 Jul;28(7):943-9. doi: 10.1007/s11606-013-2382-8. ]. Завдяки впливу на процеси внутрішньоклітинного сигналізування модулюється скорочення/дилатація, ріст клітин, апоптоз/анойкіс, міграція, запалення та фіброз.

Продукти пероксидації регулюють гомеостаз внутрішньоклітинного вмісту кальцію і схильність гладкої мускулатури до стійкого скорочення (що викликає біль), зумовлюють локальне пошкодження ендотелію судин у суглобах, формують вазоспазм і підвищення загального периферійного опору. Завдяки

інгібування кальцій-АТФ-ази саркоплазматичного ретикулу, активації потоку кальцію через кальцієві канали збільшується внутрішньоклітинний вміст кальцію і посилюється тонус та судинна скоротливість [de Lange-Brokaar BJ, Ioan-Facsinay A, van Osch GJ, Zuurmond AM, Schoones J, Toes RE, et al. Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. Osteoarthritis Cartilage. 2012 Dec;20(12):1484-99. doi: 10.1016/j.joca.2012.08.027.]. Це спричиняє загальну реакцію у вигляді підвищення артеріального тиску у хворих на хронічний панкреатит за коморбідності з ОА і зменшує антигіпертензивний ефект гіпотензивних препаратів [Хитров НА. Многоликий остеоартроз: пути лечения. Российский медицинский журнал. 2012;30:1518-21.]. Водночас наявність гіпокальціємії і гіперкальціурії у хворих вважається одним із механізмів розвитку і прогресування хронічного панкреатиту та ОА. При остеоартрозі гіпокальціємія є чинником зміни щільності шару субхондральної кістки, формування субхондрального остеопорозу, який негативно позначається на метаболічному статусі хрящової тканини. Ішемієподібні стани на рівні синовіально-хрящового комплексу поглиблюють і потенціюють прогресивний розвиток атеросклеротичного звуження судин за метаболічного синдрому (МС), а також подальший розвиток деградації та блокування репарації на рівні тканин суглобів [Олійник МО, Журавльова ЛВ, Нессонова ММ. Вплив метаболічних порушень на вираженість рентгенологічних змін та спосіб їх прогнозування у хворих на остеоартроз і цукровий діабет II типу. Український ревматологічний журнал. 2016;4:58-63.].

Дистальні відділи кісток особливо сприйнятливі до мікросудинних ушкоджень. Артеріальна гіпертензія, підвищення згортання крові, утворення мікроемболів спільно із венозною оклюзією можуть призводити до ішемії субхондральної кістки і пошкодження хряща [Cimmino MA, Scarpa R, Caporali R, Parazzini F, Zaninelli A, Sarzi-Puttini P. Body mass and osteoarthritic pain: results from a study in general practice. Clin Exp Rheumatol. 2013 Nov-Dec;31(6):843-9.]. Завдяки ангиогенезу у місці з'єднання суглобового гіалінового хряща та суміжної субхондральної кістки у хворих на ОА зменшується товщина субхондральної кістки. Розвивається аномальне біомеханічне навантаження та

посилюються дегенеративно-запальні зміни хряща, що впливає на тривалість процесу.

Отже, інтенсифікація пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та білків призводить до порушення мікроциркуляції, вивільнення прозапальних цитокінів, змін у структурі колагену, що сприяє прогресуванню дегенеративного процесу в суглобових тканинах за поєднання хронічного панкреатиту з ОА на тлі МС.

Відомо, що протеазно-інгібіторний баланс порушується при хронічному панкреатиті, метаболічному синдромі, що може бути викликано латентно перебігаючим процесом системного хронічного запалення у тканині підшлункової залози при панкреатиті, процесом гіперкоагуляції за порушення холестеринового обміну і розвитку продуктивного гранульоматозного запалення у артеріях при МС, що при генералізації запалення може розвиватися і місцево, у суглобах. У розвитку місцевих суглобових змін при коморбідності хронічного панкреатиту з ОА значення мають *гіперкоагуляційні процеси*. Активність протеаз контролюється природними інгібіторами, які інгібують фібриноліз і протеоліз, проте їх баланс при ОА (в тому числі при поєднанні з хронічним панкреатитом на тлі метаболічного синдрому) порушений у бік переважання активності фібринолізу. З позиції молекулярних взаємодій ОА характеризується протеолітичною атакою, спрямованою в однаковій мірі на екстрацелюлярний матрикс і клітинний компонент хряща. Залишки зруйнованих клітин, їх лізосоми, а також поліморфноядерні лейкоцити, які проникають у зону ураження із синовіальної рідини, є додатковими джерелами протеолітичних ферментів широкого спектра активності при ОА [Головач ІЮ. Остеоартрит: современные фундаментальные и прикладные аспекты патогенеза заболевания. Боль. Суставы. Позвоночник. 2014;3:54-8.]. У хворих на ОА із супутнім хронічним панкреатитом на тлі ожиріння у плазмі крові підвищується концентрація фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів із збільшенням фібринолітичної активності [Никула ТД, Бичков ОА, Бичкова НГ. Динаміка

показників імунного та цитокінового статусу у хворих з есенціальною гіпертензією, поєднаною з остеоартрозом. Лікарська справа. 2013;3:90-3.].

Наразі відомо, що плазмін має значну активність при ОА. Крім каскаду протеолітичних ферментів, він активує латентні форми факторів ангіогенезу та росту [Courties A, Gualillo O, Berenbaum F, Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2015 Nov;23(11):1955-65. doi: 10.1016/j.joca.2015.05.016.]. В артритичних тканинах спостерігається значна цитокін-опосередкована активність урокіназного активатора плазміногену. Урокіназний активатор плазміногену активує адгезію клітин, збільшуючи афінність до вітронектину та інтегринів, проліферацію синовіоцитів, набуття ними інвазивних властивостей. Фібрин і фібриноген є в надлишку у запалених суглобах. Культивування фібробластів призводить до експресії молекул адгезії, продукції ІЛ-8 і ФНП- $\alpha$ . Тобто, депозити фібрину можуть спричиняти хемотаксис нейтрофілів та затримку лімфоцитів усередині суглобів, а також у віддалених від осередків місцях (завдяки дії молекул адгезії) [Dinarello CA. Overview of the interleukin-1 family of ligands and receptors. Semin Immunol. 2013 Dec 15;25(6):389-93. doi: 10.1016/j.smim.2013.10.001.]. Відтак, гіперкоагуляційні процеси у патогенезі обох захворювань сприяють формуванню та прогресуванню системного низькоінтенсивного запалення, що обтяжує перебіг і симптоматику не тільки ОА за даної коморбідності.

Відомо, що анаеробно метаболізовану глюкозу вважають єдиним енергетичним субстратом для хондроцитів [Мороз АВ. Проблема коморбідності у хворих на остеоартроз. Кримський терапевтичний журнал. 2013;2:149-56.]. *Наявність гіперглікемії* (як основного симптому МС) призводить до активації поліолового шляху метаболізму глюкози та неферментативного глікозилювання білків, що зумовлює пошкодження м'язів та периатрикулярних тканин. Гіперглікемія і ОА взаємодіють як на локальному, так і на системному рівнях. Локальні ефекти окиснювального стресу і глікозилювання кінцевих продуктів посилюють ураження хрящової тканини, а накопичення токсичних продуктів гліколізу може сприяти прогресуванню не тільки ОА, але й хронічного панкреатиту. Встановлено асоціацію ЦД з ОА

суглобів кистей у людей у віці 55-62 років, причому вища частота ОА суглобів кистей була відзначена в підгрупі пацієнтів із надмірною масою тіла, ЦД і АГ [Чернацька ОМ. Особливості та корекція дисліпідемії у разі поєднання цукрового діабету 2 типу й артеріальної гіпертензії III стадії. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2016;1:90-4.]. Відтак, ЦД типу 2 ускладнює деструктивні процеси в тканинах колінних суглобів, у 2 рази частіше виявляється III стадія ОА [Журавльова ЛВ, Олійник МО. Роль прозапальних цитокінів у розвитку остеоартрозу та цукрового діабету II типу. Український ревматологічний журнал. 2015;2:31-5.]. Тобто, зважаючи на те, що ЦД 2 типу є однією із складових МС можна стверджувати, що ОА часто патогенетично пов'язаний і з інсулінорезистентністю (ІР), ожирінням (ОЖ), гіперліпідемією, артеріальною гіпертензією та ІХС [Гришина ЕІ, Бабинец О. М, Менкус ЕВ. Течение остеоартроза у больных сахарным диабетом. Український ревматологічний журнал. 2013;3:116-7.], що ускладнює перебіг коморбідності хронічного панкреатиту й ОА на тлі МС.

Інсулінорезистентність бере участь у патогенезі таких ознак, як остеофітоз, остеокістоз, остеоузурація, остеопороз, субхондральний склероз, ураження менісків, розвиток кіст Бейкера й ентезопатій. Наявність ІР у хворих на хронічний панкреатит із ОА на тлі МС сприяє зростанню біомаркерів руйнування хрящової тканин: агрекану – продукту деградації матриксу хряща, антитіл до колагену II. Запускається каскад катаболічних процесів за участі агрекінази, колагенази, металопротеїнази, синтетази оксида азоту, циклооксигенази-2 і руйнування хрящового матриксу, що зумовлене дією ІЛ1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , Прогресування призводить до активації гуморального та клітинного імунітету до деяких епітопів продуктів деградації хрящового матриксу, до персистенції запалення суглобового хряща та синовіальної тканини [Моїсеєнко Ю, Приступа ЛН. Показники ліпідного обміну та ризик виникнення дисліпідемії у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від С825Т поліморфізму гену бета3-субодиниці G-протеїну. Львівський медичний часопис. 2015;21(4):26-31.].



Сприяють даним змінам *цитокини та адипокіни* [Журавльова ЛВ, Олійник МО. Роль прозапальних цитокінів у розвитку остеоартрозу та цукрового діабету II типу. Український ревматологічний журнал. 2015;2:31-5.]. Відомо, що одним із основних біологічних ефектів цитокінів є забезпечення адекватної імунної відповіді шляхом взаємозв'язку між неспецифічними захисними реакціями і специфічним імунітетом. На клітинні компоненти хрящової тканини, синовіальну оболонку і субхондральну кістку різноспрямовано діють чотири класи цитокінів: *деструктивні*: (IL-1 $\beta$ , IL-17, IL-18, TNF- $\alpha$ , лейкоцитарний інгібуючий фактор, онкостатин M); *регуляторні* (IL-6, IL-8); *інгібуючі* (IL-4, IL-10, IL-13, антагоніст рецепторів IL-1, інтерферон- $\gamma$ ; анаболічні фактори росту (інсуліноподібний фактор росту, трансформуючий фактор росту), *рецептори кістково морфогенетичного білка* (KMBs) і *хрящового морфогенетичного білка* (XMBs-cartilage-derived morphogenetic proteins), а також *фібробластні фактори росту* (чинники ФФР-2, 4, 8) [Танас ОВ, Хухліна ОС. Сучасна терапія остеоартрозу за коморбідності з артеріальною гіпертензією та ожирінням. В: Матеріали 96-ї підсумк. наук. конф. проф.-викл. складу персоналу Буковинського державного медичного університету; 2015 Лют 16, 18, 23; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2015. с. 107-8. ]

Більшість цитокінів, за винятком IL-1 і IL-4, діють переважно місцево, тому концентрація цитокінів у синовіальній рідині вища, ніж у сироватці крові. Але у випадку неспроможності місцевих захисних реакцій, цитокини потрапляють у циркуляторне русло і їхня дія проявляється на системному рівні. IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$  вважаються головними медіаторами деструкції суглобових хрящів. Крім того, TNF- $\alpha$ , так само як і IL-1 $\beta$ , вважається одним із ключових системних запальних цитокінів, що беруть участь у патофізіологічних процесах при ОА у поєднанні з хронічним панкреатитом на тлі МС [Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2015 Jan;23(1):22-30. doi: 10.1016/j.joca.2014.10.002.]. Механізм їх дії багатокомпонентний: під впливом IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$  запускається лізосомний механізм клітинного пошкодження, руйнування колагену і протегліканів суглобового хряща. IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$  можуть викликати пошкодження ДНК і

індукувати апоптоз хондроцитів, активувати гіперпродукцію оксиду азоту і перекисних радикалів. Внаслідок порушення рівноваги між катаболічними і анаболічними процесами самі хондроцити починають продукувати «неповноцінні» низькомолекулярні білки матриксу хряща, що призводить до зниження його амортизаційних властивостей і деградації.

Важливу роль у патогенезі ОА відіграє також родина трансформуючих факторів росту (зокрема трансформуючий фактор росту  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , ТФР- $\beta$ )), що активно продукуються остеобластами й хондроцитами. Трансформуючий фактор росту  $\beta$  моделює (регулює) синтез макромолекул міжклітинної речовини хряща [Волошина ЛО. Коморбідність та поліморбідність при остеоартрозі: вікові та гендерні аспекти (ретроспективне дослідження та огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2015;19(3):224-30. ]. На ранніх етапах диференціювання хондроцитів ТФР- $\beta$  справляє стимулюючий вплив. У подальшому він гальмує термінальне диференціювання хондроцитів. [Courties A, Gualillo O, Berenbaum F, Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2015 Nov;23(11):1955-65. doi: 10.1016/j.joca.2015.05.016. ]. Тобто, ТФР- $\beta$  є одним із чинників, який запускає процес локального ремоделювання хрящової тканини (у тому числі за наявності хронічного панкреатиту на тлі МС).

Одними із таких чинників вважаються інсуліноподібний фактор росту (ІФР), кісткові морфометричні протеїни (КМП) та цитокіни, які продукуються остеобластами в субхондральній кістці. Вони можуть впливати на продукцію колагенази та інших протеолітичних ферментів у хрящі, що сприяє ремоделюванню/деградації хрящового матриксу. На ранній або розгорнутій стадії патогенезу ОА (у тому числі при ХП на тлі МС) інтенсифікується процес ремоделювання кісткової тканини у субхондральній кістці. Слід підкреслити, що у кістковій та хрящовій тканині локальна індукція ІФР-1 і протеаз призводить з одного боку до ушкодження хряща, а з іншого - до потовщення субхондральної кістки, формування субхондрального склерозу

[Коваленко ВМ, Борткевич ОП. Остеоартроз. Практична настанова. 3-тє вид, допов., зі змінами. Київ: Моріон; 2010. 608 с. ].

Прозапальні цитокіни також викликають синовіальний ангіогенез і сприяють подальшій продукції медіаторів запалення синовіальними клітинами - так замикається «*circulus vitiosus*». Вплив на хондроцит аномальних позаклітинних стимулів, таких як прозапальні синовіальні цитокіни, матричні зміни, паракринні й аутокринні фактори, індукують безліч аномальних клітинних відповідей, призводячи до змін катаболізму, анаболізму, апоптозу і клітинного фенотипу у суглобі.

*Жирова тканина*, яка є не лише депо енергії, а й ендокринним органом, має значення не тільки у патогенезі МС, але і у розвитку ОА за хронічного панкреатиту. Вона синтезує низку біологічно активних речовин - адипокінів, які беруть активну участь у багатьох видах обміну речовин (у тому числі на місцевому рівні), впливаючи на перебіг ревматичної патології, до яких віднесено й ОА. Адипокіни беруть участь у регуляції метаболізму глюкози й адипоцитів, імунної та запальної відповідей як при хронічному панкреатиті, так і при ОА на тлі метаболічного синдрому. Дані літератури свідчать, що адипонектин, лептин і вісфатин, можуть впливати як на великі суглоби, так і на суглоби кистей [Ширинский И. В., Калиновская НЮ, Ширинский ВС. Клинико-иммунологическая характеристика диабет-ассоциированного остеоартрита. Медицинская иммунология. 2015;17(1):87-92. ]. Підвищення їх рівня у сироватці крові є предиктором рентгенологічного прогресування ОА суглобів кистей рук [Koskinen A, Vuolteenaho K, Nieminen R, Moilanen T, Moilanen E. Leptin enhances MMP-1, MMP-3 and MMP-13 production in human osteoarthritic cartilage and correlates with MMP-1 and MMP-3 in synovial fluid from OA patients. Clin Exp Rheumatol. 2011 Jan-Feb;29(1):57-64.].

Жирова тканина містить макрофаги, що утворюють короноподібну структуру навколо гіпертрофованих адипоцитів. На відміну від «худої» жирової тканини, при ожирінні жирова тканина містить, насамперед, прозапальні макрофаги. Крім того, «огрядна» жирова тканина багата на дендритні клітини, Т- і В-клітини, нейтрофіли й адипоцити. При ожирінні зростає продукція й

вивільнення саме прозапальних цитокінів і адипокінів - лептину, резистину, ліпокаліну-2, RBP4, інтерлейкінів (ІЛ)-6, 18, фактору некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ), моноцитарного хемоатрактантного білка 1 (MCP-1), NAMPT, CXCL5, що супроводжується формуванням низькоінтенсивного системного запалення. Значення при цьому набуває гіперекспресія ферменту циклооксигенази 2, що індукує синтез простагландинів, які беруть участь у розвитку запалення хондроцитів [Корж ІВ. Вміст цитокінів і лептину у сироватці крові хворих на остеоартроз великих суглобів з артеріальною гіпертензією та ожирінням. Сімейна медицина. 2013;3:88-90. ]

Джерелом адипокінів є також й *власна жирова тканина суглобів*, зокрема інфрапателлярна жирова тканина (ІПЖТ) колінного суглоба. Завдяки своєму розташуванню ІПЖТ може відігравати важливу роль у місцевому запаленні колінних суглобів. Сьогодні відомі принаймні 3 *цитокіни*, що продукуються водночас жировою тканиною й ІПЖТ: *ІЛ-6, ФНП- $\alpha$  та VEGF* (судинний ендотеліальний фактор росту)) [Березняков ІГ, Корж ІВ. Иммунологические и биохимические нарушения при остеоартрозе в сочетании с артериальной гипертензией и ожирением. Международный медицинский журнал. 2013;19(2):79-83. ]. Крім того, встановлена асоціація високого рівня ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6 та лептину з прогресуванням дегенеративних змін суглобового хряща при ОА [Перцева НО. Динаміка ендотеліальної дисфункції, нефропатичних і дисліпідемічних розладів у хворих з недостатньою компенсацією цукрового діабету 2 типу протягом 1 року застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II для корекції артеріальної гіпертензії. Медичні перспективи. 2014;19(4):89-97. ]. Таким чином, надлишкова маса тіла й ожиріння є факторами ризику не тільки розвитку, але і прогресування ОА, у тому числі за коморбідності з ХП і метаболічними змінами, що відбуваються при ожирінні.

За поєданого перебігу хронічного панкреатиту з ОА на тлі метаболічного синдрому спостерігається підвищена циркуляція системних запальних маркерів, наприклад, таких як С-РБ, ІЛ-1 $\beta$  і ФНП- $\alpha$  [Головач ІЮ. Остеоартрит, індукований ожирінням: мультифакторіальні асоціації та провідна роль адипокінів, дисліпідемії й механічного навантаження. Травма. 2015;16(4):70-8.

]. Крім того, лептин, що продукується макрофагами жирової тканини, здатний підсилити синтез прозапальних медіаторів (ІЛ-6, ІЛ-8 і простагландин Е2) у хрящі, викликати синтез матриксних металопротеїназ (МПП) (колагенази, стромелізіну, желатинази, мембранних протеїназ і металоеластази). Ступінь підвищення активності цих ферментів, як правило, корелює зі ступенем пошкодження хрящової тканини.

Встановлено, що ожиріння часто збільшує ризик прогресування рентгенологічних змін у колінних суглобах. За даними літературних джерел *зростання ІМТ на кожні 5 одиниць призводить до збільшення ризику розвитку ОА колінних суглобів на 35%*. Наявність МС при ОА колінних суглобів асоційована з більшою інтенсивністю больового синдрому, гіршою рухливістю і якістю життя за даними індекса Лекена і опитувальника EuroQol-5D [Єфременкова ЛН, Кольцова ІГ, Боровик АП, Ключко ВВ, Ковалевська КС. Аутоантитіла при остеоартрозі та метаболічному синдромі. Український ревматологічний журнал. 2013;3:122-3.]. При МС спостерігаються вищі рівні інсуліну та лептину, більш виражене прогресування ураження суглобів при співставному індексі маси тіла, ніж за ізольованого ОА або хронічного панкреатиту. Таке може засвідчувати про негативну роль ІР та адипокінів у метаболізмі суглобового хряща (можливо, завдяки системного низькоінтенсивного хронічного запалення).

У прогресуванні хронічного низькоінтенсивного запалення важливою є участь металопротеїназ (ММП) та С-РБ. Встановлено, що ММП відіграють важливу роль у ремоделюванні судин і зниженні еластичності артерій. Ремодельовання судин у суглобах призводить до порушення кровопостачання субхондральної кістки і кінцевих відділів трубчатих кісток. ММП і агрекінази руйнують колаген II типу і агрекан, відбувається заміщення їх колагеном I, III і X типу і декоріном. На цьому етапі ОА клінічно маніфестує, прогресування уражень суглобів стає вираженішим, утворюється велика кількість мікропереломів субхондральної кістки [Felson DT, Niu J, Guermazi A, Sack B, Aliabadi P. Defining radiographic incidence and progression of knee osteoarthritis: suggested modifications of the Kellgren and Lawrence scale. Ann Rheum Dis. 2011

Nov;70(11):1884-6. doi: 10.1136/ard.2011.155119. ]. Компенсаторно розвивається склероз субхондральної кістки, підвищується жорсткість кісткової тканини, що, в свою чергу, сприяє подальшому руйнуванню хрящової тканини. При цьому блокада ІЛ - 1 ефективно запобігає деструкції суглобового хряща, а блокада ФНП- $\alpha$  є позитивним моментом. Таким чином, вплив на дані ланки патогенезу залучається до призначення оптимальної фармакотерапії, що дуже важливо при хронічному панкреатиті.

*Порушення ліпідного обміну* (які також вважаються загальним патогенетичним механізмом для хронічного панкреатиту, ОА та метаболічного синдрому) можуть сприяти розвитку дистрофічних змін в судинній стінці і суглобовому хрящі, прогресуванню усіх складових метаболічного синдрому [Hoeven TA, Kavousi M, Clockaerts S, Kerkhof HJ, van Meurs JB, Franco O, et al. Association of atherosclerosis with presence and progression of osteoarthritis: the Rotterdam Study. Ann Rheum Dis. 2013 May;72(5):646-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201178. ]. Вони можуть обтяжувати перебіг і якість життя пацієнтів. Окислені ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) в умовах дисліпідемії знижують активність ендотеліальної NO-синтази (eNOS) і біодоступність NO [Мітченко ОІ, Лутай МІ. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації. Київ: Асоціація кардіологів України; 2011. 48 с. ]. Відомо, що ЛПНЩ і їх окислені форми активують каскад патофізіологічних реакцій на клітинному рівні з подальшим ураженням органів-мішеней і розвитком серцево-судинних ускладнень за зазначеної коморбідності перебігу захворювань [Vasheghani F, Zhang Y, Li YH, Blati M, Fahmi H, Lussier B, et al. PPAR $\gamma$  deficiency results in severe, accelerated osteoarthritis associated with aberrant mTOR signalling in the articular cartilage. Ann Rheum Dis. 2015 Mar;74(3):569-78. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205743. ]. ХС ЛПНЩ призводить до підвищення синтезу кавеоліна-1, який інгібує синтез NO шляхом інактивації ендотеліальної NOS (eNOS). Дефіцит eNOS формує утворення вільних радикалів і посилює активність хронічного окисного стресу.

Під впливом окислених ЛПНЩ посилюється адгезія лейкоцитів до ендотелію, індукується синтез ІЛ-1 моноцитами, експресія великого числа

ростових факторів, цитокінів, TNF- $\alpha$ , що також сприяє підвищенню порушенню мікроциркуляції у суглобах [Sokolove J, Lepus CM. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest finding and interpretations. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2013 Apr;5(2):77-94. doi: 10.1177/1759720X12467868. ]. Окислені ЛПНЩ потенційно можуть стимулювати опосередковану остеокластами резорбцію кісткової тканини і розвиток остеопорозу та водночас сприяти ектопічній кальцифікації судинної стінки [Головач Ю. Остеоартрит, індукований ожирінням: мультифакторіальні асоціації та провідна роль адипокінів, дисліпідемії й механічного навантаження. *Травма.* 2015;16(4):70-8. ]. Ці процеси активують хронічне імунне запалення і сприяють розвитку і прогресуванню цілого ряду системних і локальних реакцій. При цьому хронічне проліферативне локальне запалення та ендотеліальна дисфункція підтримуються і сприяють прогресуванню ОА. Ендотелій реагує підвищеним синтезом вазоконстрикторів і недостатнім синтезом вазодилаторів, що формує мікроциркуляторну недостатність, розвиток гіпоксії на місцевому рівні, неконтрольованість окисних реакцій, прогресування хронічного проліферативного запалення з подальшими морфологічними, біохімічними, імунними змінами, які клінічно проявляються больовим синдромом, обмеженням рухової діяльності.

Слід зауважити, що клінічні прояви ОА розвиваються поступово, спочатку із виникнення хрускоту у суглобах при активних рухах. У подальшому з'являються неінтенсивний біль при невеликому фізичному навантаженні, він зникає у спокої. З прогресуванням ОА інтенсивність болю зростає вже при будь-якому навантаженні і зберігається після нього. Крім того, для ОА характерний «стартовий» характер болю (біль виникає на початку руху, а потім може зникати). Вважається, що цей феномен виникає завдяки тертя уражених хрящів (при перших рухах хрящовий некротизований детрит, який лежить на поверхні хрящів, виштовхується у суглобову порожнину і біль припиняється). Постійний біль при будь-якому русі пояснюється рефлекторним спазмом оточуючих м'язів. Ще одним механізмом больового симптому вважають біль внаслідок розтягнення капсули суглоба при ходьбі. Тупий, безперервний

нічний біль, що зникає при ходьбі може засвідчувати наявність венозної гіперемії у субхондральній кістці. Достатньо інтенсивний біль виникає внаслідок «суглобової миші» - крупного кісткового або суглобового відламка. Пацієнти скаржаться на раптовий гострий біль. Пояснюється він тим, що настає блокада суглоба завдяки затискання відламка між суглобовими поверхнями. Біль припиняється, коли при якомусь русі миша вислизає.

Окрім больового синдрому на початку можна виявити крепітацію при рухах у суглобі, короткочасну тугорухомість суглобу при переході від спокою до активної діяльності та швидко стомлюваність м'язів. Періодично за наявності реактивного синовіту з'являється невелика припухлість, активні і пасивні рухи в уражених суглобах обмежуються. У пізній стадії ОА рухливість суглоба обмежена, але повної відсутності рухів не спостерігається. У таких випадках пацієнти у більшості випадків не звертають увагу на симптоматику хронічного панкреатиту, головним чинником якості життя стає попередження прогресування ОА.

Отже, патогенез ОА за коморбідності з хронічним панкреатитом (у тому числі на тлі МС) пов'язують із поєднанням множинних чинників (біомеханічних, епігенетичних, біомеханічних, метаболічних та ін.). Вони призводять до розвитку персистуючого запалення усіх структур суглоба, залучення у патологічний процес клітин імунної системи, жирової тканини, їх медіаторів і формування різноманітних за фенотипом та етіопатогенезом клінічних варіантів захворювань. Компоненти же МС призводять до прогресування та погіршення перебігу хронічного панкреатиту, ОА, МС, зумовлюючи складнощі у лікуванні.

Необхідно зауважити, що морфогенез та функціонування структур хряща генетично детерміновані [Minafra L, Bravata V, Saporito M, Cammarata FP, Forte GI, Caldarella S, et al. Genetic, clinical and radiographic signs in knee osteoarthritis susceptibility. Arthritis Res. Ther. 2014. Apr 9;16(2):R91. ].

*Гени, які потенційно опосередковано впливають на функціональний стан та морфологію сполучної тканини і хряща умовно поділяють на дві групи – на структурні і ті, що впливають на метаболізм.* [Sydorчук LP, Serdulets YuI,



Fediv OI, Havrysh LO, Sydoruk AR. Changes in lipid metabolism in osteoarthritis patients with arterial hypertension, obesity and type 2 diabetes mellitus depending on matrilin-3(RS77245812) and interleukin-10 (RS1800872) genes polymorphism. The Pharma Innovation Journal. 2018;7(1):506-11. ]

До генів, які кодують в основному білки матрикса сполучної тканини, відносять переважно однойменні структурні білки – *COL2A2* і *COL9A1*. Значення мають гени, що кодують олігомерний екстрацелюлярний матриксний протеїн хряща, який виконує функцію зв'язування полімерних колагенових волокон у міжклітинному просторі сполучної тканини - COMP (Cartilage oligomeric matrix protein); *MATN3* – матрилін 3; гени, що кодують агрекан і асоціюють із ОА – *AGC* (aggrecan gene); гени-регулятори експресії генів ініціаторів остео- і хондрогенезу – *GDF5*; гени, що регулюють метаболізм хряща через зв'язування з *TGF-β* – *SMAD3*. Дуже важливими є гени, що кодують білок міжклітинного матриксу взаємодії з тубуліном і виконують зв'язуючі функції – *DVWA*; гени, що асоціюють із регуляцією тиреоїдних гормонів – *DIO2*; гени, які асоціюють з обміном вітаміну D в організмі – *VDR* (vitamin D receptor gene) [Шеремета ОМ. Взаємозв'язок між активністю цитокінів, дисліпідемією при інсулінорезистентності у хворих на артеріальну гіпертензію із серцевою недостатністю. Галицький лікарський вісник. 2013;20(2):130-33. ]. Але результати вивчення генетичної зумовленості ОА часто суперечливі.

При молекулярно-біологічному дослідженні були виявлені зміни у гені ІЛ-1 (q11.2-q13), гені α-ланцюга рецептора ІЛ-4R (16p12.1), які регулюють диференціювання хондроцитів. Встановлено, що суб'єкти з вродженою високою продукцією ІЛ-1β у 95% випадків мають збільшений ризик розвитку ОА. Так, наявність гаплотипу ІЛ 1/3-ІЛ 1 RN знижує ризик розвитку ОА у 4 рази, а наявність комплексу ІЛ 1a -ІЛ 1/3-ІЛ 1 RN підвищує такий ризик у 4 рази [Корж ІВ. Вміст цитокінів і лептину у сироватці крові хворих на остеоартроз великих суглобів з артеріальною гіпертензією та ожирінням. Сімейна медицина. 2013;3:88-90. ]. Деякі спостереження свідчать про те, що дентин матриці білка 1 (DMP1) може відігравати важливу роль у підтримці хондрогенного фенотипу і

його можливу участь у змінній матриці хряща ремоделювання і деградації при ОА [Oliveira WN, Ribeiro LE, Schrieffer A, Machado P, Carvalho EM, Bacellar O. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. Cytokine. 2014 Apr;66(2):127-32. doi: 10.1016/j.cyto.2013.12.016. ].

До виникнення остеоартриту можуть також призводити зміни в експресії мікроРНК (мікроРНК-125, мікроРНК-127b, мікроРНК-21, мікроРНК-148a) [Verma P, Dalal K. Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in knee osteoarthritis: a novel diagnostic and prognostic biomarker. J Orthop Res. 2013 Jul;31(7):999-1006. doi: 10.1002/jor.22324. ]. Показано, що появі клінічних ознак захворювання передують фенотипова модифікація (гіпертрофія) хондроцитів [Паньків ВІ. Ефективність метформіну та аторвастатину в корекції показників вуглеводного й ліпідного обміну у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2013;2:41-6. ].

У перспективі вивчення генетично-молекулярних аспектів перебігу ОА за мультимордібності із хронічним панкреатитом на тлі метаболічного синдрому дозволить покращити ранню діагностику недуги, прогнозування тяжкості перебігу ОА з урахуванням метаболічних та імунологічних предикторів, а також розглянути можливу залежність ефективності лікування, беручи до уваги окремі генетичні чинники ризику.

## **РОЗДІЛ VI. 4. ОСОБЛИВОСТІ ПІДХОДУ ДО ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ ЗА КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ**

Загальноприйняті схеми лікування ОА базуються на рекомендаціях, розроблених провідними науковими організаціями, які займаються вивченням всіх аспектів проблеми ОА, у тому числі лікування (з точки зору доказової медицини). Лікування хворого на ОА здійснюється відповідно до міжнародних рекомендацій, розроблених OARSI (Osteoarthritis Research Society International) і EULAR (European League Against Rheumatism) [Мітченко ОІ, Лутай МІ. Дисліпідемія: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації.

Київ: Асоціація кардіологів України; 2011. 48 с. ; **Jensen MD**, Ryan DH, Arovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* [Internet]. 2014 Jun 24[cited 2018 Feb 12];129(25 Suppl 2):S102-3. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee> doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee ].

Згідно з рекомендаціями, воно повинно проводитися з урахуванням факторів ризику: віку, коморбідності (ожиріння, серцево-судинних захворювань), рівня інтенсивності болю та функціональної недостатності, наявності або відсутності ознак запалення, локалізації та вираженості структурних змін, обмеження прогресування захворювання і поліпшення якості життя хворих. [ **Сухоребська МЯ**, Яцишин РІ. Оцінка якості життя у хворих на остеоартроз у поєднанні з абдомінальним ожирінням. *Український ревматологічний журнал*. 2015;3:92-3.].

Асоціацією ревматологів України визнано і запропоновано низку терапевтичних заходів, які сприяють сповільненню прогресування ОА, покращенню функції уражених суглобів та збереженню працездатності пацієнтів і позитивно впливають на рівень життя.

Основними завданнями фармакологічного лікування ОА є ефективно зменшення больового синдрому, зниження активності запального процесу, покращення функціональної здатності суглоба і гальмування прогресування хвороби. Ведення хворих з ОА повинно бути комплексним у різні періоди може знадобитись участь фізіотерапевта, ортопеда, працівника соціальних служб.

Принципи лікування полягають у тому, що призначається *протизапальна та анальгетична терапія* (нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) неселективні і селективні). До неселективних інгібіторів ЦОГ-2 віднесено диклофенак, ібупрофен тощо. У лікуванні больового синдрому добре зарекомендував себе диклофенак, він значно рідше викликає побічні

кардіоцеребральні та гастроінтестинальні впливи. Володіє вираженими протизапальними, протипіретичними та анальгезуючими властивостями. Вважається, що препаратом другої лінії є нимесулід (інгібітор ЦОГ-2 та інших важливих ЦОГ-незалежних ефектів). Він інгібує хемотаксис лейкоцитів, пригнічує продукцію прозапальних цитокінів, пероксидацію білків та ліпідів, попереджає апоптоз хондроцитів. Важливо, що фармакокінетика цього препарату не залежить від статі, віку, характеру харчування. [Бондар МВ, Кузнєцова ЛП, Богослав ТВ, Решетілов ЮІ. Комбінована антигіпертензивна терапія та її вплив на показники добового профілю артеріального тиску і морфофункціональний стан серця у хворих на остеоартроз в поєднанні із гіпертонічною хворобою. Сучасні медичні технології. 2016;1:38-42.].

До селективних інгібіторів ЦОГ-2 належать мелоксикам (7,5 – 15 мг 1раз/добу), нимесулід (100 мг 2рази/добу), целекоксиб (100-200 мг на добу).

Слід зауважити, що, як неселективні, так і селективні НПЗП, маючи виражену протизапальну і знеболювальну дію у пацієнтів з ОА з хронічним панкреатитом на тлі МС можуть надавати цілий ряд побічних ефектів, що обтяжують перебіг кардіоваскулярної та гастроінтестинальної патології [Яременко ОБ, Федьков ДЛ. Раціональний підхід у виборі нестероїдних протизапальних препаратів для лікування хворих на остеоартроз. Український медичний часопис. 2014;6:61-5.]. Основними побічними ефектами препаратів даних груп, крім гастроінтестинальних, є порушення кровотоку й фільтрації в клубочках нирок, затримка натрію і рідини, кардіоваскулярні ускладнення (АГ), бронхоспастичні стани, інтерстиційні нефрити, гепатопатії, зміни агрегації тромбоцитів, токсичний вплив на кістковий мозок [Hunter DJ. Osteoarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011 Dec;25(6):801-14. doi: 10.1016/j.berh.2011.11.008.]. Отже, при коморбідності ОА з хронічним панкреатитом на тлі МС лікування одного із захворювань часто спричиняє прогресування іншого, що підтверджується багатьма дослідниками [Мищук В. Г., Григоруk ГВ, Бацур МІ. Вплив поєданого застосування урсодезоксихолевої кислоти і аторвастатину у хворих з ожирінням та жировим гепатозом на показники ліпідного спектра крові. Сімейна медицина. 2014;5:157-67.].

