

Ефективність Східницьких мінеральних вод у комплексній реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом

Л. С. Бабінець, Г. М. Сасик

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, цукровий діабет, адеметіонін, питні мінеральні води Східницького родовища, екзокринна та ендокринна функції підшлункової залози

Вступ. Станом на сьогодні відмічається зростання захворюваності на хронічний панкреатит (ХП) у загальній структурі захворювань органів травлення. За даними науково-дослідного Інституту гастроентерології НАМН України, у країні налічується близько 1 млн хворих на ХП [4]. Незважаючи на достатню кількість досліджень вітчизняних і зарубіжних вчених, дотепер залишаються невиясненими питання діагностики, лікування та реабілітації хворих на ХП із супутнім цукровим діабетом (ЦД), що є глобальною проблемою людства [6]. Зокрема, не до кінця вивчений взаємозв'язок між екзокринною та ендокринною функцією підшлункової залози (ПЗ) у хворих на ХП, поєднаний із ЦД [2]. Хоча відомо, що основою ендокринних порушень при ХП є морфологічні особливості розташування острівців серед ацинарної тканини, а не ізольовано від неї, що сприяє забезпеченню взаємодії між екзо- і ендокринними клітинами ПЗ [7]. У зв'язку з особливостями кровопостачання ПЗ виділяють інсулоацинарну судинну систему. У ПЗ кровотік спрямований від острівців до екзокринної тканини. Таке специфічне кровопостачання ПЗ (її інсулоацинарна система) є однією з основ функціональної взаємодії між ендокринною та екзокринною тканинами, тобто гормони ПЗ впливають на її зовнішню секрецію і навпаки [3]. Крім того, зміни у ПЗ хворих на ХП з ЦД часто відбуваються на тлі стеатогепатозу або навіть стеатогепатиту, що є етапами прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки [1].

Сучасне протокольне лікування (ПЛ) ХП проводять згідно із протоколами МОЗ України та мають на меті усунення, за можливостю, агресивних провокуючих факторів (алкоголю та тютюну); дотримання дієти з урахуванням супутніх патологій, зокрема неалкогольної жирової хвороби печінки, зменшення больового синдрому; корекцію секреторної та інкреторної недостатності ПЗ; лікування супутніх

захворювань; професійну і соціальну реабілітацію; спазмолітики та прокінетики; за необхідності — нейроролептики, анальгетики, зокрема наркотичні; адекватну замісну терапію [3, 5].

Пероральна ензимотерапія показана пацієнтам із наявною зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ або з іншими клінічними та лабораторними ознаками недостатності поживних речовин. Слід надавати перевагу мінімікросферам або мікросферам з ентөророзчинним покриттям, які продемонстрували вищу ефективність при лікуванні пацієнтів із екзокринною недостатністю ПЗ [2, 5]. Стандартна базисна терапія коморбідності ХП із ЦД не є достатньо ефективною для корекції екзокринної та ендокринної недостатності ПЗ, а також корекції дисліпідних порушень, недостатності антиоксидантних систем захисту, а також стану печінки як органу метаболічної детоксикації та інших життєво важливих функцій, що страждають при ХП і ЦД [5]. Тому у такій ситуації ПЛ рекомендовано підсилити призначенням препарату адеметіоніну для відновлення функції печінки при порушенні харчування, вживанні алкоголю або внаслідок шкідливого впливу чинників ендокринних і екзогенних факторів. Причому було запропоновано прийом адеметіоніну у найбільш біодоступній неінвазивній формі — пероральній сублінгвальній, яка є вигідною при продовженні лікування в умовах первинної медичної допомоги. Сублінгвальна форма, при якій таблетка розчиняється під язиком, забезпечує основній речовині можливість легше потрапити в кровотік, минаючи стравохід і шлунок [2, 3].

Реабілітація хворих на ХП у поєднанні з ЦД потребує комплексного системного і персоніфікованого підходу, оскільки така коморбідність характеризується ускладненим взаємовпливом даних нозологічних одиниць, більш глибоким ураженням ПЗ як основного органу, що задіяний у формуванні

і глибині патологічних проявів у кожного пацієнта, а також залученням суміжних органів шлунково-кишкового тракту та інших органів і систем. Процес комплексної реабілітації, метою якого є максимально можливе відновлення втрачених функцій вищеназваних органів, особливо ПЗ, повинен включати, окрім стандартних протокольних підходів, ад'ювантні дієві методи, які показали на практиці свою ефективність, але потребують поглибленого вивчення і наукового обґрунтування. До таких методик належить застосування лікувальних можливостей мінеральних вод (МВ) як в умовах санаторно-курортних закладів, так і в умовах амбулаторної практики за місцем проживання пацієнтів [4].

Метою дослідження було дослідити ефективність реабілітації хворих на ХП із супутнім ЦД із застосуванням препарату адеметіоніну у сублінгвальній формі (Агепта) та курсу лікування питними МВ Східницького родовища.

Матеріал і методи дослідження. Для виконання основного завдання було обстежено 77 хворих на ХП із супутнім ЦД, які перебували на диспансерному обліку у центрі первинної медико-санітарної допомоги м. Тернополя і на курсовому санаторному лікуванні на курорті «Східниця» (лікувально-оздоровчий комплекс «ТуСтань»). Джерелом інформації для клініко-анамнестичного аналізу були медичні карти амбулаторного хворого (ф. 025/о) і санаторно-курортні карти пацієнтів із ХП протягом 2015–2018 рр. Вік пацієнтів — від 25 до 65 років. Середній вік хворих на ХП з ЦД становив $(52,86 \pm 0,83)$ роки. Середня тривалість захворювання у групі хворих на ХП із ЦД становила $(10,96 \pm 0,39)$ роки. Залежно від програм лікування пацієнтів було поділено на 3 групи: 1-ша група (ПЛ — 26 хворих) — отримувала ПЛ (ферментний препарат чистого панкреатину, інгібітор протонної помпи (пантопразол по 40 мг), спазмолітик (мебеверин) та/або прокінетик (мотиліум), метформін по 1000 мг двічі на добу); 2-га група (ПЛ + адеметіонін — 26 хворих) — окрім ПЛ отримувала препарат адеметіонін (сублінгвальні таблетки Агепта по 400 мг) по одній таблетці 2 рази на добу за 30–60 хв до прийому їжі, утримуючи під язиком не менше 15–20 хв — до повного розчинення, курсом тривалістю один місяць; 3-тя група — окрім ПЛ і Агепти за вищеописаною схемою, приймали курс лікування питними МВ Східницького родовища за запропонованою методикою. Слабомінералізована МВ типу «Нафтуся» (східницьке джерело № 18) підсилює виділення підшлункового соку з активацією в ньому панкреатичних ферментів. МВ типу «Нафтуся» Східницького родовища, яка справляє аналогічну лікувальну дію, відрізняється від трускавецької трохи більшим вмістом гідрокарбонатів, що позитивно впливає на лужно-кислу рівновагу хворих на ЦД [4]. Тому при ХП у фазі легкого загострення або нестійкої ремісії, особливо при поєднанні з ЦД, «Нафтусю» призначали в обмеженому дозуванні по 100–150 мл на прийом, підігрітою до 37–40°C, 3 рази на добу за 60 хв до їжі. При супутній артеріальній гіпертензії «Нафтусю» призначали

з обережністю, краще МВ джерела № 10 (вона дещо слабша, діє більш ніжно) в аналогічному режимі.

