

ВІСНИК КЛУБУ ПАНКРЕАТОЛОГІВ

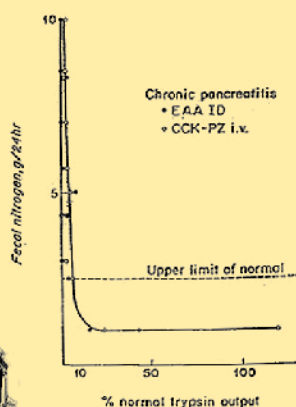
№1 (54) ЛЮТИЙ 2022

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

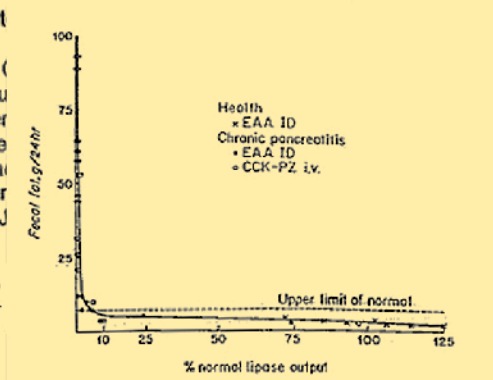
RELATIONS BETWEEN PANCREATIC ENZYME OUTPUTS AND MALABSORPTION IN SEVERE PANCREATIC INSUFFICIENCY

EUGENE P. DiMAGNO, M.D., VAY L. W. GO, M.D., AND W. H. J. SUMMERSKILL, M.D.

Abstract To investigate the functioning reserve capacity of the exocrine pancreas we studied the relations of steatorrhea outputs in 1733 healthy subjects. Stools were collected in response to amino acids (78 cholecystokinin



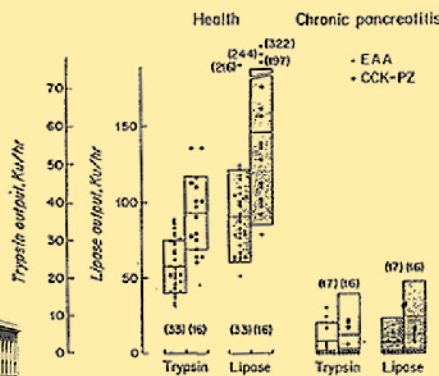
per minut subjects. put was 10 rhea occu 10 per ce large rese crine pani of steator (N Engl J



volunteers, denal EAA and 7 had

Total outputs of trypsin and lipase were measured by our method. Briefly, this technic involves placement of a nasoduodenal tube and a separate gastric sump tube for gastric control so that the duodenal perfusion is the same as the part of the duodenum, the duodenal aspirate is the same as the

BERNARD crine panc more than 100 y tween impaired zyme and mal have not ye data have b found a me cent, with tions of jejunal lipase reduced to 10 per cent dista for six pati cent dista for six pati was fo a a cre ho the da tra tio fee



УКРАЇНСЬКИЙ КЛУБ ПАНКРЕАТОЛОГІВ

UKRAINIAN CLUB OF PANCREATOLOGISTS

UKRAINIAN PANCREATIC CLUB

IAP INTERNATIONAL ASSOCIATION OF PANCREATOLOGY

ЗМІНИ МІКРОБІОМУ ПРИ ГОСТРОМУ І ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ: СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД

L. Brubaker, S. Luu, Kl. Hoffman, A. Wood, M. Navarro Cagigas, Q. Yao, Jf. Petrosino, W. Fisher, G. Van Buren

MICROBIOME CHANGES ASSOCIATED WITH ACUTE AND CHRONIC PANCREATITIS: A SYSTEMATIC REVIEW

L. Brubaker, S. Luu, Kl. Hoffman, A. Wood, M. Navarro Cagigas, Q. Yao, Jf. Petrosino, W. Fisher, G. Van Buren

МОЖЛИВА РОЛЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У РЕГУЛЯЦІЇ РІВНЯ ВІЛЬНИХ НУКЛЕІНОВИХ КИСЛОТ ПРИ ПУХЛИННОМУ ЗРОСТАННІ

V. G. Bondar, N. B. Gubergrits, O. V. Kajryak

POSSIBLE ROLE OF PANCREAS IN REGULATION OF FREE NUCLEIC ACID LEVELS IN TUMOR GROWTH

V. G. Bondar, N. B. Gubergrits, O. V. Kajryak

ПАРАДУОДЕНАЛЬНИЙ ПАНКРЕАТИТ: ПАТОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАХВОРУВАННЯ ТА КОРЕЛЯЦІЯ З КЛІНІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ

O. Yu. Usenko, I. V. Khomiak, A. I. Khomiak, V. A. Kropelnitskyi, I. M. Savitska, A. V. Malik, M. E. Krol

PARADUODENAL PANCREATITIS: PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE DISEASE AND CORRELATION WITH THE CLINICAL COURSE

O. Yu. Usenko, I. V. Khomiak, A. I. Khomiak, V. A. Kropelnitskyi, I. M. Savitska, A. V. Malik, M. E. Krol

олія м'яти перцевої Капсумен®



Єдина капсульована форма олії м'яти перцевої, рекомендованої УГА при всіх субтипах синдрому подразненого кишечника (2019)

Інформація для спеціалістів



Ford AC et al, BMJ. 2008 Nov 13; 337*



Кишковорозчинні м'які капсули з L-ментолом проти численних причин дискомфорту в кишечнику.

- сприяє усуненню абдомінального болю та спазмів
- сприяє зниженню здуття
- нормалізує дефекацію

ЯК ЗАОЩАДИТИ НА ТРИВАЛОМУ ПРИЙОМІ?

Замовте **ЕКОНОМ**-набори **БЕЗ** аптечної націнки

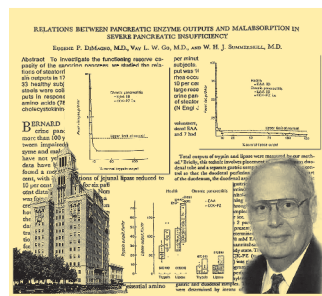
omnishop.com.ua

095 668-54-38 • 096 258-28-42

**ОПЕРАТИВНА ДОСТАВКА.
СУТТЄВА ЕКОНОМІЯ.
ГАРАНТІЯ ЯКОСТІ.**

120
капсул





**Одобрено Вченою Радою
Донецького національного медичного університету МОЗ України,
Протокол №4 від 25.11.2021 р.**

ЗАСНОВНИКИ:

Громадська організація «Український
Клуб Панкреатологів»

Донецький національний медичний
університет МОЗ України

Свідоцтво

про державну реєстрацію

КВ №15708 – 4180Р

від 08.10.2009

ISSN 2077 – 5067

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

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

ВИДАВЕЦЬ:

ТОВ «РедБіз Лабораторія

Медичного Бізнесу»

Керівник проекту: Труш О. М.

Періодичність: 4 рази на рік

Тираж 5000 прим.

Підписано до друку: 10.02.2022 р.

№ замовлення: 491/2022

Ціна договірна

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ, ВИДАВЦЯ:

вул. Сим'ї Степенків, 1, оф. 1

03148, м Київ, Україна.