Більшість неселективних НПЗП здатні спричиняти підвищення артеріального тиску (АТ). Навпаки, селективні представники групи – рофекоксиб, набуметон, не викликають достовірних змін АТ у денний час, проте спричиняють суттєве підвищення в нічний, що призводить до нівелювання фізіологічної добової варіативності АТ. Рофекоксиб, целекоксиб зменшують гіпотензивний ефект β-блокаторів й інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), а діуретики або блокатори кальцієвих каналів паралельно з ними своїх властивостей не втрачають, що дозволяє рекомендувати їх поєднання [Шуба ВЙ. Остеоартроз: рання діагностика та лікування. Український медичний часопис. 2016;1:59-66.]. У багатьох випадках НПЗП, як симптоматичні лікарські засоби, не впливають на фундаментальні патогенетичні механізми, що лежать у основі синтропії.

На сучасному етапі значення у процесі лікування надається місцевому використанню мазьових та гельових (топічних) НПЗП, яке включає застосування мазьових і гельових форм НПЗП: фастум-гелю (кетопрофен), долгіт-крему (ібупрофену), диприліфу, долобене, диклофенаку тощо. Вважається, що топічні лікарські форми НПЗП забезпечують такий самий знеболювальний ефект, як і пероральні, проте асоціюється з меншою системною експозицією і нижчим ризиком побічної дії. Як зазначено в останніх британських рекомендаціях з ведення ОА (NICE, 2019), топічні НПЗП є першою лінією фармакотерапії для полегшення болю при ОА колінного суглоба або суглобів кисті. У нещодавно оновлених європейських рекомендаціях з ведення ОА суглобів кисті (EULAR, 2018) топічні НПЗП мають перевагу перед системним лікуванням і є початковою фармакотерапією вибору. Ця форма проявляє свою терапевтичну дію шляхом локального зменшення запалення і больового синдрому, створюючи високу концентрацію діючої речовини у тканинах суглобу. Водночас плазмові концентрації НПЗП значно нижчі (до 5%) порівняно з такими при системному призначенні. Отже мінімізація плазмових концентрацій обмежує ризик системних побічних дій, особливо в пацієнтів із факторами ризику. У нашому випадку при коморбідності ОА з хронічним панкреатитом на тлі МС.

При лікуванні виникає питання про ефективність того або іншого препарату. У Кокранівському огляді РКД топічних НПЗП у лікуванні ОА (10631 пацієнт) показано, що диклофенак і кетопрофен для місцевого застосування мають достатню доказову базу щодо ефективності та безпеки у довгостроковому веденні больового синдрому при ОА. Зауважимо, що побічні ефекти значно частіше виникали при застосуванні топічного диклофенаку. Топічний кетопрофен у формі 2,5% гелю (Фастум\*гель) за частотою побічних ефектів був подібним до плацебо, що підтверджує безпечність і зручність для місцевого лікування болю у суглобах і м'язах.

Важливою складовою досягнення анальгезії є вплив на ангіоспазм і підвищення тону м'язової мускулатури. У спазмованих м'язах розвивається локальна ішемія, підвищується концентрація брадикініну, серотоніну, простагландинів (медіаторів болю). Тобто, м'язовий спазм викликає біль або посилення больового синдрому, що у свою чергу викликає больовий спазм. У таких випадках ефективним є призначення міорелаксантів. Це дозволяє у більш короткі терміни лікування знизити ризик побічної дії НПЗП, інтенсивність болю, м'язовий спазм, покращити рухливість суглобів. Одним із препаратів цієї групи є толперизона гідрохлорид [Танас О.В., Хухліна О.С. Динаміка показників цитокінового та оксидантного гомеостазу при лікуванні діацереїном у пацієнтів з остеоартрозом та коморбідними захворюваннями. Вісник проблем біології і медицини. 2014;3:241-4. ].

У лікуванні ОА використовуються антагоністи рецепторів ІЛ-1 (діацереїн 20 мг 2 рази/добу впродовж 3-х місяців). При неефективності призначають глюкокортикостероїди внутрішньосуглобово (не більше 4 ін'єкцій на рік). Рекомендують метилпреднізолон 20-40 мг, або гідрокортизон 50-125 мг. Внутрішньосуглобове введення може мати хондропротекторний ефект, але не впливає на процеси резорбції кістки [Яцишин РІ, Сухорєбська МЯ. Підвищення ефективності лікування хворих на остеоартроз у поєднанні з абдомінальним ожирінням на фоні дисліпідемії. Галицький лікарський вісник. 2015;22(1):92-6.]. Глюкокортикоїдні препарати є швидкодіючими препаратами з вираженою імуносупресивною, протибольовою, протизапальною дією.

Протизапальний та імуносупресивний ефект пояснюється геномним механізмом дії (завдяки зв'язуванню специфічних цитоплазматичних рецепторів). Ефекти виникають при будь-якому дозуванні через 30 хвилин після утворення гормон-рецепторного комплексу. Значення при цьому набуває регуляторний білок ліпокортин. Негеномні ефекти пов'язані з підвищеними дозами глюкокортикоїдів, які стабілізують структуру клітинних мембран, мітохондрій, знижують проникність капілярного ендотелію. Важливою функцією є інгібіція експресії рецепторів до Fc-фрагменту імуноглобулінів. Одним із важливих механізмів протизапальної дії є стримання міграції лейкоцитів у вогнище запалення, пригнічення експресії молекул адгезії, зниження активності ендотеліоцитів, моноцитів/макрофагів, фібробластів [Хитров НА. Многоликий остеоартроз: пути лечения. Российский медицинский журнал. 2012;30:1518-21.]. Але при хронічному панкреатиті на тлі МС вони не можуть широко і тривало використовуватися, тому що сприяють прогресуванню порушень вуглеводного та ліпідного обмінів.

Необхідно пам'ятати, що НПЗП, глюкокортикостероїди, анальгетики належать до групи симптом-модифікуючих препаратів. Рекомендується у лікуванні ОА обов'язково використовувати повільнодіючі препарати (*symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis - SYSADOA*) [Кушнар'ова НМ, Корпачева-Зінич ОВ, Корпачев ВВ. Вплив ліпідокоригуючої терапії на якісний та кількісний склад тригліцеридів у пацієнтів з ЦД2 типу та дисліпідемією. Ендокринологія. 2014;19(4):315. ], до яких належать хондропротектори.

До хондропротекторів віднесено глюкозамін (1500 мг 1 раз/добу впродовж 3-х місяців разом із НПЗП. Хондроїтисульфат призначають по 750 мг 2 рази/добу впродовж 3-х тижнів, переходячи на тривале використання. Внутрішньосуглобово використовують гіалуронову кислоту 20 мг 1 раз/тиждень впродовж 2-х тижнів, по 3 цикли через кожні 3 тижні.

Основою ефективності цих засобів є регуляція метаболізму хондроцитів, підвищення їх резистентності до дії ферментів-активаторів катаболізму, активація анаболізму, відновлення контактів із компонентами

екстрацелюлярного матриксу з попередженням апоптозу. Найбільш поширеною є комбінація глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату.

Хондропротектори (повільнодіючі структурно-модифікуючі препарати) – гетерогенна група засобів, що містять природні компоненти хряща – глюкозаміни, хондроїтинсульфати; похідні гіалуронової кислоти, призначені для запобігання, уповільнення, стабілізації, забезпечення зворотного розвитку морфологічних змін в уражених суглобах [Alvarez-Garcia O, Rogers NH, Smith RG, Lotz MK. Palmitate has proapoptotic and proinflammatory effects on articular cartilage and synergizes with interleukin-1. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Jul;66(7):1779-88. doi: 10.1002/art.38399.]. Ефект настає повільно, іноді через 4-6 тижнів після початку, але після відміни зберігається тривала післядія – від 3 до 6 місяців. Існують повідомлення про позитивний ефект від тривалого застосування хондропротекторів щодо перебігу МС у хворих на ожиріння, проте вони не систематизовані і не мають підґрунтя з боку доказової медицини

Хондроїтину сульфат інгібує дію протеолітичних ферментів, значно зменшує активність хондроїтинази в синовіальній рідині, бере участь у процесі мінералізації кістки, регулюючи кальцієвий баланс *in vitro*. Йому притаманна протизапальна активність, антитромботичний ефект, попередження формування фібринових тромбів у синовіальному і мікроциркуляторному руслі, що вимагає особливої уваги при призначенні його поряд із антиагрегантами та антикоагулянтами [Chen J, Feigenbaum L, Awasthi P, Butcher DO, Anver MR, Golubeva YG, et al. Insulin-dependent diabetes induced by pancreatic beta cell expression of IL-15 and IL-15R $\alpha$ . *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Aug 13;110(33):13534-9. doi: 10.1073/pnas.1312911110.].

Робоча група ESCEO-19 надала категорію сильної рекомендації використанню виключно рКГС (рецептурному кристалічному глюкозаміну сульфату) як тривалої фонові терапії на етапі 1 лікування остеоартрозу колінного суглобу, акцентуючи на відмові від інших форм глюкозаміну. Тільки він характеризується стабільно високою біодоступністю глюкоза міну та має необхідну плазмову концентрацію. Величина знеболювального ефекту наближена до такого і НПЗП. Крім того, рКГС значно покращує функцію



суглоба, має хворобомодифікуючий ефект, знижує потребу в додаткових препаратах і суттєво відтермінує потребу в ендопротезу ванні. До препаратів цієї групи (які зареєстровані в Україні) відноситься лікарський засіб Дона\* компанії MEDA Pharmaceuticals Switzerland GmbH. Він випускається у двох лікарських формах – ін'єкційній (6 ампул по 2 мл у комплекті з розчинником) та оральній (по 20 саше в упаковці). Протипоказаннями до застосування є підвищення чутливості до глюкоза міну, алергія до молюсків

У свою чергу АГ, хронічна серцева та хронічна ниркова недостатність суттєво обмежують можливості застосування глюкозаміну сульфату, оскільки він може потенціювати затримку рідини в організмі [Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita I, van de Sande M, Tak PP, Cañete JD, et al. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012 Jan;64(1):99-109. doi: 10.1002/art.33396. ]

Препаратом, який безпосередньо впливає на вироблення і активність ІЛ-1, є діацереїн. Він пригнічує синтез ІЛ-1, знижує експресію рецепторів до ІЛ-1 на поверхні хондроцитів, що сприяє зниженню чутливості клітин до дії цього цитокіну. Діацереїн має екстрацелюлярну та інтрацелюлярну дію (запобігає активації неактивного ІЛ-1 $\beta$  та AP-1-індукованої ММП-продукції) та ефект «післядії». Також його ефективність при ОА чітко продемонстрована в метааналізі Cochrane. За коморбідності з ЦД типу 2 діацереїн зменшує біль, вранішню скутість, функціональну недостатність у колінних, кульшових суглобах, покращує показники рівня цитокінів та рівня СРБ, що засвідчує зниження інтенсивності хронічного запалення. Препарат показав задовільну переносимість, алергічних реакцій не спостерігалось [ Журавльова ЛВ, Олійник МО. Хворобомодифікуюче лікування остеоартрозу у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом 2-го типу. *Буковинський медичний вісник.* 2015;19(4):66-70.].

Пригнічення процесів ранньої геометричної та структурної зміни хряща може затримати прогресування ОА. Лікування рекомбінантним людським паратгормоном (теріпаратидом) попереджає прогресування ОА, асоційованого

з ранніми змінами структури хряща, що викликає надію на підвищення якості лікування ОА.

Отже, на сучасному етапі (згідно заключення експертів Кокранівського співробітництва) найбільш ефективними є глюкозамін сульфат та хондроїтинсульфат [Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Nov;20(11):1217-26. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.006. ]. Глюкозоаміни позитивно впливають на стан усіх структурних компонентів, а хондроїтинсульфат уповільнює дегенерацію суглобового хряща порівняно з плацебо. Комбінація цих двох препаратів по анальгетичному ефекту у пацієнтів із помірним больовим синдромом зрівняна з ефективністю целекоксибу (при тривалому прийомі впродовж 6 місяців). Однак, Міжнародне товариство з вивчення ОА (OARSI) і британський Національний інститут здоров'я (NICE) не рекомендують застосовувати ці засоби в монотерапії або комбінації, якщо після 6 місяців прийому немає відчутного клінічного ефекту, у тому числі покращення радіографічної картини.

На сучасному етапі пропонується використовувати природні екстракти олій відповідних рослин, що складаються із залишкової фракції, яку не можна перетворити в омилувальну сполуку шляхом сапоніфікації (неомилювальні сполуки авокадо та сої (НСАС)). Цим сполукам притаманне підвищення синтезу колагену, зменшення хронічного системного запалення завдяки пригнічення прозапальних цитокінів,, циклогенези-2, матричних металопротеїназ. Вони модулюють рівні трансформувальних факторів росту (TGF- $\beta$ , TGF- $\beta$ 2), що сприяє відновленню хряща, і зменшують рівень судинного ендотеліального фактора росту (VEGF). До того ж ці сполуки здатні інгібувати окислення ЛПНЩ, попереджаючи інтенсивність ушкодження хряща. Отже, усі перераховані механізми також можуть уповільнювати прогресування хронічного панкреатиту на тлі МС. Відносно клінічного місцевого ефекту, то

призначення НСАС у дозі 300 мг/добу покращувало параметри болю, скутості та фізичної активності за шкалою WOMAC і зменшувало потребу в анальгетиках. У 3-річному рандомізованому дослідженні ERADIAS у пацієнтів із ОА кульшового суглоба терапія НСАС (Піаскледин\*300) на 20% сповільнювала радіографічне прогресування захворювання. Це може засвідчувати здатність НСАС покращувати прогноз, а відтак його ефект можна оцінити як хворобомодифікуючий. Важливо, що Піаскледин\*300 може сповільнити звуження суглобової щілини, а отже, відтермінувати ендопротезування. Зауважимо, що механізми дії препарату на клітинному та метаболічному рівні заслуговують на подальше вивчення.

Поряд із цим ефективність поліненасичених жирних кислот, неомиляємих з'єднань авакадо та сої, діацереїну, гіалуронової кислоти, внутрішньосуглобове введення гіалуронової кислоти уповільнюють швидкість дегенерації хряща порівняно з плацебо, але доказова база є незначною. Використання НПЗП, вітамінів Е, D також не дає доказового ефекту.

Рекомендується призначення антиоксидантної терапії, препаратів, які поліпшують мікроциркуляцію, системної ензимотерапії, ЛФК, фізіотерапії та санаторно-курортного лікування.

Порушення функції ендотелію відіграють неабияку роль у патогенезі остеоартрозу, оскільки призводять до погіршення внутрішньокісткової гемодинаміки в субхондральній кістковій тканині, і сприяє дистрофічним змінам у суглобовому хрящі та прогресуванню ОА [Bijlsma J.W., Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011 Jun 18;377(9783):2115-26. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2.].

Призначення антиоксидантів при ОА у коморбідності з хронічним панкреатитом на тлі МС ґрунтується на прогресуванні окисного стресу внаслідок постійного персистування системної запальної відповіді імунної системи. Хронічне запалення призводить до активації кісткової резорбції, забезпечує розвиток, активність і виживання остеокластів. ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  конкурентно підвищують NF $\kappa$  $\beta$ -активність у клітинах-мішенях, що підсилює запалення і/або кісткову деструкцію. Тобто, катаболізм хряща та

субхондральної кістки при цьому робить його мішенню терапевтичної стратегії антиоксидантів у даної групи хворих.

Поряд із антиоксидантами (вітамін Е, тіотриазолін), важливими складовими комплексної терапії ОА та МС вважають гомеопатичні засоби та ліки, які покращують мікроциркуляцію. Вітаміни та мікроелементи у фармацевтичній формі попереджають прогресування АГ та зменшують ризик розвитку ускладнень, пом'якшують перебіг ОА, обмежуючи формування вільних радикалів та окисних радикалів, і паралельно є корисними для корекції порушень при коморбідній патології. Відома ефективність низки фітофармакологічних препаратів [Микитюк ОП. Добова та сезонна характеристика процесів вільнорадикальної модифікації макромолекул та антиоксидантного захисту у хворих на остеоартроз. Буковинський медичний вісник. 2013;17(2):86-90. ]. Проте, станом на сьогодні, антиоксидантну і метаболічну терапію вважають корисною для лікування і запобігання структурних змін органів-мішеней, але не для полегшення симптомів. Отже, пошук нових терапевтичних засобів, які б поєднували властивості протизапальних, антиоксидантних ліків із синхронізуючими та адаптуючими для лікування хворих на ОА, ожиріння, ЦД досі зберігає свою актуальність і необхідність у подальшому вивченні.

Встановлена значна позитивна динаміка щодо клінічного перебігу хронічного панкреатиту, суглобового синдрому, показників ліпідограми при використанні у комплексному лікуванні кверцетину та L-аргініну гідрохлориду в хворих на ОА (поєданого з абдомінальним ожирінням) разом із НПЗП, хондропротекторами, фізіотерапевтичними методами лікування впродовж 1 місяця [Суцук ЕА. Новые возможности комбинированной терапии остеоартроза. Ортопедия, травматология и протезирование. 2013;2:91-2. ]. За потреби лікування МС необхідна консультація ендокринолога. Частіше за все використовуються препарати для тривалої терапії (орлістат, лоркасерин, комбінація фентермін/топирамат (OsymaR) та налтрексон/ бупропіон (ContraveR) [Issa RI, Griffin TM. Pathobiology of obesity and osteoarthritis: integrating biomechanics and inflammation. Pathobiol Aging Age Relat Dis. 2012

May 9;2:17470. doi: 10.3402/pba.v2i0.17470. ]. Ці препарати значно зменшують масу тіла (на 8-10%) впродовж 20-28 тижнів (відносно плацебо). До другої групи відносяться симпатоміметики короткотривалої дії, які призначаються впродовж 12 тижнів (диетилпропіон, фентремін, бензфетамін, фендиметразин). У клінічній практиці добре себе зарекомендував метформін, він ефективний за наявності ІР. Препарат підвищує печінкову та периферичну чутливість до ендогенного інсуліну, не впливаючи на його секрецію, володіє протективним кардіоваскулярним ефектом, який пов'язаний з позитивним впливом не тільки на стан ІР, ліпідний обмін, але і на ендотеліальну функцію, судинну реактивність, систему гемостазу (зменшує гіперкоагуляцію та гіперактивність тромбоцитів).

Відзначимо, що частота порушень холестеринового обміну - гіперхолестеринемія, підвищення ХС ЛПНЩ, гіпертригліцеридемія і зниження ХС ЛПВЩ при ОА з хронічним панкреатитом на тлі МС сягає 80 % [Вакарюк ОВ, Сердулець ЮІ. Прояви дисліпідемії у хворих на остеоартроз, поєднаний з цукровим діабетом типу 2, ожирінням та артеріальною гіпертензією. Хист. 2017;19:165.].

Оскільки дисліпідемія є одним із основних факторів ризику ураження органів-мішеней за МС завдяки прогресуванню атеросклеротичного процесу, лікування статинами у стандартних дозах вважається успішним. Це дає змогу використовувати їх плейотропні ефекти та загальні механізми, які лежать в основі патогенезу як ожиріння, ЦД 2 типу, ІХС, так і АГ.

Отримано дані про вплив статинів не тільки на показники ліпідного спектра крові, але і на зменшення болю та запалення у суглобах при ОА. Окрім ліпідознижувального ефекту, аторвастатин пригнічує процес хронічного системного імунного запалення (за рахунок зниження виділення активованими макрофагами прозапальних цитокінів), пригнічує здатність до тромбоутворення на локальному та системному рівнях, збільшує судинорозширювальний резерв артерій [Власенко ЕМ. Эффективность медикаментозной терапии фозиноприлом, небивололом и аторвастатином у пациентов с гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Семейна медицина.

2015;3:123-6. ]. Подавляючи синтез фарнезил і геранілгеранілпірофосфат молекул, статини впливають на біологічну функцію майже 100 протеїнів [Кіт ЗМ, Стрільчук ЛМ. Вплив аторвастатину та урсодезоксихолевої кислоти на вміст лептину крові у хворих на артеріальну гіпертензію. Буковинський медичний вісник. 2015;19(1):73-5. ]. Зменшується активність ферментів, які беруть участь у проходженні сигналу від Т-клітинного рецептора, CD28-костимуляторного рецептора та рецептора ІЛ-2, що засвідчує протизапальну дію препарату. Крім того, відмічено позитивний вплив і на ендотелальну дисфункцію, стан мікроциркуляції, гіперкоагуляції. Встановлено, що інтенсивність суглобового болю у спокої серед пацієнтів, які отримували аторвастатин, була достовірно нижчою через 3, 6, 12 місяців, а біль при русі достовірно зменшувалася через 6 і 12 місяців, ніж у пацієнтів, де аторвастатин у курсовому лікуванні не призначався. Такий факт підтверджує необхідність включення статинів у терапію пацієнтів із ОА за коморбідного перебігу з хронічним панкреатитом на тлі із МС [Гідзинська ІМ, Мороз ГЗ, Ласиця ТС, Дзизінська ОО. Стандартизовані підходи до призначення статинів (за матеріалами клінічних настанов). Therapia. Український медичний вісник. 2016;9:19-24. ].

У літературі є інформація про ефективність використання статинів відносно суглобового синдрому у хворих на ревматоїдний артрит, призначення симвастатину поряд із патогенетичною терапією ревматоїдного артриту знижувало активність артриту, проліферативні процеси, покращувало якість життя.

Патогенетично виправданим є призначення статинів у комбінації з ІАПФ (вони впливають як на ліпідні, так і неліпідні механізми). При цьому статини впливають на стан кісткової тканини, інтенсивність больового синдрому, хронічного системного запалення, суглобового синдрому афективність протигіпертензивної терапії.

Слід підкреслити і позитивний ефект аторвастатину щодо корекції порушень кальцієвого обміну завдяки його гіпокальціуричної та антирезорбтивної дії [Доценко НЯ, Боев СС, Шехунова ІА, Герасименко ЛВ.

Статин-індукований цукровий діабет 2-го типу: механізми та ризику. Therapia. Український медичний вісник. 2016;2:53-5. ].

Отже, призначення статинів за коморбідного перебігу ОА з МС є доцільним, тому що попереджає розвиток ліпотоксичності, прогресування ендотеліальної дисфункції та хронічного системного запалення як у судинній стінці, так і в суглобовому хрящі та субхондральній кістці.

Гіполіпідемічні препарати, такі як фібрати - деривати фіброевої кислоти, також можуть знижувати рівні деяких маркерів запалення, включаючи СРБ, ІЛ-6 та фібриноген, що зумовлює їх призначення у пацієнтів з ОА та синовітом і супутньою патологією з боку серцево-судинної системи, що підтверджено даними Е.І.Мітченко з співавт (2009). Отримані результати показали позитивний вплив комплексної терапії на артрологічний статус, активність запалення, показники ліпідного обміну у хворих на ОА із синовітом та дисліпідемією.

Позитивну динаміку комплексної терапії з використанням фенофібрату у дозі 250 мг щоденно 1 раз на добу впродовж 1 місяця у хворих на ОА із синовітом та дисліпідемією продемонструвало дослідження і Г.А. Проценко [Іванова КА, Проценко ГО, Коваленко СО, Качур ВВ. Результати комбінованої терапії при остеоартрозі з супутньою дисліпідемією. Український ревматологічний журнал. 2015;3:85-6. ]. А. Н. Крапівіна отримала подібні результати на тлі поліпшення показників індекса ВАШ у спокої, а також при русі (індекс Lequesne і показники WOMAC), що дозволило автору зробити висновок про доцільність рекомендації щодо включення статинів у комплексне лікування ОА з ознаками МС [Склярів ЄЯ, Бочар ОМ. Рівень інтерлейкіну-6 у пацієнтів з есенційною гіпертензією у поєднанні з ожирінням при призначенні телмісартану або олмесартану в комплексній терапії з аторвастатином. Буковинський медичний вісник. 2016;20(2):162-5.].

Фізіотерапевтичне лікування є напрямом базової терапії, оскільки поліпшує метаболізм хрящової тканини, уповільнює його деструкцію, позитивно впливає на стан мікроциркуляції у кістках, синовіальній оболонці, навколо суглобових тканин. За зазначеної коморбідності частіше за все призначається

електрофорез, синусоїдальні модульовані струми лазерна терапія, можливе застосування магнітотерапії (обережно, щоб не викликати загострення хронічного панкреатиту) [Мисула ІР, Бакалюк ТГ, Голяченко АО, Салайда ІМ. Вплив сульфідної бальнеотерапії на метаболізм оксиду азоту та рівень прозапальних цитокінів у хворих на остеоартроз. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2013;1:100-2.] [Бабінець Л. С. Застосування східницьких мінеральних вод у комплексній реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом /Л. С. Бабінець, Г. М. Сасик //Здоров'я України. – 2019. - №4(449), лютий. – С. 69. ]

Для поліпшення функції суглобів призначають ЛФК і масаж. ЛФК повинна проводитися в полегшеному для суглоба положенні (лежачи або сидячи), а масаж не повинен бути агресивним. Бальнеофізіотерапевтичні процедури показані 2 рази на рік. Курортне лікування рекомендують хворим без синовіту і лабораторних ознак активності процесу.

Таким чином лікування пацієнтів із ОА при коморбідному перебігу з хронічним панкреатитом на тлі МС повинно бути персоніфікованим та диференційованим з визначенням тяжкості перебігу ОА, віковими особливостями пацієнтів, характером біохімічних й імунологічних зрушень, перебігу супутньої патології та ролі побічної дії медикаментозних та інших засобів.

### ***Список використаних літературних джерел***

Дубиков А. И. Остеоартроз: старая боль, новые подходы / А.И. Дубиков //Современная ревматология. – 2013. - №2. – С.82-83.

Курята О.В. Больовой синдром, маркери кісткового метаболізму у хворих на остеоартроз, підходи до медикаментозної терапії та вплив ожиріння / О.В . Курята , Г. В. Черкасова // Сімейна медицина. – 2016. - № 5. – С.26-35.

Chen B, Deng Y, Tan Y, Qin J, Chen LB. Association between severity of knee osteoarthritis and serum and synovial fluid interleukin 17 concentrations. J Int Med Res. 2014 Feb;42(1):138-44. doi: 10.1177/0300060513501751.



Berenbaum F, Eymard F, Houard X. Osteoarthritis, inflammation and obesity. *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Jan;25(1):114-8. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835a9414.

Casteda S, Roman-Blas JA, Largo R, Harrero Beaumont G. Osteoarthritis: a progressive disease with changing phenotypes. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jan;53(1):1-3. doi: 10.1093/rheumatology/ket247.

Jalba BA, Jalbă CS, Vlădoi AD, Gherghina F, Stefan E, Cruce M. Alterations in expression of cartilage-specific genes for aggrecan and collagen type II in osteoarthritis. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(2):587–91.

Головкина Е. С. Особенности течения, патогенеза и лечения гонартроза и коксартроза у больных с метаболическим синдромом / Е. С. Головкина, Т. С. Ютовец, Н. В. Науменко, М. В. Ермолаева // Український ревматологічний журнал. 2013. - №3 – С.114-5.

Леонтьева Ф. С. Биохимические маркеры в диагностике остеоартроза / Ф. С. Леонтьева, Д.В. Морозенко, К. В. Маколинец // Международный медицинский журнал. – 2013. - №19(2). – С. 76-78.

Моїсеєнко І. О. Показники ліпідного обміну та ризик виникнення дисліпідемії у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від С825Т поліморфізму гену бета3-субодиниці G-протеїну / Ю. Моїсеєнко, Л.Н. Приступа // Львівський медичний часопис. – 2015. - №21(4). – С.26-31.

Chauffier K, Laiguillon MC, Bougault C, Gosset M, Priam S, Salvat C, et al. Induction of the chemokine IL-8/Kc by the articular cartilage: possible influence on osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2012 Dec;79(6):604-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.12.013.

Fernández-Puente P, Mateos J, Fernández-Costa C, Oreiro N, Fernández-López C, Ruiz-Romero C, et al. Identification of a panel of novel serum osteoarthritis biomarkers. *J Proteome Res*. 2011 Nov 4;10(11):5095-101. doi: 10.1021/pr200695p.

Kadam UT, Blagojevic M, Belcher J. Statin use and clinical osteoarthritis in the general population: a longitudinal study. *J Gen Intern Med*. 2013 Jul;28(7):943-9. doi: 10.1007/s11606-013-2382-8.

de Lange-Brokaar BJ, Ioan-Facsinay A, van Osch GJ, Zuurmond AM, Schoones J, Toes RE, et al. Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in

osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Dec;20(12):1484-99. doi: 10.1016/j.joca.2012.08.027.

Хитров Н. А. Многоликий остеоартроз: пути лечения / Н. А. Хитров // *Российский медицинский журнал*. – 2012. - №30. – С.1518-1521.

Олійник М. О. Вплив метаболічних порушень на вираженість рентгенологічних змін та спосіб їх прогнозування у хворих на остеоартроз і цукровий діабет II типу / М. О. Олійник, Л. В. Журавльова, М.М.Нессонова // *Український ревматологічний журнал*. – 2016. №4. – С.58-63.

Cimmino MA, Scarpa R, Caporali R, Parazzini F, Zaninelli A, Sarzi-Puttini P. Body mass and osteoarthritic pain: results from a study in general practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Nov-Dec;31(6):843-9.

Головач И. Ю. Остеоартрит: современные фундаментальные и прикладные аспекты патогенеза заболевания / И. Ю. Головач // *Боль. Суставы. Позвоночник*. – 2014. - №3. – С.54-58.

Никула ТД, Динаміка показників імунного та цитокінового статусу у хворих з есенціальною гіпертензією, поєднаною з остеоартрозом / Т.Д. Никула, О. А. Бичков, Н. Г. Бичкова // *Лікарська справа*. - 2013.- -№3.- С. 90-93.

Courties A, Gualillo O, Berenbaum F, Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Nov;23(11):1955-65. doi: 10.1016/j.joca.2015.05.016.

Dinarello CA. Overview of the interleukin-1 family of ligands and receptors. *Semin Immunol*. 2013 Dec 15;25(6):389-93. doi: 10.1016/j.smim.2013.10.001.

Мороз А .В. Проблема коморбідності у хворих на остеоартроз / А.В. Мороз // *Кримський терапевтичний журнал*. 2013;2:149-56.

Чернацька О. М. Особливості та корекція дисліпідемії у разі поєднання цукрового діабету 2 типу й артеріальної гіпертензії III стадії / О. М. Чернацька // *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*.- 2016. - №1. – С.90-94.

Журавльова Л. В. Роль прозапальних цитокінів у розвитку остеоартрозу та цукрового діабету II типу / Л. В. Журавльова, М. О. Олійник // *Український ревматологічний журнал*. – 2015. – №2. – С. 31-35.

## РОЗДІЛ УІІ. ОРГАНІЗАЦІЯ ВІДНОВЛЮВАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ ТА ВТОРИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Рішення про працездатність хворих залежить від правильно поставленого діагнозу. Необхідно обов'язково брати до уваги ураження інших органів травлення та коморбідність з іншими захворюваннями внутрішніх органів (особливо ІХС, оскільки виникає необхідність контролю кардіоваскулярних подій). Увагу звертають на частоту, тяжкість, тривалість загострень, інтенсивність абдомінального болю у період загострення і ремісії, стан зовнішньосекреторної та ендокринної недостатності ПЗ, тофологічного статусу, умов праці.

Визначення працездатності у першу чергу залежить від тяжкості перебігу. При легкому перебігу спостерігаються загострення 1-2 рази на рік, які пов'язані з порушеннями у дієті, вживанні алкоголю. Проведення своєчасної консервативної терапії сприяє відновленню працездатності у короткі терміни. Лист непрацездатності видають на 2-3 тижні. Більшість пацієнтів зберігають професійну працездатність. Але даній групі хворих протипоказані тяжкі фізичні напруження, робота, пов'язана з вібрацією, тривалим вимушеним положенням, контакт із препаратами бензолу, металів та їх сполучень.

За наявності таких змін умов праці, які не знижують кваліфікації, документи подають у медико-соціальну експертну комісію. У випадку, якщо раціональне працевлаштування пов'язується із зниженням професійної працездатності, призначають ІІІ групу інвалідності.

Загострення, які виникають до 3-5 разів на рік, вважають за прояв середньої тяжкості перебігу ХП. При цьому виражені місцеві та загальні клінічні ознаки загострення, порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ, вуглеводного та білкового обміну.

Термін тимчасової непрацездатності повинен бути не менше 30-40 діб, тому що зворотній процес нормалізації перебігає тривало із затримкою відновлення компенсаційних процесів. Таке може бути завдяки особливостям структурних змін у залозі та функціональним розладам в інших органах (за коморбідності перебігу ХП). У таких пацієнтів у період ремісії зберігаються абдомінальний больовий синдром, може прогресувати зовнішньосекреторна та внутрішньосекреторна недостатність ПЗ. Може відмічатися схуднення на тлі мальабсорбції, стеаторея, порушення вуглеводного, білкового обмінів, вторинне порушення мікроелементного складу, що є складовими трофологічного синдрому. Таке є умовою для переведення хворого на більш легку роботу. Якщо це пов'язане із зниженням кваліфікації, то повинна встановлюватися ІІІ група інвалідності. Особам похилого віку може встановлюватися ІІІ група інвалідності у вигляді скороченого робочого дня або додаткового вихідного дня кожного тижня.

При тяжкому перебігу загострення відбуваються 6-7 разів у рік, вони тривалі, характер їх прогресуючий із тяжкою недостатністю зовнішньої секреції (а в ряді випадків й інкреторною недостатністю), розвитком і прогресуванням мальабсорбції, механічної жовтяниці. Терміни тимчасової непрацездатності у таких випадках можуть надаватися до 2,5-3 місяців. У період нестійкої ремісії

залишається больовий синдром, ферментна недостатність ПЗ, тому будь-яка професійна діяльність стає недоступною. Пацієнтам повинні надавати II, а іноді I групу (за необхідності постійного догляду).

*Якщо причиною загострення ХП та супутніх гастроентерологічних захворювань є вживання алкоголю, видають справку, але не лист непрацездатності. Справку надають на весь термін лікування.*

Експертиза працездатності пацієнтів, які перенесли операцію на ПЗ, складна. У кожному випадку аналізують результати хірургічного лікування (чи зменшився біль, поліпшився відтік панкреатичного секрету, як відновилися функції ПЗ, чи закрилася нориця, чи ліквідувалася псевдокіста тощо). Хворим, які перенесли резекцію ПЗ визначають інвалідність II або I групи (у зв'язку з тяжкими порушеннями травлення та вуглеводного й білкового обміну).

**Прогноз.** При ХП у відмінності від гострого панкреатиту відсутні загальноприйняті прогностичні критерії. Прогноз для життя при ХП визначається розвитком ускладнень, які потребують хірургічного лікування. Воно характеризується високою інтра- та післяопераційною летальністю. За наявності алкогольного ХП, якщо пацієнт не вживає алкоголь впродовж 10 років, прогноз у 80% позитивний, а подовження прийому алкоголю скорочує термін до 5 років життя. Прогноз у відношенні якості життя визначається розвитком хронічного болю та тяжкістю екзокринної й ендокринної функції ПЗ.

**Диспансеризація та медична реабілітація.** Пацієнти з ХП повинні спостерігатися у поліклініці, де їм проводиться обстеження та необхідні консультації 1-2 рази на рік. Їх консулює лікар загальної практики або сімейний лікар (за необхідності – гастроентеролог). Проводять лабораторні дослідження (загальний аналіз крові та сечі, амілаза, глюкоза крові, копрограма, діастаза сечі), інструментальні обстеження (УЗД ПЗ, жовчних шляхів, печінки 1 раз на рік, рентгенографія шлунка, ДПК або ГДФС за показаннями).

Хворих із легким перебігом ХП спостерігає сімейний лікар і коригує дієту, призначає поліферментну терапію, спазмолітики, прокінетики, жовчогінні препарати (за показаннями).

Пацієнти із середньою тяжкістю та тяжким перебігом спостерігаються у гастроентеролога (обстеження проводять 3-4 рази на рік). Протирецидивне лікування призначають кожні 2-3 місяці та більше. При трофологічній недостатності призначають анаболічні гормони з полівітамінами та мінералами. При вираженій панкреатичній стеатореї збільшують дозування ферментних препаратів і додатково призначають суміші для ентерального харчування.