При наявності супутніх проблем із нирками (наявність піску у нирках) додатково призначали також МВ джерела № 1 за 30 хв після їжі по 150 мл (пізніше — 200 мл).

Через 60 хв після їжі хворим на ХП у поєднанні із ЦД також призначали середньомінералізовану МВ джерела 2С (содова) Східницького родовища з високим вмістом гідрокарбонатів, що гальмують секрецію ПЗ, по 150 мл (пізніше — 200 мл) [4]. Цей курс лікування під контролем лікаря застосовували протягом 14 днів з оцінкою стану пацієнтів до початку і після закінчення лікування.

Діагноз ХП верифікували на підставі протоколу № 638 від 10.09.2014, а ЦД — згідно із протоколом № 1118 від 21.12.2012 [4, 5]. Для оцінки зовнішньосекреторної недостатності ПЗ згідно із наказом № 638 від 10.09.2014 МОЗ України використовували новий неінвазивний тест — визначення рівня фекальної панкреатичної еластази 1 імуноферментним методом. Для діагностики порушень ендокринної функції ПЗ використовували визначення рівня глюкози крові натще глюкозооксидазним методом та глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) методом іонообмінної хроматографії.

Отримані дані були статистично опрацьовані за допомогою програм «Microsoft Excel» і «Statistica 6.0». Обчислювалися середні арифметичні величини (M) з середньою квадратичною похибкою (m). Перевірка гіпотез про достовірність різниці двох середніх (p) виконувалася за допомогою U -критерія Манна — Уїтні. Результати вважали достовірними при рівні їх статистичної значимості $p < 0,05$.

Результати та обговорення. При дослідженні ефективності програм корекції на динаміку показників екзокринної та ендокринної функції ПЗ були отримані результати, що наведені у таблиці 1.

Встановили наявність позитивної динаміки у всіх групах порівняння, однак ступінь її вираженості відрізнявся у цих групах. Було виявлено покращення секреторної та інкреторної функцій ПЗ: рівень фекальної α -еластази виріс на 58,5% у 1-й групі, на 82,6% — у 2-й групі, на 93,4% — у 3-й групі; рівень глюкози у крові зменшився на 9,2% у 1-й групі, на 13,3% — у 2-й групі, на 19,5% — у 3-й групі; рівень HbA_{1c} — на 4,9% у 1-й групі, на 9,2% — у 2-й групі, на 12,2% — у 3-й групі; зміни копрограми — на 24,5% — у 1-й групі, на 38,6 — у 2-й групі, на 55,2% — у 3-й групі.

Отже, було відмічено статистично значиме покращення результатів у 2-й групі пацієнтів стосовно 1-ї ($p < 0,05$), що свідчить про ефективність застосування адеметіоніну (сублінгвальні таблетки Агепта) у комплексній програмі корекції у хворих на ХП із ЦД. Однак найбільш виражену динаміку за показниками екзокринної та ендокринної функції ПЗ виявили у 3-й групі хворих стосовно 2-ї та 1-ї відповідно, що вказує на доцільність додаткового призначення курсу терапії питними МВ Східницького родовища за запропонованою схемою.

Таблиця 1

Динаміка показників екзокринної та ендокринної функції ПЗ при ХП із ЦД під впливом різних програм корекцій

Показник	Група порівняння					
	1-ша група (n=26)		2-га група (n=26)		3-тя група (n=25)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
α-еластаза, мкг/г	97,84±3,17	155,11±6,16 *p<0,05	93,43±3,45	170,57±6,20 *p<0,05 **p<0,05	97,59±3,30	188,74±7,89 *p<0,05 ***p<0,05
Глюкоза крові, ммоль/л	8,93±0,46	8,12±0,26 *p<0,05	8,93±0,43	7,74±0,28 *p<0,05 **p<0,05	8,93±0,43	7,19±0,25 *p<0,05 ***p<0,05
HbA _{1c} , %	7,77±0,32	7,39±0,26 *p<0,05	7,79±0,23	7,07±0,14 *p<0,05 **p<0,05	7,90±0,33	6,94±0,18 *p<0,05 ***p<0,05
Копрограма, бали	4,58±0,18	3,46±0,19 *p<0,05	4,58±0,11	2,81±0,18 *p<0,05 **p<0,05	4,64±0,21	2,08±0,18 *p<0,05 ***p<0,05

Примітки:
 * p — достовірність різниці стосовно таких показників своєї групи хворих до лікування;
 ** p — достовірність різниці стосовно таких показників 1-ї групи хворих;
 *** p — достовірність різниці стосовно таких показників 2-ї групи хворих.

Висновки. Доведено ефективність включення до комплексної стандартної протокольної програми терапії хворих на ХП із супутнім ЦД адеметіоніну у сублінгвальних таблетках (Агепта) по 400 мг двічі на добу протягом 1 місяця та 14-денного курсу лікування питними МВ Східницького родовища за запропонованою схемою за статистично значимим

покращенням показників екзокринної та ендокринної функції ПЗ (p<0,05).

У перспективі подальших досліджень плануємо визначити динаміку показників ендокринної інтоксикації та систем антиоксидантного захисту під впливом різних програм лікування.