тел / факс +38 044 383 68 45

e-mail: redbiz.ltd@gmail.com

ВІДДІЛ МАРКЕТИНГУ ТА РЕКЛАМИ:

моб. 050 500 67 03

e-mail: redmed.dm@gmail.com

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР CHIEF EDITOR

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

ЗАСТУПНИКИ ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

(Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького)

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

(Національний інститут хірургії і трансплантології

ім. О. О. Шалімова НАМН України)

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР EXECUTIVE SECRETARY

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

(багатопрофільна лікарня «Вітацентр»)

ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ РАДИ EDITORIAL COUNCIL MEMBERS

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

(Тернопільський державний медичний університет

ім. І. Я. Горбачевського)

Професор А. В. Тепікін, Ліверпуль, Великобританія

(Університет Ліверпуля)

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

(Національний інститут раку МОЗ України)

Д.мед.н., проф. Т. М. Христинч (T. M. Khristich), Чернівці, Україна

(Буковинський державний медичний університет)

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

(Державний науково-дослідний центр

з проблем гігієни харчування МОЗ України)

ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

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

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

(Національний університет охорони здоров'я України

імені П. Л. Шупика, Київ)

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

(Національний університет охорони здоров'я України

імені П. Л. Шупика, Київ)

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

Україна (Харківський національний медичний університет)

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

(Республіканський спеціалізований науково-практичний

медичний центр терапії та медичної реабілітації,

Ташкент, Узбекистан)

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

(Харківський національний медичний університет)

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

(Медичний університет Астана, Казахстан)

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

(Буковинський державний медичний університет)

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

(Донецький національний медичний університет МОЗ України)

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

(Донецький національний медичний університет МОЗ України)

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

(Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,

трансплантації ендокринних органів і тканин, Київ)

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

РЕДАКЦІЯ ЖУРНАЛУ ВИСЛОВАЄ ПОДЯКУ СПОНСОРАМ ВИПУСКУ



Зміст

- 3** ПЕРЕДМОВА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА
ОГЛЯДИ
- 4** **Зміни мікробіому при гострому і хронічному панкреатиті: систематичний огляд**
L. Brubaker, S. Luu, Kl. Hoffman, A. Wood, M. Navarro Cagigas, Q. Yao, Jf. Petrosino, W. Fisher, G. Van Buren
- 23** **Можлива роль підшлункової залози у регуляції рівня вільних нуклеїнових кислот при пухлинному зростанні**
В. Г. Бондар, Н. Б. Губергріц, О. В. Кайряк
ЛЕКЦІЇ ДЛЯ ЛІКАРІВ
- 29** **Панкреатин 8000: місце у клінічній практиці**
Н. Б. Губергріц
- 33** **Хронічний панкреатит: про деякі ускладнення, особливості диференційної діагностики**
Д. О. Гонцарюк, К. В. Ферфецька, Л. О. Піц
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
- 39** **Парадуоденальний панкреатит: патоморфологічна характеристика захворювання та кореляція з клінічним перебігом**
О. Ю. Усенко, І. В. Хомяк, А. І. Хомяк, В. О. Кропельницький, І. М. Савицька, А. В. Малик, М. Е. Кроль
- 46** **Етіологічний профіль зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при остеоартрози у коморбідності із патологією органів травної системи**
Л. С. Бабінець, І. М. Галабіцька
КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ
- 52** **Клінічне спостереження гострого панкреатиту, асоційованого з вакцинацією проти COVID-19**
Н. Б. Губергріц, Ю. М. Алхазов, Н. А. Абдумасева
АРХІВ ПАНКРЕАТОЛОГІЇ
- 58** **Детективні історії відкриття панкреатичних проток**
Н. Б. Губергріц, Н. В. Беляєва, Т. Л. Можина
НЕ ТІЛЬКИ ПАНКРЕАТОЛОГІЯ
- 63** **У науку не можна входити з чорного ходу**
Я. С. Циммерман
- 67** **Методологія управління конфліктами в медичній сфері**
О. М. Труш

Содержание

- ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
ОБЗОРЫ
- Изменения микробиома при остром и хроническом панкреатите: систематический обзор**
L. Brubaker, S. Luu, Kl. Hoffman, A. Wood, M. Navarro Cagigas, Q. Yao, Jf. Petrosino, W. Fisher, G. Van Buren
- Возможная роль поджелудочной железы в регуляции уровня свободных нуклеиновых кислот при опухолевом росте**
В. Г. Бондарь, Н. Б. Губергриц, О. В. Кайряк
ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
- Панкреатин 8000: место в клинической практике**
Н. Б. Губергриц
- Хронический панкреатит: о некоторых осложнениях, особенности дифференциальной диагностики**
Д. А. Гонцарюк, К. В. Ферфецкая, Л. О. Пиц
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
- Парадуоденальный панкреатит: патоморфологическая характеристика заболевания и корреляция с клиническим течением**
А. Ю. Усенко, И. В. Хомяк, А. И. Хомяк, В. А. Кропельницкий, И. М. Савицкая, А. В. Малык, М. Э. Кроль
- Этиологический профиль внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при остеоартрозе в коморбидности с патологией органов пищеварительной системы**
Л. С. Бабинец, И. М. Галабицкая
КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ
- Клиническое наблюдение острого панкреатита, ассоциированного с вакцинацией против COVID-19**
Н. Б. Губергриц, Ю. М. Алхазов, Н. А. Абдумасева
АРХИВ ПАНКРЕАТОЛОГИИ
- Детективные истории открытия панкреатических протоков**
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Т. Л. Можина
НЕ ТОЛЬКО ПАНКРЕАТОЛОГИЯ
- В науку нельзя входить с черного хода**
Я. С. Циммерман
- Методология управления конфликтами в медицинской сфере**
Е. Н. Труш

Contents

- PREFACE FROM THE EDITOR-IN-CHIEF
REVIEWS
- Microbiome changes associated with acute and chronic pancreatitis: a systematic review**
L. Brubaker, S. Luu, Kl. Hoffman, A. Wood, M. Navarro Cagigas, Q. Yao, Jf. Petrosino, W. Fisher, G. Van Buren
- Possible role of pancreas in regulation of free nucleic acid levels in tumor growth**
V. G. Bondar, N. B. Gubergrits, O. V. Kajryak
LECTURES
- Pancreatin 8000: a place in clinical practice**
N. B. Gubergrits
- Chronic pancreatitis: about certain complications, features of differential diagnosis**
D. O. Hontsariuk, K. V. Ferfetska, L. O. Pits
ORIGINAL RESEARCH
- Paraduodenal pancreatitis: pathological characteristics of the disease and correlation with the clinical course**
O. Yu. Usenko, I. V. Khomiak, A. I. Khomiak, V. A. Kropelnytskyi, I. M. Savitska, A. V. Malik, M. E. Krol
- Etiological profile of exocrine pancreatic insufficiency in osteoarthritis in comorbidity with pathology of the digestive system organs**
L. S. Babinets, I. M. Halabitska
CLINICAL CASES
- Clinical case of acute pancreatitis associated with COVID-19 vaccination**
N. B. Gubergrits, Yu. M. Alkhazov, N. A. Abdullaeva
ARCHIVE OF PANCREATOLOGY
- Detective stories of discovering the pancreatic ducts**
N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, T. L. Mozhyzna
NOT ONLY PANCREATOLOGY
- Science cannot be entered from the back door**
Ya. S. Tsimmerman
- Conflict management methodology in the medical field**
O. M. Trush



Шановні колеги!

Настав 2022 рік — рік проведення в Україні Європейського конгресу панкреатологів. Почесно та відповідально проводити перший повноцінний (а не лише за назвою) Європейський конгрес у галузі медицини в Україні. У нас немає досвіду, але є величезне бажання прийняти наших гостей з Європи та пострадянських країн гідно, на високому рівні.

Перший номер Вісника включає низку важливих для науки та практики статей. Відкривається журнал оглядом про зміни мікробіома при гострому та хронічному панкреатитах. Це сучасна тенденція аналізу патогенезу панкреатиту, з урахуванням даних про мікробіом можливі нові перспективи лікування. Можлива роль підшлункової залози з позиції регулювання рівня вільних нуклеїнових кислот у пухлинному зростанні представлена в нашому спільному огляді з онкологами.