Наразі інкреторної недостатності пацієнти спостерігаються ендокринологом із регулярним контролем рівня глюкози, глікованого гемоглобіну, призначенням відповідної дієти та гіпоглікемічних засобів.

При розладах сну призначають транквілізатори (феназепам), гіпнотики (золпідем).

Після перенесеного гострого панкреатиту і, навіть ХП у ремісії, показані гепатопротектори та жовчогінні препарати. Жовчогінні у ряді випадків забезпечують корекцію вторинної ферментної недостатності. Після атаки при ХП необхідно провести деконтамінацію тонкої кишки (хілак форте, лінекс, дуфалак тощо). Призначення кишечних антибіотиків виправдано тільки при

тяжкому дисбіозі та дисбіозі, який зумовлений умовно-патогенною та патогенною флорою.

Важливим аспектом у протирецидивному лікуванні є корекція ліпідного обміну, оскільки це є ланкою виникнення загострення ХП. Необхідно проводити вітамінотерапію, а за наявності вираженої стеатореї – додатково включати жиророзчинні вітаміни.

Пацієнти з зовнішньосекреторною та ендокринною недостатністю після хірургічної санації спостерігаються по-життєво. При цьому важливим є паралельне спостереження психолога або психотерапевта.

У комплекс лікувально-оздоровчих заходів повинні входити надання дієтичних рекомендацій, відказ від вживання алкоголю та куріння, медикаментозна підтримка (за необхідності) та санаторно-курортне лікування.

При ХП необхідно використовувати способи *вторинної профілактики*, особливо при алкогольному та біліарнозалежному панкреатиті. Так, біліарнозалежний панкреатит потребує санації біліарної системи. Сюди включають дотримання дієти з метою профілактики спазму жовчного міхура і можливого розвитку обструкції вірсунгіанової та загальної жовчної проток. Виникає необхідність у періодичному призначенні урсодезоксихолевої кислоти. За показаннями необхідно провести хірургічну санацію (холецистектомію або холецистектомію разом із папілосфінктеротомією).

Вторинна профілактика алкогольного панкреатиту заключається у профілактиці алкогольної абстиненції. У першу чергу проводиться бесіда про негативний перебіг захворювання при зловживанні алкоголем, оскільки сприяє тяжкому загостренню ХП із розвитком ускладнень, які можуть призвести до смерті. Клінічний досвід засвідчує, що лише 25% пацієнтів можуть дотримуватися терміну 12 місяців, при якому вони зовсім не приймають алкогольних напоїв.

Дотримання режиму і дієти, повна відмова від уживання алкоголю, систематичне і адекватне лікування ХП призводить до значного зменшення загострень і досягнення тривалої ремісії захворювання та збереження працездатності.

Сучасна комплексна *адекватна медична реабілітація ХП дозволяє досягти сприятливого прогнозу у 70-80%* пацієнтів. Вона має за мету зменшення або ліквідацію запального процесу, відновлення зовнішньо- та внутрішньо секреторної функції ПЗ.

Дієтичне харчування в лікуванні хворих на хронічний панкреатит за своїм значенням не поступається медикаментозному лікуванню. Слід відмітити, що рекомендації стосовно харчування хворих декілька разів змінювалися. Так, у 50-60 роках ХХ століття рекомендували дієту, багату на вуглеводи, при цьому значно обмежуючи жири та в меншому ступені білки. Вважали, що білкові продукти підвищують активність протеолітичних ферментів і можуть бути причиною аутолізу тканини підшлункової залози (ПЗ). Довгий період рекомендували білий хліб, каші, солодощі, киселі, мед, варення, а білкові продукти вводили поступово, невеликими порціями.

Дослідження 1970-1980 років показали, що дефіцит білка сприяє розвитку атрофії залози, а високобілкові продукти попереджають розвиток зовнішньо секреторної (ферментної) функції ПЗ і сприяють її репарації органу.

Було показано, що потреба в білку при хронічному панкреатиті складає не більше 120 г на добу (за умови 50% -тваринних). Почали скорочувати терміни голодування, тому що при довготривалому голоді підвищується проникнення (транслокація) мікроорганізмів з розвитком бактеріальних ускладнень (у тому числі з боку тонкої кишки, нирок та сечовивідної системи).

В останні роки рекомендується повноцінне харчування при хронічному панкреатиті (ХП) в період ремісії. Тільки в період загострення рекомендується значне обмеження жиру, в ремісії розширюють приймання жирів (під контролем панкреатичної ліпази, тобто, призначення замісної ферментної терапії з відповідним дозуванням ліпази). Низькожирові дієти сприяють застою в жовчовивідних шляхах, знижують холецистокініновий механізм стимуляції зовнішньосекреторної функції ПЗ і сприяють застою панкреатичного соку в протоках.

Зміни з боку інших органів і систем (жовчного міхура, жовчовивідних шляхів, кишечника) необхідно брати до уваги у розробці харчового раціону. Необхідно обов'язково враховувати високий ризик виникнення порушень інсулярного апарату ПЗ, які можуть проявлятися гіперглікемією, гіпоглікемією, розвитком цукрового діабету 2 типу, порушеннями ліпідного обміну. Часто діагностують зміни з боку прищитоподібних залоз, зміни обміну магнію, кальцію та цинку (який має значення у функціонуванні бета-клітин ПЗ).

При розробці дієти для пацієнтів із ХП необхідно брати до уваги вплив їжі на зовнішньосекреторну функцію ПЗ. Секреція соку ПЗ починається під впливом нервових і гуморальних подразників при подачі їжі (запах), при поступленні в рот, шлунок, ДПК. Значення при цьому мають подразнення рецепторів язика, шлунка, ДПК і хімічний вплив компонентів їжі. Компоненти їжі стимулюють виділення секретину – гормону, який підвищує секрецію панкреатичного соку з проток ПЗ у просвіт ДПК, тонкої кишки. Органічні кислоти (лимонна, яблучна, оцтова) впливають на панкреатичну секрецію як хлористоводнева кислота шлунка. Вказані продукти слід обмежити або виключити в період загострення, а в ремісії з метою поліпшення травлення дозволити (за умов переносимості). Особливо це стосується пацієнтів із зниженою шлунковою секрецією.

Харчовий жир і продукти його гідролізу є стимуляторами вивільнення слизовою оболонкою ДПК холецистокінін-панкреозиміну, гормону, який всмоктуючись у кров, стимулює утворення і вивільнення панкреатичних ферментів, викликає скорочення жовчного міхура і виділення жовчі у тонкий кишечник. Це є фізіологічний важливий механізм координації процесів травлення. Панкреатична ліпаза, фосфоліпаза впливають тільки на емульговані жири. Основним емульгатором харчового жиру вважаються жовчні кислоти. Саме вони беруть участь у транспорті і всмоктуванні жирних кислот, холестерину, жиророзчинних вітамінів у тонкій кишці. Тобто, серед всіх компонентів їжі, які для розщеплення потребують наявності панкреатичних ферментів, найбільш важливим є гідроліз харчових речовин. За переносимості кількість харчового жиру при ХП не слід обмежувати. Їх обмежують тільки за поєднання з жовчнокам'яною хворобою або при непереносимості. А жиророзчинні вітаміни, фосфоліпіди, омега-3-жирні кислоти вводяться додатково.

Метою дієтичного харчування хворих на ХП є забезпечення спокою ПЗ при загостренні ХП; адаптація до харчування в період стихання загострення захворювання; забезпечення організму необхідною кількістю енергії, пластичного матеріалу, регуляторних факторів; корекція та попередження порушень інкреторної функції ПЗ; покращення процесів травлення і всмоктування.

Пацієнтам із ХП при порушенні харчування необхідно збільшити кількість білка до 1,8-2,0 г на 1кг маси тіла (за рахунок тваринних білків). При дефіциті маси тіла на 10% і більше виникає необхідність досягти нормалізації статусу (завдяки використанню спеціальних адаптованих сумішей) якомога у короткі терміни. Повинна збільшуватися кількість вітамінів на 100-200%. Для цього рекомендується вживання морквяного, картопляного, томатного, яблучного соків та свіжих ягід і фруктів. Додатково рекомендуються вітамінно-мінеральні комплекси препаратів.

*Профілактика та корекція порушень інкреторної функції ПЗ.* Слід відмітити, що хворі на ХП, особи похилого та старшого віку із надлишковою масою тіла мають підвищений ризик розвитку цукрового діабету (у тому числі з вираженим фіброзом залози). Наявність ХП підвищує ризик розвитку цукрового діабету, тому особам із нормальними показниками глюкози рекомендують не вживати надмірну кількість солодощів, особливо легко всмоктувальних вуглеводів. З метою профілактики цукрового діабету необхідно обмежити кондитерські вироби, хлібо-булочні вироби, продукти, багаті на мальтодекстрозу, солод. Вони широко використовуються у харчовій промисловості, у молочних продуктах, соусах, майонезі. Глікемічний індекс солода та мальтодекстрози вище ніж у цукру. Вживання вуглеводів повинно розподілятися рівномірно впродовж дня, що дозволяє попередити великі коливання глюкози крові.

*Покращення процесів всмоктування і травлення* полягає у виключенні продуктів, які тяжко перетравлюються. Соя, бобові вміщують в себе інгібітори протеаз, тому вони виключаються з використання. Виключається алкоголь у будь-яких напоях. Кількість жиру рекомендується вживати помірно, розподіляючи продукти, які вміщують жири, на 3-4 прийоми. При цьому не потрібно нагрівати жири, тому жарка в жиру протипоказана. Рекомендується кулінарна обробка їжі (наприклад, м'ясо, яке попередньо замочується в соці, нежирній сметані, кефірі, мінеральній воді, необхідно тушкувати з додаванням коренів, пряних трав). Використовують творог, який є свіжим, тільки приготований, творожні запіканки, нежирні молочно-кислі продукти, омлет. Кількість та об'єм блюд не повині викликати дискомфорт, метеоризм, здуття живота.

Таким чином, індивідуально розроблений раціон харчування з урахуванням особливостей перебігу ХП, стану пацієнта є важливим фактором профілактики рецидивів захворювання, прогресування зовнішньосекреторної та інкреторної недостатності ПЗ, що має позитивне значення й у реабілітації таких пацієнтів.

Відомо, що енергетична цінність харчового раціону повинна дорівнювати енерговитратам організму.

Енерговитрати включають в себе з одного боку – енергію основного обміну (що забезпечує процеси тканинного метаболізму), а з іншої сторони – витрати, які визначаються фізичною активністю (ФА), в тому числі умовами праці.

Недостатність ФА є четвертим за значенням ризиком смертності. Зниження ФА часто пов'язана з пасивністю дозвілля, малорухливим способом життя. Крім того, значення мають забруднення повітря, інтенсивний рух транспорту, відсутність парків, спортивних, рекреаційних спорудень.

*Підтримка адекватного рівня фізичної активності є основою профілактики багатьох захворювань.* У червні 2016 року ВООЗ був виданий бюлетень №384, який надає об'єктивну інформацію про користь регулярних фізичних навантажень. Згідно визначення, яке представлено у бюлетні, фізична активність – це будь-які рухи тіла, що проводяться скелетними м'язами, потребують витрат енергії, включаючи активність під час роботи, ігор, виконання домашньої роботи, поїздок, рекреаційних занять.

Інтенсивність будь-яких форм може бути різною. Так для отримання користі в пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної та дихальної системи необхідно, щоб фізичне навантаження тривало не менше 10 хвилин. ВООЗ рекомендувала дітям та підліткам 60 хвилин помірної та високої активності кожної доби, а для пацієнтів старших за 18 років – 150 хвилин помірної та високої активності кожної доби. Фізична активність (ФА) як помірної, так і високої інтенсивності є корисною для здоров'я.

Регулярна ФА помірної інтенсивності, наприклад, їзда на велосипеді, заняття спортом добре впливають на розвиток м'язової системи, колатерального кровообігу, стану кісток, зниженню ризику артеріальної гіпертензії, ШЧС, інсульту, цукрового діабету, раку молочної залози, товстої кишки, зниженню ризиків падіння та переломів (у тому числі шийки стегна), посиленню енергетичного обміну і підтриманню нормальної маси тіла, що корисно для здоров'я.

Величина основного обміну (ВОО) у здорових та хворих людей широко варіюється і залежить від багатьох факторів [21].

Одним із ефектів, які спостерігаються при фізичних навантаженнях, є зменшення кількості жирової тканини та об'єму вісцерального жиру. У відповідь на регулярні фізичні вправи відбувається збільшення обміну в мітохондріях клітин, покращення мікроциркуляції тканин. Це сприяє інтенсивнішому засвоюванню жирних кислот і тригліцеридів м'язовою тканиною, попереджаючи їх накопиченню у печінці, що дуже позитивно для ендокринної функції бета-клітин підшлункової залози (вони нормалізують утворення та викид інсуліну). Все це підтверджує необхідність використання заходів, що спрямовані на зниження маси тіла та збільшення фізичної активності такої категорії хворих.

При ХП у період ремісії може бути задіяна *стандартизована норма ФА*. Це 10 000 кроків у день (реєструвати можна на спеціальному додатку у смартфоні. Можна рекомендувати використовувати сходи замість ліфту (у відповідному навантаженні), повертатися пішки до дому (якщо відстань велика, то виходити за одну зупинку і проходити останній шлях пішки), виконувати деяку роботу стоячи. Підвищити ФА дозволяє робота по дому/саду. До



навантажень помірної фізичної активності відносять роботу в саду впродовж 45-60 хвилин; уборка снігу лопатою впродовж 15 хвилин; прогулянка з дітьми (або твариною) завдовжки 2-3 км за 30 хвилин. До помірної ФА у таких пацієнтів можна віднести заняття з гантелями 10-12 хвилин, біг на 2 км за 30 хвилин, стрибки зі скалкою протягом 10-15 хвилин.

Не слід плутати поняття «вправи» з ФА. Фізичні вправи є однією з категорій ФА, яка є запланованою, структурованою, спрямованою на покращення або підтримання одного або декількох компонентів фізичного стану.

Отже *в реабілітаційних заходах значення має і фізична активність* хворої людини. Вибір фізичних тренувань здійснюють відповідно до уподобань пацієнта. Це поліпшує комплаєнс. Крім того, аеробні навантаження ефективно знижують вміст жиру в печінці, що дуже важливо при метаболічних зрушеннях у пацієнтів на ХП. Регулярні фізичні вправи впродовж 200 хвилин у тиждень значно знижують рівень глюкози, резистентність тканин до інсуліну, ферментів печінки та холестерину й тригліцеридів (які є факторами ризику виникнення та розвитку атеросклерозу та відповідних кардіоваскулярних подій типу інсультів, інфарктів міокарду). Фізичні реабілітаційні заходи, якщо їх застосовувати впродовж 250 хвилин у тиждень зменшують об'єм жирової тканини на 12% незалежно від маси тіла. Заняття велоспортом впродовж 30-40 хвилин 3 рази на тиждень мають такий же ефект, покращуючи біохімічні показники, які засвідчують порушення обміну речовин. Гістологічно виявлена пряма залежність між ступенем вираженості фіброзу та рівнем фізичної активності. [21].

Регулярна фізична активність зменшує загальну і кардіоваскулярну смертність більше ніж на 30%, що важливо при поєднаному перебігу ХП із захворюваннями серцево-судинної системи. Аеробна помірною фізичною активністю впродовж 150 хвилин (2 години 30 хвилин) у тиждень знижує ризик передчасної смерті, а також ризик розвитку ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, артеріальної гіпертензії, ЦД 2 типу і депресії, а фізична активність від 150 до 300 хвилин (5 годин) у тиждень приносить додаткову користь для здоров'я: знижує ризик появи надлишкової маси тіла, а також раку товстої кишки і раку молочної залози. Навіть одне тренування (активне проведення дозвілля) у тиждень може знизити смертність у пацієнтів із ішемічною хворобою серця [22,23].

Хворим з клінічно значущим розладами з боку серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба в після кризовому стані, гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда) відповідно, в тому числі в анамнезі, стабільна стенокардія, перенесені процедури коронарної чи іншої артеріальної ревазуляризації, транзиторні ішемічні атаки і мозкові інсульти, ураження периферичних артерій (імовірно атеросклеротичної природи) необхідна також адекватна фізична активність. Безпека тренувань у таких пацієнтів досягається за умов поступового нарощування інтенсивності навантажень.

Наступним заходом у реабілітації та вторинній профілактиці є санаторно-курортне оздоровлення, лікування.

*Санаторно-курортне оздоровлення* рекомендується пацієнтам, у яких ХП знаходиться у періоді ремісії або нестійкої клінічної ремісії. Призначається

санаторний режим II-III. Кліматотерапія: загальна. Руховий режим включає ранкову гігієнічну гімнастику, ЛФК (групова).

Бальнеокурорти, які рекомендуються для реабілітації пацієнтів із ХП – питні курорти Закарпаття (санаторії «Шаяни», «Свалява», «Квітка Полонини»), курорт Березовські мінеральні води (Харківська область), курорт Моршин (санаторії «Дністер», «Лаванда», «Жемчужина Прикарпаття»), курорт Одеса.

Показані мінеральні води малої та середньої мінералізації гідрокарбонатного та сульфатного складу. При помірній ферментативній недостатності і відсутності рідкої консистенції калу призначаються теплі середньомінералізовані гідро-карбонатно-сульфатні води (37-380С) 1-2 рази на добу у кількості 150 мл (при хорошій переносимості до 3 разів) за 30-40 хвилин до їди. Води повинні бути дегазованими.

Для того, щоб досягти успіху в реабілітації та зменшити інтенсивність прогресування ХП необхідно вести кропітку роботу, яка буде спрямована на боротьбу з алкоголізмом, наркоманією, тютюнокурінням. Крім того, досягати своєчасної діагностики та призначення патогенетичного лікування захворювання шляхом впровадження у клінічну практику сучасних рекомендацій, які надає Український клуб панкреатологів та МОЗ України (наказ №638) по діагностиці та лікуванню ХП (що базуються на даних доказової медицини).

### *Список використаних літературних джерел*

1. Сравнительный анализ методов медикаментозной профилактики ЭРХПГ-индуцированного панкреатита / И. Х. Аминов, М. В. Чуркин, Е. Ю. Плотникова, В. И. Подолужный, К. А. Краснов, О. А. Краснов // Вестник клуба панкреатологов. – 2015. – №3 (32). – С.49-55.
2. Kleef M. Pain in chronic pancreatitis / M. Kleef, Y. Keulimans // Pain Pract. – 2011. – Vol. 11, N5. – P.492-505.
3. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis / L. Frulloni, M. Massimo Falconi, A. Gabbrielli [et al.] // Dig. Liver. Dis. – 2010. – Vol.42, Suppl. 6. – P. 381-406.
4. Pain in chronic pancreatitis / M. Puylaert, L. Kapural, J. Van Zundert [et al.] // Pain Pract. – 2011. – Vol. 11, N5. – P.492-505.
5. Basurto Ona X. Opioids for acute pancreatitis pain / X. Basurto Ona, D. Rigau Comas, G. Urrutia // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – Vol. 7. – CD009179.
6. Effect of antioxidant supplementation on surrogate markers of fibrosis in chronic pancreatitis: a randomized, placebo-controlled trial / R. Dhingra, N. Singh, V. Sachdev [et al.] // Pancreas. – 2013. – Vol. 42. – N 4. – P. 589-595.
7. Randomised clinical Trial: regabalin attenuates experimental visceral pain through subcortical mechanisms in patients with painful chronic pancreatitis / S.

- Olesen, C. Graversen, A. Olesen [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 20011. – Vol. 34,N8. – P.878-887.
8. Aprospective, randomized trail comparing endoscopic and surhgical therapy for chronic pancreatitis / P. Dite, M. Ruziska, V. Zboril, I. Novotny // *Endoscopy.* – 2003. – Vol. 35. – P. 553-558.
  9. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. Toledo [et al.] // *Pancreatology.* – 2013. – Vol.13mN4. – P.336-342.
  10. Чернявський В. В. Применение 13С-триглицеридного дихательного теста для діагностики внешнесекреторної недостаточності піджелудочної залози / В. В. Чернявський // *Актуальні питання медичної науки та практики.* – 2010. – Вип.77, Т. 1, к Н.2. – С.252-257.
  11. Чернявський В. В. Практический подход к заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы / В. В. Чернявський // *Сімейна медицина.* – 2014. – №3. – С.27-31,
  12. A mixed-triglyceride breath test for intraluminal fat digestive activity / Y. F. Ghos, G. R. C. Vantrappen, P. J. Rutgeerts, P. C. Schurmans // *Digestion.* – 2008. - Vol. 22. – P.237-239.
  13. Drewes A. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency / A. Drewes // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol.19,No 42. – P.7258-7266.
  14. Dominguez-Munoz J. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency / J. Dominguez-Munoz // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2007. – Vol. 9. – P.116-122.
  15. United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) / J. M. Lohr, E. Dominguez Munoz, J. Rosendahl [et al.] // *United European Gastroenterology Journal.* – 2017. – Vol. 5,No2. – P.153-199.
  16. Randomised Clinical Trials: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40 000 MMS in patient with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis - a double blind placebo controlled study / V. Throat, N.Reddy, S. Bhatia [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 36, No 5. – P.426-436.
  17. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency / J.-M. Lohr, F. M. Hummel, K. T. Pirilis [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol.21. – P.1024-1031.
  18. Чернявський В. В. Замісна ферментна терапія при синдромі мальдигестії: клінічні спостереження / В. В. Чернявський, Л. С. Гвоздецька, Л. М. Парунян // *Вестник клуба панкреатологов.* – 2017. – №1 (34). – С.32-37.
  19. Кореляція між трофологічним статусом та основними характеристиками захворювання у пацієнтів із хронічним панкреатитом біліарного генезу /

- Л. С. Бабінець, Ю. Я. Коцаба, К. Ю. Кицай, І. М. Галабіцька // Вестник клуба панкреатологов. – 2017. – №1 (34). – С. 38-40.
20. Ярошенко Л. А. Патогенетическое значение содержания магния в крови и волосах при хроническом панкреатите / Л. А. Ярошенко // Терапевтический вестник Узбекистана. – 2013. – № 2. – С. 57-62.
21. Campos-Outcalt D. The new cardiovascular disease prevention guidelines: what you need to know // J. Fam. Pract. – 2014. – Vol. 63, №2. – P.89-93.
22. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31. P. 1281-1357.
23. Христич Т. М., Темерівська Т. Г., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: сучасний погляд на етіологію, патогенез, клініку та медичну реабілітацію хворих на хронічний панкреатит, Навчально-методичний посібник. – Чернівці, 2018. – 172с.

## **РОЗДІЛ ІХ. ОРГАНІЗАЦІЯ ВІДНОВЛЮВАННЯ ТА ВТОРИННІ ПРОФІЛАКТИКИ ДЛЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ З ШЕМИЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ**

## **РОЗДІЛ Х. АЛГОРИТМ ПІДХОДУ ДО ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНІВ**

## **РОЗДІЛ ХІ. ОРГАНІЗАЦІЯ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ПАЦІЄНТАМИ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ІЗ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ І ПАЦІЄНТАМИ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ІЗ ОСТЕОАРТРОЗОМ**

### ***Алгоритм ведення пацієнтів із ревматоїдним артритом при хронічному панкреатиті на первинній ланці медичного спостереження***

Слід відмітити, що наявність цих двох захворювань ускладнює перебіг, якість життя, прогноз у пацієнта з хронічним панкреатитом. Важливо враховувати частоту захворювання на ревматоїдний артрит (вона є вищою серед осіб з певними генетичними детермінантами, які можуть передаватися спадково), гендерні особливості (частіше хворіють жінки, ніж чоловіки), а також той факт, що хвороба може розвинутися в будь-якому віці. Затримка звернення хворого по спеціалізовану медичну допомогу підвищує ризик ушкодження суглобів і затримує початок прийому хворобо-модифікуючих лікарських засобів. Тому пацієнти, які звертаються до сімейного лікаря з розгорнутою стадією захворювання, повинні негайно направлятися до

спеціаліста для мінімізації будь-якого подальшого ушкодження суглобів, особливо якщо симптоми вже були наявні впродовж трьох місяців і довше.

Діагноз хронічного панкреатиту встановлюється гастроентерологом, а ревматоїдного артриту (РА) - лікарем-ревматологом. Існують критерії ACR/EULAR, 2010, які враховують ознаки залучення суглобів у запальний процес, серологічні критерії, гострофазові показники та тривалість симптомів. У свою чергу лікарі загальної практики – сімейні лікарі та терапевти, дільничні лікарі відіграють ключову роль в організації раннього (своєчасного) виявлення РА (осіб, які мають загрозу розвитку РА) на підставі вивчення сімейного анамнезу з метою своєчасного виявлення та лікування РА, сприянні виконанню рекомендацій спеціалістів під час хворобо-модифікуючого лікування, забезпеченні належної медичної реабілітації та профілактики (оскільки своєчасне виявлення та лікування РА позитивно впливає на перебіг захворювання).

Ревматоїдний атрит – хвороба, що має хронічний прогресуючий незворотній перебіг. Найбільш значною ознакою раннього РА є клінічне виявлення синовіту. Водночас, при ранньому РА усі показники аналізів крові можуть бути в нормі. Тому значення набувають анамнестичні дані та фізикальні методи. Увага звертається на наявність ознак стійкого синовіту невизначеної етіології, симптомів, які вважаються загрозливими (ураження дрібних суглобів кистей і стоп; ураження більше одного суглоба; терміни звертання по медичну допомогу більші, ніж 3 місяці; ранкова скутість; нездатність стиснути руку в кулак або згинати пальці; наявність підшкірних вузликів; наявність підвищеної температури тіла довше двох тижнів). Значення має анамнез захворювання на РА чи інше системне ревматичне захворювання у родичів.

На первинному етапі медичного спостереження лікар призначає загальний аналіз крові з обов'язковим визначенням швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), загальний аналіз сечі, направляє хворого на визначення рівня С-реактивного білка (СРБ), на рентгенографічне дослідження кистей і стоп (за наявності моноолігоартикулярного ураження іншої локалізації – інших суглобів). До ревматолога направляє при підозрі на РА впродовж одного тижня, до ортопеда-травматолога – при деформації суглобів.

Лікарі первинної ланки медичного обслуговування повинні у діагностиці спиратися на критерії ревматоїдного артриту (ACR/EULAR, 2010). Повинні бути чіткі симптоми синовіту принаймні одного суглоба (припухлість). Якщо залучені суглоби, то повинен уражатися один великий суглоб або 2 великих суглоба, 1-3 дрібних суглоба (із чи без залучення великих), а також 4-10 дрібних суглобів (із чи без залучення великих) тощо. Серологічні критерії (для діагнозу потрібні результати принаймні одного аналізу) включають слабо-позитивний РФ чи слабо-позитивні АЦЦП або різко-позитивний РФ чи різко-позитивні АЦЦП. Значення мають і гострофазові показники - підвищення СРБ чи підвищення ШОЕ (потрібні результати навіть одного аналізу).

Стосовно особливостей підходу до лікування, то існує положення про те, що при слабкому або помірному болю в суглобі до встановлення діагнозу не призначаються глюкокортикоїди (ГК), нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби (НПЗ). Вважається що призначення ГК, меншою

мірою – НППЗ, може на тривалий час замаскувати клінічні симптоми, відтермінувати встановлення діагнозу та призначення хворобо-модифікуючої терапії. Хворобо-модифікуюче лікування РА призначається лікарем-ревматологом з метою досягнення ремісії або мінімальної активності захворювання. Воно позитивно впливає на перебіг захворювання, сповільнює структурні зміни в суглобах, попереджає втрату працездатності та інвалідізацію. Тому сімейний лікар повинен сприяти виконанню пацієнтом всіх рекомендацій ревматолога та інших спеціалістів, у т.ч. щодо моніторингу побічних дій хворобо-модифікуючих препаратів, ГК та НППЗ.

Стосовно диспансеризації, то пацієнт після досягнення ремісії або мінімальної активності захворювання повинен бути взятий на облік у лікаря загальної практики – сімейного лікаря / дільничного терапевта, який веде необхідну медичну документацію, сприяє виконанню пацієнтом рекомендацій спеціалістів та призначає за необхідності симптоматичне лікування. У обов'язки лікаря також входить навчання пацієнтів (в тому числі групові) за програмами, які заохочують здійснювати самоконтроль, що є важливим аспектом надання медичної допомоги при РА. Обов'язково рекомендується оптимальний спосіб життя, режим харчування та фізичних навантажень. Пацієнтам, які мають проблеми зі стопою, рекомендується використання функціональних устілок та ортопедичного взуття. Увага хворого акцентується на тому, що підвищення фізичної активності сприяє покращенню виживаності, а регулярна оцінка активності захворювання дозволяє своєчасно коригувати схему лікування та ефективно контролювати активність захворювання. Якщо активність захворювання підвищується (за клінічними чи лабораторними даними) або виникають серйозні побічні ефекти хворобо-модифікуючої терапії необхідно негайно направити пацієнта до лікаря-ревматолога. Пацієнтів із задовільно контрольованим РА направляють на консультацію до лікаря-ревматолога не рідше одного разу на рік (для контролю перебігу хвороби, ефективності та безпеки лікування). Санаторно-курортне лікування рекомендується за наявності показань та відсутності протипоказань

Отже, пацієнт потребує постійного нагляду лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта.

### ***Алгоритм ведення пацієнтів із ревматоїдним артритом при хронічному панкреатиті на вторинному етапі медичного спостереження***

Лікар-спеціаліст також повинен приділити увагу анамнестичним та фізикальним даним. При цьому визначається тривалість симптомів хвороби; число болючих суглобів (ЧБС) та припухлих суглобів (ЧПС); встановлюється захворювання на РА або інше системне ревматичне захворювання у родичів. Проводяться широкі лабораторні (розгорнутий загальний аналіз крові, СРБ, серологічні показники (РФ, анти-ЦЦП), рівень загального холестерину, тригліцеридів та холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ); визначають маркери вірусних гепатитів) та інструментальні методи дослідження (ЕКГ/ЕхоКГ; при відсутності рентгенограм виконується рентгенографія кистей і стоп, за наявності моно-олігоартикулярного ураження іншої локалізації – інших суглобів; рентгенографія органів грудної клітки) з оцінкою рентгенограм суглобів за даними УЗД, МРТ суглобів,

рентгенденситометрії кісток. Рентгенденситометрія кісток (DEXA) для діагностики та моніторингу системного остеопорозу проводиться не рідше 1 разу на 2 роки або за необхідності. Під час лікування в період індукції ремісії щомісячно та протягом ремісії обстеження проводяться 1 раз на 3 місяці або за потребою.

На цьому етапі розширюються показання до консультацій інших спеціалістів. Так, за необхідності хірургічного лікування призначається консультація хірурга, за необхідності застосування протезів проводять консультацію з ортопедом-травматологом, за наявності захворювань серцево-судинної системи (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця тощо) направляють на консультацію до кардіолога, при ознаках латентного туберкульозу обов'язково необхідна консультація фтизіатра. До невропатолога, нейрохірурга рекомендується направляти за наявності захворювань шийного відділу хребта, неврологічних розладів. Офтальмолог має консультиувати за наявності склериту або за іншими показаннями.

Необхідно підкреслити, що рішення про початок лікування біологічними препаратами (БА) приймається консилиумом у складі: лікуючого лікаря-ревматолога, завідувача відділення та консультанта відділення – співробітника вищого медичного навчального закладу чи медичної науково-дослідної установи, за відсутності консультанта – заступника головного лікаря закладу охорони здоров'я (ЗОЗ) з медичних питань терапевтичного профілю. Початок використання БА та наступна оцінка відповіді на лікування має проводитися лише лікарем-ревматологом з досвідом застосування цих засобів. При цьому метою такого лікування є ремісія або мінімальна активність захворювання, яка може бути досягнута шляхом раннього призначення хворобо-модифікуючої протиревматичної терапії (впродовж 3 місяців з моменту появи стійких симптомів). Після початку використання хворобо-модифікуючих протиревматичних препаратів (ХМПРП) для своєчасної корекції терапії має здійснюватися регулярна оцінка відповіді на лікування за результатами обстеження.

Встановлено, що раннє призначення ХМПРП дозволяє отримати переваги у лікуванні та забезпечує меншу кількість побічних ефектів і відмов від прийому препаратів, але вважається, що комбінована базисна терапія є більш ефективною порівняно з монотерапією.

Доведено, що у пацієнтів із вперше діагностованим активним РА в якості терапії першої лінії доцільно в межах 3 місяців з моменту появи стійких симптомів, призначати комбінацію ХМПРП (включаючи метотрексат (МТ) і мінімум ще один інший ХМПРП), плюс на короткий час глюкокортикоїди (ГК), а при неможливості застосування комбінованої терапії – монотерапію із швидким збільшенням дози до клінічно ефективної.

При ранньому РА використання низької дози перорального ГК сприяє покращенню симптоматики та якості життя, водночас вони модифікують перебіг раннього РА, але мало впливають на РА з хронічним перебігом. Низька доза ГК добре переноситься і може зменшувати потребу у супутньому симптоматичному лікуванні. Неселективні НПЗІ та інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) є корисними для зменшення симптомів РА (кількості болючих та набряклих суглобів, болю (за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ)),

тривалості ранкової скутості, покращення функціональної здатності, загальної оцінки активності захворювання пацієнтом і лікарем).

У пацієнтів з розгорнутою стадією хвороби додавання БА до терапії синтетичними ХМПРП дозволяє суттєво покращити контроль симптомів, функціональні можливості та якість життя, уповільнити швидкість рентгенологічного прогресування.

Препаратами першої лінії є метотрексат (МТ), за наявності протипоказань терапію слід розпочинати з використанням лефлуноміду (ЛФ) або сульфасалазину (СС). За відсутності факторів несприятливого прогнозу і протипоказань, застосовується комбінована терапія МТ+ЛФ та/або СС чи гідроксихлорохін (делагіл). Підкреслюємо, що за неможливості застосування комбінованої терапії (супутня патологія або вагітність, під час яких протипоказані окремі препарати), рекомендується розпочинати монотерапію ХМПРП з подальшим швидким підвищенням дози до клінічно ефективної, а не на виборі ХМПРП.

Декілька моментів стосовно використання ГК: а) при вперше діагностованому РА препарати призначаються короткими курсами з метою швидкого покращення симптомів РА; б) для швидкого зменшення запалення при загостреннях РА ГК призначаються короткими курсами;) пацієнтам із пізнім РА препарати призначаються тривало, при цьому мають бути обговорені ускладнення, викликані довготривалою терапією ГК та запропоновані всі інші варіанти лікування (включно з біологічними препаратами (БА)).

Показаннями для використання БА є важкий активний РА, торпідний до лікування синтетичними ХМПРП або виявилася неадекватна відповідь на лікування, або непереносимість синтетичних ХМПРП. Крім того, пацієнтам із несприятливим перебігом РА, як виняток, первинно може бути призначена комбінація МТ з блокаторами ФНП- $\alpha$  або тоцилізумабом (за умови, що вони на момент вирішення питання про призначення терапії не вживали жодних ХМПРП).

У якості симптоматичної знеболювальної та протизапальної терапії призначаються НППЗ з урахуванням вихідних рівнів ризику з боку травної та серцево-судинної систем (у найменшій ефективній дозі протягом найкоротшого можливого періоду часу). За наявності персистуючого ураження декількох суглобів, що зберігається на тлі застосування повноцінної базисної терапії, доцільно використовувати внутрішньосуглобове введення ГК. При цьому частота введень для одного суглоба має бути не вищою, ніж 1 введення на 3 місяці.

Окремо розглядається питання про показання стосовно госпіталізації таких хворих у ревматологічне відділення. Госпіталізація здійснюється при:

- проведенні першого введення БА
- відсутності відповіді на ініціальну терапію;
- загостренні РА (рецидивний артрит, залучення нових суглобів, підвищення рівнів лабораторних показників системного запалення);
- наявності тяжкої супутньої патології або розвитку ускладнень, верифікація та лікування яких потребує стаціонарного спостереження хворого;
- наявності показань до хірургічного лікування.



При виписуванні зі стаціонару пацієнту надається виписка, яка містить інформацію про отримане лікування, особливості перебігу захворювання, рекомендації щодо подальшого лікування та спостереження.