Література:

1. Бабінець Л. С. Аналіз впливу різних етіологічних чинників на виникнення хронічного панкреатиту. *Вісник Вінницького держ. мед. університету*. № 7 (2/1). 2013. С. 444–445.
2. Винокурова Л. В. Клинико-патогенетические механизмы развития внешне- и внутрисекреторной недостаточности при хроническом панкреатите: автореф. дисс ... д-ра мед. наук: 14.00.47. Москва, 2009. 24 с.
3. Губергич Н. Б., Христинич Т. М. Клиническая панкреатология. Донецк: ООО «Лебедь», 2013. С. 236.
4. Шимонько І. Трускавець і Східниця. Курорти передгір'я Карпат. Дрогобич: Святослав Сурма, 2009. 260 с.
5. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів. За ред. Ю. М. Мостового. 18-те вид. доп. і перероб. Вінниця, 2018. 1011 с.
6. Meier J. J., Menge B. A., Breuer T. G., Müller C. A., Tannapfel A., Uhl W., Schmidt W. E., Schrader H. Functional assessment of pancreatic b-cell area in humans. *Diabetes*. 2009. Vol. 58, No 7. P. 1595–1603.
7. Schrader H., Menge B. A., Zeidler C., Ritter P. R., Tannapfel A., Uhl W., Schmidt W. E., Meier J. J. Determinants of glucose control in patients with chronic pancreatitis. *Diabetologia*. 2010. Vol. 53, No 6. P. 1062–1069.

УДК 616.37:612.343+616.37-002
doi: 10.33149/vkr.2019.04.04

Ефективність Східницьких мінеральних вод у комплексній реабілітації хворих на хронічний панкреатит із супутнім цукровим діабетом

Л. С. Бабінець, Г. М. Сасик

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, цукровий діабет, адеметіонін, питні мінеральні води Східницького родовища, екзокринна та ендокринна функції підшлункової залози

Актуальність. Реабілітація хворих на хронічний панкреатит (ХП) у поєднанні із цукровим діабетом (ЦД) потребує комплексного системного і персоналізованого підходу, оскільки така коморбідність характеризується ускладненим взаємовпливом даних нозологічних одиниць, більш глибоким ураженням підшлункової залози (ПЗ)

як основного органу, що задіяний у формуванні і глибині патологічних проявів у кожного пацієнта, а також залученням суміжних органів шлунково-кишкового тракту та інших органів і систем. Процес комплексної реабілітації, метою якого є максимально можливе відновлення втрачених функцій вищеназваних органів, особливо ПЗ, повинен включати, окрім стандартних протокольних підходів, ад'ювантні дієві методи, які показали на практиці свою ефективність, але потребують поглибленого вивчення і наукового обґрунтування. До таких методик належить застосування лікувальних можливостей мінеральних вод (МВ) як в умовах санаторно-курортних закладів, так і в умовах амбулаторної практики за місцем проживання пацієнтів.

Мета дослідження — дослідити ефективність реабілітації хворих на ХП із супутнім цукровим діабетом із застосуванням препарату адеметіоніну у сублінгвальної формі (Агепта) та курсу лікування питними МВ Східницького родовища.

Матеріал і методи дослідження. Для виконання основного завдання було обстежено 77 хворих на ХП із супутнім ЦД. Залежно від програм лікування пацієнтів було поділено на 3 групи: 1-ша група (протокольне лікування (ПЛ) — 26 хворих) — отримувала ферментний препарат чистого панкреатину, інгібітор протонної помпи (пантопразол по 40 мг), спазмолітик (мебеверин) та/або прокінетик (мотилиум), метформін по 1000 мг двічі на добу; 2-га група (ПЛ + адеметіонін) — 26 хворих) — окрім ПЛ отримувала препарат адеметіонін (сублінгвальні таблетки Агепта по 400 мг) по 1 таблетці 2 рази на добу за 30–60 хв до прийому їжі, утримуючи під язиком не менше 15–20 хв — до повного розчинення, курсом тривалістю 1 місяць; 3-тя група — окрім ПЛ і Агепти за вищеприписаною схемою приймали курс лікування питними МВ Східницького родовища за запропонованою методикою.

Результати. Встановили наявність позитивної динаміки у всіх групах порівняння, однак ступінь її вираженості відрізнявся у цих групах. Було виявлено покращення секреторної та інкреторної функцій ПЗ: рівень фекальної α -еластази зріс на 58,5% у 1-й групі, на 82,6% у 2-й групі, на 93,4% — у 3-й групі; рівень глюкози у крові зменшився на 9,2% у 1-й групі, на 13,3% — у 2-й групі, на 19,5% — у 3-й групі; рівень HbA_{1c} — на 4,9% у 1-й групі, на 9,2% — у 2-й групі, на 12,2% — у 3-й групі; зміни копрограми — на 24,5% — у 1-й групі, на 38,6% — у 2-й групі, на 55,2% — у 3-й групі.

Обговорення. Було відмічено статистично значиме покращення результатів у 2-й групі пацієнтів стосовно 1-ї ($p < 0,05$), що свідчить про ефективність застосування адеметіоніну (сублінгвальні таблетки Агепта) у комплексній програмі корекції у хворих на ХП із ЦД. Однак найбільш виражену динаміку за показниками екзокринної та ендокринної функції ПЗ виявили у 3-й групі хворих стосовно 2-ї та 1-ї відповідно, що вказує на доцільність додаткового призначення курсу терапії питними МВ Східницького родовища за запропонованою схемою.

Висновки. Доведено ефективність включення адеметіоніну до комплексної стандартної протокольної програми терапії хворих на ХП із супутнім ЦД у сублінгвальних таблетках (Агепта) по 400 мг двічі на добу протягом

1 місяця та 14-денного курсу лікування питними МВ Східницького родовища за запропонованою схемою за статистично значимим покращенням показників екзокринної та ендокринної функції ПЗ ($p < 0,05$).

УДК 616.37:612.343+616.37-002

doi: 10.33149/vkr.2019.04.04

RU **Эффективность Сходницких минеральных вод в комплексной реабилитации больных хроническим панкреатитом с сопутствующим сахарным диабетом**

Л. С. Бабинець, Г. М. Сасик

Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, сахарный диабет, адеметионин, питьевые минеральные воды Сходницкого месторождения, экзокринная и эндокринная функции поджелудочной железы

Актуальность. Реабилитация больных хроническим панкреатитом (ХП) в сочетании с сахарным диабетом (СД) требует комплексного системного и персонализированного подхода, поскольку такая коморбидность характеризуется усложняющим взаимовлиянием данных нозологических единиц, более глубоким поражением поджелудочной железы (ПЖ) как основного органа, который задействован в формировании и глубине патологических проявлений у каждого пациента, а также вовлечением смежных органов желудочно-кишечного тракта и других органов и систем. Процесс комплексной реабилитации, целью которого является максимально возможное восстановление утраченных функций вышеназванных органов, особенно ПЖ, должен включать, помимо стандартных протокольных подходов, адьювантные действенные методы, которые показали на практике свою эффективность, но требуют углубленного изучения и научного обоснования. К таким методикам относится применение лечебных возможностей минеральных вод (МВ) как в условиях санаторно-курортных учреждений, так и в амбулаторной практике по месту жительства пациентов.