У розділі «Лекції для лікарів» опубліковані рекомендації щодо диференціальної діагностики та діагностики ускладнень хронічного панкреатиту, а також щодо клінічного застосування препарату Панкреатин 8000.

Цікаві результати отримані в оригінальних дослідженнях хірургів з парадуоденального панкреатиту

та в дослідженні професора Л. С. Бабінець та її учениці про етіологічний профіль зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози.

Особливий інтерес, на наш погляд, має клінічне спостереження гострого панкреатиту, асоційованого з вакцинацією проти COVID-19. У літературі описані лише поодинокі подібні випадки.

Вважаємо за важливе звернутися до історії панкреатології. Вона драматична та повчальна. Деякі «колеги» у наш час близькі до методів, що описані в історії відкриття панкреатичних проток.

Надзвичайно важлива стаття професора Я. С. Циммермана про моральність і мораль у науці. Значення цієї статті важко переоцінити.

І, нарешті, стаття нашого видавця та бізнес-консультанта в сфері маркетингу та публічного адміністрування О. М. Труш (МВА) допоможе колегам розібратися у складних та конфліктних взаєминах у наш непростий час.

Вітаю колег із весняним святом 8 Березня! Щастя, здоров'я, радості!

Чекаємо на конгресі у Києві 22–25 червня 2022 року.

Всього найкращого!

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

Зміни мікробіому при гострому і хронічному панкреатиті: систематичний огляд

L. Brubaker^{1,2}, S. Luu¹, Kl. Hoffman³, A. Wood^{1,4}, M. Navarro Cagigas^{1,4}, Q. Yao^{1,2,4}, Jf. Petrosino^{3,4}, W. Fisher^{1,4}, G. Van Buren^{1,4}

¹Відділення хірургії ім. Майкла Е. Дебейкі, Медичний коледж Бейлора, Х'юстон, Техас, США

²Центр трансляційних досліджень запальних захворювань, Медичний центр у справах ветеранів ім. Майкла Е. Дебейкі, Х'юстон, Техас, США

³Центр досліджень метагеноміки та мікробіому Аллек, Департамент молекулярної вірусології та мікробіології, Медичний коледж Бейлора, Х'юстон, Техас, США

⁴Міждисциплінарний онкологічний центр ім. Дена Л. Дункана, Медичний коледж Бейлора, Х'юстон, Техас, США

Стаття опублікована у журналі *Pancreatology*. 2021. Vol. 21. P. 1–14.

Ключові слова: підшлункова залоза, гострий панкреатит, хронічний панкреатит, мікробом кишечника, огляд

Вступ

Шлунково-кишковий тракт людини населяють понад 1000 різних видів мікроорганізмів. Ці мікроорганізми з їх геномами та умови довкілля в сукупності відомі як мікробіом кишечника [25]. У здоровому стані мікробіом кишечника сприяє розвитку імунної системи слизових оболонок та бере участь у травленні, депонуванні та секреції вітамінів та поживних речовин [16, 21]. Нещодавні дослідження показали, що існують відмінності у складі мікробіому у здоровому та патологічному стані [34]. Багато запальних, пухлинних та метаболічних станів (включаючи захворювання підшлункової залози (ПЗ)) пов'язані зі змінами мікробіому [20, 33, 43]. Гострий та хронічний панкреатит (ГП та ХП відповідно) є запальним станом, який асоціюється із змінами у складі мікробної флори [17, 41]. Етіологія та клінічні особливості ГП і ХП варіабельні та вносять певні труднощі у діагностику та визначення тактики ведення. Сучасні діагностичні методи не дозволяють визначити, у яких пацієнтів розвиватимуться значні наслідки хвороби чи ускладнення; отже, є необхідність у найбільш точному виявленні особливостей перебігу ГП і ХП. Мета даного систематичного огляду — охарактеризувати особливості та надати функціональну характеристику мікробіому кишечника та крові у пацієнтів на різних стадіях панкреатиту. Узагальнивши ці відомості, ми зможемо з'ясувати, чи погіршують зміни мікробіомів кишечника та крові перебіг панкреатиту, чи вони розвиваються внаслідок панкреатиту.

Зміни спектра мікробіому при ГП та ХП, можливо, мають значення при розробці неінвазивних прогностичних тестів та сучасних інвазивних методів, які можуть змінити природний перебіг цих

патологічних процесів. Однак поки що майбутнє цієї сфери є багатообіцяючим, розглянуті в даній публікації дослідження підкреслюють, що ця галузь все ще залишається на ранніх стадіях розвитку. Це буде конкретно розглянуто у нашому комплексному огляді з урахуванням обмежень досліджень, включених до цього огляду.

Методи

Протокол дослідження було зареєстровано у міжнародному проспективному реєстрі систематичних оглядів із результатами, пов'язаними зі здоров'ям (PROSPERO, CRD42020157560).

Стратегія пошуку, критерії включення та виключення з дослідження

Було проведено розширений пошук у базах MEDLINE та EMBASE щодо актуальних досліджень, опублікованих з 1 січня 2000 р. по 5 червня 2020 р. Було вибрано літературні посилання за допомогою пошуку оригінальних стратегій, для пошуку відповідних досліджень запитували матеріали конференцій. Первинний пошук у базі даних було здійснено з використанням медичних предметних заголовків (MeSH) для виявлення термінів, пов'язаних з панкреатитом та мікробіомом; ці дані були надалі об'єднані під час пошуку разом зі стандартним пошуком заголовків/резюме/пошуком за ключовими словами. Були виключені дослідження на тваринах, огляди, звіти про клінічні випадки та статті, які не були доступні англійською мовою. Стратегію MEDLINE наведено на рис. 1.

Початком дослідження було обрано 1 січня 2000 р., оскільки не пізніше ~2005 р. з'явилися пристрої наступного покоління з високою пропускну здатністю виконання, що дозволило провести

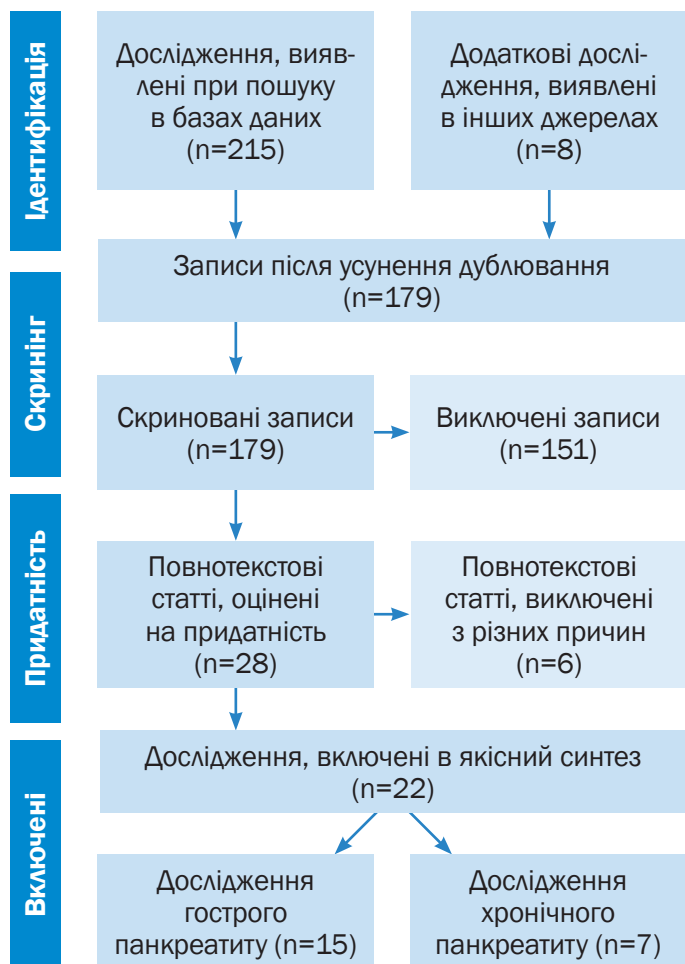


Рис. 1. Пошук у базах даних та вибір досліджень відповідно до рекомендацій PRISMA.