Виписка пацієнта планується відповідно до критеріїв:

- а) пацієнт з РА, госпіталізований вперше, має бути виписаний із стаціонару після остаточної верифікації діагнозу та підбору адекватної терапії;
- б) у разі госпіталізації для проведення лікування з використанням БА пацієнт може бути виписаний зі стаціонару після введення препарату та моніторингу в повному обсязі можливих побічних реакцій (в т. ч. інфузійних реакцій);
- в) при госпіталізації з приводу загострення РА пацієнт може бути виписаний за умови позитивної клініко-лабораторної динаміки захворювання;
- г) при відновленні здатності пацієнта до самообслуговування;
- д) при відсутності потреби в парентеральному (в т.ч. внутрішньосуглобовому) введенні лікарських засобів;
- е) якщо подальше лікування може здійснюватись амбулаторно.

При виписці ревматолог повинен надати рекомендації щодо режиму дотримання фізичної активності залежно від стану пацієнта, призначити комплекс спеціальних вправ, спрямованих на збереження/відновлення діапазону рухів (гнучкість суглобів) або сили м'язів (силові тренування). Цим вправам навчає реабілітолог. Реабілітаційні заходи, які включають фізіотерапевтичні процедури, лікувальну фізкультуру, санаторно-курортне лікування, психологічну допомогу, мають позитивний вплив на перебіг захворювання та психологічний стан пацієнтів з РА. Пацієнти, які мають проблеми зі стопою, повинні направлятися до лікаря-ортопеда-травматолога для консультування та періодичного огляду стоп, за необхідності вони повинні бути поінформовані про доцільність використання функціональних устілок та ортопедичного взуття.

Щодо диспансеризації, то пацієнт із РА перебуває на диспансерному обліку у лікаря-ревматолога впродовж життя. Планові огляди лікаря-ревматолога призначаються один раз на місяць до контролю хвороби на рівні, який був з ними узгоджений. Пацієнти із задовільно контрольованим РА (низька активність або ремісія захворювання) можуть спостерігатися у лікаря загальної практики – сімейного лікаря / дільничного терапевта. В такому разі планові огляди пацієнтів лікарем-ревматологом повинні здійснюватись із частотою не рідше одного разу на рік. Впродовж перебігу хвороби слід узгоджувати всі аспекти лікування з пацієнтом, а також поважати їхні рішення.

Алгоритм призначення санаторно-курортного лікування полягає в тому, що направляються хворі в неактивній фазі хвороби (медикаментозно-індукованої чи спонтанній ремісії захворювання), за умови самостійного пересування/ обслуговування. Можна рекомендувати таке лікування пацієнтам

із суглобово-вісцеральними формами РА (в анамнезі) за умови відсутності активності РА (медикаментозно індукованій чи спонтанній ремісії захворювання) або при мінімальному (I) ступеню активності, а також відсутності клініко-лабораторних проявів вісцеритів (допускаються залишкові явища у вигляді транзиторних змін лабораторних показників).

Зауважимо, що за умови стійких артралгій та слабо виражених ексудативних змін пацієнти направляються на санаторно-курортне лікування з родоновими водами; за наявності переважно ексудативно-проліферативних проявів РА пацієнтам рекомендується направлення на санаторно-курортне лікування з сірчано-водневими ваннами; за наявності переважно проліферативних змін та контрактур суглобів (рентгенологічні стадії II-IV рекомендуються санаторії з грязьовими факторами лікування).

Протипоказанням до призначення санаторно-курортного лікування вважаються:

- системні прояви РА (суглобово-вісцеральна форма);
- високий (II-III) ступінь активності РА;
- наявність незворотних уражень суглобового апарата (анкілозування); – втрата можливості до самообслуговування.

### ***Особливості ведення пацієнтів із хронічним панкреатитом із остеоартрозом (остеоартритом) на первинній ланці спостереження***

Лікарі загальної практики – сімейні лікарі та дільничні терапевти відіграють ключову роль у організації раннього (своєчасного) виявлення ОА, сприянні виконанню рекомендацій спеціалістів під час медикаментозного лікування, забезпеченні належної медичної реабілітації. Зауважимо, що своєчасне виявлення та лікування остеоартриту (ОА) позитивно впливає на перебіг захворювання. Важливого значення для поліпшення якості життя має зменшення надлишкової маси тіла (для суглобів нижніх кінцівок), уникнення травмувань та перевантажень (спортивних, професійних і побутових), хронічних переохолоджень, своєчасна корекція природжених і набутих біомеханічних порушень (наприклад, плоскостопість), адекватне лікування запальних захворювань суглобів, ендокринних захворювань. Від цього залежить ефективність лікування, тому медичні працівники дані положення повинні донести до пацієнтів.

У обов'язок лікарів первинної ланки входить виявлення групи спостереження, а саме, осіб, які мають загрозу розвитку ОА (шляхом вивчення сімейного анамнезу, оскільки спочатку хворі, які скаржаться на біль у суглобах, часто не мають рентгенологічно підтверджених змін у суглобах). Тому на рівні первинної медичної допомоги лікар має сконцентрувати свою увагу на клінічних проявах можливого ОА. При цьому необхідно оцінити вік хворого (вік 40 років і більше є одним з клінічних діагностичних критеріїв ОА); біль у суглобі, пов'язаний з фізичною активністю, відсутність ранкової скутості, або її тривалість.

Найбільш значущою ознакою раннього ОА є стійкі болі в суглобах, які посилюються при роботі. Це може бути пов'язано з болем у суглобах через інші

причини (наприклад, бурсит, тендиніт). У дорослих віком 45 років і старше найбільш поширеною ділянкою болю периферичних суглобів, який триває понад тиждень, є коліно (19%), і найвища поширеність болю у колінах спостерігається серед жінок у віці 75 років і старше (35%). У дорослих віком 50 років і старше 23% повідомляють про сильний біль і втрату працездатності. Частота болю в руці протягом місяця коливається від 12% у дорослих 45 років і старше, до 30% - у дорослих 50 років і старше, і частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків, зі збільшенням поширеності в старшій віковій групі.

Діагностичні заходи спрямовуються на раннє виявлення ознак ОА лікарем загальної практики – сімейним лікарем / дільничним терапевтом та направлення пацієнта до ортопеда-травматолога та/або ревматолога з метою встановлення діагнозу і призначення лікування. Із додаткових методів діагностики призначається загальний аналіз крові з обов'язковим визначенням швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ); загальний аналіз сечі; слід направити хворого на рентгенографічне дослідження уражених суглобів (кистей, колінних, кульшових суглобів).

Наступним кроком є направлення пацієнта на консультацію до ортопеда-травматолога для верифікації діагнозу. При підозрі на запальну або інфекційну природу артриту хворі направляються на консультацію до ревматолога.

Якщо діагноз встановлено, лікарі первинної ланки мають забезпечити записи в Медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/о) та контроль дотримання плану обстежень, які виконуються під час лікування пацієнтів з ОА, проводити постійне навчання пацієнта з урахуванням трьох основних компонентів (надання загальної інформації про перебіг хвороби для допомоги хворому у розумінні і обговорення змін в стані здоров'я; специфічної інформації, яка надається для заохочення позитивної поведінки щодо поліпшення здоров'я, що може поліпшити результати самолікування пацієнтів (наприклад, фізичні вправи; надання інформації щодо переваг та ризиків медичних втручань з метою досягнення згоди з пацієнтом щодо тактики лікування)). Поширення інформації щодо захворювання має бути постійним, бути невід'ємною частиною плану лікування, а не разовим заходом під час звернення пацієнта до лікаря. Крім того, лікарі за наявності показань та відсутності протипоказань направляють пацієнтів на санаторно-курортне лікування.

Оптимальне лікування ОА вимагає комбінації нефармакологічних і фармакологічних методів лікування, індивідуалізованих з урахуванням потреб пацієнта. Немедикаментозне лікування ОА має передбачати регулярну профілактичну освіту, фізичні вправи, використання знарядь (палиця, супінатори) та зниження маси тіла за умови ожиріння або надлишкової ваги. Встановлено, що фізичні вправи корисні, але лікар повинен приймати рішення в кожному конкретному випадку щодо того, як ефективно забезпечувати участь пацієнта. Це повинно залежати від індивідуальних потреб пацієнта, обставин, мотивації і наявності обладнання на місцевому рівні, супутніх захворювань. Крім того, важливо ознайомити хворого з можливими ризиками та користю лікування. Для зменшення больового синдрому хворому рекомендуються

протибольові засоби. При цьому парацетамол і/або місцевий НПЗЗ повинні бути розглянуті як варіант симптоматичного лікування раніше пероральних НПЗЗ, інгібіторів ЦОГ-2.

Відтак, пацієнт потребує постійного нагляду лікаря загальної практики – сімейного лікаря/дільничного терапевта. Хворі з симптомами ОА повинні періодично оглядатися з урахуванням їх індивідуальних потреб.

Вторинна профілактика, яку проводять лікарі первинної ланки, полягає в дотриманні заходів, які перешкоджають рецидиву синовіту (дозована ходьба, полегшена праця, ходьба з опорою тощо). Стосовно первинної профілактики ОА, то її слід проводити з дитячого віку. Дітям рекомендуються систематичні заняття гімнастикою з метою зміцнення м'язово-зв'язкового апарату. Навіть при незначній плоскостопості рекомендувати носіння супінаторів для запобігання подальшого опускання склепіння стопи. При вроджених і набутих вадах (сколіоз, кіфоз, дисплазія кульшового суглоба тощо) необхідна консультація ортопеда для ранньої корекції цих порушень. Дорослим людям із надмірною масою тіла й артралгією, а також у родинах, де є хворі на артроз, необхідно рекомендувати стежити за правильним співвідношенням між ростом і масою тіла, не перевантажувати суглоби, уникати під час роботи фіксованих поз.

### ***Особливості ведення пацієнтів на хронічний панкреатит із остеоартрозом (остеоартритом) на вторинній ланці спостереження***

Стосовно *вторинної ланки* спостереження хворих, то лікар-спеціаліст також повинен приділити увагу анамнестичним та фізикальним даним. Визначаються причини виникнення ОА (дисплазія, травма і ін.); характеристика болю (його інтенсивність, залежність від фізичного навантаження); втрата функції ураженого суглоба/ суглобів; супутні захворювання. Звертається увага на послідовну асоціацію між ступенем болю в коліні, тугорухливістю і фізичною функцією та наявністю рентгенологічних ознак ОА.

Діагноз ОА встановлюється лікарем-ортопедом-травматологом або ревматологом на підставі клінічних, рентгенологічних та лабораторних критеріїв. До них відносяться: стійкий біль у суглобах, який пов'язаний із фізичною активністю, відсутність ранкової скутості, або вона триває не довше, ніж 30 хвилин, рентгенологічні ознаки ОА (звуження суглобової щілини, утворення остеофітів, субхондральне потовщення кісток або кисті), відсутність значного підвищення ШОЕ та С-реактивного білка (СРБ)). При цьому оцінюється вплив суглобового синдрому на функціональний стан хворого, якість життя, роботу, настрій, стосунки і дозвілля.

З клінічної точки зору необхідно встановити узгодженість між симптомами і рентгенологічними ознаками ОА (вона більша при значних структурних ураженнях кісток, суглобів). Половина дорослого населення у віці 50 років і старше з рентгенографічними ознаками ОА коліна мають певні симптоми. Необхідно враховувати, що із 25% літніх пацієнтів зі значними болями в колінному суглобі дві третини мають рентгенографічні ознаки хвороби. Поширеність симптоматичного ОА з рентгенографічними ознаками

вища серед жінок, ніж серед чоловіків, особливо після 50 років. У осіб з симптомами в колінному суглобі найчастіше зустрічаються рентгенографічні ознаки ОА – це зміни у великогемілкових, стегнових і надколінно-стегнових сегментах. Слід вказати, що симптоматичний ОА руки з рентгенографічними ознаками виявляється менше, ніж у 3% населення, тоді як показники симптоматичного ОА стегна з рентгенографічними ознаками складають від 5 до 9%.

Фізикальний огляд спрямовується на виявлення ознак деформації кінцівок внаслідок ОА (вальгусна, варусна), контрактур в уражених суглобах, ознак запалення.

На даному етапі спостереження лікар-спеціаліст призначає додаткові методи дослідження (розгорнутий загальний аналіз крові з обов'язковим визначенням ШОЕ; рівень СРБ; ЕКГ; рентген уражених суглобів у двох проєкціях, а при ОА колінного суглобу за наявності технічної можливості – рентген проводиться під навантаженням (стоячи)). За показанням виконується УЗД та МРТ суглобів.

Атипові особливості, такі як історія травми, тривала ранкова скутість, швидке погіршення симптомів або наявність локального підвищення температури та набряк суглоба може вказувати на альтернативні або додаткові діагнози (подагру, інші запальні артрити (наприклад, ревматоїдний артрит, септичний артрит і онкопатологію (болі в кістках)). Тому за наявності атипових ознак необхідно проконсультувати хворого у лікарів суміжних спеціальностей (ревматолог, хірург, онколог).

Так, консультація хірурга рекомендується за необхідності неортопедичного хірургічного лікування, у т.ч. при підозрі на гострий локальний інфекційний процес. Потреба у консультації ревматолога виникає при ознаках запалення суглобів, які підтверджуються клінічними та лабораторними дослідженнями (підвищення ШОЕ/СРБ), та підозрі на системний запальний неінфекційний процес (у т.ч. за відсутності лабораторних ознак запалення). За наявності захворювань серцево-судинної системи (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця тощо) є необхідність у консультації кардіолога.

До особливостей консервативного лікування можна віднести міжнародні рекомендації щодо лікування окремих локалізацій процесу (у колінному, кульшовому суглобі, ОА кистей рук). При призначенні симптоматичного лікування звернути увагу на супутні захворювання. Розглядається питання про призначення місцевих НПЗЗ для полегшення болю на додаток до основного лікування. Якщо парацетамол або місцеві НПЗЗ забезпечують недостатнє полегшення болю у людей з ОА, то слід додати пероральний НПЗЗ або інгібітор ЦОГ-2. Пероральні НПЗЗ/інгібітори ЦОГ-2 повинні застосовуватися в мінімальній ефективній дозі впродовж можливого найкоротшого періоду часу. Першим вибором повинен бути або стандартний НПЗЗ або інгібітор ЦОГ-2. У будь-якому разі вони повинні призначатися одночасно з інгібіторами протонної помпи (ІПП). Всі пероральні НПЗЗ/інгібітори ЦОГ-2 мають знеболюючу дію аналогічної величини, але розрізняються за своїм потенціалом токсичності для органів травлення, печінки, підшлункової залози, серцево-судинної системи і нирок. Тому при виборі засобу і дози медичні працівники повинні враховувати

індивідуальні фактори ризику пацієнта, в тому числі вік. При призначенні цих препаратів та у подальшому необхідно проводити постійний моніторинг факторів ризику.

Внутрішньосуглобові ін'єкції глюкокортикоїдів повинні застосовуватися тільки після виключення інфекційного артриту та інших неінфекційних запальних артропатій. З метою уникнення можливого негативного впливу мікрокристалічних розчинів глюкокортикоїдів на метаболізм хряща внутрішньосуглобові ін'єкції ними повинні застосовуватися тільки у хворих на ОА з реактивним синовітом, встановленим клінічно (місцеве підвищення температури, балотування наколінника) або за результатами УЗД. Вводити глюкокортикоїди можна не частіше 4 разів на рік в один суглоб. Внутрішньосуглобові ін'єкції глюкокортикоїдів тривалої дії ефективні при сильно вираженому болю, особливо при ОА трапецієметакарпального суглоба. При проведенні внутрішньосуглобових ін'єкцій глюкокортикоїдів тривалої дії в дрібні суглоби кистей їх доза не повинна перевищувати 0,3 мл для одного суглоба.

Стосовно використання глюкозаміна сульфату та гідрохлориду, а також глюкозаміна та хондроїтина сульфата, то доцільно застосовувати рецептурні форми глюкозаміна сульфату та хондроїтина 4, 6 сульфату.

На даному етапі надаються консультації всім пацієнтам з клінічними симптомами ОА з питань ефективності фізичних вправ, зниження маси тіла при надмірній вазі або ожирінні та проводяться заняття з лікувальної фізкультури незалежно від віку, супутніх захворювань, сили болю або непрацездатності. Вправи включають місцеве зміцнення м'язів, загальний аеробний фітнес. Це повинно залежати від індивідуальних потреб пацієнта, обставин, мотивації і наявності відповідного обладнання у медичному закладі. Маніпуляції і розтяжки повинні розглядатися як доповнення до основного лікування, особливо при ОА кульшового суглоба. Розглядаються питання щодо використання черезшкірної електричної стимуляції нервів (ЧЕСН) як доповнення до основного лікування з метою полегшення болю.

На додаток до основного лікування при біомеханічному болю в суглобах або нестабільності, необхідно розглянути питання про використання скоби/устілки /, опори/устілки та тростини або інших пристроїв.

Хірургічне втручання (резекційна, інтерпозиційна артропластика, артродез) є ефективним лікуванням при тяжкому ОА I зап'ястно-п'ястного суглоба кисті й показане пацієнтам із вираженим больовим синдромом і/або непрацездатністю завдяки неефективності консервативного лікування. Ендопротезування великих суглобів є однією з найбільш ефективних наявних хірургічних процедур з дуже малою кількістю протипоказань. Воно виконується в переважній більшості випадків з приводу болю, який виникає в суглобі, обмежує можливості пацієнта виконувати свою нормальну повсякденну діяльність, порушує сон і не піддається консервативним методам лікування. Заміна суглоба дуже ефективна і усуває ці симптоми при відносно низькому ризику системних ускладнень і субоптимальних результатів самого суглоба. Заміна суглоба дозволяє повернутися багатьом пацієнтам до нормальної діяльності і відновити помірні заняття спортом, включаючи гольф, теніс і плавання. Відновлення після заміни

суглоба швидко, тобто реабілітація починається на наступний день після операції і нормальна діяльність починається впродовж 6-12 тижнів.

До методів органозберігаючого лікування можна віднести виконання корегуючих остеотомій. Показаннями до проведення даного оперативного втручання, наприклад, у хворих з ОА колінного суглоба можуть служити такі критерії: варусна або вальгусна деформація колінного суглоба до 20 градусів, вік хворого до 70 років, наявність контрактури колінного суглоба до 10 градусів та цілісність зв'язкового апарату колінного суглоба. Позитивний результат після проведення даної операції впродовж 5 років складає 60% та вище. Крім того, з економічної точки зору використання корегуючої остеотомії значно дешевше тотального ендопротезування суглобів.

На даному етапі спостереження вирішуються питання про показання стосовно госпіталізації таких хворих.

Госпіталізація здійснюється при:

- відсутності відповіді на ініціальну терапію;
- зміні перебігу ОА (збільшення інтенсивності болю/появі болю запального характеру, залучення нових суглобів, підвищення рівнів лабораторних показників системного запалення);
- наявності тяжкої супутньої патології або розвитку ускладнень,
- необхідності верифікації діагнозу та стратегії і тактики лікування, що потребує стаціонарного спостереження

При виписці зі стаціонару хворий повинен отримати рекомендації, щодо ортопедичного режиму (вказується термін обмеження фізичних навантажень на прооперовану кінцівку (наприклад, при тотальному ендопротезуванні колінного та кульшового суглобів: хода за допомогою милиць протягом 3 місяців, при остеотомії великогомілкової кістки обмеження осьового навантаження на нижню кінцівку впродовж 3,5 місяців тощо) залежно від локалізації та характеру проведеного оперативного втручання. У післяопераційному періоді після виконання великих операцій на суглобах та кістках призначаються перорально антикоагулянти непрямої дії або антикоагулянти прямої дії п/шкірно. Якщо пацієнт госпіталізований вперше, то він має бути виписаний із стаціонару після остаточної верифікації діагнозу та підбору адекватної терапії. При госпіталізації з приводу загострення ОА пацієнт може бути виписаний за умови позитивної клінічної динаміки захворювання.

Існують інші критерії для виписки. Це відновлена здатність пацієнта до самообслуговування; відсутність потреби в парентеральному (в т.ч. внутрішньосуглобовому) введенні лікарських засобів; якщо подальше лікування може здійснюватись амбулаторно).

Пацієнту надається виписка з медичної карти стаціонарного хворого встановленої форми, яка містить інформацію про отримане лікування, особливості перебігу захворювання, рекомендації щодо подальшого лікування та спостереження.

Щодо диспансеризації, то пацієнт із ОА перебуває на диспансерному обліку у лікаря-спеціаліста впродовж життя. Вже на ранніх стадіях ОА великих суглобів хворих працездатного віку беруть на диспансерний облік. Пацієнти можуть бути розподілені на 4 групи:

I – хворі з компенсованим ОА колінних суглобів (без ознак синовіту, періартриту);

II – хворі з декомпенсованим ОА колінних суглобів (із явищами синовіту, періартриту);

III – хворі з компенсованим або некомпенсованим коксартрозом;

IV – хворі з коксартрозом при супутніх захворюваннях (мастопатія, фіброміома, виражені зміни серцево-судинної системи, органів травлення тощо).

Для пацієнтів I групи частота планового спостереження може становити 2 рази на рік, для II групи – 3 рази на рік, III групи – 4 рази/рік, для IV групи – 4-5 разів на рік.

Лікарські огляди повинні включати:

- моніторинг клініко-рентгологічних симптомів у даної особи і вплив хвороби на стан повсякденної діяльності та якості життя
- моніторинг станів, що тривало не змінюються
- обговорення знання хворих про їх стан та проблеми, їх особистих уподобань та можливості доступу до послуг
- аналіз ефективності та переносимості всього лікування
- підтримка у самодопомозі

Щорічний огляд призначається, якщо хворий, що має один або більше з наступних симптомів :

- біль у суглобах, що є проблемою для хворого
- більше одного симптоматичного суглоба
- більше, ніж одне супутнє захворювання
- регулярний прийом ліків для лікування ОА

Доведено, що регулярний моніторинг симптомів ОА, стану повсякденної діяльності та якості життя з корекцією медикаментозних та не медикаментозних методів лікування позитивно впливає на віддаленні наслідки захворювання. Моніторинг стану хворих з клінічними ознаками ОА рекомендується не рідше 1 разу на рік із виконанням рентгенографічного обстеження суглобів, визначенням та можливою корекцією запропонованого лікування. Крім того, проводиться рекомендація щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень. Пацієнтам з ОА, які хочуть знати більше про свою хворобу і її лікування, необхідно давати можливість брати участь у існуючій освітній діяльності, у т.ч. в програмах із самоконтролем.

При диспансеризації проводять обстеження, які після призначення відповідного лікування виконуються не рідше 1 разу на рік або за потребою



(клінічне обстеження хворого, з метою визначення прогресування ОА ураженого суглоба, ступеня втраченої функції; рентгенологічне обстеження (в 2 проекціях)). Виконується ЕКГ, рентгенографія органів грудної клітки; загальний аналіз крові з визначенням ШОЕ та аналіз сечі. При необхідності проводиться визначення серологічних показників (РФ, анти-ЦЦП, антинуклеарні антитіла), сечової кислоти, HLA-B27; загального холестерину, тригліцеридів крові та інших показників ліпідного профілю; рентгенографія інших суглобів.

При тяжких ураженнях суглобів зі значною втратою їх функціональної активності виникає необхідність у направленні хворого на проходження МСЕК за місцем мешкання.

Атиповий клінічний перебіг захворювання обов'язково потребує направлення пацієнта з ОА до ревматолога/хірурга/онколога. У ревматолога консультують, якщо проявляються ознаки запалення суглобів, які підтверджуються підвищенням ШОЕ/С-реактивного білка (не обов'язково), або при залученні інших органів та систем. При гострому інфекційному запальному процесі в суглобі (гнійний артрит) виникає необхідність у консультації хірурга. Консультація онколога призначається при підозрі на новоутворення (за клінічною та/або рентгенологічною ознаками).

Пацієнти з ОА повинні мати можливість отримувати кваліфіковану *реабілітацію та періодичні огляди спеціалістів, які відповідають за реабілітацію*, у випадках, якщо пацієнти мають труднощі зі щоденними справами, проблеми з функцією руки, ноги, а також у хворих у пізній післяопераційний період. Реабілітаційні заходи, які включають фізіотерапевтичні процедури, лікувальну фізкультуру, санаторно-курортне лікування, психологічну допомогу, мають позитивний вплив на перебіг захворювання та психологічний стан пацієнтів з ОА. У програму реабілітаційних заходів входять рекомендації щодо режиму дотримання фізичної активності залежно від стану пацієнта, призначення комплексу спеціальних вправ, фізіотерапевтичних процедур, дія яких спрямована на збереження/відновлення діапазону рухів (гнучкість суглобів) або сили м'язів (силові тренування). У пізньому післяопераційному періоді хворого проводиться корекція реабілітаційних заходів. Слід запропонувати пацієнтам з ОА психологічну допомогу (релаксація, антистрессова терапія, когнітивні практики) з метою полегшення пристосування до життя з хворобою.

Зауважимо, що правильно організована програма лікувальної гімнастики – найважливіша частина реабілітаційних заходів при ОА. існують пасивні вправи, напівактивні та активні вправи. Пасивні вправи - це перший крок відновлювального періоду, оскільки вони не вимагають зусиль з боку пацієнта. Асистент (медсестра, реабілітолог) згинає й розгинає нижню кінцівку пацієнта настільки, наскільки дозволяє суглоб та розслаблені м'язи. Напівактивні вправи є наступним кроком. За допомогою асистента пацієнт сам проводить згинання й розгинання у суглобі. Активні вправи виконуються без сторонньої допомоги. Ускладнювати вправи необхідно поступово.

На санаторно-курортне лікування пацієнт на ХП із ОА направляється з урахуванням стану супутнього захворювання та активності ОА, за наявності показань та відсутності протипоказань. Алгоритм призначення санаторно-курортного лікування полягає в тому, що направляються хворі в неактивній фазі хвороби, за умови самостійного пересування/ обслуговування, а також відсутності клініко-лабораторних проявів латентного перебігу обох захворювань (допускаються залишкові явища у вигляді транзиторних змін лабораторних показників).

***ДОДАТОК А. ПИТАННЯ, ЯКІ ВИЗНАЧАЮТЬ ТАКТИКУ ТА СТРАТЕГІЮ ЛІКАРЯ ПРИ  
ВЕДЕННІ ХВОРОГО НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ***

## **№1. Що означає термін «хронічний панкреатит»?**

Хронічне запалення підшлункової залози (ПЗ) є хронічним, незворотним, запальним та/чи фіброзним захворюванням ПЗ, що часто характеризується сильним болем, інтенсивність якого посилюється при зміні положення тіла, та розвитком ендокринної та екзокринної недостатності. Екзокринна панкреатична недостатність — результат пошкодження ациноцитів із недостатнім виробленням ензимів травлення, що виникає при знищенні 90% функціональної екзокринної тканини ПЗ. Ендокринна панкреатична недостатність — результат пошкодження ендокринної тканини ПЗ (острівці Лангерганса) з недостатнім виробленням інсуліну, що спричиняє непереносимість глюкози та цукровий діабет.

На сучасному етапі запропонований синдромний підхід до дефініції хронічного панкреатиту. Нове визначення хронічного панкреатиту було сформульоване американським професором D. Whitcomb у серпні 2016 на зустрічі Міжнародної асоціації панкреатологів, Японського панкреатологічного товариства, Азіатсько-Тихоокеанської асоціації панкреатологів у Синдаї. *Хронічний панкреатит – це патологічний фібро-запальний синдром в осіб із генетичними зовнішніми та/або іншими факторами ризику, які призводять до розвитку персистуючої патологічної відповіді на ушкодження паренхіми або стрес.*

## **№2. Який план заходів для лікаря первинної ланки ?**

1. Збір анамнезу, при цьому оцінити:
  - 1.1. Наявність специфічного больового синдрому.
  - 1.2. Симптоми зовнішньосекреторної недостатності ПЗ.
  - 1.3. Симптоми внутрішньосекреторної недостатності ПЗ.
2. Фізикальне обстеження.
3. Лабораторні методи обстеження:
  - 3.1. Визначення рівня глюкози крові.
4. Інструментальні методи обстеження:
  - 4.1. Направити на УЗД органів черевної порожнини та нирок.
  - 4.2. Електрокардіограма (ЕКГ).
5. Направити пацієнта на консультацію до:
  - 5.1. Хірурга — за наявності тривожних симптомів: лихоманка, інтоксикація, виражений больовий синдром, немотивована втрата маси тіла, при підозрі на гострий панкреатит, за наявності ускладнень — негайно.
  - 5.2. Гастроентеролога (протягом 1 тиж для підтвердження чи уточнення діагнозу ХП).
  - 5.3. Ендокринолога — за наявності симптомів цукрового діабету — протягом 1 тиж.

## **№3. Яка мета проведення досліджень на 1 етапі?**

Діагноз хронічного запалення ПЗ підтверджується на основі симптомів, наявних у пацієнта, результатів візуалізації з метою визначення структури ПЗ (ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна томографія (КТ), тестів екзокринної та ендокринної дослідження (УЗД), комп'ютерна томографія (КТ), тестів екзокринної та ендокринної функції. Діагностичні заходи спрямовуються на встановлення наявності ХП, диференційної діагностики щодо інших чинників болю в абдомінальній ділянці. Попередній діагноз ХП має бути підтверджений лікарем-гастроентерологом. Діагноз хронічного запалення ПЗ встановлюється і підтверджується на основі наявних симптомів, результатів візуалізації з метою визначення структури ПЗ (УЗД, КТ), тестів екзокринної та ендокринної функції ПЗ. УЗД органів черевної порожнини та нирок необхідне для діагностики панкреатиту та

диференційної діагностики із жовчнокам'яною хворобою, яка також проявляється абдомінальним болем та може спровокувати розвиток біліарного панкреатиту.

**№4. З якими захворюваннями необхідно проводити диференційний діагноз у хворих на хронічний панкреатит?**

Диференційна діагностика	
Диференційна діагностика ХП проводиться з метою довести наявність зазначеного захворювання, виключити інші захворювання, які можуть супроводжуватися подібними скаргами, а саме:	
Захворювання шлунково-кишкового тракту:	
– гострий панкреатит;	
– гострий холецистит;	
– обструкція проток жовчного міхура/каміння;	
– гострий апендицит;	
– дивертикулярний абсцес;	
– парез шлунка;	
– обструкція кишечника;	
– синдром подразненого кишечника;	
– мальабсорбція іншої етіології;	
– хвороба Крона;	
– пептична виразка;	
– неспецифічний виразковий коліт;	
– пухлини ПЗ;	
– захворювання серцево-судинної системи: ішемічна хвороба серця, особливо абдомінальна форма інфаркту міокарда; гостра ішемія чи інфаркт тонкого кишечника; запалення аневризми черевної аорти; тромбоз мезентеріальних судин. Захворювання статеві системи:	
– гострий сальпінгіт (запалення маткових труб);	
– позаматкова вагітність;	
– ендометріоз;	
– кіста яєчника;	
– рак яєчника;	
Інші чинники:	
– грудна радикулопатія; сечокам'яна хвороба	

**№5. За якими критеріями встановлюється діагноз хронічного панкреатиту?**

**Критерії діагностики ХП**

	Критерії	Характеристика	Метод визначення
1	Біль	Локалізується у верхній ділянці живота частіше в середині та/чи в лівому підребер'ї, іноді — у правому підребер'ї. Біль посилюється через 15–25 хв після прийому їжі, особливо жирної, гострої, прийому алкоголю. Біль віддає у поперек — лише в ліву половину або в обидві половини попереку. Вираженість болю зменшується при прикладанні холоду на ліве підребер'я, при голодуванні. Болісність у проекції ПЗ при пальпації.	Опитування  Фізикальне обстеження
	Зміни паренхіми ПЗ	Наявність атрофії паренхіми, осередків запалення, кальцифікатів, аномалії протоків	УЗД КТ МРТ/МРХПГ

		ПЗ.	Ендоскопічне УЗД ЕРХПГ
	Ознаки зовнішньо-секреторної недостатності ПЗ	<p>Випорожнення з ознаками мальдигестії — кашоподібне випорожнення 2–3 рази на добу, «велике панкреатичне випорожнення» (об'ємне, смердюче, сіруватого кольору з блискучою поверхнею — жирне), лієнтерея (макроскопічно видимі залишки неперетравленої їжі в калі).</p> <p>Нудота, блювання, що не приносить полегшення, метеоризм, відрижка тощо.</p> <p>Втрата маси тіла, прояви гіповітамінозу (особливо А, D, Е, К) Зниження рівня фекальної еластази-1.</p>	<p>Опитування</p> <p>Опитування</p> <p>Опитування</p> <p>Лабораторне дослідження</p>
	Ознаки ендокринної недостатності ПЗ	<p>Спрага, полідипсія (підвищене споживання води), поліурія (збільшення діурезу), втрата маси тіла Гіперглікемія: рівень глюкози крові натще <math>\geq 126</math> мг/дл і/або HbA1c <math>\geq 6,5\%</math></p>	<p>Опитування</p> <p>Лабораторне дослідження</p>

#### **№5. Яка мета диспансеризації у пацієнта з хронічним панкреатитом?**

Пацієнт із ХП перебуває на обліку в лікаря загальної практики — сімейного лікаря/дільничного терапевта, який веде необхідну медичну документацію, сприяє виконанню пацієнтом рекомендацій спеціалістів та призначає за необхідності симптоматичне лікування. Мета моніторингу пацієнта з ХП — раннє виявлення ендокринної та екзокринної недостатності ПЗ і ускладнень. Оскільки екзокринна та ендокринна недостатність часто формується у пацієнтів із хронічним запаленням ПЗ за 8–20 років після виявлення хвороби, періодичне визначення рівня глюкози крові натще, HbA1c є важливими заходами диспансерного спостереження. Пацієнтів зі зміною типу болю, втратою маси тіла і/або жовтяницею необхідно обстежити на рак ПЗ. У пацієнтів із пептичною виразкою дванадцятипалої кишки з ускладненнями і пептичною виразкою шлунка необхідно провести контрольну ендоскопію. У таких випадках терапевтичний контроль становить собою поєднання уреазного тесту і гістологічне дослідження біопсії з антрума і тіла шлунка. Результати досліджень свідчать, що модифікація способу життя, повна відмова від вживання алкоголю і тютюну, підвищення фізичної активності сприяють покращенню виживаності.

#### **№6. Які організаційні заходи необхідно провести лікарю первинної ланки при моніторингу за пацієнтом із хронічним панкреатитом?**

Обов'язкові:

1. Забезпечити записи в Медичній карті амбулаторного хворого (форма № 025/о) та контроль дотримання плану диспансеризації (див. Дії лікаря-гастроентеролога на догоспітальному етапі).

2. Погодити Інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних (Вкладний листок до облікової форми № 025/о).

3. Проводити 2 рази на рік диспансеризацію пацієнта, яка включає збір анамнезу, фізикальне обстеження з метою виявлення тривожних симптомів, оцінки обтяжувальних факторів і за необхідності — проведення додаткового обстеження та направлення до гастроентеролога.

4. Надавати рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень, повної відмови від вживання алкоголю і тютюну.

Бажані:

5. Оцінка стосовно направлення на санаторно-курортне лікування за наявності показань та відсутності протипоказань.

### ***№7. У чому полягає медична реабілітація хворого на хронічний панкреатит?***

Медична реабілітація полягає у моніторингу за способом життя, у відмові від шкідливих звичок, за необхідності у корекції зовнішньосекреторної, ендокринної функції тощо. Крім того визначення показань та протипоказань для проведення санаторно-курортного лікування, хірургічної санації.

Показання: санаторно-курортному лікуванню підлягають хворі на ХП у фазі ремісії чи нестійкої ремісії.

Протипоказання: курортне лікування не показано хворим у стадії загострення ХП.

Основні очікувані терапевтичні ефекти: зменшення вираженості чи усунення запального процесу, відновлення зовнішньо та внутрішньосекреторної функції ПЗ.

Дієта: № 5 або № 5 за Певзнером.

Санаторний режим: II–III.

Кліматотерапія: загальна.

Руховий режим: ранкова гігієнічна гімнастика, лікувальна фізкультура (групова).

Мінеральні води: показано мінеральні води малої та середньої мінералізації гідрокарбонатного та сульфатного складу.