Цель исследования — исследовать эффективность реабилитации больных ХП с сопутствующим СД с применением препарата адеметионина в сублингвальной форме (Агепта) и курса лечения питьевыми МВ Сходницкого месторождения.

Материал и методы исследования. Для выполнения основной задачи было обследовано 77 больных ХП с сопутствующим СД. В зависимости от программ лечения пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа (протокольное лечение (ПЛ) — 26 больных) — получала ферментный препарат чистого панкреатина, ингибитор протонной помпы (пантопразол 40 мг), спазмолитик (мебеверин) и/или прокинетик (мотилиум), метформин по 1000 мг дважды в сутки; 2-я группа (ПЛ + адеметионин — 26 больных) — кроме ПЛ получала препарат адеметионин (сублингвальные таблетки

Агепта по 400 мг) по одной таблетке 2 раза в сутки за 30–60 мин до еды, удерживая под языком не менее 15–20 мин — до полного растворения, курсом продолжительностью 1 месяц; 3-я группа — кроме ПЛ и Агепты по вышеописанной схеме, принимали курс лечения питьевыми МВ Сходницкого месторождения по предложенной методике.

Результаты. Установили наличие положительной динамики во всех группах сравнения, однако степень ее выраженности отличалась в этих группах. Было выявлено улучшение секреторной и инкреторной функций ПЖ: уровень фекальной α -эластазы вырос на 58,5% в 1-й группе, на 82,6% — во 2-й, на 93,4% — в 3-й; уровень глюкозы в крови уменьшился на 9,2% в 1-й группе, на 13,3% — во 2-й, на 19,5% — в 3-й; уровень HbA1c — на 4,9% в 1-й группе, на 9,2% — во 2-й, на 12,2% — в 3-й; изменения копрограммы — на 24,5% — в 1-й группе, на 38,6% — во 2-й, на 55,2% — в 3-й.

Обсуждение. Было отмечено статистически значимое улучшение результатов во 2-й группе пациентов относительно 1-й ($p < 0,05$), что свидетельствует об эффективности применения адеметионина (сублингвальные таблетки Агепта) в комплексной программе коррекции у больных ХП с СД. Однако наиболее выраженную динамику по показателям экзокринной и эндокринной функции ПЖ обнаружили в 3-й группе больных относительно 2-й и 1-й соответственно, что указывает на целесообразность дополнительного назначения курса терапии питьевыми МВ Сходницкого месторождения по предложенной схеме.

Выводы. Доказана эффективность включения адеметионина в комплексную стандартную протокольную программу терапии больных ХП с сопутствующим СД в сублингвальных таблетках (Агепта) по 400 мг дважды в сутки в течение 1 месяца и 14-дневного курса лечения питьевыми МВ Сходницкого месторождения по предложенной схеме по статистически значимому улучшению показателей экзокринной и эндокринной функции ПЖ ($p < 0,05$).

EN Efficiency of Shidnitsa mineral waters in complex rehabilitation of patients with chronic pancreatitis with concomitant diabetes mellitus

L. S. Babinets, G. M. Sasyk

I. Gorbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, diabetes mellitus, ademetionin, drinking mineral waters of the Shidnitsa deposit, exocrine and endocrine pancreatic function

Relevance. Rehabilitation of patients with chronic pancreatitis (CP) combined with diabetes mellitus (DM) requires a complex systemic and personified approach, since such comorbidity is characterized by complicated interactions of these nosology items, with more lesions of pancreas as the main organ involved in the formation and depth pathological manifestations of each patient, as well as the involvement of adjacent organs of the gastrointestinal

tract, other organs and systems. Process of integrated rehabilitation, which purpose is to maximally restore the lost functions of the above organs, especially the pan-creas, should include, in addition to standard protocol approaches, the adjuvant effective techniques that showed their practical effectiveness but require research and scientific substantiation. Such techniques include the use of therapeutic mineral water (MW) both in resorts and in outpatient practice according to the place of residence of patients.

The aim of the study is to investigate the effectiveness of rehabilitation of patients with CP and concomitant DM with the use of the drug ademetionin in the sublingual form (Agepta) and the course of treatment with drinking MW of the Shidnitsa deposit.

Material and methods of research. 77 patients with CP and concomitant DM were examined. According to treatment programs, patients were divided into 3 groups: Group 1 (protocol treatment (PT) — 26 patients) — received enzyme preparation of pure pancreatin, proton pump inhibitor (pantoprazole 40 mg), anesthetics (mebeverin) and/or prokinetic (motilium), metformin 1000 mg twice a day); Group 2 (PT + ademetionin — 26 patients) — in addition to PT received a drug ademetionin (sublingual tablets Agepta 400 mg) 1 tablet 2 times per day 30–60 min before eating, holding under tongue at least 15–20 min — until complete dissolution, 1 month course; Group 3 — in addition to PT and Agepta in the above-mentioned scheme, they took the course of treatment by drinking MW of the Shidnitsa deposit according to the proposed scheme.

Results. Positive dynamics in all groups of comparison was revealed, but its intensity differed in those groups. Improvement of exocrine and endocrine pancreatic function was found: level of fecal α -elastase increased by 58.5% in Group 1, by 82.6% in Group 2, by 93.4% in Group 3; level of blood glucose decreased by 9.2% in Group 1, by 13.3% in Group 2, by 19.5% in Group 3; level of HbA1c — by 4.9% in Group 1, by 9.2% in Group 2, by 12.2% in Group 3; changes in the coprogram — by 24.5% in Group 1, by 38.6% in Group 2, by 55.2% in Group 3.

Discussion. There was a statistically significant improvement in the results of Group 2 as compared to Group 1 ($p < 0.05$), which indicates the effectiveness of use of ademetionin (Agepta sublingual tablets) in a comprehensive correction program for patients with CP and DM. However, the most evident dynamics of indicators of exocrine and endocrine pancreatic function was found in Group 3 as compared to Groups 2 and 1, respectively, indicating the expediency of the additional appointment of the therapeutic course of drinking MW of the Shidnitsa deposit according to the proposed scheme.

Conclusion. The effectiveness of inclusion of ademetionin in complex standard protocol program of treatment of patients with CP with concomitant DM in sublingual tablets (Agepta) with 400 mg twice a day during 1 month and 14-day course of treatment with drinking MW of the Shidnitsa deposit according to the proposed scheme was proved by statistically significant improvement of the indices of exocrine and endocrine pancreatic function ($p < 0.05$).