економічно обґрунтовані метагеномні дослідження; раніше багато досліджень використовували методи, засновані на культурі, або застарілі аналізи з використанням флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH) [28]. Додатковими критеріями виключення були дослідження, що включали дітей та підлітків (до 18 років) або пацієнтів з протоковою аденокарциномою ПЗ (ПАПЗ), муковісцидозом, аутоімунним панкреатитом або панкреатитом, що розвинувся після трансплантації, або дослідження, які оцінюють лише *Helicobacter pylori*. Ці стани були виключені, оскільки їх систематичний вплив може призвести до змін мікробіому, які можуть як викликати панкреатит, так і бути його результатом. Дослідження *Helicobacter pylori* також було виключено, оскільки цей мікроорганізм не є представником кишкового мікробіому. Інші параметри, що впливають на стан кишкового мікробіому (прийом антибіотиків, інгібіторів протонної помпи (ІПП), метаболічні стани (зовнішньосекреторна недостатність ПЗ, цукровий діабет, ожиріння), споживання алкоголю та режим харчування), не були критеріями виключення, і розгляд відповідного контролю для цих змін оцінювався при оцінці якості доказів (описаний нижче). Пошук літератури та перегляд заголовків/резюме проводився двома незалежними рецензентами, і був отриманий повний текст будь-якої відповідної статті або резюме.

Отримані дані (первинні результати)

Дані були отримані з досліджень, які були розцінені як відповідні двома незалежними рецензентами з використанням електронної таблиці Microsoft Excel (випуск 2016; Microsoft Corp., Редмонд, Вашингтон, США), а відмінності обговорювалися рецензентами. Були вибрані дані, пов'язані з особливостями дослідження, демографічними даними пацієнта та характеристиками захворювання, аналізом/зразком, що використовується для аналізу мікробіому, кількістю бактерій у зразку, аналізом відмінностей, функціональним аналізом (наприклад, аналіз патогенетичного шляху згідно з Кіотською енциклопедією генів та геномів — KEGG), відносним переважанням певних токсинів, переважанням ендотоксину, особливостями кишкової проникності та кишкового всмоктування. Під час дослідження використовувалися відповідні критерії діагностики ГП: пацієнти мали не менше ніж дві з таких ознак: характерний біль у животі; лабораторні ознаки панкреатиту (тобто підвищення рівня амілази або ліпази крові більше ніж у 3 рази від верхньої межі норми) та/або критерії візуалізації панкреатиту [5]. Дослідження використовувало діагностичні критерії для оцінки ступеня тяжкості ГП відповідно до критеріїв Атлантської класифікації (класифікація 1992 р. або її перегляд 2012 р. залежно від дати публікації) [5, 7]. Відповідні діагностичні критерії ХП включали принаймні один із таких: кальцифікати ПЗ, що виявляються при комп'ютерній томографії або ультразвуковому ендоскопічному дослідженні; середньотяжкі та тяжкі ураження протокової системи ПЗ, що виявляються при ендоскопічній ретроградній або магнітно-резонансній панкреатографії (згідно з Кембриджською класифікацією), та/або мали місце гістологічні ознаки, характерні для панкреатиту, у відповідному хірургічному матеріалі ПЗ [11].

Мікробіом оцінювався, якщо зразок, що використовується для аналізу, був отриманий із травного тракту, ПЗ або жовчовивідних шляхів. Проводилася оцінка мікробіому крові у разі, якщо зразки були одержані з периферичної крові. Оцінювалася залежна та незалежна від культури мікробіота. Методи, незалежні від культури дослідження, були засновані на використанні гена 16S рРНК як маркера послідовності (в дослідженнях не використовували повногеномне секвенування), у подальшому вони були визначені як обмежене виявлення (наприклад, FISH, електрофорез у денатуруючому градієнтному гелі або цільове секвенування) або з високою пропускнуою здатністю (тобто об'єктивне секвенування ампліконів гена 16S рРНК) [28]. Формальний аналіз мікробіому визначався при аналізі відмінностей, який включав формальну оцінку альфа- та бета-різноманіття. Альфа-різноманіття (різноманіття у сімействі) відображає різноманіття видів (загальна кількість видів у біоценозі, однорідність видів (відносний розподіл видів у межах біоценозу) або комбінацію цих двох елементів [22]. Бета-різноманіття (різноманіття усередині біоценозу) характеризує кількість видів в обох біоценозах [22]. Зважаючи на суттєву неоднорідність типів аналізу різноманіть, що

проводяться в кожному дослідженні, для кожного показника вибиралася лише категоріальна інформація (наприклад, альфа-різноманіття вказане як збільшене/зменшене/таке, що незначно відрізняється, а бета-різноманіття вказане як таке, що значно або незначно відрізняється).

Отримання даних (ризик систематичної похибки/якість доказів)

Для всіх журнальних статей, які відповідають критеріям включення, ризик систематичної похибки та якість доказів були перевірені двома незалежними експертами. Кокранівська шкала оцінки ризику систематичної похибки (RoB 2) та шкала оцінки якості діагностичної вірогідності дослідження (QUADAS-2) використовувалися для оцінки ризику систематичної похибки в рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) та обсерваційних дослідженнях відповідно [1, 38]. Підхід Робочої групи з розробки, оцінки та експертизи ступеня обґрунтованості клінічних рекомендацій (GRADE) та шкала Ньюкасла – Оттави (NOS) використовувалися для оцінки якості доказів у РКД та обсерваційних дослідженнях відповідно. Кокранівська шкала оцінки ризику систематичної похибки (RoB 2), шкала оцінки якості діагностичної вірогідності дослідження (QUADAS-2) та шкала Ньюкасла – Оттави (NOS) включали різноманітні опитувальники для оцінювання ризику систематичної похибки/якості в різних галузях (наприклад, Кокранівська шкала оцінки ризику систематичної похибки (RoB 2) має 3 сигнальні запитання для оцінки ризику систематичної похибки для домену процесу рандомізації). На основні запитання надавалися відповіді «так», «ні», «неясно», а відповідь «так» вказувала на низький ризик систематичної похибки. Якщо відповіді на сигнальні запитання в домені були «так», то ризик систематичної похибки для домену класифікувався як низький. Якщо більшість відповідей на ключові запитання в домені були «ні», то ризик систематичної похибки для домену класифікувався як високий. Інший варіант розвитку подій розцінювався як сумнівний. Система GRADE дає початкову оцінку 4 бали (високий рівень доказовості) усім РКД, але оцінка може бути зменшена або збільшена залежно від ризику систематичної похибки, наявності протиріч, непослідовностей, неточностей або систематичної похибки, пов'язаної з переважною публікацією позитивних результатів дослідження; 3 бали за шкалою свідчать про задовільний рівень доказовості, 2 бали – про низький рівень доказовості та 1 бал – про дуже низький рівень доказовості [4]. Результати RoB 2 для кожного РКД та сумарна оцінка GRADE для всіх РКД наведені у вигляді таблиці. Для аналізів QUADAS-2 і NOS оцінки за окремими компонентами кожного інструмента наведені в графічній/табличній формі і не були зведені в одне значення/загальну оцінку через загальновідомі проблеми, пов'язані із сумацією шкал [18, 48].