### ***№8. Особливості призначення мінеральних питних вод для хворих на хронічний панкреатит.***

Середньомінералізовані теплі мінеральні води гідрокарбонатно-сульфатного складу ( $t=37-38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) показані за умов помірної недостатності зовнішньосекреторної функції ПЗ та відсутності рідких випорожнень. Води приймають теплими, починаючи з 50–100 мл 1–2 рази за добу, збільшуючи за умов хорошої переносимості до 150–200 мл 3 рази за добу за 60–40 хв до прийому їжі. Маломінералізовані води того ж хімічного складу призначають у разі надмірної зовнішньосекреторної функції ПЗ. Воду п'ють у теплом вигляді, починаючи з 50–100 мл 1–2 рази за добу, збільшуючи за умов хорошої переносимості до 150–200 мл 3 рази на добу за 60–90 хв до прийому їжі. Серед мінеральних вод із підвищеним вмістом гідрокарбонатних іонів хворим на ХП рекомендують такі фасовані мінеральні води: «Поляна Квасова», «Лужанська», «Свалява», «Поляна Купіль», «Плосківська», «Шаянська», «Драгівська». Мінеральні води заздалегідь дегазують. Курорти, рекомендовані для лікування хворих на ХП: питні курорти Закарпаття (санаторії «Шаян», «Свалява», «Сонячне Закарпаття», «Квітка Полонини»), курорт Березовські мінеральні води (Харківська область), курорт Моршин (санаторії «Дністер», «Лаванда», «Перлина Прикарпаття»), курорт Одеса (санаторії імені Максима Горького). Термін санаторно-курортного лікування: 21–30 днів.

### ***№9. Принципи профілактичних заходів, яких повинен дотримуватися хворий на хронічний панкреатит.***

1. Уникнення факторів, які провокують виникнення ХП: тютюнопаління (згідно зі стандартами первинної медичної допомоги при припиненні вживання тютюнових виробів), надмірне вживання алкоголю.

2. Збалансоване харчування, нормалізація маси тіла, уникання переїдання.

3. Виявлення та лікування метаболічних захворювань, що є факторами ризику виникнення неалкогольної жирової хвороби печінки (ожиріння, метаболічний синдром, цукровий діабет 2-го типу).

Доведено, що алкоголь є причиною 70–90% випадків хронічного запалення ПЗ. Крім того, існують дані стосовно виникнення ХП у хворих з ожирінням, при вживанні їжі з великим вмістом жиру та недостатнім вживанням харчових волокон, переїданні. Жовчнокам'яна хвороба є причиною більше ніж половини випадків ХП в Україні. Корекція способу життя є обов'язковою складовою лікування та профілактики подальшого розвитку ХП.

### ***№10. Показання до госпіталізації.***

Лікування пацієнтів із ХП в умовах стаціонару здійснюється за наявності показань або необхідності хірургічного лікування.

Госпіталізація здійснюється негайно в разі необхідності термінових хірургічних втручань, в інших випадках — протягом 2–5 днів.

Госпіталізація здійснюється у разі:

- ХП у стадії загострення;
- псевдотуморозного ХП;
- обструктивного ХП;
- бактеріальних ускладнень ХП;
- панкреатогенних гастродуоденальних виразок;
- виявлення при УЗД ділянок тканини ПЗ, що нагадують панкреонекроз;
- тромбозу селезінкової/портальної вени;
- наявності псевдокіст ПЗ, що збільшуються в розмірах, ускладнень псевдокіст;
- наявності норичь ПЗ. При плановій госпіталізації заповнюється відповідна медична документація:

документація:

- направлення на госпіталізацію;
- виписка з медичної карти хворого (ф. 027/о) із зазначенням діагнозу, результатів проведеного лікування та обстеження.

### ***№11. На що спрямовані діагностичні методи при стаціонарному лікуванні хворого?***

Діагностичні заходи спрямовані на підтвердження наявності ХП, диференційну діагностику з іншими захворюваннями, виявлення тяжких ускладнень.

Діагноз ХП встановлюють за допомогою методів візуалізації на основі морфологічних змін ПЗ, які можуть бути дуже помітними на пізній стадії, але важко виявляються на ранніх стадіях. КТ — кращий неендоскопічний метод візуалізації для діагностики ХП та виявлення локалізації кальцифікації ПЗ. Як і УЗД, КТ більш інформативна для діагностики ХП у пізніх стадіях. МРТ — більш чутливий метод у виявленні ранніх стадій ХП, коли можна спостерігати зміни сигналу перед появою морфологічних змін. МРХПГ дає відмінну візуалізацію жовчних протоків та протоків ПЗ, і є більш надійним методом візуалізації.

Значне зниження рівня фекальної еластази-1 є підставою підозрювати наявність екзокринної недостатності ПЗ.

Критеріями для встановлення діагнозу цукрового діабету є рівень глюкози крові натще  $\geq 126$  мг/дл і/або  $HbA1c \geq 6,5\%$ .

### ***№12. Який план діагностичних дій лікаря-ординатора спеціалізованого стаціонару?***

1. Збір анамнезу, при цьому оцінити:
  - 1.1. Наявність специфічного больового синдрому.
  - 1.2. Симптоми зовнішньосекреторної недостатності ПЗ (характеристика випорожнень).
  - 1.3. Симптоми внутрішньосекреторної недостатності ПЗ.
2. Фізикальне обстеження.
3. Лабораторні методи обстеження.
  - 3.1. Загальний аналіз крові.
  - 3.2. Біохімічний аналіз крові із визначенням рівня амілази панкреатичної ізоамілази, глюкози, глікозильованого гемоглобіну, аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, лужної фосфатази, ліпази.
  - 3.3. Аналіз сечі із визначенням рівня амілази.
  - 3.4. Копроскопія.
  - 3.5. Фекальна еластаза-1.
4. Інструментальні методи обстеження:
  - 4.1. ЕКГ.
  - 4.2. УЗД органів черевної порожнини та нирок.
  - 4.3. ЕГДС з оглядом ретробульбарного відділу дванадцятипалої кишки.
  - 4.4. КТ органів черевної порожнини та заочеревинного простору.
  - 4.5. МРТ/МРХПГ — при недостатній інформативності УЗД та КТ.
  - 4.6. Ендоскопічне УЗД ПЗ — за необхідності.

4.7. ЕРХПГ — при недостатній інформативності всіх вищенаведених інструментальних методів обстеження, коли діагноз ХП не може бути встановлено за допомогою неінвазивних та менш інвазивних методів дослідження.

#### **№13. Який лікувальний план дій лікаря стаціонару?**

1. Забезпечити знеболення за відповідними медикотехнологічними документами зі стандартизації медичної допомоги при хронічному больовому синдромі.

2. Призначити спазмолітики при дисфункції сфінктера Одді.

3. Для забезпечення функціонального спокою ПЗ призначити ППП, за необхідності — октреотид.

4. За наявності симптомів недостатності зовнішньосекреторної функції ПЗ призначити препарати панкреатину.

5. Призначити препарати, які містять вітаміни для корекції вітамінної недостатності.

6. Призначити інфузійну терапію з метою детоксикації.

7. За наявності цукрового діабету специфічне лікування призначає ендокринолог.

8. За наявності бактеріальних ускладнень призначити антибактеріальні лікарські засоби.

9. Хірургічне/ендоскопічне лікування розглядається у разі неефективності медикаментозного лікування та за наявності ускладнень.

#### **№14. Показання до ендоскопічного лікування.**

Показаннями до ендоскопічного лікування є:

- стиснення загальної жовчної протоки збільшеною голівкою ПЗ (дистальний холедохостеноз);

- біль, який асоціюється з розширенням головної панкреатичної протоки;
- папілостеноз;
- стриктури препапілярного відділу;
- конкременти вірсунгової протоки;
- нориці ПЗ, що виходять із дистальних відділів головної панкреатичної протоки;
- кісти і псевдокісти ПЗ.

Інвазивне лікування, спрямоване на усунення болю у пацієнтів з хронічним панкреатитом, показане, якщо медикаментозне лікування не допомагає. Ендоскопічне декомпресійне лікування менш ефективне і має короткотривалий ефект (порівняно із хірургічним).

Доведено, що ендоскопічне купірування болю було ефективним у осіб з розширеною головною протокою.

#### **№15. Показання до оперативного втручання.**

Показаннями до оперативного втручання є:

- кальциноз ПЗ і камені проток із вираженим больовим синдромом;
- обструктивний ХП — за неможливості ендоскопічної декомпресії;
- обтураційна жовтяниця внаслідок стиснення холедоха;
- дуоденостеноз;
- підпечінкова портальна гіпертензія;
- кісти більше 6 см у діаметрі або свищ ПЗ, що не виліковуються консервативно протягом 3 міс;
- вторинний ХП, пов'язаний із жовчнокам'яною хворобою, виразкою, що пенетрує, дуоденостазом, абдомінальним ішемічним синдромом;
- неефективність консервативної терапії, стійкість больового синдрому;
- наявність злоякісного новоутворення;
- бактеріально-гнійні ускладнення при неефективності малоінвазивних втручань та медикаментозного лікування;
- парафатеральні дивертикули.

#### **№16. Критерії виписки із стаціонару.**

Виписка пацієнта планується відповідно до критеріїв:



1. Значне зменшення вираженості або усунення клінічних проявів ХП (більового та диспептичного синдромів, інтоксикації, проявів функціональної недостатності ПЗ тощо) та усунення проявів запалення та/чи деструктивних змін ПЗ, що виявляються лабораторно-інструментальними методами.

2. Усунення ускладнень ХП.

3. Поліпшення відтоку панкреатичного секрету при обструктивному ХП.

4. Отримання при псевдотуморозному ХП та підозрі на малігнізацію переконливих даних за результатами диференційної діагностики щодо відсутності пухлини ПЗ.

#### ***№17. Які організаційні дії лікаря при виписці хворого зі стаціонару?***

При виписуванні пацієнту надається виписка з медичної карти стаціонарного хворого встановленої форми, яка містить інформацію про отримане лікування, особливості перебігу захворювання, рекомендації щодо подальшого лікування та спостереження.

Дії лікаря:

1. Оформити Виписку із медичної карти амбулаторного (стаціонарного) хворого (форма № 027/о).

2. Надати інформацію щодо необхідності проведення періодичних обстежень відповідно до плану диспансеризації, повторного звернення та обстеження при появі нових симптомів захворювання.

3. Надати рекомендації щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень, повної відмови від вживання алкоголю, тютюну.

Пам'ятка для пацієнта з хронічним панкреатитом

#### Що таке ПЗ?

ПЗ — життєво важливий орган. Вона міститься позаду шлунка на задній стінці черевної порожнини, на рівні нижніх грудних і верхніх поперекових хребців.

#### Які функції виконує ПЗ?

ПЗ виконує дві основні функції: продукція травних ферментів для забезпечення процесу травлення; продукція гормонів (інсуліну) для забезпечення нормального обміну глюкози.

#### Що таке ХП?

ХП — це тривале уповільнене запалення тканини ПЗ. Періодично під впливом вживання алкоголю, жирної, гострої їжі запалення може посилюватися із подальшим розвитком загострень ХП. Внаслідок тривалого запального процесу відбувається зменшення кількості клітин, які виробляють травні ферменти, що призводить до зниження продукції ферментів ПЗ і порушення травлення. Через деякий час (зазвичай через кілька років) запалення зачіпає і острівці Лангерганса ПЗ, які виробляють інсулін, тому зменшується продукція інсуліну і розвивається цукровий діабет.

#### Які причини можуть викликати ХП?

Зловживання алкоголем (найчастіша причина ХП); захворювання жовчних шляхів (особливо жовчнокам'яна хвороба); спадковий панкреатит; звуження чи закупорка проток ПЗ (наприклад рубцеве звуження проток після травм ПЗ; камені ПЗ); системні аутоімунні захворювання (системний червоний вовчак та ін.); гіперпаратиреоз (підвищення функції парашитовидних залоз); ідіопатичний ХП (причина невідома).

### Якими симптомами проявляється ХП?

Основними симптомами захворювання є біль у животі й порушення травлення. Біль у верхній ділянці живота частіше локалізується в її середині та/чи в лівому підребер'ї, однак може турбувати біль і в правому підребер'ї. Біль посилюється через 15–25 хв після прийому їжі, особливо жирної, гострої, прийому алкоголю. Біль віддає у поперек — лише в ліву половину або в обидві половини поперек. Вираженість болю зменшується при прикладанні холоду на ліве підребер'я, при голодуванні. Біль може супроводжуватися нудотою, блюванням, здуттям живота, відрижкою, печією, порушеннями випорожнення. Порушення травлення пов'язано зі зменшенням надходження травних ферментів ПЗ. Випорожнення кишечника стає рясним, жирним, з кашоподібною, мазеподібною консистенцією. Частота збільшується до  $\geq 3$  разів на добу. Оскільки прийнята їжа не всмоктується в необхідному обсязі, хворий худне. Внаслідок порушення всмоктування жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К) розвивається гіповітаміноз. При тривалому перебігу захворювання, коли страждають ендокринні клітини ПЗ, може розвинутися цукровий діабет. У цьому разі може з'явитися спрага, сухість у роті і сухість шкіри, збільшення кількості сечі.

### Як встановити діагноз ХП?

Діагноз ХП встановлює лише лікар. Для цього він аналізує клінічні прояви, історію захворювання, результати об'єктивного дослідження, призначає необхідні діагностичні заходи.

### Які основні напрямки лікування при ХП?

Насамперед, необхідна повна відмова від вживання алкоголю, тютюну. Дієта передбачає частий прийом їжі, невеликими порціями, зі зниженням вмісту жиру (голодування протягом 2–3 днів може зменшити вираженість болю). Дієта при ХП має містити оптимальну кількість білків (80–100 г/добу, з них тваринних — 45–50 г/добу), помірно обмежуються жири (до  $\approx 60$  г/добу, з них рослинні — 25–30 г/добу; жир розподіляється рівномірно на 3–4 основних прийоми їжі). За наявності цукрового діабету вуглеводи, що легко засвоюються, виключають із харчування.

Необхідна відмова від продуктів і страв, що стимулюють шлункову та панкреатичну секрецію (гострі, копчені, смажені, свіжоспечені, солодкі страви, шоколад, какао, кава, прянощі, бульйон, груба клітковина). Важливим є вид кулінарної обробки (необхідне відварювання, запікання), дотримання ритму прийому їжі (4–6 разів на добу), зменшення кількості солі (до 6–8 г/добу), достатня кількість рідини (1–1,5 л/добу). Температура страв — 15–60 °С. Енергетична цінність раціону — 2000–2500 ккал/добу.

### Лікарські засоби призначає тільки лікар!

Для зменшення стимуляції ПЗ, крім дієти, призначають препарати, що зменшують

продукцію соляної кислоти в шлунку. Для симптоматичного лікування при болю призначають анальгетики. Якщо власна ПЗ не може виробляти достатньої кількості травних ферментів, призначають замісну терапію ферментними препаратами. При розвитку цукрового діабету відповідне лікування призначає ендокринолог. Якщо консервативне лікування недостатньо ефективно, зберігається виражений больовий синдром або існує перешкода відтоку соку ПЗ, звуження її проток, розвиток інших ускладнень ХП, призначають ендоскопічне чи хірургічне лікування.

З метою забезпечення ефективності й безпеки фармакотерапії необхідно дотримуватися рекомендацій із застосування лікарських засобів, призначених лікарем, та інструкції для медичного застосування препаратів. До завершення курсу лікування слід зберігати первинну та/чи вторинну упаковку лікарського засобу, на якій зазначені назва, форма випуску, доза, серія, дата випуску, термін придатності, назва виробника лікарського засобу.

#### Чи показане санаторно-курортне лікування при ХП?

Це лікування показане, але лише в період стійкої ремісії, і не раніше ніж через 6 міс після закінчення загострення ХП. Вибір курорту визначає лікар

#### **Список використаних літературних джерел:**

Наказ МОЗ України від 13.09.2014 р. № 638 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті»

### ***ДОДАТОК В. ПРО ДЕЯКІ ПИТАННЯ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ***

*Запитання № 1. На які механізми та етапи розвитку серцевої недостатності необхідно звертати увагу при ХП із ІХС?*

Слід підкреслити, що на ранніх стадіях ХСН структура і функція лівого шлуночка (ЛШ) не відрізняються від нормальних. Наступним етапом є виникнення структурних та функціональних змін з/без гіпертрофії ЛШ, інфаркта міокарду. Це стає причиною розвитку систолічної або діастолічної дисфункції, що формує ХСН завдяки зниженню серцевого викиду та артеріального тиску. Внаслідок виникають наступні компенсаторні механізми: механізм Франка-Старлінга (збільшення сили серцевого скорочення у відповідь на розтягнення міокарду); нейрогормональна активація, гіпертрофія міокарда (ремоделювання). Це на деякий час збільшує серцевий викид, підвищує

артеріальний тиск та затримує рідину у тканинах. Даний механізм погіршує дисфункцію ЛШ у пацієнтів із ХП, а, відтак і якість життя.

Одним із основних факторів прогресування ХСН є альдостерон. Він викликає ендотеліальну дисфункцію на рівні мікроциркуляторного русла, ремодулюючи судини і сприяючи прогресуванню атеросклероза. У міокарді він стимулює синтез колагену, активацію фіброзу (завдяки чому прогресує ХСН). До того ж альдостерон порушує водно-електролітний баланс, зменшуючи рівень калію й магнію, сприяючи порушенням серцевого ритму, а також затримки рідини. Ці механізми підвищують ризик смерті пацієнтів.

Необхідно підкреслити, що ХСН є неперервним патологічним процесом. Довгий час може підтримуватися нормальна функція шлуночків серця. Натомість, прогресування дисфункції буває не тільки поступовою, а й раптовою.

Безсимптомна шлуночкова дисфункція характеризується відсутністю симптоматики, але інструментальні методи вказують на прогресування. При компенсованій ХСН симптоми можна контролювати модифікацією способу життя, при субкомпенсації – за допомогою медикаментозного контролю. У випадку декомпенсації симптоматика постійна, незважаючи на терапію, але корегується посиленою терапією. При рефрактерній ХСН симптоми не піддаються корекції.

*Запитання №2. Які особливості діуретичної терапії необхідно враховувати, лікуючи хворих із ХП?*

Діуретики слід призначати за наявності симптомів, які пов'язані із зістійним механізмом, з метою зниження ризику госпіталізації. Згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2016) до особливостей можна віднести призначення діуретичної терапії незалежно від варіантів ХСН (з пониженою або збереженою функцією викиду). У рекомендаціях цього товариства 2018 року у хворих із артеріальною гіпертензією вказана необхідність призначення 3-х препаратів: блокатора ренін-ангіотенин-альдостеронової системи (РААС) + антагоніст кальцію + діуретик.

- До правил терапії діуретиками відносять зниження використання солі до 4 г/добу і зменшення об'єму рідини до 1-1,2 л/добу. Необхідно щоденно контролювати вагу (допускається максимальне зменшення маси тіла у стаціонарі – 1 кг/добу, в амбулаторних умовах – 0,5-0,7 кг/добу). При до III ФК (декомпенсація) – петльові діуретики + спіронолактон

При досягненні мети дозу діуретиків знижують до мінімальних. Терапія сечогінними препаратами повинна бути постійною, оскільки переривання призводить до гіперактивації нейрогуморальних механізмів.

Залежно від ФК ХСН призначається наступний алгоритм:

- I ФК – діуретики не призначають
- II ФК (без клінічних проявів застійних явищ) – малі дози петльових діуретиків (краще торасемід по 2,-5,0 мг/добу)
  - III ФК (декомпенсація) – петльові діуретики + спіронолактон
  - III ФК (підтримуюча терапія – петльові діуретики (торасемід) + антагоніст мінералокортикоїдних засобів + інгібітор карбоангідрези
  - IV ФК – петльові діуретики (торасемід одноразово або фуросемід в/в крапельно) + тiazидні діуретики + інгібітори карбоангідрези; за необхідності допускається механічне видалення рідини.

Декілька слів про механізми дії торасеміда. По-перше, він поліпшує функцію міокарда; по-друге, безпечний; по-третє, при тривалому використанні не впливає на електролітний стан крові (не змінює рівень калію); по-четверте, не змінює рівень ліпідів, глюкози, сечової кислоти.

*Запитання №3 Як підходити до призначення лікування серцевої недостатності у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу?*

Підходи до лікування серцевої недостатності залишаються загальними, але є деякі особливості. Так, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та блокатори рецепторів ангіотензину II можуть зменшувати ризик виникнення цукрового діабету у хворих із ХСН зі зниженою ФВ. Це показано при дослідженні впливу еналаприлу та кандесартану. Відмічено, що використання еналаприлу впродовж 1 року знижувало рівень глікованого гемоглобіну на 0,16%. Хворі, які використовували сакубітрин/валсартан отримали зниження показника глікованого гемоглобіну на 0,26%. Кращий ефект останнього можна пояснити збільшенням інгібування неперилізіну.

Було продемонстровано, що антагоністи альдостерону, зокрема, спіронолактон, підвищував показники глікованого гемоглобіну, але не мав чіткого впливу на вміст глюкози та інсуліну натще. Еплеренон впливав менш значимо.

Стосовно бетаблокаторів, то вони значно знижують смертність (у тому числі при ЦД при ХСН зі зниженою функцією ФВ), особливо при вживанні карведілолу, бісопрололу. Крім того, карведілол у цих хворих із підвищенням АТ знижував не тільки рівень глікованого гемоглобіну та рівень інсуліну, а й частоту розвитку ЦД.

Існують цільові рівні глікованого гемоглобіну, по яких можна прогнозувати перебіг захворювання. Так, HbA1C, який дорівнює 6,5% дає можливість прогнозувати ХСН I-IIФК, відсутність коморбідних захворювань, немає серйозних ускладнень ЦД, відсутність побічних ефектів терапії (гіпоглікемії).

При HbA1C 7% ХСН II стадія (III ФК), мікро- та макроваскулярні ускладнення ЦД, може виникати тяжка гіпоглікемія, наявність поліпрагмазії є необхідністю.

За наявності 8% HbA1C 8% прогнозується обмежена тривалість життя, ХСН II-III ст., необхідно виявляти супутні термінальні стадії хронічних захворювань нирок, кисневозалежні легеневі захворювання, неконтрольований рак, старечу деменцію. При HbA1C 8,5% може виникати симптом на гіперглікемія.

*Запитання №4. Які механізми діуретикорезистентності можуть виникнути при лікуванні серцевої недостатності?*

Діуретичні засоби лікування залишаються головними у лікуванні серцевої недостатності. При цьому виникає багато питань про правильність призначення, особливо при гострій некомпенсованій ХСН та діуретикорезистентності.

Під діуретикорезистентністю розуміють нездатність діуретичних засобів усунути застійні явища, які проявляються низькою концентрацією натрію у сечі, не дивлячись на максимальне використання рекомендованих доз

сечогінних препаратів. У таких пацієнтів часто використовують тривалі інфузії діуретиків.

Причинами виникнення діуретикорезистентності є невірно підібрана доза діуретичного засобу, недотримання правил лікування пацієнтом, вживання надмірної кількості солі. Серед фармакологічних факторів значення мають низька абсорбція діуретиків (наприклад, при набряку кишечника), підвищення секреції діуретичних засобів у просвіт каналців, хронічна хвороба нирок, вік, антинатрійуретичні препарати (НПЗП, антигіпертензивні засоби), гіпопротеїнемія, гіпотензія, нефротичний синдром, низький нирковий кровоплин, нейрогормональна активація.

Якщо розглядати механізм дії петльових діуретиків, які можуть викликати діуретикорезистентність, то необхідно брати до уваги, що вони циркулюють у крові у зв'язаному стані, декретуються у просвіт каналця транспортерами органічних аніонів. Ці аніони розташовані на базолатеральній мембрані. Крім того, вони декретуються білком, який асоціюється з множинною резистентністю до ліків. Зауважимо, що діуретики конкурують з хлором за зв'язування з натрій-калій-хлор-котранспортером-2 (NKCC2), який є у нирці. Патологія, яка виникає на будь-якому з цих етапів, призводить до діуретикорезистентності.

При цьому, якщо високі дози петльових діуретиків використовуються тривалий час, то відбувається ремоделювання нефрону з гіпертрофією і гіперплазією клітин дистальних звивистих каналців, головних і вставочних клітин. Дане ремоделювання викликає збільшення реабсорбційної здатності дистального каналця саме завдяки активації натрій-калій-хлор-котранспортеру-2, який є чутливим до тіазидів. Тобто, ремоделювання нефрона може бути доцільною терапевтичною метою. У ремоделюванні беруть також участь епітеліальні натрієві канали та хлор-бікарбонатний обмінник –пендрин. Тому виникає необхідність використовувати препарати, які блокують реабсорбцію хлориду натрію у дистальному каналі. Такими препаратами можна вважати тіазидоподібні засоби (метолазин). Але цей метод не досліджувався у доказовій медицині. Результати невеликих досліджень показали, що комбінації

таблетованого метолазону з петльовим діуретиком є ефективним при застійній ХСН у тій же мірі, як довенне введення хлортиазиду. Зауважимо, що амілорид може дати позитивний ефект у блокуванні натрієвих каналів, а інгібітори карбоангідрази можуть бути ефективними при розвитку метаболічного алкалозу (завдяки інгібуванню пендрину).

Слід пам'ятати, що при ХСН зменшується фракція викиду, а ІАПФ ефективно сприяють збільшенню серцевого викиду, тому їх використання у таких випадках продовжується. Блокатори рецепторів ангіотензиногену можуть нашкодити хворим із ХСН із збереженою функцією, у яких зменшення пост навантаження не супроводжується збільшення серцевого викиду.

Декілька слів про ступеневу терапію СН за фармакологічним підходом. Метою терапії є отримання 3-5 л добової сечі (аж до досягнення клінічної еуволемії). Спочатку довенно вводиться фуросемід, що у 2,5 разу перевищує добову дозу, яка використовувалася раніше. Доза ділиться на 2 рази введення. Дозування діуретика може збільшуватися кожної доби до досягнення об'єму сечі 3-5 л. Доза фуросеміду, яка дорівнює 40 мг еквівалентна 20 мг торасеміду. Замість метолазону може використовуватися гідрохлортиазид по 50 мг 2 рази/добу, або хлорталідон по 50 мг/добу. (табл. ...)

Таблиця ...

#### Фармакологічний підхід до ступеневої терапії

Рівень	Фуросемід			Металазон**
	Попередня пероральна доза***	Болус	Інфузія	Пероральний прийом
1	≤80 мг	40 мг	5 мг/год	Немає
2	81-160 мг	80 мг	10 мг/год	5 мг/год
3	161-240 мг		20 мг/год	5 мг 2 р/доб
4	>240 мг		30 мг/год	

*Примітка:*

\* - мета терапії полягає в отриманні певного добового об'єму сечі 3-5 л до досягнення еуволемії. Спочатку підхід може включати довенне введення дози фуросеміду (поділеної на 2 ін'єкції), які у 2,5 рази перевищують попередню добову дозу діуретика. Дозування діуретичного засобу можна збільшувати кожного дня до досягнення виділення сечі у кількості 3-5 л/добу, або використовуємо спосіб переходу на наступну ступень, якщо кількість сечі менше 3 л/добу.



\*\* - гідрохлортіозид (50 мг 2 р/добу) або хлорталідон (50 мг/добу) можуть використовуватися замість метолазона.

\*\*\* - доза фуросеміда, яка дорівнює 40 мг, вважається еквівалентною 1 мг буметаніду або 20 мг торасеміду.

*Запитання № 5. Яке значення мають фізичні вправи у поліпшенні кардіоваскулярног здоров'я у пацієнтів із ХП?*

Регулярні фізичні вправи здатні знизити ймовірність розвитку та прогресування ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, ожиріння, цукрового діабету 2 типу. Так, фізичні вправи поліпшують ендотеліалійзалежну вазодилатицію, збільшують фракцію викиду і толерантність до фізичного навантаження, покращують якість життя, зижують смертність від серцево-судинних захворювань.

У систематичному огляді 63-х досліджень було показано, що різноманітні форми аеробних вправ із різною інтенсивністю (від 50 до 95% пікового об'єму кисню) і тривалістю занять від 1 до 47 місяців значимо знижували ризик інфаркту міокарда та смертність від серцево-судинних захворювань (можливо за механізмом реваскуляризації). Підтвердженням можуть слугувати закордонні дослідження, які продемонстрували, що 60-хвилинне навантаження на велоергометрі впродовж 4 тижнів сприяло зростанню резерву кровоплину на 29% і покращувало ендотелійзалежну вазодилатацію. У хворих після інфаркту міокарда та коронарного втручання, яким проводилися реабілітаційні заходи на основі фізичних вправ, зафіксовано збільшення фракції викиду (60,81 проти 532% у групі контролю), більшу толерантність до фізичних навантажень і зменшення кардіоваскулярного ризику вже через 6 місяців. Можливо, що даний результат зумовлюється посиленням перфузії міокарда у відповідь на регулярність виконання фізичних вправ, які передбачені у лікувальній фізкультурі.

Однією з характеристик серцевої недостатності є непереносимість фізичного навантаження. Було показано, що оптимальні фізичні вправи при ХСН асоціюються з поліпшенням якості життя, зменшенням ризику госпіталізації та значимим підвищенням тривалості життя. Аеробні фізичні вправи (прогулянки, їзда на велосипеді) при 60-70% максимальній ЧСС 3-5

разів у тиждень впродовж 3-х років покращували здоров'я та якість життя хворих із серцевою недостатністю.

Середньо- та високоінтенсивні тренування покращують кардіоваскулярну функцію у хворих із ХСН (можливо, завдяки поліпшенню ендотелійзалежної вазодилатації та зростання аеробної здатності). Так, високоінтенсивні інтервальні тренування впродовж 3-х місяців добре переносяться хворими із ХСН та зиженою фракцією викиду лівого шлуночка. При цьому збільшується піковий об'єм кисню та виразніше зменшується діастолічна дисфункція (ніж при регулярному тренуванні помірної інтенсивності).

Механізмами сприятливого впливу фізичних вправ є мітохондріальний механізм адаптації клітин (у тому числі завдяки збільшенню десатурації міоглобіну в м'язовій тканині та активації синтезу аденозинтрифосфату – АТФ). Значення також мають нормалізація процесу окислення жирних кислот, вазодилатація з покращенням перфузії міокарда, зниження інтенсивності хронічного системного запалення та протидія прогресуванню атеросклерозу.

*Запитання № 6. На які особливості ведення хворих із артеріальною гіпертензією, ІХС та ХП необхідно звертати увагу сімейному лікарю?*

Важливим етапом для сімейного лікаря у плані ведення пацієнтів із артеріальною гіпертензією є визначення факторів ризику, особливо супутніх хвороб (стадії їх розвитку), генез артеріальної гіпертензії, виключення вторинної гіпертензії. При цьому необхідно пам'ятати, що межі зменшення АТ нижчі, якщо у пацієнта є цукровий діабет або ниркова хвороба. Для діабетиків і літніх людей важливо проводити вимірювання АТ з метою виявлення ортостатичної гіпотонії. Вимірюють АТ після сну лежачи і через 2 хвилини після стояння.

Є три методи, за якими робиться висновок про рівень АТ. Це проведення лікарем чотирьох подвійних вимірювань у різні дні; середні подвійні вимірювання, проведені вранці та ввечері вдома, терміном від 4-х до 7 діб; 24-годинний моніторинг в амбулаторних умовах. Він також може використовуватися для визначення ефективності лікування.

Для відповідності значень АТ рекомендується користуватися даними табл. ...

Таблиця .

**Відповідність значень АТ, які отримані різними типами вимірювань**

Тип вимірювання	Артеріальний тиск
Медичним працівником (офіс, клініка)	140/90 мм рт. ст.
Домашнє вимірювання	135/85 мм рт. ст.
Амбулаторний АТ – середній цілодобовий АТ	130/80 мм рт. ст.
Амбулаторний АТ – середній денний АТ	135/85 мм рт. ст.
Амбулаторний АТ – середній нічний АТ	120/70 мм рт. ст.

Слід зауважити, що офісний АТ завжди вищий за домашній, а денні показники можуть бути нормальними. Рішення про лікування лікар приймає, зважаючи на показники АТ, на основі факторів ризику та базових обстежень. Зауважимо, що необхідно детально розглядати зміни у сечі та біохімічному аналізі. Визначають білок, співвідношення альбумін/креатинін. Наявність підвищених показників визначається терміном мікроальбумінемія. Мікроальбумінурія є ранньою ознакою ураження нирок, причому виявляється вона нечасто. Позитивним результатом вважається при концентрації альбуміну 200-300 мг/л. Протеїнурія (макроальбумінурія) визначається за співвідношенням альбуміну/креатиніну більше 30 мг/л або більше 300 мг/24 год у добовій сечі.

Якщо у пацієнта є серцева недостатність, то призначається дослідження натрійуретичного гормону в плазмі крові. З метою виявлення уражень щитоподібної залози визначають тиреотропний гормон і Т4, гиперпаратиреозу – іонізований кальцій.

ЕКГ проводять з метою виявлення гіпертрофії лівого шлуночка, рентген грудної клітки (при підозрі на гідроторакс, зміни форми серця при серцевій недостатності). Ехокардіографію призначають, якщо тяжко інтерпретувати ЕКГ (при серцевій недостатності нез'ясованого генезу, невстановленому дефекті клапанів, при аритміях).

Існують моменти у діагностиці та лікуванні, коли виникає необхідність у консультації спеціаліста.

*Запитання № 7. Які показання для направлення на консультацію до кардіолога хворого з ХП у коморбідності з АГ?*

До таких показань відносять:

- Молодий вік пацієнта (до 30 років)
- Гіпертонічні невідкладні стани
- Підозру на вторинну гіпертензію
- Артеріальний тиск більше 220/120 мм рт ст.
- Істотні пошкодження органів-мішеней
- Артеріальну гіпертензію з раптовим початком або швидким прогресуванням
- При незадовільній ефективності потрійної або чотирьохкомпонентної терапії
- Гіпертензію під час вагітності.
- 

*Запитання № 8. Що можна запропонувати із фармпрепаратів пацієнту з АГ для підтримання цільового артеріального тиску?*

Відомо, що зниження артеріального тиску до цільових показників значно зменшує передчасну захворюваність і смертність.

В останніх рекомендаціях Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії (2018) вказується, що препарати першої лінії включають бета-блокатори (БАБ), інгібітори ангіотензин перетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II, блокатори кальцієвих каналів та діуретичні засоби.

У пацієнтів з АГ 1 ступеня з високою ймовірністю АГ-опосередкованого ураження органів-мішеней та з АГ 2-3 ступеня рекомендовано одразу починати з комбінації двох засобів, а в разі відсутності ефекту – трьох. Перевагу слід надавати сполученню кількох діючих речовин, оскільки спрощується режим лікування та забезпечується більша прихильність до терапії одним препаратом, ніж трьома. Таким препаратом може бути Тонорма (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»). Він складається з наступних компонентів: атенолол, хлорталідон, ніфедіпін.

Вживання атенололу у пацієнтів, яким більше 60 років, сприяє зниженню ризику інсульту, зниженню смертності. Препарат має вазопротекторну дію, не

підвищує ризик формування інсулінорезистентності, дисліпідемії, знижує рівні АКТГ, кортизолу, у разі короткотривалого лікування має достатній вплив на нормалізацію діастолічного АТ та частоту серцевих скорочень.

Основними діуретиками вважають групу тiazидів та тiazидоподібних препаратів. Хлорталідон є представником тiazидоподібних препаратів, вживання якого зменшує ризик кардіоваскулярних подій на 18% порівняно з тiazидами. Цьому препарату властиві плейотропні ефекти, серед яких значення має пригнічення агрегації тромбоцитів, зменшення проникності судин, активації ангіогенезу, зменшення відсотку летальності. Препарат забезпечує зниження як денного, так і нічного АТ, а відтак, і зниженн добового АТ.

Дигідропіридиновий блокатор кальцієвих каналів (ніфедипін) поліпшує нирковий кровоток, зменшує тонус гладкої мускулатури артеріол, знижуючи судинний опір, пригнічує вплив антидіуретичних гормонів. Крім того, він поліпшує коронарний кровоток, розширюючи коронарні артерії та знижуючи їх тонус, запобігає ангіоспазму. Він забезпечує зниження потреби міокарду у кисні.

Отже, антигіпертензивний ефект препарату Тонорма, включаючи 3 діючі речовини з 3-х класів першої лінії та маючи плейотропні властивості складників, сприяє не тільки досягненню цільового рівня АТ, але стійко і тривало підтримує його в межах цільових показників.