Лапароскопічні резекції підшлункової залози при нейроендокринних пухлинах: опис та обговорення клінічних випадків

І. В. Хомяк, О. В. Дувалко, А. І. Хомяк, І. С. Терешкевич, А. В. Малик

Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова, Київ, Україна

Ключові слова: підшлункова залоза, хірургічне лікування, лапароскопічні резекції, нейроендокринні пухлини, клінічні випадки

Вступ

Нейроендокринні пухлини (НЕП) підшлункової залози — рідкісне та небезпечне онкологічне захворювання з частотою ≤ 1 на 100 000 осіб на рік, становить від 1% до 2% всіх пухлинних утворень підшлункової залози [3, 6, 10]. Утворення можуть проявлятися ув будь-якому віці, але найчастіше зустрічаються в осіб віком від 40 до 60 років. Проблеми діагностики та лікування НЕП на ранніх стадіях є надзвичайно актуальними в сучасній панкреатології. Своєчасне виявлення та лікування НЕП дозволяє значно покращити прогнози перебігу захворювання і досягти повного одужання.

Звіт про випадок № 1

Пацієнтка, 1978 року народження, поступила у відділення зі скаргами на дискомфорт в епігастральній ділянці, загальну слабкість. Вважала себе хворою близько 10 років, коли вперше відмітила дискомфорт в епігастральній ділянці, який не пов'язувала із вживанням їжі. Ліки для усунення дискомфорту не приймала. За місцем проживання під час проведення дослідження методом мультиспіральної багатозрізової комп'ютерної томографії (МБКТ) органів черевної порожнини виявили утворення голівки підшлункової залози, яке спостерігалось як доброякісне впродовж 7 років.

Пацієнтка не курила та не вживала наркотичних речовин, не зловживала алкоголем. Проживає у задовільних соціально-побутових умовах. Спадковість не обтяжена. Супутньої патології немає.

Гіпостенічної тілобудови, задовільного живлення. Свідомість ясна, хвора контактна, активно відповідає на запитання. Дихання везикулярне, тони серця ритмічні. Температура тіла 36,8 °С, пульс 64 уд./хв, ритмічний, артеріальний тиск — 115/65 мм рт. ст. Шкірні покриви та видимі слизові оболонки без змін. Живіт м'який при пальпації, неболючий, бере участь в акті дихання. Апетит збережений. Діурез достатній, випорожнення щоденно.

Результати лабораторних методів обстеження в межах норми. Онкомаркери СА 19-9 та СЕА

в межах референсних значень. Повторно виконано МБКТ, результати порівняно з попередніми дослідженнями. Проведено діагностичну ендоскопічну ультрасонографію: на комп'ютерній томограмі по задній поверхні голівки підшлункової залози допереду від портальної вени та аорти визначається гіперваскулярне утворення розміром 2×1,6×2 см (рис. 1, 2).

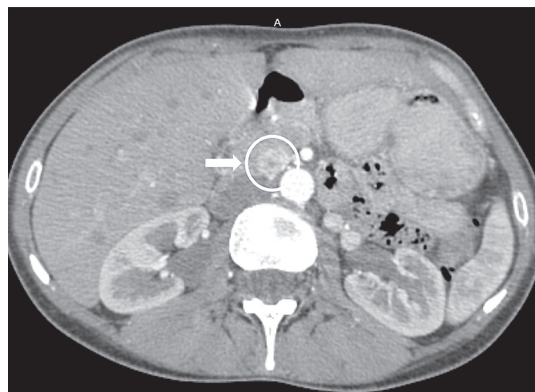


Рис. 1. МБКТ. Сагітальний зріз. Локалізація пухлини по задній поверхні голівки, перешийка підшлункової залози. Випадок № 1



Рис. 2. МБКТ. Фронтальний зріз. Локалізація пухлини по задній поверхні голівки, перешийка підшлункової залози. Випадок № 1

Зважаючи на дані інструментальних, лабораторних та клінічних досліджень, пацієнтці встановлено діагноз нефункціонуючої нейроендокринної пухлини голівки підшлункової залози T1N0M0, I стадія за AJCC (рис. 3).

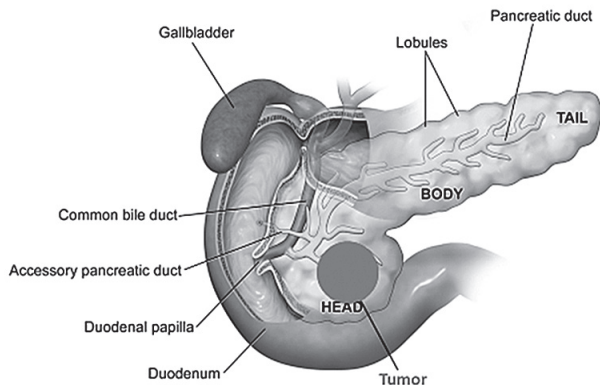


Рис. 3. Анатомічне розташування нейроендокринної пухлини підшлункової залози. Випадок № 1

Згідно останніх рекомендацій NCCN (2017), такій групі пацієнтів показана локальна резекція пухлини в межах здорових тканин [7]. Виконано оперативне втручання: лапароскопічна дуоденум-зберігаюча парціальна резекція голівки підшлункової залози. Встановлено 5 троакарів: № 1 під пупком — 10 мм, № 2 по правій середньоключичній лінії вище пупка — 10 мм, № 3 по лівій середньоключичній лінії вище пупка — 12 мм, № 4 по лівій передній аксилярній лінії нижче реберної дуги — 5 мм, № 5 по правій передній аксилярній лінії нижче реберної дуги — 5 мм (рис. 4). Розкрито сальникову сумку за допомогою Harmonic scalpel. В сальниковій сумці злуковий процес — вісцероліз. Інтраопераційно додаткової патології у черевній порожнині не виявлено, ознаки метастазування пухлини відсутні. Виконано мобілізацію дванадцятипалої кишки за Кохером з ретельною мобілізацією голівки підшлункової залози. По задній поверхні голівки підшлункової залози, ближче до нижнього краю, пальпаторно виявлено пухлину з чіткими нерівними контурами розміром до 2 см. За допомогою Harmonic scalpel виконано парціальну резекцію голівки підшлункової залози з пухлиною. Судини додатково кліповані. Головна панкреатична протока підшлункової залози не пошкоджена. Встановлено два дренажі до місця резекції. Пухлину видалено через місце заведення троакара.