Отримання результатів

Зважаючи на значне розмаїття дизайну досліджень і результатів, було проведено аналіз частот 22 досліджень, що відповідали критеріям включення. Спочатку, згідно з аналізом частоти, дослідження

були поділені на 4 групи порівняння на основі фенотипу захворювання: 1) ГП порівняно з групою здорових осіб; 2) порівняння помірного та важкого перебігу ГП; 3) порівняння перебігу важкого ГП з тяжким ГП на фоні проведення втручання; 4) порівняння перебігу ГП зі здоровими особами. Якщо дослідження не відповідало критеріям включення в одну з цих груп, результати записувалися для повноти, але не використовувалися для аналізу частоти. Якщо дослідження відповідало критеріям включення для кількох груп, воно було проаналізовано всередині кожної групи. Якщо менше ніж у двох дослідженнях або групах повідомлялося про результат, що становить інтерес, цей результат був виключений з аналізу частоти. Група порівняння ГП і ХП не включалася, оскільки жодне дослідження не містило даних про кожний з цих станів.

Результати

Результат пошуку та вибір дослідження

Відповідно до стратегії пошуку спочатку було обрано 223 статті (рис. 1). 44 статті були видалені, оскільки вони були продубльовані в інших дослідженнях, 151 стаття була виключена на підставі назви, резюме, ключових слів (28 досліджень були проведені на тваринах, 44 були оглядами або описами клінічних випадків, 11 статей були неанглійською мовою, 68 статей було виключено, оскільки вивчалася інша патологія (наприклад, муковісцидоз), а також виключалися статті, які не оцінювали зміну стану мікробіому як результат). Було відібрано 28 робіт, що повністю відповідають критеріям включення. Після вивчення повного тексту 28 робіт були виключені 6 статей з таких причин: 1 робота була рефератом, який потім був опублікований як повний текст статті (повний варіант був включений в аналіз), в 1 статті не вказані дані конкретно пацієнтів з панкреатитом, 1 не уточнювала, чи був у пацієнтів ГП або ХП, 1 не включала методи, що використовуються для аналізу мікробіому, та 2 статті конкретно аналізували мікроорганізми, пов'язані з інфікованим панкреатичним некрозом (не мікробіом). Таким чином, 22 дослідження були включені в якісний аналіз (2 РКД та 20 обсерваційних досліджень), у яких вивчалася загальна популяція з 1395 осіб.

Характеристики дослідження

Резюме 22 включених досліджень наведено у табл. 1. У 15 із 22 (68%) досліджень були включені пацієнти з ГП, у 7 із 22 (32%) – пацієнти з ХП. Виключаючи матеріали конференцій, 11 з 15 (73%) робіт, присвячених ГП, використовували адекватні діагностичні критерії для ГП та 3 із 7 (43%) робіт, присвячених ХП, використовували адекватні діагностичні критерії ХП. Середній вік пацієнтів у дослідженнях ГП становив 52 роки (IQR 44–56), і 48% становили чоловіки (IQR 45–52%). Середній вік пацієнтів у дослідженнях ХП становив 51 рік (IQR 44–58), та 73% були чоловіками (IQR 58–83%). Основна етіологія панкреатиту – камені в жовчному міхурі в 9 з 15 досліджень ГП, і етіологія не була ідентифікована в 6 з 7 досліджень ХП. 5 з 15 (33%) досліджень ГП аналізували мікробіом крові, а 10 з 15 (67%), що залишилися, аналізували мікробіом кишечнику

(8 використовували зразки калу, 1 використовувало слину і 1 використовувало аспірат дванадцятипалої кишки). У 7 з 7 (100%) досліджень ХП аналізувався мікробіом органів травлення (у 4 використовувалися зразки калу, в 2 використовувалася слина, в 1 використовувалася тканина ПЗ). Незалежні від культури/високопродуктивні методи секвенування використовувалися у 8 з 15 (53%) досліджень ГП та у 4 з 7 (57%) досліджень ХП. 8 з 15 (53%) досліджень ГП та 5 з 7 (71%) досліджень ХП проводили формальний аналіз мікробіому (табл. 2).

Дослідження у пацієнтів із ГП порівняно зі здоровими контрольними особами

Нами було вибрано 10 досліджень для порівняння стану мікробіому у пацієнтів із ГП порівняно зі здоровими контрольними особами. 6 з 10 досліджень вивчали мікробіом кишечника та 4 з 10 — крові. Частотний аналіз за основними кінцевими точками дослідження наведений у табл. 3.

У дослідженнях, присвячених аналізу мікробіому кишечника у пацієнтів з ГП порівняно зі здоровими особами, відзначалася 100% узгодженість щодо змін кінцевих точок досліджень. Головним чином відмічалося зниження альфа-різноманіття у пацієнтів із ГП порівняно зі здоровими людьми, показники бета-різноманіття суттєво відрізнялися в обох популяціях. Відмічалося значні відмінності щодо надмірності мікроорганізмів, зокрема певних типів, родів та видів, серед пацієнтів з ГП та здорових осіб, проте при розгляді конкретних мікроорганізмів мала місце значна неоднорідність результатів. Отримано значну дискординацію щодо рівня *Actinobacteria* та *Bacteroidetes* у пацієнтів з ГП порівняно зі здоровими особами [30, 35, 52, 55]. Відзначалася відповідність рівнів *Firmicutes* та *Bifidobacteria* (зниження при ГП порівняно зі здоровими), *Proteobacteria* та *Enterococcus* (підвищення при ГП порівняно зі здоровими особами) [30, 35, 41, 55]. При аналізі рівня ендотоксину у 2 із 3 досліджень відзначено його підвищення у хворих на ГП порівняно зі здоровими особами [41, 55]. Кишкова проникність оцінювалася тільки в одному дослідженні, і було відзначено її збільшення у хворих на ГП порівняно зі здоровими особами [55].

У дослідженнях, що аналізують мікробіом крові у пацієнтів з ГП порівняно зі здоровими особами, повідомлялося про меншу кількість кінцевих точок та більше різноманіття результатів. Аналіз різноманіть проводився тільки в одному дослідженні, і результати були подібні до мікробіому кишечника; у пацієнтів з ГП порівняно зі здоровими особами при аналізі мікробіому крові відзначалося зниження альфа-різноманіття та значно відрізнялися показники бета-різноманіття [20]. У 3 із 4 (75%) досліджень відзначалося збільшення кількості циркулюючої ДНК у периферичній крові хворих на ГП порівняно зі здоровими особами [19, 20, 51]. У той час як це явище було визнано наслідком порушення кишкової проникності, спричиненої ГП, та переміщенням бактерій з кишечника, не було знайдено жодного дослідження, яке порівнювало стан кишкової проникності у хворих на ГП та здорових осіб. Недостатньо даних для розуміння того, як надлишковий вміст певних

мікроорганізмів у крові змінюється у пацієнтів із ГП порівняно зі здоровими особами.

Загалом мікробіоми кишечника та крові у пацієнтів з ГП порівняно зі здоровими особами відрізняються. Існують непереконливі докази для розуміння, чи є порушення кишкової проникності та бактеріальна транслокація відповідальними за ці результати.