*Запитання № 9. Які підходи рекомендуються до лікування артеріальної гіпертензії при ОА із метаболічними порушеннями при ХП?*

При коморбідності перебігу ОА з АГ (у тому числі за метаболічного синдрому), ефективна індивідуалізована антигіпертензивна терапія є одним із найважливіших чинників зниження серцево-судинного ризику. Враховується ступінь АГ, наявність ураження органів-мішеней, асоційованих клінічних станів, факторів ризику, які можливо або неможливо модифікувати. У більшості випадків досягти антигіпертензивного ефекту за допомогою монотерапії неможливо, особливо в пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком. Тому одночасне призначення препаратів із різними механізмами дає

змогу впливати на різні патогенетичні ланки розвитку АГ, що підвищує вірогідність нормалізації рівня АТ, його добового профілю більше, ніж у 80 % хворих та зменшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. Зменшується ймовірність виникнення ІХС та мозкового інсульту на 88 і 80 % відповідно. Адекватна та систематична антигіпертензивна терапія при МС допомагає уникнути ураження органів-мішеней, поліпшити якість життя хворих на АГ та зберегти їх працездатність.

Для медикаментозного лікування АГ (згідно з уніфікованим клінічним протоколом надання медичної допомоги) використовують антигіпертензивні препарати I ряду з доведеною ефективністю щодо зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (діуретики, ІАПФ, антагоністи кальцію, бета-блокатори, блокатори рецепторів ангіотензину та їх комбінації). Перевага надається дво- та трикомпонентній антигіпертензивній терапії. При неможливості нормалізації АТ за допомогою препаратів I ряду додатково призначають препарати II ряду (антагоністи альдостерону, препарати центральної дії, агоністи імідазолінових рецепторів, блокатори реніну, алкалоїди раувольфії) за умови регулярного лікарського спостереження до досягнення цільового рівня АТ, з інтервалом у 2-3 тижні.

Група препаратів, яка впливає практично на усі ланки серцево-судинного континіума, є ІАПФ. Вони затримують утворення колагену в міокарді, діють антиаритмічно, поліпшують прогноз при ІХС, АГ. Залежно від тривалості дії вони поділяються на препарати короткої дії (каптоприл), їх призначають 2-3 рази на добу; препарати середньої тривалості дії (еналаприл), їх призначають не менше двох разів на добу; препарати довготривалої дії (квінаприл, раміприл, периндоприл) призначаються 1 раз/добу. ІАПФ є «золотим стандартом» для лікування АГ. Периндоприл має потужну «доказову базу» (дослідження PROGRESS, EUROPA, ASCOT-BPLA, ADVANCE) щодо досягнення повноцінного контролю АТ і серцево-судинних катастроф (мозкового інсульту, інфаркту міокарда, раптової смерті). Під впливом периндоприлу зростає утворення окису азоту (NO), що забезпечує більш виражену вазодилатуючу дію препарату, високу прихильність пацієнтів до лікування, зниження смертності

від серцево-судинних подій і загальної смертності в усіх вікових групах хворих з АГ незалежно від рівня АТ і наявності метаболічних порушень.

Відомо, що терапія  $\beta$ -адреноблокаторами покращує виживаність таких пацієнтів, навіть за наявності ІХС, хронічної серцевої недостатності. Вони знижують активацію симпатичної нервової системи і зменшують ішемізацію тканини міокарда. Небіволол (як один із ефективних засобів за МС) реалізує свою дію через феномен «зворотної сенситизації», відновлюючи сприйнятливості до фізіологічних сигналів симпатичної іннервації, блокуючи токсичну дію катехоламінів, позитивно впливаючи на ендотеліальну дисфункцію. Метаболічну нейтральність небівололу (що дуже важливо при ОА) продемонстровано в ряді клінічних досліджень у пацієнтів із МС і ЦД 2-го типу. Препарат не впливає на показники ЗХС і ліпопротеїнів, проте достовірно знижує тригліцериди (ТГ). Вважається, що фіксована комбінація валсартану+амлодипіну+гідрохлортіазиду є ефективним і безпечним для підтримуючої терапії АГ різного ступеня тяжкості й за супутнього перебігу з метаболічними захворюваннями.

Визначено необхідність індивідуального добового моніторингу АТ у хворих, які тривалий час вимушені вживати НПЗП, через їхню неоднакову фармакокінетичну дію і час настання пікових значень метаболітів у крові.

*Запитання № 10. Які рекомендації щодо лікування артеріальної гіпертензії, запропоновані на конгресії Європейського товариства кардіологів у 2018 ?*

Підкреслюється, що для хворого на АГ із помірним або вищим ризиком серцево-судинних захворювань або наявним серцево-судинним захворюванням тільки оптимальне зниження АТ не знизить ризик. Такі хворі будуть мати користь від терапії статинами із зниженням ризику інфаркту міокарда приблизно на третину й інсульту - на одну чверть.

Антитромбоцитарна терапія, особливо низькими дозами аспірину, у хворих на АГ рекомендується для вторинної профілактики, але не рекомендується для первинної профілактики.

Початковою метою лікування є зниження АТ у всіх пацієнтів до менших за 140/90 мм рт ст із рівнем і класом доказовості ІА. Коментарів щодо початку немедикаментозного й медикаментозного лікування небагато (інформацію надано у табл. ...).

*Таблиця ...*

### Серцево-судинні ФР при РА

<b>Високий нормальний: АТ 130-139/85-89</b>	<b>Ступінь 1 АГ: 140-159/90-99</b>	<b>Ступінь 2 АГ: 160-179/100-110</b>	<b>Ступінь 3 АГ: <math>\geq 180/110</math></b>
Рекомендації щодо способу життя	Рекомендації щодо способу життя	Рекомендації щодо способу життя	Рекомендації щодо способу життя
Розглядати медикаментозне лікування у хворих дуже високо ризику за наявності серцево-судинного захворювання, особливо ІХС	Негайне призначення медикаментозного лікування хворим високого й дуже високого ризику, пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями, ХЗН або ураженням органів-мішеней	Негайне призначення медикаментозного лікування хворим	Негайне призначення медикаментозного лікування хворим
	Призначення медикаментозного лікування хворим низького-помірного ризику без серцево-судинних захворювань, ХЗН або ураження органів-мішеней після 3-6 місяців запровадження змін способу життя й відсутності контролю АТ	Мета – контроль АТ протягом 3 місяців	Мета – контроль АТ протягом 3 місяців

Розглядається необхідність лікування за наявності показань при високому нормальному рівні АТ (бокс ...).

*Бокс ...*



<b>Рекомендація</b>	<b>Рівень і клас доказів</b>
Початковою метою лікування повинно бути зниження рівня АТ < 140/90 мм рт.ст. для усіх пацієнтів	ІА
При забезпеченні доброї переносимості лікування в подальшому слід знижувати АТ до 130/80 мм рт.ст. або нижче в більшості пацієнтів	ІА
Рівень діастолічного АТ < 80 мм рт.ст. повинен розглядатися як цільовий для всіх хворих на АГ незалежно від рівня, ризику й коморбідності	Іа В

Встановлюються більш чіткі межі для оцінки ефективності немедикаментозної терапії у пацієнтів низького та помірного ризику (3-6 місяців). У загальній схемі лікування наголошується, що більшість хворих потребують комбінованої терапії.

У загальній схемі лікування перевага віддається комбінованій терапії із самого початку (бокс ...).

*Бокс ...*

<i>Крок 1. Початкова терапія</i> Подвійна комбінація (1 таблетка)	ІАПФ або БРА + БКК або діуретик	Монотерапія може застосовуватися у хворих низького ризику та стадії І АГ або в осіб дуже похилого віку (> 80) і «крихких» пацієнтів
<i>Крок 2</i> Потрійна комбінація (1 таблетка)	ІАПФ або БРА + БКК + діуретик	
<i>Крок 3</i> Потрійна комбінація + спіронолактон або інші засоби (2 таблетки)	Резистентна АГ Додати спіронолактон (25 – 50 мг) або інший діуретин, альфа- або бета- адреноблокатори	Розглянути доцільність направлення до спеціалізованого центру для подальшого обстеження
	Бета- адреноблокатори розглядати на будь-якому етапі за наявності показань для їх застосування: ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність,	

	після інфаркту міокарда, фібриляція передсердь, молоді жінки з вагітністю або ті, які її планують	
--	---	--

*Запитання № 11. Які фітопрепарати можуть профілакувати прогресування порушення мислення та пам'яті у пацієнтів із ішемічною хворобою серця із ХП?*

Порушення пам'яті та мислення є ранніми ознаками когнітивних порушень. Якщо стан пацієнта прогресує до незначних когнітивних порушень, то такий стан можна назвати проміжним між нормальним мисленням і деменцією. Важливу роль у розвитку когнітивних порушень судинного генезу відіграють мікроінфаркти, мікрогеморагії, ураження білої речовини мозку, втрата мікроструктурної цілісності тканин мозку та вторинна нейродегенерація.

На першому плані для запобігання деменції є модифікація способу життя, збалансоване харчування, фізична активність (яка сприяє вивільненню нейротрофічного фактору мозкового походження), моніторинг факторів судинного ризику та постійне тренування когнітивних функцій. Важливим фактором є контроль дисліпідемії. До лікування когнітивних порушень застосовується низка фармакологічних та фітопрепаратів, які призначаються спеціалістами. Але у сімейній медицині рекомендується на ранніх стадіях призначати фітопрепарати. До таких відносять дієтичну добавку «Віноксин\* Форте» (фірми «Асіно»). У її склад входять екстракт гінкго білоба, омела біла, барвінок малий.

Екстракт гінкго білоби завдяки флавоноїдам покращує кровообіг у мозку, сприяє зниженню рівня холестерину, тригліцеридів, протидіє спазму непосмугованих м'язів судинного русла. Крім того, при гіпоксії зменшує ішемію мозкової тканини, знижує в'язкість крові, рівень фібриногену, чинить протиоксидантну дію, стабілізує мембрани клітин, розширює судини та регулює обмін речовин. Тому він рекомендується при серцево-судинних захворюваннях, хворобах периферичних судин, судинних ускладненнях при цукровому діабеті.

Омела біла діє проти тривоги, має антипсихотичний, антидепресивний та антиноцицептивний ефекти. Крім того, запобігає апоптозу нейронів, пригнічує активність холінестерази, чинить протизапальну дію. Було показано, що екстракт омели білої викликає вазорелаксацію (знижує тиск), зменшує дисфункцію лівого шлуночка, концентрацію СРБ, протидіє гіпертрофії лівого шлуночка та прогресуванню серцевої недостатності.

Барвінок малий – вічнозелена рослина родини Кутрових. Найбільш широко використовується аколоїд барвінку – вінкамін. Він покращує кровообіг у мозку, відновлює та підтримує гомеостаз нейронів, чинить антигіпоксичну і нейропротекторну дію. Вважається, що алкалоїд володіє ноотропним та проти когнітивним ефектом.

Властивості дієтичної добавки Віноксин\* Форте відображені в таблиці ...

*Таблиця ...*

#### **Властивості компонентів дієтичної добавки Віноксин Форте**

	<b>Гінкго білоба</b>	<b>Омела біла</b>	<b>Барвінок малий</b>
Латинська назва, сімейство	Ginkgo biloba, Ginkgoaceae (Гінкгові)	Viscum album, Santalaceae (Санталові)	Vinca minor, Aporocynaceae (Кутрові)
Активні речовини	Флавоноїди, білобаліди	Віскотоксини, лектини, флавоноїди, фенольні кислоти, терпеноїди, стероли, фенілпропаноїди, алкалоїди	Вінкамін, інші терпенові індольні алкалоїди
Ефекти	Нейропротекторний, протизапальний, антиоксидантний, мембраностабілізуючий, судино розширювальний, метаболічний, ноотропний, антигіперліпідемічний	Протидіабетичний, антигіпертензивний, протепілептичний, седативний, антипсихотичний, проти тривожний, антидепресивний, протибольовий, нейропротекторний, імуномодулюючий, протизапальний, антигіперліпідемічний	Антигіпоксичний, нейропротекторний, про когнітивний, ноотропний

Отже, використання дієтичної добавки Віноксин\* Форте покращує мікроциркуляцію у головному мозку, стабілізує тиск та зменшує головний біль і покращує, концентрацію уваги, пам'яті та мислення у пацієнтів із ішемічною хворобою серця.

*Запитання № 12. Який фармпрепарат метаболічного спрямування, крім есенціале Н, може застосовуватися при ХП із ІХС ?*

При хронічному панкреатиті з ІХС, крім зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, на якість життя впливає розвиток ішемії міокарда, що порушує енергетичний баланс і має значення у прогресуванні серцевої недостатності. Метаболічна терапія дозволяє поліпшити скоротливу функцію міокарду, нормалізувати електричний потенціал клітин та поліпшити іонний гомеостаз.

Одним із препаратів, який впливає на мітохондрій, ішемізовану зону різних тканин, не діючи на неушкоджену тканину, є мельдоній. (рис...)

Здор Укр 2018, №17, стр 34, рис 1



**Рис. .. Принципові можливості оптимізації клітинної енергопродукції в умовах ішемії**

Слід відмітити, що мельдоній обмежує транспорт активних форм жирних кислот у клітині завдяки зниження карнітину. Тобто, препарат має суттєвий протиатерогенний ефект При цьому відновлюється транспорт АТФ у клітині, активується гліколіз, збільшується використання хімічно зв'язаного кисню. В експерименті було показано, що при ЦД використання мельдонію впродовж 6

тижнів знижувало показники глюкози, гликованого гемоглобіну, попереджало виникнення діабетичної нейропатії, контролювало ендотеліальну дисфункцію.

Механізми впливу на стан ендотелію полягає у нормалізації тону судин, зниженні периферичного вазо спазму, зменшенні агрегації тромбоцитів. За наявності ХСН II ФК використання мельдонію (1-1% г/добу) підвищується скорочувальна та насосна функція міокарда, підвищується фізична працездатність. Використання таблетованого мельдонію по 250 мг 4 рази/добу впродовж 30 днів сприяє покращенню якості життя.

#### ***ДОДАТОК Д. ПИТАННЯ ДО ВЕДЕННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ІЗ ГРУПОЮ РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ***

*Запитання № 1. Яке значення має інфекційний компонент у розвитку ревматичних захворювань?*

Так, вірусні і бактеріальні агенти зумовлюють виникнення ревматичних захворювань. Зауважимо, що усі люди мають генетично детерміновану високу або низьку схильність до розвитку ревматичних хвороб. Люди з HLA-фенотипом мають високу схильність до розвитку таких захворювань. Щоб виникло захворювання необхідно порушення в імунитеті (завдяки прийняттю нового лікарського препарату, стресового стану організму, оперативного втручання та інших ситуацій і наявності пускового моменту (тригера)). Тригером можуть бути гострі вірусні інфекції, тривало персистуючі віруси (вірус герпеса, Епштейна-Барр, цитомегаловірусу тощо) у стані реактивації. Більшість вірусів лімфотропні, у момент ослаблення імунітету вони можуть значно змінити субпопуляції лімфоцитів, сформувати клон стійких активованих клітин, що сприяє розвиток ревматичних захворювань.

Такий патогенез характерний для системного червоного вовчака, ревматоїдного артриту, васкулітів. Після запуску процесу персистенція вірусу суттєвої ролі вже не відіграє за виключенням вузликowego поліартеріїту та

носійства вірусного гепатиту В. У даному випадку протівірусне лікування є невід'ємною частиною лікувального комплексу.

Щодо ревматичних захворювань, які виникають завдяки бактеріальній інфекції, то вони є результатом гіперергічної патологічної відповіді на інфекцію. Така відповідь частково зумовлена генетичними особливостями імунітету, а частково – є антигенною подібністю бактеріального агенту з тканинами міокарду та суглобів. Такими агентами вважаються стрептококк, кампілобактер, ієрсинії (феномен антигенної мимикрії). При цьому в уражених тканинах збудників або їх антигенів не знаходять. Вважається, що ця група захворювань може називатися гострими післяінфекційними станами. У цьому випадку персистенція бактерій в організмі проковує вироблення усе нових антитіл. Тому з метою попередження переходу процесу у хронічну форму необхідним є радикальне антибактеріальне лікування.

Існує також окрема група інфекційних (бактеріальних, вірусних, грибкових) артритів, при яких збудник виявляють безпосередньо у тканинах суглобів, де він викликає запалення. При бактеріальних артритах, як правило, уражається крупний суглоб. Із анамнезу можна отримати інформацію про потенціальні вхідні ворота інфекції (операція, травма, катетеризація судин тощо). Терапія передбачає ерадикацію збудника.

*Запитання № 2. У яких випадках лікар може припустити наявність ревматичної патології у пацієнта з інфекційною хворобою?*

Головною ознакою маніфестації ревматичного захворювання є суглобовий синдром. за вірусної етіології він продовжується стільки, скільки існує вірусемія. Клінічно проявляється артралгією. Збереження суглобового синдрому довше інших клінічних симптомів вірусної інфекції або виникнення гіперемії, дефігурації суглобу, а також непрогнозоване ураження інших органів і систем є приводом для підозрювання про формування ревматичного захворювання. Лише за парвовірусної інфекції больовий синдром, скутість у суглобах можуть продовжуватися декілька місяців, іноді до року.

Якщо встановлено об'єктивні зміни з боку суглобів при бактеріальній інфекції (наприклад, після пневмонії), то це є абсолютним показанням для консультації у ревматолога. Її мета полягає у диференційній діагностиці між інфекційним артритом і можливим ревматичним захворюванням.

*Запитання № 3. Чому у пацієнтів із ревматичним захворюванням підвищується ризик коморбідних інфекцій?*

Ризик може зумовлюватися фармакотерапією, оскільки препарати, які використовуються володіють імуносупресивною дією. Підвищення імовірності виникнення інфекцій (як бактеріальних, так і вірусних) є частою побічною дією. Попередити цей процес частіше за усе неможливо. Терапія супутніх інфекційних захворювань проводиться за стандартними схемами.

Але, насамперед, ми повинні з'ясувати питання про те, який смисл вкладається у поняття «коморбідність». Це не просто поєднання декількох хвороб, а наявність нових механізмів розвитку захворювань, додаткової симптоматики, ускладнень та перебігу, який не є властивим основній хворобі, та суттєво впливає на якість і тривалість життя.

Слід підкреслити, що визначення коморбідності повинно розглядатися не ретроспективно, а проспективно (з визначенням прогнозу). Можливими шляхами запобігання та лікування коморбідності вважається:

- Прогнозування розвитку коморбідності
- Знання генетичних та спадкових ризиків
- Профілактична фармакотерапія (використання із профілактичною метою антивірусних, антиаритмічних, протисклеротичні засобів)
- Вакцинація
- Обґрунтований вибір фармакологічних препаратів для лікування

У таких випадках дискутується питання про результативність доказової медицини, яка базується на селективно підібраних когортах пацієнтів.

*Запитання № 5. У яких випадках призначається імунологічне обстеження, консультація імунолога, імуномодулювальна терапія пацієнту з ревматичним захворюванням?*

У виконанні імунограми немає необхідності. З метою діагностики використовують селективні імунологічні тести: визначення специфічних для кожного захворювання антитіл, HLA-B27 та активності комплемента. Але існує дві ситуації, коли необхідно досліджувати імунограму і консультуватися з імунологом. Перша – якщо ми вагаємося у правильності діагнозу або підозрюємо недіагностований раніше імунодефіцит. Друга – якщо ми призначаємо пацієнту анти-В-клітинні імунобіологічні препарати (у цьому випадку доцільним є контроль кількості В-лімфоцитів і рівень імуноглобулінів, особливо за рецидивуючих інфекцій).

Стосовно імуномодулювальних препаратів, то пацієнтам із ревматичними захворюваннями слід утриматися від їх призначення, оскільки існує високий ризик дестабілізації, втрата контролю над захворюванням.

Призначення вакцин є виправданим. Мова іде про інактивовані (неживі) вакцини проти грипу, пневмококу. У міжнародних клінічних протоколах надається інформація про необхідні вакцини та календарі вакцинацій для пацієнтів із ревматичними захворюваннями.

*Запитання № ... Як розцінювати коморбідність ревматоїдного артриту з ішемічною хворобою серця?*

Супутні серцево-судинні захворювання є частими позасуглобовими проявами ревматоїдного артриту (РА), що призводить до небажаних подій частіше, ніж у загальній популяції. Найбільше клінічне значення має прискорений розвиток атеросклерозу, ішемічної хвороби серця (ІХС) із серцевою недостатністю (що визначає ризик смертності при більшості аутоімунних ревматичних захворюваннях). При цьому ризик інфаркту міокарда вищий на 68%, ризик виникнення порушення мозкового кровообігу вищий на 41%, ризик серцевої недостатності вищий на 87%, діастолічної дисфункції на 60%, при ураженнях клапанів серця мітральна регургітація зустрічається на 80% частіше, а вузлики не клапанах верифікують рідко (відповідно до показників у загальній популяції). Перикардит зустрічається у 20-50% випадків, міокардит проявляється тільки при високій активності процесу, порушення



ритму виявляються нечасто у вигляді блокади правої ніжки пучка Гіса або атріовентрикулярної блокади. З'являється дедалі більше доказів, що РА, як і цукровий діабет, можна вважати незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань.

Слід відмітити, що фактори ризику поділяють на традиційні та нетрадиційні. До традиційних відносять табакокуріння, артеріальну гіпертензію, дисліпідемію, цукровий діабет 2 типу, ІМТ, гіпергомоцистеїнемію. До нетрадиційних факторів відносять антифосфоліпідні антитіла, депресію, стан функції щитоподібної залози, обструктивне апное, періодонтит (таблиця.вписати номер.).

### Серцево-судині ФР при РА

ФР	Докази	Вручення
<b>Традиційні</b>		
Куріння	Сильна асоціація з предикторами наслідків ССЗ (РФ, АЦПА), кахексією й відповіддю на інгібітори ФНП; тригер, який підвищує активність хвороби; послаблює дію протималарійної терапії	Припинення куріння
АГ	Асоціація з НПЗП і ПРПМХ; активація внутрішньоклітинних сигнальних запальних шляхів, збільшення периферичного судинного опору; описані специфічні типи поліморфізму	Антигіпертензивна терапія
Дисліпідемія	Кількісні та якісні зміни (порушення структури й функції ліпідів)	Дієта, статини *
Цукровий діабет 2 типу	Асоціація з ГКС	Зниження дози та тривалості терапії ГКС; біологічні ПРПМХ і гідроксихлорохін, імовірно, мають захисний ефект

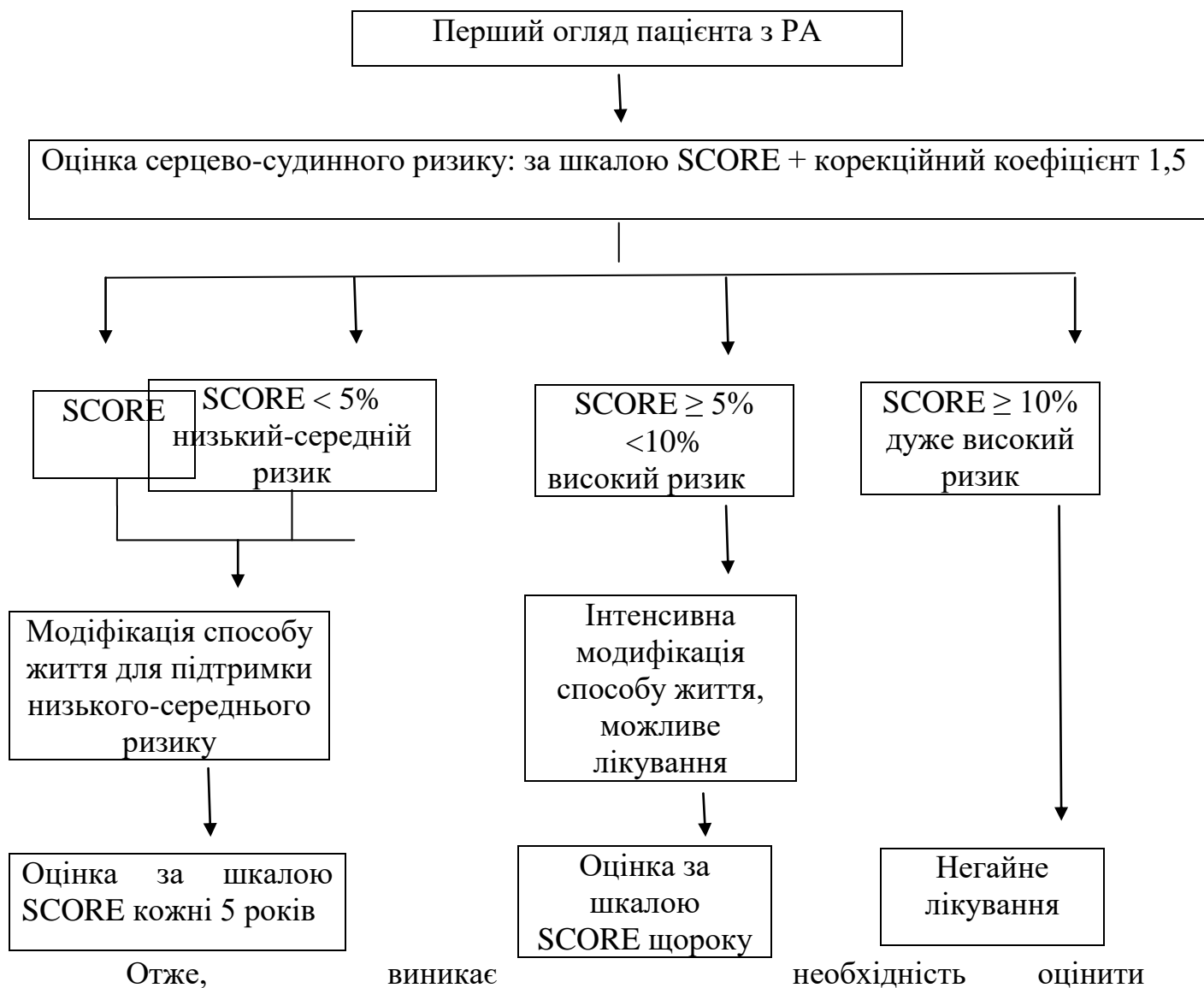
Індекс маси тіла	При показниках > 25 або < 20 кг/м <sup>2</sup>	Дієта, модифікація способу життя
Гіподинамія	Підвищує смертність	Модифікація способу життя
Гіпергомоцистеїнемія	Протромботичний ефект	Контроль при терапії метотрексатом; призначення фолієвої кислоти
<b>Нетрадиційні</b>		
АФА	Протромботичний ефект, відсутність асоціації з прискореним атеросклерозом	Гідроксихлорохін може запобігти тромбозу в носіїв АФА; дотримуватися міжнародних рекомендацій при антифосфоліпідному синдромі
Депресія	Посилює запалення, біль і втому	Лікування депресії для відновлення нормальної фізичної активності
Функція щитоподібної залози	Аутоімунний гіпотиреоз можливий при багатьох аутоімунних хворобах	Лікування основного захворювання
Періодонтит	<i>P. gingivalis</i> в атеросклеротичній бляшці; асоціюється з гіршими наслідками	Нехірургічне лікування періодонтиту покращує перебіг РА
Обструктивне апное	Зв'язок із ревматичним запаленням, ризик серцево-судинної коморбідності	Частота зменшується при терапії інгібіторами ФНП
<p>Примітки: РФ – ревматоїдний фактор;  АЦПА – антицитрулінові пептидні антитіла;  АФА – антифосфоліпідні антитіла.</p> <p>* Відповідно до настанов для загальної популяції</p>		

Коморбідність, як вважається робочою групою Європейської протиревматичної ліги (EULAR), у першу чергу зумовлена хронічним системним запаленням, яке необхідно контролювати, оскільки це зменшує смертність від серцево-судинних подій.

Запитання № 6. Як оцінювати ризик небажаних подій при РА у комор бідності із серцево-судинними захворюваннями?

Насьогодні запропоновано алгоритм оцінки ризику та лікування хворих на РА, який представлено в **рис.**

### Алгоритм оцінки ризику та лікування хворих на РА



особливості перебігу хвороби впродовж 10 років, супутніх захворювань, кахексії (вона розвивається при тривалому перебігу завдяки неконтрольованій активності фактору некрозу пухлин). За умови терапії глюкокортикостероїдами є необхідність у визначенні наявності синдрому Кушинга. За таких умов краще оцінювати окружність талії. Крім того, оцінюються показники С-реактивного протеїну, фібриногену, ліпідних фракцій крові (аполіпропротеїни), тромботичних показників (гомоцистеїн, фосфоліпаза А2, асоційована з

ліпопротеїном). Генетичний аналіз на мутацію метилен-тетрагідрофолат-редуктази (МТФР) рекомендовано лише особам із гіпергомоцистеїнемією.

Для оцінки субклінічного ураження при РА використовується Ехокардіографія, багатоплоскова комп'ютерна томографія (для визначення кальцифікації коронарних артерій), ультрасонографія сонних артерій (УСА) з метою вимірювання товщини комплексу інтима-медіа, визначення жорсткості артерій за швидкістю поширення пульсової хвилі тощо.

EULAR для клінічної практики пропонує УСА, оскільки каротидні бляшки асоціюються з тривалістю й активністю РА та виникненням ІХС із поганим виживанням. Найпоширенішим інструментом оцінки 10-річного ризику фатальних серцево-судинних подій вважається шкала SCORE. Зокрема, експерти EULAR рекомендують отриманий результат множити на коефіцієнт 1,5.

Показники ліпідограми необхідно оцінювати в неактивній фазі, щоб уникнути потенційного впливу системного запалення або специфічної терапії. Відношення ЗХС/ХСЛПВЩ є надійним показником в активній фазі РА.

Особливістю вважається той факт, що замість офісного вимірювання АТ таким пацієнтам рекомендується 24-годинний моніторинг у амбулаторних умовах.

Повторну оцінку при помірно-високому ризику серцево-судинних подій необхідно проводити щороку, а при низькому-помірному ризику рекомендується оцінювати кожні 5 років (EULAR).

*Запитання № 7. Що необхідно знати про ризик дії на серцево-судинну систему протиревматичних препаратів у пацієнтів із РА?*

Слід зауважити, що у пацієнтів із РА і застійною серцевою недостатністю III-IV ФК комбінація синтетичних (с-) та біологічних (б-) препаратів безпечніша за монотерапію інгібіторами ФНП (фактора некрозу пухлин).

Відповідно до новіших на цей час міжнародних рекомендацій ГКС протиревматичні препарати вважаються препаратами першої лінії, щоб отримати ремісію. Препарати, які відносяться до біологічних застосовують як

основу лікування середніх та середньо-тяжких форм РА. НПЗП рекомендується застосовувати короткими курсами для підтримувальної терапії, оскільки тривале використання підвищує ризик серцево-судинних захворювань (як і ГКС). Так, диклофенак і ібубруфен протипоказані при застійній серцевій недостатності, ІХС, захворюваннях периферичних та мозкових артерій. Насьогодні рекомендован максимально мінімізувати добові дози та тривалість терапії ГКС. Якщо пацієнти приймають клопідогрель, варфарин або інші антагоністи вітаміну К, то рекомендуються низькі дози ГКС або целекоксиб. Необхідно пам'ятати, що навіть ацетомінофен може погіршити результати антигіпертензивної терапії.

Використання с-ПРПМХ асоціюється зі зниженням ризику серцево-судинних захворювань. так, метатрексат може знижувати ризик завдяки сприятливого впливу на жорсткість артерій. Сульфасалозин зменшує ризик мешою мірою. Гідроксихлорохін (делагіл) здатний покращувати ліпідний профіль і зменшувати виникнення цукрового діабету. Не слід призначати циклоспорин і лефлуномід при супутній артеріальній гіпертензій. Такі інгібітори ФНП, як тоцилізумаб і ритуксимаб позитивно впливають на товщину комплексу інтим-медіа, жорсткість артерій, але потребує контролю показників ліпідограми. З метою корекції дисліпідемії рекомендується призначати статини, тим більше, що вони діють протизапально на суглобові елементи (аторвастатин).

*Запитання № 8. На які клінічні особливості, асоційовані з кальцінозом, необхідно звертати увагу при системній склеродермії?*

Розповсюдженість кальцинозу при системній склеродермії коливається від 18% до 49%. Збільшується серед осіб, які хворіють 10 або більше років. Міжнародне когортне дослідження 5218 хворих вказало на зв'язок кальцинозу з дигітальними виразками, телеангіектазіями та АЦА разом із остеопорозом. Кальциноз при системній склеродермії проявляється у вигляді підшкірних вузликів на пальцях або у місцях тиску (лікть, коліна, сідничні бугри). частіше за все він локалізується на кистях та стопах, у ділянці колінних суглобів,

проксимальних ділянках нижніх кінцівок та стегнах. Але вогнища кальцинозу можуть виявлятися на тулубі, у районі сідничних м'язів, хребта та у паравертебральних тканинах. Кальциноз може супроводжуватися болем, набряком м'яких тканин, виразками з проявами приєднаної інфекції, деформаціями (особливо в кистях) із значною функціональною недостатністю. При цьому з вогнища може виділятися білісвата речовина, яка нагадує зубну пасту. Крім локальних уражень діагностуються ураження серця, шлунково-кишкового тракту, артрити, остеопороз, легенева гіпертензія (які засвідчують системність ураження).