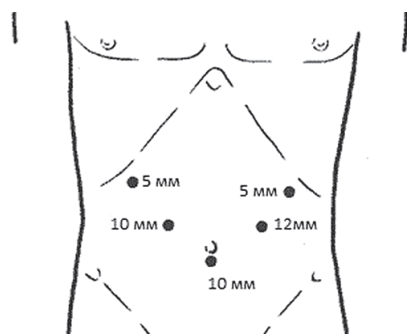


Рис. 4. Розташування троакарів при лапароскопічній дуоденум-зберігаючій парціальній резекції голівки підшлункової залози. Випадок № 1

Післяопераційний період без ускладнень. Рани зажили первинним натягом. На другу добу видалено контрольні дренажі з черевної порожнини. На шосту добу пацієнтка в задовільному стані виписана із стаціонару під нагляд хірурга за місцем проживання. За даними патоморфологічного дослідження: високодиференційована нейроендокринна пухлина підшлункової залози, G2, pT2. Результати імуногістохімічного дослідження: Synaptophysin (DAK-SYNAP) — позитивна реакція; Chromogranin A (SP12) — негативна реакція; Ki-67 (MIB-1) — вогнищево 10%.

Хвора оглянута через 6 місяців після операції. Скарг немає, відчуває себе задовільно. Перебуває під наглядом хірурга та онколога за місцем проживання.

Звіт про випадок № 2

Пацієнтка, 1963 року народження, поступила в клініку зі скаргами на періодичні напади загальної слабкості, що супроводжувалися запамороченням, потемнінням в очах та втратою свідомості. Під час таких нападів допомагало вживання продуктів з високим вмістом глюкози. Вважала себе хворою протягом року. Інтенсивність та частота нападів збільшувалась з часом, стан пацієнтки між нападами погіршився, зростала загальна слабкість.

Пацієнтка не курила та не вживала наркотичних речовин, не зловживала алкоголем. Проживає у задовільних соціально-побутових умовах, працює в краєзнавчому музеї. Спадковість не обтяжена.

Гіперстенічної тілобудови, задовільного живлення, є надлишкова маса тіла. Свідомість ясна, хвора контактна, активно відповідає на запитання. Дихання везикулярне, тони серця ритмічні. Шкірні покриви та видимі слизові оболонки без змін. Живіт м'який, неболючий, бере участь в акті дихання. Апетит збережений. Діурез достатній, випорожнення щоденно. Температура тіла 36,4 °С, пульс 75 уд./хв, ритмічний, артеріальний тиск — 130/75 мм рт. ст.

Результати біохімічного дослідження крові натще виявили рівень глюкози 2,6 ммоль/л (норма 3,3–6,0 ммоль/л), показники загального аналізу крові були у межах норми. Рівень інсуліну в сироватці крові натще становив 37 МОД/л (норма 3–25 МОД/л), рівень С-пептиду — 5,42 нг/мл (норма 0,8–3,1 нг/мл). Онкомаркери СА 19-9 та СЕА визначалися в межах нормальних значень.

При проведенні трансабдомінальної ультрасонографії визначається гіпоехогенне утворення перешийка підшлункової залози.

За даними МБКТ по нижньому краю підшлункової залози в ділянці перешийка визначається округле об'ємне утворення з чіткими контурами, діаметром до 2 см, що не має відношення до головної панкреатичної протоки (рис. 5, 6).

Зважаючи на дані інструментальних, лабораторних та клінічних досліджень встановлено діагноз: інсулінома перешийка підшлункової залози, T2N0M0, II стадія за AJCC (рис. 7).

Згідно з останніми міжнародними керівництвами NCCN (2017) пацієнтці показане радикальне хірургічне лікування [7]. Виконано оперативне втручання: лапароскопічна клиноподібна резекція перешийка підшлункової залози з інсуліною. Хворій

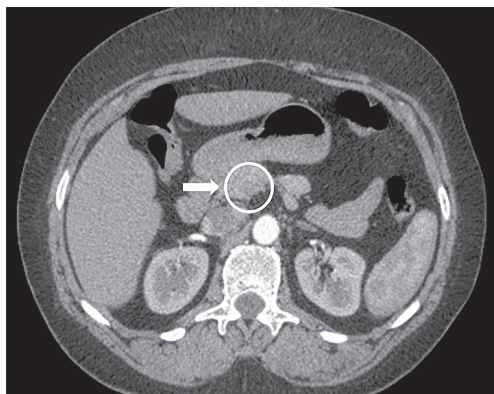


Рис. 5. МБКТ. Сагітальний зріз. Локалізація пухлини по нижньому краю підшлункової залози в ділянці перешийка підшлункової залози. Випадок № 2

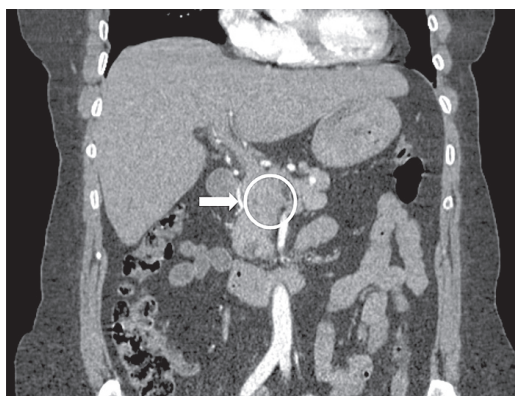


Рис. 6. МБКТ. Фронтальний зріз. Локалізація пухлини по нижньому краю підшлункової залози в ділянці перешийка підшлункової залози. Випадок № 2

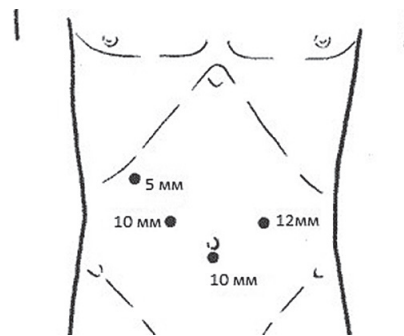


Рис. 8. Розташування троакарів при клиноподібній резекції перешийка підшлункової залози. Випадок № 2

залози в ділянці розташування пухлини. Головна панкреатична протока підшлункової залози не пошкоджена. Контроль рівня глюкози після видалення новоутворення — 8,0 ммоль/л. Встановлено два дренажі до місця резекції. Пухлину видалено через місце заведення троакара 12 мм.

Післяопераційний період без ускладнень. Рани зажили первинним натягом. На третю добу видалено контрольні дренажі з черевної порожнини. На 7-му добу пацієнтка в задовільному стані виписана зі стаціонару під нагляд хірурга за місцем проживання.

За даними патоморфологічного дослідження: високодиференційована нейроендокринна пухлина підшлункової залози, G2, pT2. Результати імуногістохімічного дослідження: Synaptophysin (DAK-SYNAP) — позитивна реакція; Chromogranin (SP12) — позитивна реакція; Ki-67 (MIB-1) — 19%.