Дослідження, що порівнюють легкий та тяжкий ГП

Нами було відібрано 6 робіт, які порівнюють стан мікробіому при легкому та тяжкому ГП. 3 із 6 робіт (50%) оцінювали стан кишкового мікробіому, 3 із 6 робіт (50%) оцінювали стан мікробіому крові. Аналіз частоти за основними результатами досліджень наведений у табл. 1. Тільки 1 дослідження повідомляло про альфа-різноманіття, яке вірогідно не відрізнялося між пацієнтами з легким та тяжким ГП [41]. Загалом результати для бета-різноманіття та рівень відносної поширеності специфічних мікроорганізмів (тобто *Bacteroides*) були суперечливими щодо мікробіому кишечника [41, 50, 55]. Однак була відзначена узгодженість висновків про те, що були значні відмінності бета-різноманіття у пацієнтів з тяжким ГП та інфекційними ускладненнями порівняно з пацієнтами з легким ГП або порівняно з пацієнтами з тяжким ГП без інфекційних ускладнень [41, 55]. 2 із 6 робіт (33%) вивчали кишкову проникність, і був відзначений зв'язок збільшення проникності з тяжкістю перебігу ГП [3, 55].

Дослідження, що порівнюють тяжкий ГП з тяжким ГП + лікувальне втручання

Нами були відібрані 4 дослідження, що порівнюють стан кишкового мікробіому у пацієнтів з тяжким перебігом ГП і пацієнтів з тяжким ГП, які отримали втручання (езомепразол (РКД, зразком був дуоденальний вміст) [23], екоімунне харчування (ентеральне харчування + капсули з кишковорозчинною оболонкою *Bacillus subtilis/Enterococcus faecium* (РКД, вивчалися зразки калу) [45], або ентеральне харчування + розчин *Lactobacillus plantarum* (РКД, вивчалися зразки калу) [37], або поступове додавання харчових волокон (продовжене за часом дослідження, для оцінки було взято кал) [30])). Аналіз частоти за основними результатами досліджень наведений у табл. 4. Тільки одне з цих досліджень наводило формальний аналіз мікробіому і повідомило, що бета-різноманіття значно відрізнялося у пацієнтів з тяжким ГП, які отримували езомепразол, порівняно з тими, хто не отримував цю терапію [23]. Усі 4 роботи порівнювали відносну поширеність рівнів мікроорганізмів всередині роду серед пацієнтів з тяжким ГП та пацієнтів з тяжким ГП з втручанням. Було відмічено підвищення рівня *Bifidobacteria* та зниження рівня *Enterococcus* у пацієнтів з тяжким ГП, які отримували екоімунне харчування або харчові волокна [30, 37, 45]. Поліпшення клінічних результатів, менша кількість септичних ускладнень, зниження рівня ендотоксину плазми крові/TNF- α /IL-6 (медіаторів запалення), підвищення рівня IL-10 (протизапального цитокіну), коротколанцюгових фекальних жирних кислот (непрямий маркер метаболізму кишкової мікрофлори) і нормалізація кишкової проникності були відзначені у пацієнтів з тяжким ГП, які отримували

екоімунне харчування або волокна [30, 37, 45]. Підсумовуючи вищесказане, можна дійти висновку, що, незважаючи на наявність непереконливих доказів впливу ППП, екоімунного харчування та споживання волокон на відмінності у складі кишкового мікробіому у пацієнтів з тяжкою формою ГП, є деякі дані, які дозволяють припустити, що споживання волокон або екоімунне харчування пов'язані з відновленням кишкового мікробіому (табл. 5).

Дослідження, які порівнюють пацієнтів з ХП та здорових контрольних осіб

Нами було відібрано 3 роботи, які порівнюють стан кишкового мікробіому у пацієнтів з ХП і у здорових осіб. З 3 з 3 (100%) досліджень використовували методи з високою пропускну здатністю секвенування, наводили формальний аналіз мікробіому та виявили аналогічні результати щодо альфа- та бета-різноманіття. Зокрема, відмічалось зниження альфа-різноманіття у пацієнтів з ХП порівняно зі здоровими особами, були значні відмінності бета-різноманіття серед цих популяцій [10, 17, 53]. У двох роботах визначалась величина ефекту лінійного дискримінантного аналізу (LEfSe), загального замітника видів, для виконання можливості використання відносної поширеності операційних таксономічних одиниць як маркера для виявлення відмінностей між пацієнтами з ХП та здоровими контрольними особами; в обох дослідженнях повідомлялося про надлишковий рівень специфічних мікроорганізмів, різних для хворих на ХП, порівняно зі здоровими особами — хоча і з невідповідністю організмів, зареєстрованих у даних дослідженнях [10, 53]. Специфічні мікроорганізми в мікробіомі кишечника у пацієнтів з ХП, про які неодноразово повідомлялося в дослідженнях на різних рівнях, включали *Bacterioides* (їх кількість зменшувалась у хворих на ХП порівняно зі здоровими особами) [10, 17], *Protobacteria* (їх кількість збільшувалась в осіб з ХП порівняно зі здоровими особами) [10, 53] та *Faecalibacterium* (їх кількість зменшувалась в осіб з ХП порівняно зі здоровими особами) [17, 53]. Відмічено збільшення кількості *Protobacteria* у панкреатичній протоці в осіб з кальцифікуючим ХП та у кишковому мікробіомі у пацієнтів з ГП порівняно з особами з ХП [40, 52, 55].

Інша подібність у дослідженнях, які порівнюють пацієнтів з ГП і ХП та ХП зі здоровими особами, включала той факт, що рівень ендотоксину був вищим в осіб з ГП порівняно з пацієнтами з ХП [17, 53]. Синтез ліпополісахаридів та рівень ендотоксину плазми крові корелювали з наявністю цукрового діабету у пацієнтів з ХП [17]. Відзначалась вірогідна негативна кореляція між відносною поширеністю *Faecalibacterium prauznitzii* та рівнем ендотоксину плазми крові та позитивна кореляція між відносною поширеністю *Shigella* та рівнем ендотоксину плазми крові [17, 53]. Згідно з цими результатами можна припустити, що індивідуальний склад мікробіому може бути асоційований з інфекційним фенотипом у хворих на панкреатит.

Супутні метаболічні порушення (екзокринна недостатність ПЗ та цукровий діабет) пов'язані із захворюваністю на ХП. Декількома дослідженнями

виділено низку видів мікроорганізмів, зміни в кількості яких асоційовані з наявністю коморбідних станів. Відзначалась вірогідна негативна кореляція між відносною поширеністю *Faecalibacterium prauznitzii* та глікемією [17, 53]. Відзначалась негативна кореляція рівня *Akkermansia* з іншими запальними станами у людини та *Bifidobacterium*, умовно-патогенного мікроорганізму та пробіотика, з наявністю екзокринної недостатності ПЗ [17, 40, 53]. Ці результати дозволяють припустити, що зміни у складі кишкового мікробіому асоційовані з тяжкістю перебігу ХП.

Ризик систематичної похибки та якості доказів

У цей систематичний огляд були включені 2 РКД, і оцінка ризику систематичної похибки та якості доказів для цих досліджень здійснювалася з використанням RoB 2 та GRADE відповідно. RoB 2 оцінює ризик систематичної похибки, що виникає в результаті процесу рандомізації, відхилення від намічених втручань, вимірювання результатів, відсутніх даних про результати та подання даних у рандомізованих контрольованих дослідженнях; GRADE оцінює якість за такими параметрами: ризик систематичної похибки, послідовність, прямота, точність та систематична похибка, пов'язана з переважною публікацією позитивних результатів дослідження [1, 4]. Результати цих оцінок подано на рис. 2А. У рамках аналізу RoB 2 кожного РКД виникали деякі побоювання щодо ефекту прихильності до втручання. Обидва рецензенти визнали це критичною похибкою, що призвело до зниження балів за результатами аналізу GRADE. Щодо цих РКД була додатково знижена оцінка GRADE, оскільки в них не використовувалося високопродуктивне секвенування для аналізу мікробіому. У цілому ці РКД були визнані низькоякісними на основі GRADE.