*Запитання № 9. Які фармакотерапевтичні підходи існують у лікуванні кальцинозу, який асоційований із склеродермією?*

Слід відмітити, що лікування проводять спеціалісти, але знання про таке питання повинен знати і лікар загальної практики. Надаємо інформацію у табличному вигляді

### **Фармакологічне лікування кальцинозу, асоційованого з системною склеродермією**

<b>Препарати</b>	<b>Механізм дії</b>	<b>Дози</b>	<b>Співвідношення пацієнтів, які відповіли на лікування</b>	<b>Джерело літератури</b>	<b>Ефективність</b>
<i>Блокатори кальцієвих каналів</i>	Зменшення внутрішньоклітинної міграції кальцію в ушкоджені тканини та локальні макрофаги	Ділтиазем 240-480 мг/д – 1 – 12 лет	4/4	Palmieri et al.[32]	Средня
		Ділтиазем 120 мг/д – 2 роки	1/1	Dolan et al.[33]	
		Ділтиазем 240 мг/д - 5 років	1/1	Farah et al.[34]	
<i>Бисфосфонати</i>	Пригнічення продукції прозапальних цитокінів макрофагами та зниження метаболізму кальцію	Ризендронат 10 мг – 6 міс.	1/1	Fujii et al.[42]	Низька
<i>Варфарин</i>	Інгібіція продукції гамма-карбокситлутамінової кислоти, яка має	1 мг/день – 1 рік	2/3	Cukierman et al.[43]	Низька
		1 мг/день – 18 міс.	2/3	Berger et	

	кальцій-зв'язуючі властивості	1 мг/день – 7-28 міс.	0/1	al.[44] Lassoued et al.[45]	
<i>Тіосульфат натрію</i>	Достатньо активний антиоксидант і вазодилататор, який хелатирує та розчиняє депозити кальцію	Локально: 25% ТСН у поєднанні з оксидом цинка	2/2	Bair et al.[46]	Середня
		Локально 25% метабісульфіт натрію	1/1	Barrio Diaz et al.[47]	
		Внутрішньовогнищево: ТСН 2-3г кожного тижня – 1 рік	2/2	Goosens et al.[48]	
		Внутрішньовогнищево: ТСН 12,5 – 275 мг – 1-4 рази	5/5	Baumgartner-Nielsen et al.[49]	
		Довенно: 20 г/д, 5 діб у місяць, не менше 6 курсів	0/1	Mageau et al.[68]	
<i>Анти – TNF-α</i>	Інгібіція запалення при кальцинозі	Інфліксімаб 3 мг довенно на 0, 2, та 6-й тижд., і через кожні 8 тижн. – 7 міс	1/1	Tosonido uu et al.[51]	Низька
<i>Ритуксимаб</i>	Хімерне анти-CD20 антитіло, котре виснажує В-лімфоцити	375 мг/м <sup>2</sup> довенно кожний тиждень № 4	1/1/	De Paula et al.[52]	Низька
		375 мг/м <sup>2</sup> довенно еєоний тиждень № 4	3/6	Giugglioli et al.[53]	
		1 г довенно № 2 із 2-тижневим інтервалом і потім кожні 6 міс.	0/1	Hurabielle et al.[54]	
		1 г довенно № 2 із 2-тижневим інтервалом і потім кожний рік 375 мг/м <sup>2</sup> довенно № 4 через тиждень	0/1	Dubos et al.[55]	
<i>Міноциклин</i>	Тетрацикліновий антибіотик із протизапальним ефектом і кальцій-зв'язуючими властивостями	500 – 100 мг/д впродовж 3,5 років	8/9	Robertson et al.[56]	Висока
<i>Цефтриаксон</i>	Цефалоспорин 3-го покоління зв'язує іони кальцію та утворювати нерозчинні комплекси кальцію	2 г довенно 20 днів	1/1	Reiter et al.[57]	Низька
<i>Гідроксид алюмінію</i>	Знижує рівень фосфатів у сироватці	30 мл <i>per os</i> 4 рази в день	1/1	Hudson et al.[58]	Низька

	крові, зменшує кишечну абсорбацію, перешкоджає процесу кальцифікації				
<i>Триамцінолона ацетонід</i>	Протизапальний ефект	Внутрішньовогнищево 20 мг/мл кожні 4 – 8 тижнів впродовж 6 міс.	1/1	Hazen et al.[59]	Середня
<i>Колхіцин</i>	Протизапальний ефект за рахунок порушення хемотаксису лейкоцитів і фагоцитоза шляхом інгібіції полімеризації мікроканальців	1 мг кожного дня – 2 міс.	1/1	Fuchs et al.[60]	Середня
<i>Внутрішньовенний імуноглобулін</i>	Протизапальний ефект, можливо пов'язаний з супресією активованих макрофагів	2 г/д впродовж 4 днів 1 раз у міс. – 5 курсів	1/1	Schanz et al.[61]	Середня

### Фармакологічне лікування кальцинозу, асоційованого з системною склеродермією

Препарати	Механізм дії	Дози	Соотношение пациентов, ответивших на лечение	Источники литературы	Эффективность
<i>Блокаторы кальциевых каналов</i>	Уменьшение внутриклеточной миграции кальция в пораженные ткани и локальные макрофаги	Дилтиазем 240-480 мг/д – 1 – 12 лет	4/4	Palmieri et al.[32]	Средняя
		Дилтиазем 120 мг/д – 2 года	1/1	Dolan et al.[33]	
		Дилтиазем 240 мг/д - 5 лет	1/1	Farah et al.[34]	
<i>Бисфосфонаты</i>	Подавление продукции провоспалительных цитокинов макрофагами и снижение метаболизма кальция	Ризендронат 10 мг – 6 мес.	1/1	Fujii et al.[42]	Низкая
<i>Варфарин</i>	Ингибирование продукции гамма-карбоксиглутаминовой кислоты, которая имеет кальций-связывающие свойства	1 мг/день – 1 год	2/3	Cukierman et al.[43]	Низкая
		1 мг/день – 18 мес.	2/3	Berger et al.[44]	
		1 мг/день – 7-28 мес.	0/1	Lassoued et al.[45]	
<i>Тиосульфат натрия</i>	Мощный антиоксидант и вазодилатор, который также хелатирует и	Локально: 25% ТСН в сочетании с оксидом цинка	2/2	Bair et al.[46]	Средняя
		Локально 25%	1/1	Barrio	



	растворяет депозиты кальция	метабисульфит натрия		Diaz et al.[47]	
		Внутриочагово: ТСН 2-3г еженедельно – 1 год	2/2	Goosens et al.[48]	
		Внутриочагово ТСН 12,5 – 275 мг – 1-4 раза	5/5	Baumgartner-Nielsen et al.[49]	
		Внутривенно: 20 г/д, 5 дней в месяц, не менее 6 курсов	0/1	Mageau et al.[68]	
<i>Анти – TNF-α</i>	Ингибирование воспаления при кальцинозе	Инфликсимаб 3 мг внутривенно на 0, 2, и 6-й нед., и каждые 8 нед. – 7 мес	1/1	Tosonido uu et al.[51]	Низкая
<i>Ритуксимаб</i>	Химерное анти-CD20 антитело, которое истощает В-лимфоциты	375 мг/м <sup>2</sup> внутривенно еженедельно № 4	1/1/	De Paula et al.[52]	Низкая
		375 мг/м <sup>2</sup> внутривенно еженедельно № 4	3/6	Giugglioli et al.[53]	
		1 г внутривенно № 2 с 2-недельным интервалом и затем каждые 6 мес.	0/1	Hurabielle et al.[54]	
		1 г внутривенно № 2 с 2-недельным интервалом и затем каждый год 375 мг/м <sup>2</sup> внутривенно еженедельно № 4	0/1	Dubos et al.[55]	
<i>Миноциклин</i>	Тетрациклиновый антибиотик с противовоспалительным действием и кальций-связывающими свойствами	500 – 100 мг/д в течение 3,5 года	8/9	Robertson et al.[56]	Высокая
<i>Цефтриаксон</i>	Цефалоспорин 3-го поколения способен связывать ионы кальция и образовывать нерастворимые комплексы кальция	2 г внутривенно 20 дней	1/1	Reiter et al.[57]	Низкая
<i>Гидроксид алюминия</i>	Снижает уровень фосфатов в сыворотке крови, уменьшая кишечную	30 мл <i>per os</i> 4 раза в день	1/1	Hudson et al.[58]	Низкая

	абсорбацию, припятствует процессу кальцификации				
<i>Триамцинолона ацетонид</i>	Противовоспалительный эффект	Внутриочагово 20 мг/мл каждые 4 – 8 нед. в течение 6 мес.	1/1	Hazen et al.[59]	Средняя
<i>Колхицин</i>	Противовоспалительный эффект за счет нарушения хемотаксиса лейкоцитов и фагоцитоза путем ингибирования полимеризации микроканальцев	1 мг ежедневно – 2 мес.	1/1	Fuchs et al.[60]	Средняя
<i>Внутривен-ный иммуноглоб-лин</i>	Противовоспалительный эффект, возможно связанный с супрессией активированных макрофагов	2 г/д в течение 4 дней 1 раз в мес. – 5 курсов	1/1	Schanz et al.[61]	Средняя

*Запитання №10. Які сучасні погляди на діагностику, клініку такого васкуліту, як гігантоклітинний артеріїт, з яким може зустрічатися і гастроентеролог?*

Серед первинних системних васкулітів із розвитком судинних ускладнень, найрозповсюдженими є васкуліти крупних судин – гігантоклітинний артеріїт і хвороба Такаюсу. Для них характерним є гранульоматозне ураження аорти або основних її гілок, із превалюванням ураження сонних та хребцевих артерій, особливо в осіб 50 років і старших за віком. Однак, доволі часто уражається скронева артерія у поєднанні з ревматичною поліміалгією, формується сліпота, атеросклероз із ураженням інтракраніальних, коронарних та судин нижніх кінцівок. Слід підкреслити, що скроневий артеріїт (гігантоклітинний артеріїт Хортон) є найчастішим системним васкулітом у 50-літніх осіб. Жінки хворіють у 1,5-6 раз частіше ніж чоловіки.

Встановлено, що частіше за усе гігантоклітинний артеріїт поєднується з ревматичною поліміалгією, яка проявляється проксимальним болем, скутістю у

м'язах і суглобах плечового та тазового поясу. Це обмежує активні рухи у суглобах, але клініка швидко може зникнути завдяки використанню глюкокортикоїдів (тому що призначається кумулятивна доза препаратів цієї групи). Надзвичайно важливі ГКА-асоційовані зорові порушення проявляються головним болем, диплопією або однобічною транзиторною сліпотю завдяки васкуліту *a.ophthalmicae*. Ішемічну зорову нейропатію (ішемію *n.opticus*) виявляють завдяки наявності зниження гостроти зору, дефектів полів зору, відносного аферентного зрачкового дефекту, оклюзії артерії сітківки.

При обстеженні таких хворих ми можемо зустрітися з незрозумілою лихоманкою або анемією, з різним пульсом на променевих артеріях, з різницею пульсу на артеріях стоп, різним артеріальним тиском на плечових артеріях (завдяки ураження правої та лівої підключичних артерій), переймоподібний біль у руках, судинні шуми (завдяки ураження грудних та стегнових артерій), шум аортальної регургітації.

До ускладнень гігантоклітинного артеріїту відносять мозкові інсульти (превалюють ішемічні), інфаркт міокарда, судинні аневризми (аневризма аорти зустрічається у кожного 5 хворого, аневризма та її розшарування – у кожного 8, а стенози діагностують у 8% випадків). Присутність аневризм виявилась у пацієнтів із гіперліпідемією та коронарною хворобою серця, а стенози частіше асоціювалися з головним болем, перейманим болем у щелепі і підвищеним ШОЕ. За локалізацією аневризми аорти на першому місці стоїть аневризма черевної аорти, потім – грудної з розшаруванням у 5,4% випадків (частіше у чоловіків). Серед інших ускладнень необхідно пам'ятати про кахексію ротової порожнини, остеопороз, оперізуючий лішай, гіпокаліємію, розвиток цукрового діабету.

Існують рекомендації GEFA (2015) щодо термінології, класифікації та діагностики гігантоклітинного артеріїту (табл. ...)

**Рекомендації GEFA (2015), стосовно термінології, номенклатури, класифікації та діагностики гігантоклітинного артеріїту [10]**

№№ п/п	Рекомендації
1.	Термінологія 1А. Возможно применение терминов «ГКА» и «ГКА (Хортон)»
2.	Номенклатура і класифікація 2А. ГКА - артеріїт аорти та /або її гілок у осіб старше 50 років із клініко-гістологічними ознаками ураження краніальних артерій або органа зору. 2В. З метою дослідження можна використовувати класифікаційні критерії АСР
3.	Клінічна діагностика 3А. Діагноз ГКА припускається перед усім у осіб старше 50 років із вперше виявленим головним болем, переймоподібною «кульгавістю», болем у щелепі, наявністю змін скроневої артерії при огляді, раптових порушеннях зору. 3В. Не слід обґрунтовувати діагноз ГКА лише на клінічних даних без проведення додаткового обстеження.
4.	БВА 4А. БВА необхідна для підвищення вірогідності діагнозу ГКА, але її проведення не повинно відсувати початок лікування, а негативні результати не виключають діагноз ГКА. 4В. Діагноз ГКА підтверджує наявність мононуклеарних інфільтратів у медії судин; додатковою специфічною ознакою ГКА є наявність в інфільтратах гігантських клітин. 4С. Базові принципи: одностороння біопсія ділянки артерії довжиною не менше 1 см і дослідження багато чисельних серій зрізів
5.	Інструментальне дослідження скроневої артерії 5А. Візуалізація змін скроневої артерії за допомогою УЗД або МРТ не може замінити БВА як методу дослідження першої лінії. 5В. УЗД скроневої артерії повинен виконувати досвідчений спеціаліст. 5С. МРТ скроневої артерії не рекомендовано
6.	Інструментальне дослідження аорти та її гілок 6А. Підтвердженню діагнозу ГКА може сприяти визначення аортиту або артеріїту гілок аорти за допомоги КТ, МРТ або ПЕТ, але ці методи не можуть замінити БВА як методу дослідження першої лінії.
7.	Біомаркери 7А. Лабораторна діагностика ГКА повинна включати визначення рівня СРБ, ШОЕ або фібриногену. 7В. Для діагностики і моніторингу активності ГКА інші маркери, крім СРБ, ШОЕ, фібриногену, не рекомендовані
8.	Виявлення аортальних ускладнень 8А. Скринінг ускладнень аортиту за допомоги КТ або МРТ необхідно проводити під час верифікації діагнозу ГКА і потім кожні 2-5 років, при умові, що у пацієнта немає протипоказань до можливого оперативного втручання на аорті

*Запитання №11. Які сучасні підходи до ведення пацієнтів із гіганоклітинним артеріїтом?*

Слід зауважити, що використання глюкокортикоїдів залишається основною ланкою лікування. ГКС у початковій дозі 0,75-1,0 мг/кг/добу з поступовим зниженням дози при досягненні ремісії є ефективними. Це підтверджено даними КТ-ангіографії, яка показала істотне зменшення кількості уражених судинних сегментів і потовщення судинної стінки.

Вже 50 років, як провідними фахівцями в галузі васкулітів проводиться пошук хворобомодифікуючих препаратів. До синтетичних хіміопрепаратів відносять метатрексат. Його використовують разом із ГКС для зменшення їх дози, зниження ризику загострень. Використання азатиоприну у дозі 150 мг/добу разом із ГКС не надало очікуваного результату за даними доказової медицини.

Стосовно блокаторів до ФНП – ЕТА, то він продемонстрував відповідну ефективність. Вдвічі більше пацієнтів у групі ЕТА змогли повністю відмінити ГКС при лікуванні впродовж року (при умові, що лікування проводиться після досягнення ремісії). При використанні блокаторів до ФНП профілі безпеки залишаються задовільними, не зареєстровано збільшення частоти інфекційних або будь-яких ускладнень.

Додавання до ГКС абатоцепту дало змогу істотно збільшити кількість хворих у ремісії та подовжити термін ремісії. При вивченні впливу моноклонального антитіла до ІЛ-12/23 – устекінумабу (у дозі 90 мг підшкірно за такою схемою: 0, 4-ий тиждень та кожні 12 тижнів) було досягнуто значну позитивну динаміку змін судинної стінки з повним регресом. У малої кількості пацієнтів. відміна препарату призвела до загострення ревматичної поліміалгії у ряду хворих.

Слід вказати, що тоцилізумаб (ТОЦ) – антагоніст рецептора ІЛ-6 показав клінічний ефект, значне зниження показників гострофазових білків і позитивну динаміку змін судинної стінки. Було зареєстровано повний регрес запальних змін у сонній, підключичній і легеневій артерії через 4 місяці курсового

лікування. Стосовно клінічних проявів, то вони були відчутними через 1 місяць використання препарату. На відміну від ГКС в разі лікування ТОЦ виникали лейко-, нейтропенія та підвищення трансаміназ. Ускладнення ГКС-терапії спостерігаються майже в 90% випадків і включають цукровий діабет, остеопороз, глаукому, катаракту, серйозні інфекції, швидке прогресування атеросклерозу, неконтрольовану артеріальну гіпертензію.

*Запитання № 12. Коли може виникнути підозра про ревматичне захворювання у ВІЧ-інфікованого пацієнта?*

Для розвитку або змін у перебігу ревматичних захворювань значення має Т-лімфоцитарний дисбаланс із зниженням активності і кількості Т-хелперів, а згодом – Т-супресорів у пацієнтів із ВІЧ. Ситуація нагадує таку, як при розвитку ревматичного захворювання, коли тригером є інші віруси. Для диференційної діагностики значення набувають зміна форми суглоба, неефективність симптоматичної терапії, виникнення таких симптомів, як біль у спині, еритема на обличчі, пурпура тощо. Лабораторна диференційна діагностика складна завдяки безсимптомних аутоімунних феноменів, наявності широкого спектра антитіл, включаючи антинуклеарні та антифосфоліпідні антитіла.

*Запитання № 13. Яке місце займають імунобіологічні препарати у сучасній ревматологічній практиці?*

Імунобіологічні продукти стали революційним відкриттям у ревматології. Вони володіють високою ефективністю і, на відміну від цитостатиків і глюкокортикостероїдів, не мають негативного впливу на якість життя.

Так, при спондилоартритах за відсутності ефекту від НПЗП впродовж 3-х місяців призначають імунобіологічні засоби у якості другої лінії. Альтернативних ефективних засобів на сучасному етапі немає. У інших випадках ці засоби використовують у якості третьої лінії терапії.

У хворих на ревматоїдний артрит тоцилізумаб продемонстрував більшу ефективність ніж метотрексат. Завдяки біологічним лікарським засобам хворі отримали можливість досягти ремісії або знизити активність захворювання, призупинити прогресування структурних та функціональних змін. Але ці засоби високовартісні. Але в цілому вважається, що їхня роль в лікуванні системних васкулітів, системного червоного вовчаку, анкілозуючого спондилоартриту, псоріатичного артриту, не виправдила очікування ревматологів.

Не потрібно забувати, що використання імунобіологічних препаратів може викликати коморбідну інфекційну патологію. Наприклад, використання інгібіторів фактора некрозу пухлин асоціюється з виникненням або реактивацією туберкульозу, а ритуксимаб збільшує можливість бактеріальних і вірусних інфекцій. Відтак, у більшості препаратів інфекційні ризики не вищі за традиційних імуносупресивних препаратів.

Тим не менш, доцільність призначення TNF-блокаторів необхідно розглядати в наступних ситуаціях:

- неефективне тривале використання хворобо-модифікуючих препаратів та ампреміласту
- у разі відсутності ефекту від TNF-блокаторів призначають устекінумаб
- за відсутності ефекту від TNF-блокатору необхідно замінити його на біологічний препарат іншого виробника
- за неможливості застосування біологічної терапії використовують устекінумаб
- у разі бажання застосовувати комбінації хворобо-модифікуючих препаратів (устекінумаб+метотрексат) рекомендують краще призначати TNF-блокатори
- розвиток аксіальних ускладнень при анкілозуючих спондилоартритах потребує використання TNF-блокаторів
- TNF-блокатори необхідно призначати при цукровому діабеті в стадії компенсації та тяжких проявах псоріазу, при супутніх запальних захворюваннях кишечника. Але жировий гепатоз на фоні цукрового

діабету потребує призначення хворобо-модифікуючих препаратів, крім метатрексату.

*Запитання № 14. У чому полягає суть етапного підходу до лікування остеоартрозу (остеоартриту) колінних суглобів ?*

У 2014 році опублікований алгоритм ведення хворих на остеоартрит колінних суглобів із акцентом на етапному підході, який розроблений експертами Європейського товариства по клінічним та економічним аспектам остеопорозу та остеоартриту (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis). Суть його полягає в тому, що у випадках, коли у зникненні болю, поліпшенні функції суглобу не допомагають немедикаментозні способи лікування (зниження маси тіла, лікувальна фізкультура, тощо), переходять до *покрокової терапії*. Пацієнтам при *першому* кроці призначають фармакологічні засоби у вигляді монотерапії, або комбінації препаратів для скорішого досягнення задовільного клінічного ефекту. Рекомендуються парацетамол (не більше 3 г/добу або глюкозамін та/або хондроїтинсульфат, можлива їхня комбінація). За недостатньої ефективності призначають місцеві засоби. У випадку слабкої ефективності переходять до *другого* кроку – призначають НПЗП у комбінації із симптоматичними препаратами уповільненої дії (глюкозаміни, хондроїтинсульфат). При цьому можна зменшувати дозу НПЗП. При збереженні суглобового болю рекомендується внутрішньосуглобове введення препаратів гіалуронової кислоти або глюкокортикостероїдів (за наявності випоту). Останньою фармакологічною спробою ліквідувати біль є *третій* крок – призначення коротких курсів слабких опіоїдів та дулоксетину як етапу підготовки до ендопротезування.

Рис.1 Оновлений алгоритм покрокового лікування остеоартриту колінного суглоба (ESCEO 2019)

### **Базові принципи й основні заходи**

Наполегливо рекомендується поєднання різних можливостей лікування, включаючи немедикаментозну й медикаментозну терапію
--



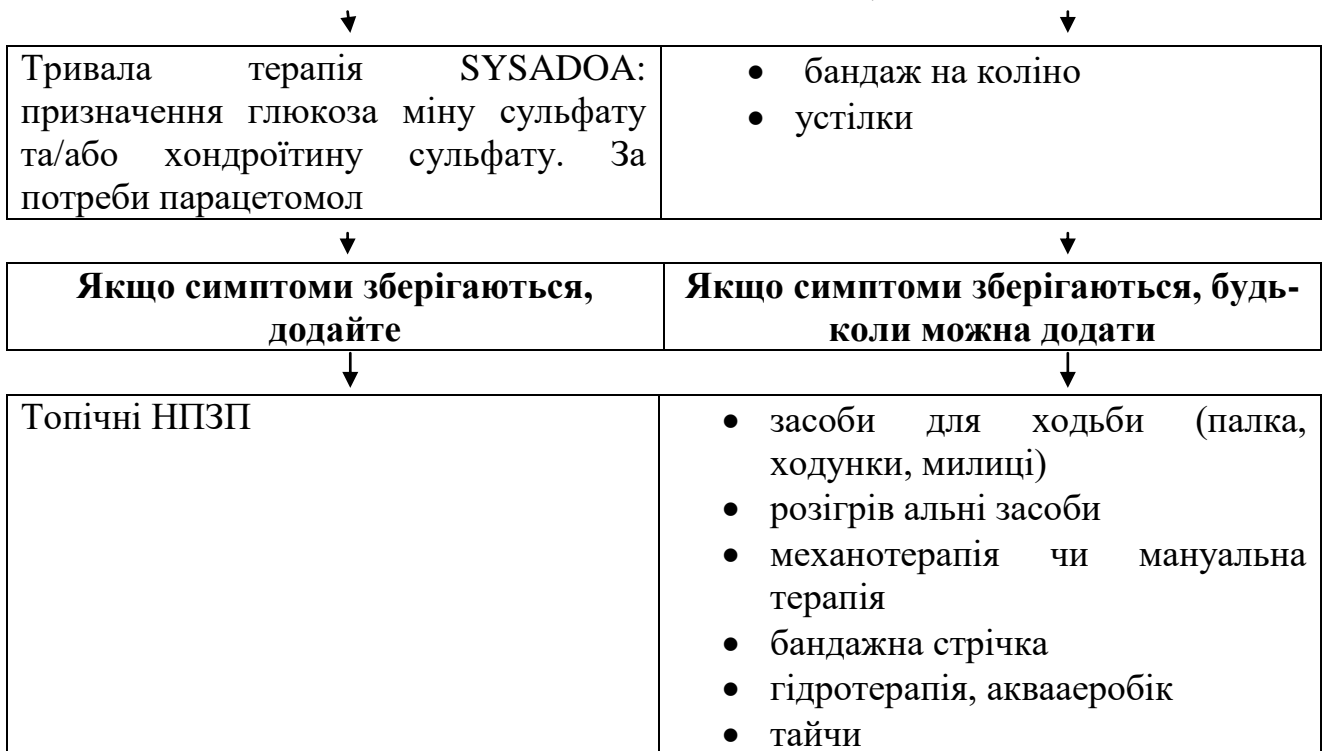
Ключові заходи:

- інформування/навчання пацієнта
- зниження маси тіла
- програма фізичних вправ (аеробні, силові)

### Крок 1. Базисна терапія

За наявності симптомів

Направте пацієнта до спеціаліста з ЛФК, якщо це необхідно



### Крок 2. Розширена фармакотерапія в разі персистенції симптомів

*Якщо симптоми все ще досить виражені*

Періодичний або курсовий прийом пероральних НПЗП			
Нормальний або гастроінтестинальний ризик	Підвищений гастроінтестинальний ризик*	Підвищений кардіоваскулярний ризик	Підвищений нирковий ризик
- неселективні НПЗП + ІПП	- бажано селективні інгібітори ЦОГ-2 (целекоксиб) з ІПП	- уникати застосування будь-яких НПЗП	- уникати застосування НПЗП**
- селективні інгібітори ЦОГ-2 (краще комбінувати з ІПП)	- пам'ятайте про можливі ускладнення НПЗП	- тривалість лікування < 30 днів для целекоксибу та < 7 днів для	

неселективних  
НПЗП

↓  
*Якщо симптоми зберігаються*  
↓

- внутрішньосуглобове введення гіалуронової кислоти
- внутрішньосуглобове введення кортикостероїдів

### **Крок 3. Останні спроби фармакологічного лікування**

- короткотривалий прийом слабких опіатів
- дулоксетин

### **Крок 4. Лікування ОА на пізніх стадіях і хірургічне втручання**

*Якщо зберігаються виражені симптоми й істотно погіршена якість життя*

- повна заміна колінного суглоба
- однополюсна заміна колінного суглоба

*Якщо операція протипоказана*

- опіодні аналгетики

*Примітки:* НПЗП – не стероїдні протизапальні препарати;  
ІПП – інгібітори протонної помпи;  
ЦОГ-2 - циклооксигеназа 2 типу.

\* -Включаючи прийом низьких доз ацетилсаліцилової кислоти.

\*\* -При швидкості клуб очкової фільтрації < 30 мл/хв., в інших випадках – з обережністю

*Запитання № 15. Про які особливості дії протизапальних препаратів необхідно пам'ятати при лікуванні остеоартрозу у хворих на хронічний панкреатит?*

Вибір препаратів для лікування остеоартрозу завжди є складним. Так, наприклад, серед НПЗП лише німесулід знижує рівень сечової кислоти, оксиду азоту, ІД-1b при порівнянні з мелоксикамом. Він (німесулід) сповільнює втрату щільності кісткової тканини (МЩКТ) порівняно з диклофенаком, що є дуже важливим при супутній патології. Крім того, усі НПЗП мають потенціал шлунково-кишкової та серцево-судинної токсичності. Вони значно збільшують

частоту артеріальної гіпертензії, набряків і застійної серцевої недостатності, а також гострого ураження нирок, особливо в перші 30 діб від початку терапії в осіб із коморбідністю. Якщо раніше вважалося, що кардіоваскулярна токсичність ЦОГ-2 вища, то останні дослідження засвідчують препаратспецифічний ризик. Вказується, що негативний вплив целекоксибу на шлунково-кишкову систему менший, ніж у напроксену, ібупрофену, диклофенаку.

У пацієнтів до протипоказань застосування НПЗП або при збереженні симптоматики рекомендується призначення внутрішньосуглобового введення гіалуронової кислоти. Препарати, які містять гіалуронову кислоту середньої та високої молекулярної маси більш ефективні. Зменшення болю виникає на 4-му тижні і зберігається до 24-26 тижнів. Цей спосіб терапії зменшує потребу в інших знеболювальних засобах при остеоартрозі колінних суглобів і відтерміновує повну хірургічну заміну суглобу до 2-хроків, що важливо при хронічному панкреатиті. Така терапія небажана у фазі загострення. За наявності випоту, при інтенсивному больовому синдромі краще застосовувати кортикостероїди. Треба пам'ятати про обмежену ефективність цього методу на симптоматику остеоартрозу та на структуру суглоба.

Хондоїтину сульфат небажано призначати за наявності гіперурекії (виражений атеросклероз, метаболічний синдром) або поєднувати з урат знижувальними препаратами, оскільки він підвищує рівень сечової кислоти. Діацереїн, навпаки, має переваги при застосуванні з гіперурекією та цукровим діабетом і зниженою МЩКТ. Він є ефективним при остеопенії та остеопорозу, що дозволяє використовувати при хронічному панкреатиті

Неомилені продукти авокадо рекомендується використовувати при ІХС, якщо вона перебігає у поєднанні з остеоартрозом, оскільки вони знижують рівень холестерину. Екстракт кореня імбиру можна використовувати при остеоартрозі у пацієнтів із ІХС.

*Запитання № 16. Які властивості мартинії духм'яної (препарат сустамар) використовуються у лікуванні захворювань опорно-рухового апарату?*

Рослинний препарат Сустомар (виробник esparma GmbH, Німеччина) володіє комплексною протизапальною, анальгетичною та хондропротекторною дією. Призначення препарату пацієнтам із запальними захворюваннями суглобів дозволяє знизити дозу НПЗП або відмовитися від них, що відповідає європейським рекомендаціям (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis – ESCEO), де вказується, що НПЗП необхідно використовувати у меншому дозуванні при меншій тривалості курсу лікування. Саме використання сустомару допомагає пацієнту упоратися з болем та підвищити якість життя. Препарат відрізняється від більшості хондропротекторів тим, що сприяє збереженню і відновленню власної хрящової тканини у суглобах. У той час, як хондроїтин та глюкозамін, гіалуронова кислота при використанні хондропротекторів доставляються в організм ззовні.

Слід зауважити, хоча сустамар є рослинним лікарським засобом, потужна доказова база його ефективності та безпеки повністю відповідає вимогам, які стосуються хімічних препаратів. І, насамкінець, комфортна форма випуску (таблетки) та режим прийому (по 1 таблетці 2 рази/день) у поєднанні з хорошою переносимістю привертають увагу пацієнтів.

*Запитання № 18. Перерахуйте клінічні прояви синдрому панкреатичного панікуліту (целюліту).*

Панкреатичний панікуліт (целюліт) є системним синдромом, який зустрічається у деяких пацієнтів з панкреатитом і панкреатичною ацинарно-клітинною карциномою. При дослідженні біоптатів шкіри та синовіальної оболонки суглобів виявляються некрози жирової тканини, викликані вивільненням трипсину, амілази і ліпази внаслідок захворювань підшлункової залози. Клінічні прояви цього синдрому включають:

- М'які, червоні вузлики, зазвичай розташовані на кінцівках, часто приймаються за вузлувату еритему і є насправді ділянками панікуліту з некрозами підшкірної жирової клітковини.
- Артрити (60%) і артралгії, зазвичай гомілковостопних і колінних суглобів. У синовіальній рідині при цьому, як правило, відсутні ознаки запалення, вона має кремений колір, містить краплі жиру, які при фарбуванні суданом набувають чорний колір.
- Еозинофілію.
- Osteолітичні ураження кісток внаслідок некротичних змін кісткового мозку, плевроперикардит, лихоманка.
- Для запам'ятовування добре застосовувати мнемонеми PANCREAS: P - панкреатит (pancreatitis); A - артрит (arthritis); N - вузлики, що представляють собою некрози жирової тканини (nodules); C - рак підшлункової залози (cancer); R - рентгенологічні зміни (osteолітичні ураження кісток) (radiographic); E - еозинофілія (eosinophilia); A - підвищення концентрації амілази, ліпази і трипсину (amilase); S - серозити, включаючи плевроперикардит (serositis).

*Запитання № 19. Які ураження кісток зустрічаються при недостатності зовнішньосекреторної функції підшлункової залози?*

При недостатності зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (у тому числі при цукровому діабеті 2 типу) існує підвищений ризик остеопоротичних переломів. Характерно, що в пацієнтів із ЦД 2 типу й саркопенією та вісцеральним ожирінням розглядають розвиток остеодефіциту як потенційний фактор, що підвищує ризик остеопоротичних переломів. При цьому зміни щільності кісткової тканини менш виражені, а остеопенія та остеопороз зустрічаються частіше. Osteомаляція, остеопороз, пов'язані з мальабсорбцією жиророзчинних вітамінів, вітаміну D.

У 2019 році на Всесвітньому конгресі IOF-ESCEO наголошувалося на споживанні кальцію в дозі 800-1000 мг/добу, вітаміну D – 800 МЩ/добу, білку 1г/кг/доб разом із щоденною фізичною активністю і заходами профілактики падінь. Основними підходами до лікування остеопорозу залишається

використання бісфосфонатів, деносумабу, терипаратиду (у разі високого ризику переломів). Рекомендують у період спостереження оцінювати комплайенс та побічні ефекти, біохімічні маркери метаболізму кісткової тканини для можливості використання інгібіторів резорбції кісткової тканини. Припинення лікування деносумабом може сприяти множинним переломам хребта. У таких випадках призначають бісфосфонати на 1-2 роки.

Вважається, що м'язова слабкість також зумовлюється дефіцитом вітаміну D. Але накопичуються дані про негативний вплив високих доз цього вітаміну на функцію м'язів і підвищений ризик падінь та переломів. Це стосується осіб похилого та старечого віку, які застосовували вітамін D у дозуванні 100 000 МО за місяць. Встановлено, що використання даної дози в осіб, які проживали самотійно ризик падінь був значно меншим, ніж у осіб, які проживали у домах для престарілих (ризик виникнення переломів у них подвоювався). Тобто, надлишкове поступлення цього вітаміну (використання високих інтермітуючих доз) є контрпродуктивним.

*Запитання № 20. Чи доцільно пацієнтам із ХПІ споживати молочні продукти при остеопенії/остеопорозу?*

У сбалансованій західній дієті на долю молочних продуктів приходить 50-70% загального вживання кальцію з їжею та 20-28% загального вживання білку у дорослих. Забезпечуючи організм людини кальцієм і білками молочні продукти можуть сприяти підтримці здоров'я кісткової тканини, тим більше, за старіння. Наприклад, режим харчування, що включає споживання молочних продуктів, а саме, твердого сиру та йогурту рекомендується при переносимості всім пацієнтам з метою профілактики й лікування цукрового діабету 2 типу, серцево-судинних захворювань і остеопенії/остеопорозу. Раніше вважалося, що споживання твердого сиру та йогурту через високий вміст у них насичених жирів і натрію може збільшувати ризик серцево-судинних захворювань, але дослідження показали протилежну дію. Під їх впливом знижувався рівень ліпідів у крові, показники артеріального тиску, ризику серцево-судинних ускладнень, зменшувався ризик цукрового діабету 2 типу, інсульту та

остеопортичних переломів. Вживання молочних продуктів із нормальним вмістом жирів позитивно впливало на рівень ХСЛПНЩ, післяпрандіальний вміст тригліцеридів у порівнянні з вживанням масла. Молочні продукти з низьким вмістом жиру можуть бути корисними для осіб із надмірною масою тіла, ожирінням та повним метаболічним синдромом.

Для осіб похилого віку білкова недостатність у більш широкому сприйнятті може призвести до серйозних проблем (значне зниження кісткової й м'язової маси, порушенню функції м'язів). У такому випадку виникають переломи стегна, що призводить до нерухомості і відповідних ускладнень. Тому в осіб похилого віку, які мають остеопороз, рекомендується високе вживання білків тваринного походження (у тому числі тих, які є у молочних продуктах) у дозуванні більше за 0,8 г/кг/добу. При цьому за адекватного поступлення кальцію з їжею покращується якість трабекулярної й кортикальної мікроструктури кістки, витривалість кістки до навантажень.

## **Пам'ятка для пацієнта з остеоартрозом**

### *Що таке остеоартроз?*

Остеоартроз (ОА) чи деформуючий остеоартроз - дегенеративне захворювання суглобів, яке супроводжується змінами хрящової тканини на тлі механічного перевантаження і порушення суглобових поверхонь, що призводить до деформації і дисфункції переважно опорних суглобів (колінних, тазостегнових, гомілковоступневих). Остеоартроз є найпоширенішим захворюванням суглобів і розвивається частіше в старшому віці.

### *Які варіанти остеоартрозу існують?*

Розрізняють первинний та вторинний остеоартроз. Первинний ОА розвивається в здоровому хрящі під впливом надмірного його навантаження. Причини первинного ОА остаточно не відомі. Однак головними сприяючими факторами розвитку первинного ОА є: невідповідність між механічним навантаженням на суглобовий хрящ (професійним, побутовим, спортивним) і його можливістю чинити опір цьому впливу та спадкова схильність, що виражається, зокрема, в зниженні здатності хряща протистояти механічним

впливам. До зовнішніх факторів, що сприяють розвитку первинного ОА, відносять також травми суглоба, незбалансоване харчування, інтоксикації (в т.ч. зловживання алкоголем), професійні шкідливості (нітрати, солі важких металів, гербіциди тощо), перенесені вірусні інфекції. Внутрішні чинники, що призводять до розвитку первинного ОА: дефекти будови опорно-рухового апарату і порушення статичності, які ведуть до зміни конгруентності суглобових поверхонь (плоскостопість, дисплазії, сколіоз хребта), надлишкова маса тіла, ендокринні порушення.

При вторинному ОА відбувається дегенерація вже попередньо зміненого суглобового хряща. Основними причинами вторинних ОА є травми суглоба, ендокринні захворювання (цукровий діабет, акромегалія та ін.), метаболічні порушення (гемохроматоз, подагра), захворювання суглобів (ревматоїдний артрит, інфекційні артрити та інші запальні захворювання суглобів).

В розвитку ОА має значення також дисбаланс гормонів в організмі, що призводить до зміни метаболізму хрящової тканини. Саме тому при нестачі статевих гормонів у жінок в постменопаузальному періоді ризик розвитку ОА різко зростає.

*Які процеси відбуваються при захворюванні?*

Патологічний процес при ОА характеризується втратою гіалінового суглобового хряща та зменшенням його еластичності з подальшим ущільненням субхондральної кістки, розвитком компенсаторних крайових розростань (остеофітів). Уражаються також структури м'яких тканин в суглобі і навколо нього: синовіальна оболонка, м'язи і зв'язки.

Якщо Ви хворієте на ОА, то відчуваєте біль в ураженому суглобі, який посилюється після тривалого навантаження на цей суглоб, утруднення руху в ньому, а також чуєте хрускіт при русі в суглобах. Частіше вражаються колінні та тазостегнові суглоби, що зазнають найбільшого навантаження при надмірній вазі, а також дрібні суглоби кистей та перших пальців стоп. Для ОА характерні так звані «стартові болі» (які виникають на початку ходьби) та болі після тривалого навантаження, можлива також поява незначної ранкової скутості в суглобах тривалістю до 30 хвилин.



### *На які прояви ОА необхідно звертати увагу?*

Прояви ОА у різних людей можуть відрізнятись. Запальний процес при ОА тривалий, характер перебігу хвилеподібний з періодами загострення та ремісії. Під час загострення, зокрема при розвитку запалення синовіальної оболонки суглоба (реактивного синовіту), біль в суглобах посилюється, з'являються ознаки запалення у вигляді почервоніння суглоба (тільки для дрібних суглобів, наприклад – пальців рук), потепління шкіри над ним, обмеження рухів, що потребує негайно звернення до лікаря.