Хвора оглянута через 6 місяців після операції. Скарг немає, почуває себе задовільно. Перебуває під наглядом хірурга та онколога за місцем проживання.

Обговорення

НЕП є доволі рідкісними новоутвореннями, які описані як епітеліальні пухлини з переважно нейроендокринною диференціацією. Незалежно від локалізації, ці пухлини мають схильність до метастазування в печінку. Виражена клінічна картина функціональних НЕП, які становлять 75% від усіх нейроендокринних утворень, дає змогу ранньої діагностики та своєчасного лікування. Безпосередньо, інсуліноми мають епізодичну гіпоглікемію, яка може викликати потьмарення або втрату свідомості, незвичну поведінку, тахікардію, потовиділення і тремтіння.

У 85% пацієнтів вони є одиничними пухлинами, майже завжди інтрапанкреатичними. При передопераційній локалізації НЕП ефективність оперативного лікування становить від 70% до 100%. Хірургічна резекція НЕП залишається найефективнішим методом і тому вважається «золотим стандартом» лікування такої когорти пацієнтів [1, 4, 9].

Лапароскопічне видалення відіграє важливу роль у лікуванні НЕП. Було продемонстровано, що лапароскопічна резекція та енуклеція є безпечним та ефективним методом для пацієнтів з ендокринними пухлинами підшлункової залози [1, 2, 4, 5, 9]. Інсуліноми все частіше лікуються за допомогою лапароскопічних втручань [8].

У наведених нами випадках нейроендокринні утворення підшлункової залози виявлено методами

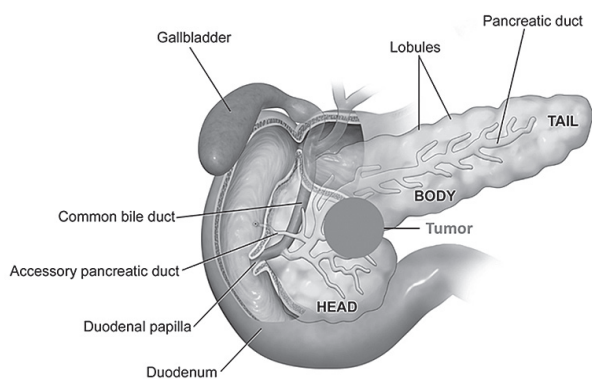


Рис. 7. Анатомічне розташування нейроендокринної пухлини підшлункової залози. Випадок № 2

встановлено 4 троакари: № 1 під пупком — 10 мм, № 2 по правій середньоключичній лінії вище пупка — 10 мм, № 3 по лівій середньоключичній лінії вище пупка — 12 мм, № 4 по правій аксиллярній лінії нижче реберної дуги — 5 мм (рис. 8). Розкрито сальникову сумку Harmonic scalpel. Інтраопераційно додаткової патології в черевній порожнині не виявлено, ознаки метастазування пухлини відсутні. З технічними труднощами виконано мобілізацію дванадцятипалої кишки. В ділянці перешийка залози по нижньому краю пухлинне горbeste утворення з чіткими контурами, розміром 2×2 см, яке виступає за тканини залози. За допомогою Harmonic scalpel виконано клиноподібну резекцію підшлункової

МБКТ, трансабдомінальної ультрасонографії. Чітка локалізація пухлин встановлена доопераційно. Згідно останніх рекомендацій NCCN (2017) хворим виконано лапароскопічну клиноподібну та парціальну резекції НЕП підшлункової залози [7]. Переваги малоінвазивної хірургії полягають у зниженні післяопераційного болю, меншій тривалості перебування в стаціонарі, кращому косметичному ефекті та меншому періоді непрацездатності. Ризик виникнення панкреатичної

фістули у післяопераційному періоді також менше у порівнянні з відкритими оперативними втручаннями [1, 2, 5, 8, 9].

У даних клінічних випадках наведені особливості ранньої діагностики та успішного лапароскопічного хірургічного лікування пацієнтів з НЕП правого анатомічного сегмента підшлункової залози. Проблема потребує подальшого вивчення та розробки оптимальних хірургічних втручань при пухлинах підшлункової залози різної локалізації.

Література:

1. Falconi M., Bartsch D. K., Eriksson B., Klöppel G., Lopes J. M., O'Connor J. M., Salazar R., Taal B. G., Vullierme M. P., O'Toole D. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology*. 2012. Vol. 95. P. 120–134.
2. Fernandez-Cruz L., Blanco S., Cosa R., Rendon H. Is laparoscopic resection adequate in patients with neuroendocrine pancreatic tumors? *World J. Surg.* 2008. Vol. 32, No 5. P. 904–917.
3. Halfdanarson T. R., Rabe K. G., Rubin J., Petersen G. M. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann. Oncol.* 2008. Vol. 19. P. 1727–1733.
4. Jensen R. T., Cadiot G., Brandi M. L., de Herder W. W., Kaltsas G., Komminoth P., Scoazec J. Y., Salazar R., Sauvanet A., Kianmanesh R. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012. Vol. 95. P. 98–119.
5. McKenna L. R., Edil B. H. Update on pancreatic neuroendocrine tumors. *Gland Surgery*. 2014. Vol. 3, No 4. P. 258–275.
6. Milan S. A., Yeo C. J. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Curr. Opin. Oncol.* 2012. Vol. 24. P. 46–55.
7. National Comprehensive Cancer Network. Neuroendocrine Tumors (Version 3.2017). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf (accessed: 10.02.2019).
8. Partelli S., Maurizi A., Tamburrino D., Crippa S., Pandolfi S., Falconi M. Surgical management of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Ann. Saudi Med.* 2014. Vol. 34, No 1. P. 1–5.
9. Pavel M., Baudin E., Couvelard A., Krenning E., Öberg K., Steinmüller T., Anlauf M., Wiedenmann B., Salazar R. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2012. Vol. 95. P. 157–176.
10. Yao J.C., Hassan M., Dagohoy C., Leary C., Mares J. E., Abdalla E. K., Fleming J. B., Vauthey J. N., Rashid A. et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 3063–3072.