Інші обсерваційні дослідження (за винятком матеріалів конференцій) оцінювалися з використанням QUADAS-2 та NOS. QUADAS-2 оцінює ризик систематичної похибки, що виникає при виборі пацієнта, показчика тексту, стандарту, а також послідовності та часу тестування пацієнтів [38]. NOS оцінює якість на основі трьох широких точок: вибір груп дослідження, сумісність груп та встановлення впливу або результату, що становить інтерес для досліджень типу випадок — контроль або когортних досліджень відповідно [47]. Бали за підпунктами для дослідження наведені в табл. 2 (QUADAS-2) та 3 (NOS). Графічне подання результатів показано на рис. 2В-С.

Як показано на рис. 2В, великий відсоток досліджень мали високий ризик систематичної похибки при відборі пацієнтів та для еталонного стандарту: 15/17 (88%) та 17/17 (100%) відповідно. Основні причини систематичної похибки при відборі пацієнтів виникали внаслідок недоліків, пов'язаних з нездатністю визначити критерії виключення, та неможливості визначити, чи може випадкова чи послідовна вибірка пацієнтів бути включеною у дослідження. Очікувалося, що 100% досліджень матимуть високий ризик систематичної похибки, оскільки на сьогодні немає доступних еталонних стандартів для дослідження мікробіому при панкреатиті. 4 із

А	Ризик оцінки систематичної похибки Cochrane RoB 2							Якість доказу GRADE
	Процес рандомізації	Ефект призначення втручання	Ефект прихильності до втручання	Відсутні дані про результат	Оцінка результату	Вибір результату, про який повідомляється	Разом	
Е. Qin et al. [37]	Низький	Низький	Деякі побоювання ^а	Низький	Низький	Низький	Деякі побоювання ^а	2 (низька) ^б
Г. Wang et al. [45]	Низький	Низький	Деякі побоювання ^а	Низький	Низький	Низький	Деякі побоювання ^а	

^аВтручання являло собою стандартизоване ентеральне харчування; автори не змогли з'ясувати, чи спостерігалися невдачі в реалізації втручання (тобто у пацієнта розвинулася кишкова непрохідність, яка потребує припинення ентерального харчування), чи спостерігалися будь-які випадки недотримання призначеного режиму втручання (наприклад, зондове харчування призупинено для процедури).

^бПочаткова якість РКД (4 — висока) була знижена на 1 бал через серйозний ризик систематичної похибки і на 1 бал через непрямі дані (методи, що використовуються для аналізу мікробіому, не такі надійні, як доступні сьогодні методи високопродуктивного секвенування). Будь-які оцінки не були втрачені/отримані через непослідовність, неточність або упередженість публікації.

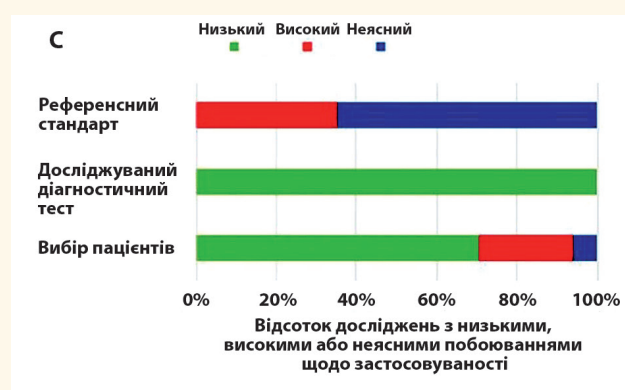
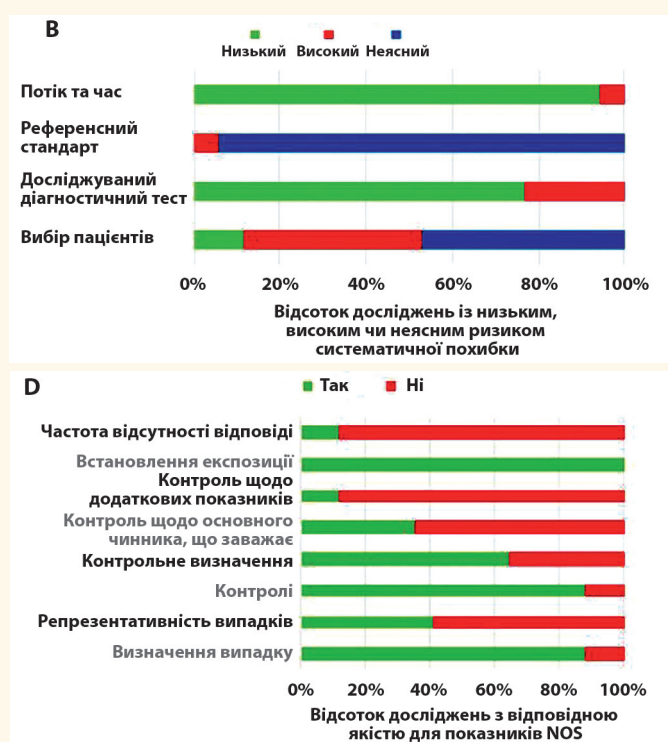


Рис. 2. Аналіз ризику систематичної похибки та якості доказів у включених проспективних рандомізованих контрольованих дослідженнях (Cochrane RoB 2 та GRADE) (А) та графічне подання частоти обсерваційних досліджень з низьким/високим/неясним ризиком систематичної похибки на основі QUADAS-2 (В), низькою/високою/неясною застосовуваністю на основі QUADAS-2 (С) або адекватною якістю на основі NOS (D).

17 (24%) досліджень мали високий ризик систематичної похибки для досліджуваного діагностичного тесту, оскільки вони не змогли вказати план аналізу чи граничне значення для результатів. Лише 1 із 17 (6%) досліджень мало високий ризик систематичної похибки щодо потоку пацієнтів, оскільки автори не змогли включити всіх набраних пацієнтів до аналізу. Щодо застосовуваності (рис. 2С), 12 із 17 (71%) досліджень показали низький ризик систематичної похибки при відборі пацієнтів; у 5 дослідженнях всі пацієнти мали ХП і не підходили для дослідження, оскільки були госпіталізовані у зв'язку із загостренням ХП, та/або ці дослідження не змогли надати діагностичні критерії для виявлення хворих з ХП.

Більшість обсерваційних досліджень мали відповідну якість за такими пунктами: визначення клінічного випадку, вибір контролю, визначення

контролю, час встановлення діагнозу. Лише 7 із 17 (41%) досліджень мали відповідну презентацію клінічного випадку; решта 10 досліджень не змогли визначити критерії включення/виключення із дослідження або зазнали впливу систематичної похибки, як описано вище. Тільки 6 із 17 (35%) та 2 із 17 (12%) робіт мали відповідний рівень контролю спотворюючих факторів (нещодавнє/поточне використання антибіотиків) та додаткових спотворюючих факторів (пригнічення кислотопродукції, метаболічні розлади (включаючи екзокринну недостатність ПЗ, діету та прийом алкоголю). У результаті лише 2 із 17 (12%) досліджень виявили рівень відсутності відповіді у відповідних дослідженнях. Незважаючи на те, що кілька доменів мали загалом низький ризик систематичної похибки та відповідну якість, рецензенти в основному були стурбовані ризиком систематичної похибки щодо

відбору пацієнтів, низької застосовуваності для досліджень ХП та невідповідною якістю щодо контролю спотворюючих факторів.