### *Як встановлюється діагноз ОА?*

Для встановлення діагнозу ОА лікарю необхідно розпитати Вас про історію розвитку захворювання, уточнити наявність ОА у батьків і провести обстеження. Ваш лікар може запитувати, чи збільшилась Ваша вага протягом останніх років, чи зазнавали Ви травм суглобів, чи мали місце навантаження (професійні, спортивні, побутові), пов'язані зі згинанням колінних суглобів, сидінням навпочіпки і ходінням по сходах, які є високим ризиком розвитку ОА колінного суглоба, тоді як підняття важких предметів, важка фізична робота пов'язані з ризиком розвитку коксартрозу (артрозу тазостегнового суглоба). Лікар з'ясуватиме наявність і інших типових для ОА симптомів, включаючи появу болю після тривалого навантаження на суглоб та полегшення болю після відпочинку, характерний хрускіт під час рухів у суглобах. Діагностичне значення має періодичне «заклинювання» суглоба («блокадний» біль) - раптовий різкий біль у суглобі при найменшому русі, зумовлений защемленням частинки некротизованого хряща між суглобовими поверхнями. Біль зникає при певному русі, що пов'язано з видаленням частинки хряща з суглобової поверхні. Ознаками ОА є й наявність твердих вузликів (переважно в жінок) на бічних поверхнях суглобів пальців рук (так звані вузлики Гебердена та Бушара, що являють собою крайові кісткові розростання - остеофіти), в період формування яких відчувається печіння, поколювання, оніміння, що минають після утворення вузликів.

Лікар може рекомендувати провести аналізи крові, синовіальної рідини, рентгенологічне, ультразвукове чи, за потреби, магніто-резонансне дослідження

суглобів. Звуження суглобової щілини в 2-3 рази порівняно з нормою, виражений субхондральний склероз, остеофіти на рентгенограмі вказують на високу ймовірність ОА.

### *Яка мета лікування?*

Мета лікування: зменшити біль, запалення, зупинити або сповільнити швидкість дегенерації суглобового хряща і поліпшити якість життя хворого. Сучасне лікування ОА в переважній більшості випадків дозволяє істотно поліпшити якість життя пацієнтів з цією хворобою.

### *Що допоможе усунути суглобовий біль?*

Щоб зменшити біль у суглобах та обмеження рухів у них хворі, зазвичай, вдаються до прийому диклофенаку натрію, ібупрофену та інших препаратів, що мають знеболювальну, протизапальну та жарознижувальну дію. Всі вони об'єднані в групу нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Однак НПЗП мають побічні дії, насамперед це дія на шлунково-кишковий тракт (ШКТ) з розвитком змін слизової оболонки аж до розвитку виразкових змін, що іноді ускладнюються кровотечею; вплив на функцію печінки, нирок, нервову систему, можуть провокувати загострення бронхіальної астми, викликати шкірний свербіж, висипання на шкірі.

З метою профілактики ускладнень Ваш лікар повинен при призначенні НПЗП поцікавитися (або Ви самі повинні сказати), чи хворіли Ви гастритом, виразковою хворобою шлунка або дванадцятипалої кишки, серцево-судинними захворюваннями, чи спостерігалися раніше алергічні реакції під час приймання НПЗП, повинен обстежити функцію печінки, нирок. Якщо Ви хворіли на виразкову хворобу чи ерозивний гастрит, маєте деякі інші супутні захворювання та/або Вам доведеться довготривало приймати НПЗП, лікар може запропонувати Вам одночасний прийом лікарських засобів для профілактики шлунково-кишкових ускладнень (найчастіше це так звані інгібітори протонної помпи) або профілактики загострень серцево-судинних захворювань (наприклад, низькі дози аспірину).

Варто зазначити, що для зменшення ризику ускладнень під час прийому НПЗП Ви повинні дотримуватися дієти з обмеженням гострої, смаженої їжі,

дотримуватися режиму харчування, приймати рекомендований препарат тільки через 15-20 хв після їжі. Слід виключити паління, різко обмежити вживання алкоголю, особливо одночасно з прийомом ліків. Не можна приймати велику дозу НПЗП за один прийом, а слід розподіляти її рівномірно протягом дня. Бажано застосування НПЗП в мінімальній ефективній дозі протягом можливого найкоротшого періоду часу. Не приймати одночасно декілька НПЗП.

#### *Що необхідно знати про лікування глюкокортикоїдами?*

Глюкокортикоїди (ГК) є найпотужнішими і універсальними протизапальними препаратами, які мають виражену імуномодулюючу дію. Для лікування реактивного синовіту на тлі ОА, встановленого клінічно (місцеве підвищення температури, балотування наколінника) або за результатами УЗД, їх застосовують місцево у вигляді внутрішньосуглобових ін'єкцій. Для уникнення появи ГК-індукованих ускладнень рекомендується вводити ГК в один і той самий суглоб не частіше, ніж один раз на 3 місяці.

#### *Що таке базисна терапія?*

До базисних препаратів для терапії ОА, що здатні модифікувати перебіг захворювання, належать глюкозаміну сульфат, хондроїтин сульфат, діацереїн, неомильовані сполуки олій авокадо та сої і гіалуронова кислота, що вводиться внутрішньосуглобово. Саме базисні препарати, на відміну від НПЗП і ГК, здатні зупинити структурні зміни суглобового хряща й прогресування ОА. Завдяки застосуванню цієї групи лікарських засобів у більшості пацієнтів вдається досягти значного зниження або повного припинення прогресування ОА і в цілому поліпшити прогноз захворювання. Всі базисні препарати або препарати сповільненої дії починають діяти поступово, але й дія їх утримується тривалий час після відміни. Структурно-модифікуючий ефект препаратів (сповільнення рентгенологічних змін в суглобі) відмічається через 2-3 роки після початку лікування.

Глюкозаміну сульфат (ГС). Глюкозаміна сульфат - препарат, що сприяє відновленню структури хрящової тканини. ГС, що входить до складу препарату, є сіллю природного аміно-моносахариду глюкозаміну, аналогічного ендogenous глюкозаміну. Препарат стимулює процеси синтезу

глікозаміногліканів і протеоглікану хряща, а також підвищує утворення гіалуронової кислоти в синовіальній рідині. Глюкозаміну сульфат пригнічує ферменти, що руйнують хрящову тканину, уповільнює руйнування хрящової тканини і перешкоджає розвитку і прогресуванню ОА.

Препарат призначений для перорального застосування у вигляді порошку, що слід розчинити в питній воді перед прийомом, або таблеток (в дозі 750 мг). Для досягнення максимального ефекту розчин рекомендується вживати під час прийому їжі. Тривалість терапії та дози глюкозаміну визначає лікар. Дорослим при ОА призначають прийом 1 пакетика чи 1 таблетки препарату на добу. Рекомендована тривалість терапії, залежно від тяжкості захворювання, становить від 4 тижнів до 6 місяців.

Вважається, що ГС є відносно безпечним у хворих, які не мають виражених змін з боку внутрішніх органів і, як правило, добре переносяться пацієнтами. У період терапії ГС можливий розвиток болю в епігастральній ділянці, порушень стільця, здуття живота (метеоризму), а також головного болю і шкірних реакцій гіперчутливості.

Хондроїтин сульфат (ХС) є найважливішим компонентом сполучної тканини і входить до складу кісток, хрящів, сухожиль, зв'язок. Він впливає на обмінні процеси у гіаліновому хрящі, зменшує дегенеративні зміни у хрящовій тканині суглобів, стимулює біосинтез глікозаміногліканів. При лікуванні препаратом зменшується болючість, зростає рухливість уражених суглобів, знижується потреба в НПЗП. Рекомендується застосовувати препарат дорослим внутрішньо по 1-2 табл. в дозі 500 мг, мінімальна тривалість курсу - 6 тижнів; максимум клінічної дії спостерігається після застосування препарату протягом 2-3 місяців; рекомендується починати лікування з 2-х табл. на день (вранці та увечері), потім переходячи на 1 табл. на день; індивідуальну тривалість курсів і частоту прийому визначає лікар залежно від стадії хвороби, больового синдрому та клінічної відповіді. При лікуванні ХС можуть відзначатися побічні дії у вигляді алергічних реакцій (шкірний висип, свербіж, кропив'янка тощо) та порушення роботи ШКТ (нудота, біль у животі, метеоризм).

Діацереїн – препарат групи НПЗП з хворобо-модифікуючими властивостями. Він знижує активність запалення, деградації і наступного руйнування хряща при ОА. При тривалому застосуванні діацереїн стимулює синтез протеогліканів – складових суглобового хряща. Стандартний прийом препарату полягає у застосуванні 1 капсули (50 мг) 2 рази на день (вранці і ввечері, після їжі). Капсули слід ковтати цілими, не розжовуючи, і запивати водою. Ефект від лікування слід очікувати через 2-4 тижні. Препарат приймається безперервно тривало або курсами тривалістю не менше 4 місяців. При використанні діацереїну можуть розвиватися алергічні реакції, побічні явища з боку травної системи: діарея, нудота, блювання, біль у животі. У цьому випадку доза препарату повинна бути знижена до 1 капсули на день. У процесі лікування може мати місце інтенсивне забарвлення сечі від жовтого до коричневого кольору (залежно від кислотності сечі), що не вимагає зниження дози (чи відміни) препарату. Використання діацереїну протипоказано при вагітності. На час терапії діацереїном необхідно припинити грудне вигодовування.

*Як споживати неомілювані сполуки олій авокадо та сої?*

Комбінований препарат, до складу якого входять фітостероли та жирні кислоти, які отримують внаслідок гідролізу олій авокадо та соєвих бобів методом молекулярної дистиляції у пропорції 1:2. Препарат відновлює нормальну структуру хряща, стимулюючи синтез протеогліканів і колагену. Дорослі приймають препарат внутрішньо по 1 капсулі на добу, бажано вранці під час їжі, запиваючи водою. Курс лікування триває від 3 до 6 місяців на рік, якщо покращення протягом 3-х місяців не відбулося, лікування після місячної перерви можна продовжити ще на три місяці. Препарат, зазвичай, не викликає побічних ефектів. Зрідка спостерігаються алергічні реакції. Під час вагітності та грудного вигодовування застосовувати препарат не рекомендується.

*Гіалуронова кислота, як застосовувати?*

Препарат застосовується внутрішньосуглобово у вигляді щотижневих ін'єкцій, зазвичай упродовж 5 тижнів. Дорослим та дітям старше 15 років призначають по 2 мл гіалуронової кислоти (20 мг) 1 раз на тиждень. При

застосування гіалуронової кислоти інколи можуть спостерігатись окремі випадки реакцій у місці ін'єкції, зокрема біль, набряк/припухлість, гіперемія, почервоніння, свербіж. Ці симптоми зникають протягом декількох днів, якщо дати суглобу відпочити та прикласти пакет з льодом. Лише в поодиноких випадках такі реакції бувають тривалішими і серйознішими. Зрідка спостерігаються випадки бактеріального артриту і реактивного артриту у місці внутрішньосуглобової ін'єкції. Можливий розвиток алергічних реакцій (шкірні реакції, кропив'янка, свербіж, дуже рідко – анафілактичний шок, але без фатальних наслідків).

Внутрішньосуглобову ін'єкцію повинні виконувати компетентні медичні працівники, згідно встановленої процедури і в асептичних умовах, необхідних для цього способу застосування; особлива обережність необхідна за наявності у Вас симптомів інфекції в місці ін'єкції, щоб запобігти можливому виникненню бактеріального артриту; перед виконанням внутрішньосуглобової ін'єкції Вам необхідно пройти обстеження для виявлення ознак гострого запалення і доцільності проведення ін'єкції; рекомендується не перенавантажувати суглоб протягом декількох годин після ін'єкції.

*Яке значення має лікувальна фізкультура та фізіотерапія у лікуванні ОА?*

Зазвичай відповідь на вищезазначене питання – це баланс. Лікувальна фізкультура, що відповідає Вашим можливостям, призначена Вашим лікарем або фахівцем з лікувальної фізкультури, допоможе Вам зберегти або поліпшити фізичну активність. Займаючись фізкультурою, Ви збережете гнучкість у суглобах, силу м'язів Вашого тіла, поліпшите роботу серця і легенів. Співвідношення об'єму лікувальної фізкультури, тривалості діяльності та відпочинку повинні ґрунтуватися на особливостях проявів Вашої хвороби. Однак слід уникати певних вправ, що збільшують навантаження на суглоби, зокрема - сидіння навпочіпки, присідання, тривалого стояння на ногах, частих підйомів сходами (не рекомендовані при ураженні колінних суглобів). Не слід виконувати вправи, долаючи біль. За необхідності для зменшення навантаження на уражені суглоби нижніх кінцівок рекомендується

використання допоміжних знарядь (милиці, тростини, шини) та ортопедичного взуття з амортизацією (супінатори, устілки).

Фізіотерапія (магнітотерапія, ультразвук, лазеротерапія) призначається тільки лікарем-фізіотерапевтом за відсутності протипоказань для цих методів лікування. Застосування при ОА голкорексфлексотерапії допомагає розслабити напружені м'язи навколо суглоба, сприяє зменшенню болю. Масаж знімає болісний спазм м'язів і покращує кровообіг у суглобі, але даний метод використовується тільки поза загостренням, причому масажується не сам суглоб, а тканини навколо нього. Серед інших фізіотерапевтичних методів застосовується електрофорез з використанням гелів, що містять протизапальні засоби (диклофенак, німесулід, гідрокортизон). Можливе також використати теплових процедур (парафін, гаряче вологе обгортання тощо).

#### *Як уникнути загострень ОА?*

Профілактика загострень ОА полягає в обов'язковому регулярному моніторингу реакції організму на призначену терапію. З метою контролю перебігу хвороби лікар рекомендуватиме Вам не рідше, ніж 1 раз на рік здійснювати відповідні обстеження: рентгенографічне дослідження суглобів, загальний аналіз крові та сечі, ЕКГ, рентгенографію органів грудної клітки. Під час візиту до лікаря визначаються показання до санаторно-курортного і своєчасного стаціонарного лікування.

Про який вплив санаторно-курортного лікування необхідно знати? Невід'ємною частиною комплексного лікування та реабілітації при ОА є санаторно-курортне лікування, що включає позитивний вплив лікувальних грязей (Саки, Євпаторія, Куяльник, Бердянськ), сірководневих або сіркоаміаковмісних ванн, термальних джерел (Синяк, Берегово та ін.), саун, фізіопроцедур, масажу, занять ЛФК. Санаторно-курортне лікування рекомендується проводити щорічно лише після огляду лікарем і за відсутності загострення (реактивного синовіту). Під час перебування на курорті Ви повинні продовжувати прийом базисних препаратів.

#### *Коли хірургічний спосіб лікування є кращим вибором?*

Якщо Ви страждаєте від виражених болів, порушення функції суглоба, спричинених серйозним його пошкодженням, можлива заміна суглоба (ендопротезування) чи інше коригуюче хірургічне втручання. Ендопротезування великих суглобів є однією з найбільш ефективних наявних хірургічних процедур з дуже малою кількістю протипоказань. Заміна суглоба допоможе Вам зберегти незалежність від оточуючих, підвищить якість життя. Після заміни суглоба показане проведення післяопераційної реабілітації для досягнення максимально можливої функції нового суглоба. Для попередження прогресування деформацій суглобів лікуючий лікар може направити Вас на консультацію до ортопеда-травматолога з метою підбору необхідних допоміжних засобів чи пристроїв.

Ожиріння є одним із найважливіших факторів ризику розвитку ОА. Нормалізація маси тіла призводить до зниження ризику захворювання і його прогресування, зменшує біль в опорних суглобах і збільшує фізичну активність. Дієта повинна включати споживання необхідної кількості білка, вітамінів (краще – у складі овочів та фруктів), солей кальцію, морської риби. Необхідно обмежити вживання гострої, смаженої, жирної, кислої їжі. Харчування має бути трьох-чотириразове, невеликими порціями. Дієта обов'язково повинна поєднуватися з фізичною активністю.

### **ДОДАТОК ... Питання, які викладені в Інформаційному бюлетні ВООЗ №384 про основні положення щодо фізичної активності**

Основні факти, що представлені ВООЗ відносно фізичної активності (ФА):

- кожна третя доросла людина в світі недостатньо активна;
- недостатня ФА є четвертим фактором ризику смерті в світі;
- щорічно близько 3,2 млн осіб помирає внаслідок недостатності ФА;
- недостатня ФА є одним із основних факторів ризику таких неінфекційних захворювань, як патологія з боку серцево-судинної системи, рак, цукровий діабет;



- ФА сприяє профілактиці неінфекційних захворювань;
- заходи з боротьби з недостатністю ФА проводяться в 56% державах-членах ВООЗ;
- держави-члени ВООЗ домовилися про прийняття заходів, які спрямовуються на зниження розповсюдженості недостатньої ФА до 2025 р на 10%.

#### Визначення фізичної активності

Фізична активність – це будь-які рухи тіла, які виконує скелетна мускулатура з метою розходу енергії, включаючи активність впродовж роботи, ігор, виконання домашньої роботи, поїздок і рекреаційних занять.

Термін фізична активність не можна вважати синонімом вправи (це одна із складових ФА).

Вправи – це заплановані, структуровані дії, які спрямовані на покращення або підтримку одного або декількох компонентів фізичного стану. ФА помірної або високої інтенсивності приносить користь для здоров'я.

Інтенсивність будь-яких форм ФА є різною для різних осіб. Для серцево-судинної та дихальної систем рекомендована тривалість занять не менша 10 хвилин.

ВООЗ рекомендує такий режим ФА:

- Дітям і підліткам – 60 хвилин помірної та високої активності кожного дня.
- Дорослим – 150 хвилин активності помірної та високої активності за тиждень.

#### Переваги фізичної активності

Регулярна ФА помірної інтенсивності (ходьба, їзда на велосипеді, або заняття спортом) мають значні переваги для здоров'я. Більш активний спосіб життя впродовж дня є одним із простих способів досягти рекомендованого ступеня ФА.

Регулярна ФА певної інтенсивності сприяє:

- поліпшенню стану кісток і функціонального здоров'я;
- поліпшенню стану м'язів, діяльності серцевої та дихальної систем;

- зниженню ризику розвитку артеріальної гіпертензії, ІХС, цукрового діабету, раку молочної залози та товстої кишки, депресії;
- зниженню ризику падінь, переломів шийки стегна, хребта;
- посиленню енергетичного обміну і підтримки нормальної маси тіла.

Ризики, які пов'язані з недостатністю фізичної активності

Недостатня ФА, крім того, що є четвертим фактором ризику смерті, ще в 6% усіх випадків є її причиною. За значенням перевершує її тільки високий ризик артеріальної гіпертензії, куріння табаку. Такий же рівень ризику має високий вміст глюкози в крові. Можливість смерті при недостатній ФА на 20-32% перебільшує таку у людей, які займаються ФА помірної інтенсивності впродовж 30 хвилин кожного дня. Недостатню ФА вважають однією з основних причин захворювання:

- раком молочної залози та товстої кишки (21-25%);
- цукровим діабетом (27%);
- ішемічною хворобою серця (30%).

Причини недостатньої фізичної активності

Ступінь недостатності ФА підвищується у всьому світі. Зниження ФА пов'язане з пасивним образом життя на роботі і вдома, від виду транспорту тощо.

Ряд факторів, які обумовлюють вплив чинників оточуючого середовища, можуть перешкоджати підвищенню рівня ФА. Серд них є такі:

- небезпека насильства і стати жертвою злочину на вулицях;
- інтенсивність руху транспорту;
- погана якість та забруднення повітря;
- відсутність парків, тротуарів, спортивних/рекреаційних споруд.

Як підвищити фізичну активність?

Для підвищення ФА необхідно приймати заходи на рівні суспільства і кожної людини.

Політика, яка спрямована на підвищення ФА, включає:

- забезпечення доступності усіх людей до форм активного руху, включаючи ходьбу, їзду на велосипеді, і забезпечення їх безпеки;
- пропаганда на робочих місцях заходів, які сприяють підвищенню ФА;
- організація безпечних площадок та приміщень у школах, де учні могли би активно проводити свій вільний час;
- формування «якісного фізичного виховання» для розвитку у дітей моделей поведінки, завдяки яким вони будуть фізично активними впродовж життя;
- організація спортивних і рекреаційних споруд для масових занять спортом.

У європейських і українських медико-технологічних документах ФА відносять до комплексу профілактичних заходів відносно патології серцево-судинної системи. Наказом МОЗ України від 02.07.2014р навіть особам, які перенесли ІМ, встановлена ФА після етапу реабілітації на достатньо високому рівні. Пацієнт може використати швидку ходьбу впродовж 30-60 хвилин, може підвищувати активність кожного дня, додаючи прискорену ходьбу, роботу в саду, їзду на велосипеді. У решті випадків пацієнту рекомендується підтримувати ФА на рівні 50% від максимальної для нього інтенсивності з поступовим її підвищенням. Для таких пацієнтів рекомендована ходьба по сходинках, їзда на велосипеді.

До навантаження помірної інтенсивності відносять миття підлоги, вікон впродовж 45-60 хвилин; робота в саду; прибирання листів, снігу лопатою впродовж 15 хвилин; прогулянки з дітьми або собакою до 2-3 км за 30 хвилин.

До помірної ФА відносять такі спортивні навантаження, як гра у футбол упродовж 45 хвилин, заняття з гантелями 15 хвилин, їзда на велосипеді на відстань 8 км за 30 хвилин; біг на 2 км за 15 хвилин; стрибки зі скакалкою 15 хвилин; заняття аква-аеробікою впродовж 30 хвилин.

Але підвишити ФА допоможуть і такі прості заходи, як не використовувати ліфт; паркувати машину подалі від дому, офісу; виходити на

одну зупинку раніше і проходити цей відрізок шляху пішки; виконувати деякі види роботи стоячи; на роботі замість того, щоб дзвонити колезі, підійти до нього.

Ефективності у пропаганді виконання ФА можна досягти, якщо кожна людина сама приймає рішення про необхідність дотримуватися хорошої фізичної форми, навіть при інших захворюваннях (хронічний панкреатит, цукровий діабет, метаболічний синдром у широкому його розумінні, ревматичних захворюваннях, у тому числі при остеоартритах, при ХОЗЛ, про що йшла мова у Додатку С тощо).

## **ПІСЛЯМОВА**

Мабуть, до моменту анатомічного вивчення будови тіла людини мало хто приділяв увагу саме підшлунковій залозі. Але людство завжди проявляло інтерес до маловивченого або невивченого. Можна вважати, що природа заховала підшлункову залозу глибоко, тим самим захистила від ушкоджень. Тому досліджувати її нелегко, як з анатомічної точки зору, так і з фізіологічної. Дослідження у цьому плані продовжуються донині.

Оскільки ми не ставили перед собою задачу досконало і послідовно викласти історичні факти, то коротко висвітлемо деякі з них (що можна назвати висловом «штрихи до історичного портрету»).

Видатною історичною подією стало визнання анатомії, як науки про будову тіла людини. У цьому плані для нас важливим є відкриття G. Wirsung головної панкреатичної протоки. У той час він працював в університеті Падуї в анатомічному театрі, що побудований у 1594 році, був у робочому стані до 1872 року і зберігся донині в якості музею .

Також видатною подією було визнання патологічної анатомії як науки, оскільки клініцисти отримали змогу передбачити розвиток захворювань і морфологічних змін у відповідних органах. Так, у 1679 році була опублікована

робота Т. Bonnet, де він описав порушення структури і функції органів травлення. В подальшому ця робота була доповнена G. Morgani (Padua), J. Cruvelhier (Paris), K. Rokitansky (Viena).

Щодо праць Р. Вірхова, якого ми вважаємо видатним вченим, то його заслуга полягає в розширенні спостереження за межі органа, ураженого хворобою; у розробці клітинної теорії (яку ми використовуємо до цього часу (наприклад, у понятті локального запалення, місцевої адаптації, клітинного імунітету). Необхідно відзначити і внесок G. Morgani, який одночасно був видатним лікарем і дослідником. Він увійшов в історію панкреатології як перший вчений, що точно описав карциному підшлункової залози.

Для нас є звичним пояснювати виникнення обструктивного панкреатиту (біліарного за походженням) каменем, який обтурує великий дуоденальний сосочок у 12-палій кишці. А чи знаємо ми, хто вперше описав це явище? Вперше описав такий випадок E. Ople. Він провів розтин 47-річного чоловіка, в якого була жовтяниця, і знайшов численні камені у жовчному міхурі, один із них знаходився біля виходу панкреатичної протоки з великого дуоденального сосочка у 12-палій кишці. У підшлунковій залозі при цьому було виявлено крововиливи, некроз, фіброз. Це дозволило E. Ople пояснити патогенез розвитку хронічного панкреатиту при жовчнокам'яній хворобі (на основі так званої «загальної протоки», яка утворюється при злитті загальної жовчної протоки із панкреатичною). Таким чином, поряд з іншими механізмами в нашому уявленні дана теорія патогенезу біліарного панкреатиту займає певну позицію і донині.

Слід зауважити, що у XIX столітті зроблено немало відкриттів стосовно морфології та фізіології підшлункової залози, які сприяли перегляду ряду положень відносно функції травного тракту. Значима роль у переосмисленні належить Клоду Бернару, видатному французькому фізіологу, основоположнику ендокринології. До появи його праць вважали, що весь процес харчування відбувається у шлунку. Клод Бернар підкреслював, що у шлунку відбувається тільки підготовка до травлення, а основний етап починається під впливом панкреатичних ферментів (1843). Згодом, у знак

визнання його заслуг, внутрішній шар клітин ацинусів підшлункової залози був названий шаром Бернара.

Чому не можна обійти увагою припущення W.F.Kuhne щодо значення ферментів шлункового соку у перетравлюванні харчового комка? Продовжуючи справу К.Бернара, він припустив, що перетравлювати продукти сам шлунковий сік не вміє, йому повинні допомагати ферменти, які виробляються у вигляді білків-попередників (наприклад, пепсиноген, трипсиноген у сучасному уявленні). Він першим запропонував термін «зимоген» для опису таких попередників. Він також першим використав термін «фермент», виявивши в 1868 році протеолітичний фермент підшлункової залози – трипсин. Ми ці терміни використовуємо дуже часто, а відтепер будемо пам'ятати, що використовуємо у своїй практиці терміни, які запропоновані видатними вченими ще в середині XIX століття, тим самим віддаючи їм шану (якщо будемо передавати інформацію про їх внесок у науку і практику наступному поколінню лікарів).

Насьогодні загальноприйнятим у лікуванні зовнішньосекреторної недостатності є використання замісної ферментної терапії. Але на першому етапі лікарські препарати такого спрямування були дуже неприємними на смак, тому у 1901 році H.Sulomon запропонував лікувати від «жирного» панкреатичного випорожнення прісною випічкою. Але пізніше він зробив висновок, що ефективніше у таких випадках хворим призначати кислотостійкий панкреатин. Тридцять років потому E.Kaufman відстоював ефективність кислотостійких ферментів, які були покриті ентросолубільною оболонкою. Цей процес тривав 4-5 років. Так почалась історія створення Креону та інших препаратів замісної терапії, які ми широко використовуємо у нашій практиці.

Декілька слів про відкриття ендокринних клітин, що виробляють інсулін. Першовідкривачем цих клітин був П. Лангерганс, будучи студентом і працюючи під керівництвом Р.Вірхова. У період від 1847 до 1869 року П.Лангерганс детально вивчав гістологічну будову підшлункової залози, включаючи маленькі клітини, неправильної форми, у яких не було гранул. Ці

клітини раніше не були ніким описані і мали ряд морфологічних особливостей: вони розташовувалися скупченнями, їх діаметр дорівнював 0,10-0,24 мм, клітини не були зв'язані з екскреторними (видільними) каналцями, що виділяли сік. Але особливу увагу це відкриття не привернуло (навіть, у самого П.Лангерганса). Ендокринні властивості підшлункової залози були доказаними пізніше Е. Hedon, який у 1892 році продемонстрував в експерименті, що цукор крові залишається у нормі після видалення підшлункової залози у собак (при трансплантації її частини під шкіру або у селезінку). І, навпаки, якщо трансплантат видалявся, то розвивався тяжкий діабет. Laguesse у 1893 році встановив, що ендокринна функція підшлункової залози пов'язана з групами незвичайних клітин, які вперше описав Пауль Лангерганс у 1869 році. Він запропонував назвати ці структури «острівцями Лангерганса» (на честь померлого від туберкульозу молодого вченого).

У 1923 році F.Banting і J.Macleod стали Нобелівськими лауреатами по фізіології або медицині. При цьому F.Banting був проголошений першовідкривачем інсуліну (його ідея слугувала для дослідження інсуліну), J.Macleod був включений в роботу з вуглеводного обміну. F.Banting був канадським лікарем і фізіологом. Всесвітній день боротьби з діабетом відмічається саме в день його народження – 14 листопада. J.Macleod шотландський лікар, фізіолог, із 1918 по 1928 рік він працював у Торонтському університеті на посаді професора фізіології.

Нобелівська премія з хімії була призначена F. Sangler у 1958 році за визначення структури інсуліну, який був першим білком, структура якого була повністю розшифрована. Його роботи стали основою для отримання синтетичного інсуліну та інших гормонів. Другу Нобелівську премію з хімії він отримав у 1980 році за метод розшифрування первинної структури ДНК, який був використаний для секвенування всього генома людини.

Медична спільнота вдячна І.П.Павлову (Нобелівському лауреату по фізіології або медицині у 1904 році) за рефлекторну теорію, значення центральної нервової системи, що пояснювали фізіологічні й патфізіологічні процеси, які мають місце при функціонуванні органів травлення, у тому числі

при ураженні органів і систем, що є сусідніми. На основі цих праць його учнями були розширені знання і стосовно фізіологічних процесів у підшлунковій залозі.

У плані фізіологічних і патфізіологічних процесів у підшлунковій залозі можна віддати честь академіку О.М.Уголеву, який розширив наші знання про роль 12-палої кишки у діяльності залози, визначивши її ендокринним органом. Він вивчав еволюцію травної функції. Вперше описав пристінкове мембранне травлення, відкрив загальні ефекти кишкової гормональної системи. Ним було розширене поняття про роль секретину, холецистокініну й інших пептидів у регуляції функції ацинарних і ендокринних клітин підшлункової залози. Його теорія адекватного харчування і морфології в середині ХХ століття отримала визнання всесвітньої медичної спільноти. У 1990 році академік О.М.Уголев був нагороджений золотою медаллю імені І.І.Мечнікова. До речі, він народився у Дніпропетровській області і закінчив Дніпропетровський медичний інститут (на той час – Дніпропетровська медична академія).

У наш час продовжуються роботи з патфізіології підшлункової залози академіком Г.Ф. Коротько та його учнями. Частина праць висвітлює роль кінетичних та інших механізмів виділення секрету при хронічному панкреатиті, ряд механізмів розвитку зовнішньосекреторної панкреатичної недостатності (що дуже важливо для клініцистів, для досягнення результатів у лікуванні, реабілітації пацієнтів, у тому числі завдяки підвищенню якості життя).

У розвитку вітчизняної гастроентерологічної науки не можна не підкреслити роль видатного вченого, клініциста й вискоерудованої людини професора Ю.І.Рафеса, який працював завідувачем відділу печінки та підшлункової залози у Дніпропетровському науково-дослідному інституті у 70-90-х роках минулого століття (нині кафедрою керує професор Ю.М.Степанов – директор цього інституту). Заслугою Ю.І.Рафеса можна вважати отриманий під його керівництвом вітчизняний препарат пентагастрин та налагодження його випуску в одній з прибалтійських країн. Крім того, він був ініціатором



використання отриманої під його керівництвом витяжки із слизової травного тракту (тваринного походження), яка володіла ефектом, подібним до іноземного секретину-панкреазиміну. Цією витяжкою у Дніпропетровському науково-дослідному інституті гастроентерології із позитивним результатом лікувалося багато пацієнтів із хронічним панкреатитом.

У розвиток панкреатології вніс свій вклад професор М.М.Губергріц, який наприкінці

20-х років минулого століття запропонував діагностичний метод визначення стану зовнішньої секреції підшлункової залози, що клініцисти використовували біля 70 років. Професор О.Я.Губергріц деталізував клінічні особливості перебігу хронічного панкреатиту (біліарного за походженням), діагностику ендокринних пухлин залози. На його підручниках та монографіях вчилися студенти і лікарі. Він завжди підкреслював роль В.П.Образцова не тільки як автора методичної глибокої пальпації органів черевної порожнини, але й як організатора Київської школи терапевтів, як новатора в області методів діагностики захворювань серцево-судинної системи (вперше в світі разом із М.Д.Стражеско вони описали інфаркт міокарда в трьох його основних клінічних формах, стадії серцевої недостатності). Нажаль, на сучасному етапі лікарі не використовують цю методику (можливо, крім хірургів, і то в неповному обсязі). Тим не менш для лікарів первинної ланки цей діагностичний метод може допомогти краще, ніж інструментальні методи дослідження. До речі, у 80-ті роки минулого століття до нас приїздили іноземні лікарі (наприклад, із Великої Британії) з метою опанувати саме цю методику пальпації органів черевної порожнини.

Свій вклад у розвиток вітчизняної панкреатології внесли професори Г.Й.Бурчинський, І.І.Дегтярьова, які на основі морфологічних (електронна мікроскопія) та біохімічних процесів у залозі доповнили класифікацію гострого і хронічного панкреатиту. Ці досягнення отримали підтримку медичної спільноти Європи, США. Професор В.Г.Передерій із своїми учнями багато уваги приділяють клінічним і сучасним інструментальним підходам до діагностики і лікування хронічного панкреатиту. Ми у педагогічній практиці

широко використовуємо підручник, написаний у сучасному ключі професором В.Г.Передерієм і професором С.М.Ткачем.

В останні десятиліття всесвітньою медичною спільнотою приділяється значна увага до захворювань підшлункової залози. Визначаються досягнення в хірургічній практиці (у тому числі хірургів інституту імені О.О.Шалімова), у вивченні патфізіологічних механізмів клінічних симптомів. Ретельно вивчаються епідеміологічні, генетичні, геномні, епігеномні фактори ризику формування та розвитку захворювань внутрішніх органів, у тому числі підшлункової залози (в Україні ці питання вивчають дослідники інституту терапії імені Л.Т.Малої, де директором є професорка Г.Д.Фадєєнко). Необхідно підкреслити, що ще у 2002-2003 роках було мало робіт з ураження підшлункової залози у дитячому віці. Нині вітчизняні фахівці приділяють цьому питанню достатньо уваги.

Без сумніву, значну роль в просвітницькій роботі досягнень панкреатології, не тільки як науки, а і клінічної практики є визнання роботи Українського клубу панкреатологів, який було засновано в 2007 році завдяки невтомній роботі і організаторському таланту професорки Н.Б.Губергріц. До того ж, вона є головним редактором журналу «Вісник Клубу Панкреатологів», де публікуються дослідницькі праці зарубіжних та вітчизняних науковців і клініцистів. Визнання заслуг Українського клубу панкреатологів проявилось в тому, що у 2022 році в Україні, м. Києві відбудеться 54 Європейський конгрес панкреатологів. Визнання заслужили і праці Н.Б.Губергріц з її учнями стосовно питань про патфізіологічні механізми розвитку екзокринної та ендокринної недостатності підшлункової залози не тільки при хронічному панкреатиті, але й цукровому діабеті і метаболічному синдромі (в плані механізмів розвитку і диференційної діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки і підшлункової залози).

Ми також внесли свою лепту у розкриття механізму хронізації та прогресування хронічного панкреатиту через формування хронічної системної низькоінтенсивної запальної реакції за участі цитокінового механізму при хронічному панкреатиті. Показали значення цього механізму у хворих на

хронічний панкреатит за коморбідності з ішемічною хворобою серця, хронічною обструктивною хворобою легень, метаболічним синдромом (у плані розвитку неалкогольної жирової хвороби підшлункової залози). Свої погляди на ці процеси ми висвітлювали у монографії першого видання і продовжуємо висвітлювати в другому. При цьому акцентуємо увагу на механізмах коморбідності або мультиморбідності з іншими захворюваннями внутрішніх органів. Вважаємо, що в решті решт це може знайти вихід у створенні відповідних рекомендацій щодо ведення таких пацієнтів, а також у розробці реабілітаційних заходів за коморбідного перебігу захворювань.