УДК 616.37-089.87-072.1:616.432/.434-006
doi: 10.33149/vkr.2019.04.05

ЛАПАРОСКОПІЧНІ РЕЗЕКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ НЕЙРОЕНДОКРИННИХ ПУХЛИНАХ: ОПИС ТА ОБГОВОРЕННЯ КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ

**І. В. Хомяк, О. В. Дувалко, А. І. Хомяк,
І. С. Терешкевич, А. В. Малик**

Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова, Київ, Україна

Ключові слова: підшлункова залоза, хірургічне лікування, лапароскопічні резекції, нейроендокринні пухлини, клінічні випадки

Нейроендокринні пухлини (НЕП) підшлункової залози — поширене онкологічне захворювання, проблема лікування якого є надзвичайно актуальною в сучасній панкреатології. НЕП класифікуються на функціонуючі та нефункціонуючі пухлини. Функціонуючі пухлини здебільшого проявляються синдромом гормональної

гіперсекреції (відповідно до типу гормону), тоді як нефункціонуючі НЕП можуть перебігати безсимптомно, ускладнюючи діагностику та час початку надання медичної допомоги. Перебіг захворювання та прогноз для пацієнта у великій мірі залежать від гістологічного типу пухлини та стадії захворювання. Низький рівень диференціації пухлини, ураження лімфатичних вузлів, наявність віддалених метастазів та великий розмір пухлини зазвичай корелюють з відносно гіршою загальною виживаністю пацієнтів. Проте, при своєчасному виявленні, адекватній діагностиці та лікуванні прогнози пацієнтів з НЕП значно покращуються. Для діагностики НЕП використовують такі методи, як визначення рівня гормонів та їхніх метаболітів у крові та сечі, візуалізуючі методи обстеження, серед яких найбільш цінними є комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія та ендоскопічна ультрасонографія; гістологічне дослідження матеріалу пухлини. Останніми роками серед найкращих панкреатологічних центрів у всьому світі найбільшій популярності набула агресивна стратегія лікування НЕП. Хірургічна резекція пухлини на даний момент вважається найефективнішим методом і

є «золотим стандартом» радикального лікування такої когорти пацієнтів. Лапароскопічні хірургічні втручання відіграють важливу роль у лікуванні НЭП. Вони є безпечним та ефективним методом лікування НЭП, тому останніми роками відмічається тенденція до зростання кількості саме лапароскопічних резекцій підшлункової залози. Серед переваг малоінвазивної хірургії є зниження вираженості післяопераційного болю, менша тривалість перебування у стаціонарі, кращий косметичний ефект та менший період непрацездатності. В наведених клінічних випадках представлені особливості ранньої діагностики та успішного лапароскопічного хірургічного лікування пацієнтів з НЭП правого анатомічного сегмента підшлункової залози.

УДК 616.37-089.87-072.1:616.432/.434-006

doi: 10.33149/vkr.2019.04.05

RU Лапароскопические резекции поджелудочной железы при нейроэндокринных опухолях: описание и обсуждение клинических случаев

**И. В. Хомяк, А. В. Дувалко, А. И. Хомяк,
И. С. Терешкевич, А. В. Малык**

Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А. А. Шалимова, Киев, Украина

Ключевые слова: поджелудочная железа, хирургическое лечение, лапароскопические резекции, нейроэндокринные опухоли, клинические случаи

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) поджелудочной железы — распространенное онкологическое заболевание, проблема лечения которого чрезвычайно актуальна в современной панкреатологии. НЭО классифицируются на функционирующие и нефункционирующие опухоли. Функционирующие опухоли по большей мере проявляются синдромом гормональной гиперсекреции (соответственно типу гормона), тогда как нефункционирующие НЭО могут протекать бессимптомно, усложняя диагностику и отдалая начало оказания медицинской помощи. Течение болезни и прогноз для пациента во многом зависят от гистологического типа опухоли и стадии заболевания. Как правило, низкий уровень дифференциации, поражение лимфатических узлов, наличие отдаленных метастазов и большой размер опухоли коррелируют с относительно худшей общей выживаемостью пациентов. Тем не менее, при своевременном выявлении, адекватной диагностике и лечении прогноз пациентов с НЭО значительно улучшается. Для диагностики НЭО используют такие методы, как определение уровня гормонов и их метаболитов в крови и моче, визуализирующие методы исследования, среди которых наиболее ценными являются компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и эндоскопическая ультрасонография; гистологическое исследование материала опухоли. В последние годы среди ведущих панкреатологических центров во всем мире наибольшую популярность приобрела агрессивная стратегия лечения НЭО. Хирургическая резекция опухоли на данный

момент считается наиболее эффективным методом и является «золотым стандартом» радикального лечения такой когорты пациентов. Лапароскопические хирургические вмешательства имеют большое значение в лечении НЭО. Это безопасный и эффективный метод лечения НЭО, поэтому в последние годы отмечается тенденция к увеличению количества именно лапароскопических резекций. Среди преимуществ малоинвазивной хирургии — снижение послеоперационной боли, меньшая длительность пребывания в стационаре, лучший косметический эффект и меньший период нетрудоспособности. В приведенных клинических случаях представлены особенности ранней диагностики и успешного лапароскопического хирургического лечения пациентов с НЭО правого анатомического сегмента поджелудочной железы.

EN Laparoscopic resections for pancreatic neuroendocrine tumors: case series and discussion

**I. V. Khomiak, O. V. Duvalko, A. I. Khomiak,
I. S. Tereshkevich, A. V. Malik**

Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv, Ukraine

Key words: pancreas, surgical treatment, laparoscopic resection, neuroendocrine tumor, case report

Neuroendocrine tumor of the pancreas (pNET) is a widespread oncological disease, and its treatment is a widely discussed topic in modern pancreatology. Functioning pNET mainly manifest with hormonal hypersecretion syndrome (accordingly to the type of hormone), whereas non-functioning tumors may not produce any symptoms and remain unnoticed, complicating the diagnosis and postponing medical care. Course of the disease and patient's prognosis largely depend on the stage of the disease and tumor histology. Higher tumor grade, lymph node and liver metastasis, and a larger primary tumor generally portend relatively poor survival. Prognosis of the patients with pNET improves substantially when the disease has been diagnosed and treated on the early stages. Endocrine testing, imaging modalities among which CT, MRI and endoscopic ultrasound are considered most useful; and histological evidence are all required to accurately diagnose pNETs. Recently an “aggressive” approach to pNET treatment has become most popular in academic centers throughout the world. Surgical resection of the tumor is considered the most effective treatment option and a gold treatment standard. Laparoscopic pancreatic resections also play major role in the treatment of pNET. Laparoscopic approach is safe and effective modality, so the number of laparoscopic operations has been growing last years. Among the benefits of minimally invasive surgery are lesser postoperative pain, shorter hospital length of stay, better cosmetic appearance and shorter disease-related inability of work period. In these case series characteristics of the early diagnosis and successful laparoscopic surgical treatment for the patients with pNET of the right anatomical segment of the pancreas are described.