Обговорення

Декілька опублікованих досліджень були присвячені ролі мікробіому здорової людини та мікробіому при розвитку панкреатиту. Це перший систематичний огляд, присвячений виключно панкреатиту. В основному недавні систематичні огляди, проведені R. Memba та ін. у 2017 р., були спочатку націлені на вивчення протокової аденокарциноми, тому до цього часу лише 5 досліджень, присвячених вивченню панкреатиту, відповідали критеріям включення [26]. Даний систематичний огляд включає 22 дослідження та якісно аналізує докази того, що склад мікробіому відрізняється у хворих з ГП порівняно зі здоровими контрольними особами, у пацієнтів з тяжким та легким ГП, у пацієнтів з тяжким ГП, які мали втручання, та у пацієнтів з ХП проти здорових контрольних осіб. Загалом ми визначили, що перебіг ГП та ХП пов'язаний із змінами складу мікробіому, і відносне превалювання певних мікроорганізмів може потенційно використовуватись як діагностичний маркер цих станів.

Неодноразово повідомлялося, що чисельність *Firmicutes* була нижчою при ГП порівняно зі здоровими контрольними особами. Цікаво, що у невеликій роботі S. K. Poudel et al. повідомлялося про те, що рівень *Firmicutes* був навіть меншим в осіб із протоковою аденокарциномою ПЗ порівняно з ГП [30, 36, 52]. *Faecalibacterium prausnitzii*, один із найпоширеніших умовно-патогенних мікроорганізмів кишечника, є членом сімейства *Firmicutes phylum*; додаткові дослідження, які визначають рівень видів у мікробіомі, важливі для розуміння того, чи впливає зменшення *F. prausnitzii* на зменшення кількості *Firmicutes phylum* при ГП і ПАПЗ.

При ХП кілька досліджень виявили, що значні зміни у складі мікробіому та зменшення відносної поширеності умовно-патогенних мікроорганізмів асоційовані з тяжкістю перебігу ХП [17, 53]. Подібні висновки були зроблені незалежно від етіології ХП [15, 53]. Відсутність зв'язку між етіологією ХП та змінами складу мікробіої флори, незважаючи на позитивний кореляційний зв'язок цих змін, вказує на те, що зміни мікрофлори можуть бути скоріше результатом ХП, ніж його причиною.

В огляді показано, що певні втручання (такі як екоімунне харчування та/або споживання харчових волокон) пов'язані з клінічним та функціональним покращенням в осіб з ГП. На жаль, формальні аналізи поширеності не були наведені у цих дослідженнях, що не дає можливості дослідникам визначити зв'язок цих переваг з нормалізацією складу мікробіому кишечника та іншими відомими ефектами харчових волокон або пробіотиків [8]. У той час як ці результати можуть бути багатообіцяючими, важливо відзначити, що деякі з цих речовин раніше використовувалися в РКД зі зміним успіхом. Наприклад, використання комбінації *Lactobacillus* + *Bifidobacterium* + харчові волокна асоціювалося зі збільшенням смертності та

кількості випадків органної недостатності у РКД з профілактики пробіотиками прогнозованого тяжкого ГП, тоді як застосування комбінації *Lactobacillus plantarum* з харчовими волокнами було асоційовано зі зменшенням випадків органної недостатності в інших РКД [6, 31, 32]. Важливо, що ефекти від цих втручань на кишковий мікробіом та кишкову проникність у даних РКД не оцінювалися, і, більше того, результати могли бути пов'язані з іншими ефектами даних втручань [6, 31, 32]. Зрештою, важливим є те, що жодне з досліджень даного огляду не оцінювало штами *Bifidobacterium* (часто використовувані в пробіотиках), оскільки відзначено зменшення чисельності даного мікроорганізму в осіб з ГП порівняно зі здоровими контрольними особами, а також зменшення чисельності даного мікроорганізму корелювало зі ступенем тяжкості перебігу ХП. Необхідно більше досліджень, які виявляють видові зміни мікробіому, до ухвалення рішення про можливість застосування пробіотиків та інших втручань, таких як застосування антибіотиків вузького спектра, для створення сприятливих умов відновлення мікрофлори у пацієнтів з панкреатитом [2].

Незважаючи на те, що це найбільш повний систематичний огляд на цю тему на сьогодні, необхідно відзначити деякі обмеження. Першим суттєвим обмеженням є неоднорідність досліджень щодо методів, які використовуються для оцінки та аналізу мікробіому. Щодо методології, методи високопродуктивного секвенування перевершували залежні від культури методики в кількох варіантах (наприклад, інфекції, викликані бактеріями з незвичайною потребою у рості, зразки, зібрані під час лікування антимікробними препаратами) [39]. Хоча у 12 з 22 (55%) досліджень у цьому огляді використовували методи з високою пропускну здатністю, все ще мають місце невідповідності в результатах аналізу різних робіт. Можливим поясненням цієї невідповідності є той факт, що в цих дослідженнях ампліфікуються різні ділянки гена 16S рРНК (табл. 1) — фактор, який, як було показано, впливає на результати секвенування [27]. Щодо методології, тільки 13 з 22 (59%) досліджень включали формальний аналіз різноманіття при оцінці мікробіому. Незважаючи на те, що самим показникам різноманіття не вистачає дозволу для використання як значущого діагностичного та прогностичного маркера, аналізи різноманіття є важливою шкалою для загальної оцінки складу мікробіому, оскільки вони забезпечують меншу систематичну похибку щодо підходу для характеристики мікробіому порівняно із залежними від культури або цільовими методами обмеженого виявлення [14].

Є значна неоднорідність у результатах досліджень. У багатьох дослідженнях наводяться таксономічні дані на різних рівнях класифікацій і використовувалося секвенування наступного покоління для подання даних лише на рівні видів. Сучасна література пропонує використання нижчих таксономічних рангів, таких як сімейство, рід чи вид, для аналізу секвенування 16S рДНК та використання

секвенування всього геному для подання даних на рівні видів [44]. Дані мікробіому з цих нижчих таксонів найбільш порівнянні з аналізом нижчого метаболону, і метаболон становить місток між кишковою мікробіотою і хазяїном.

Інша змінна, неоднорідно повідомлена величина, включала кишкову проникність. Хоча порушення функції кишкового бар'єра та транслокація бактерій можуть змінити перебіг хвороби у пацієнтів з панкреатитом, що важливо враховувати у контексті змін мікробного складу, також важливо мати на увазі, що інші стани, пов'язані з дисфункцією кишкового бар'єра (запальне захворювання кишечника), рідко асоційовані з тяжкими ускладненнями, що спостерігаються при некротизуючому ГП. Деякі інші патогенетичні механізми (дисфункція мікроциркуляторного русла та самоперетравлення) з більшою ймовірністю пов'язані з розвитком ускладнень при ГП [12, 29]. Таким чином, майбутні дослідження, що пов'язують зміни мікробного складу із прогнозом захворювання, повинні контролювати всі ці патогенетичні процеси.

Деякі обмеження цього огляду стосуються доцільності та якості доказів. 5 із 17 (29%) досліджень, що аналізують мікробіом кишечника, використовували нефекальні зразки; хоча ми використовували цю класифікацію з метою всебічності огляду, мікробіом ротової порожнини (слина) зазвичай оцінювався незалежно від мікробіому кишечника (кал/слизова оболонка кишечника). У 5 із 6 (83%) включених досліджень ХП було обрано пацієнтів, які надійшли до стаціонару із загостренням захворювання; все ще залишається незрозумілим, чи можуть результати дослідження мікробіому цих пацієнтів бути застосовані до пацієнтів із латентним ХП. Щодо якості доказів, більшість досліджень, включених до цього огляду, не контролювали використання антибіотиків або інші фактори, що можуть справляти вплив (наприклад, використання ППП, метаболічні порушення, включаючи екзокринну недостатність, діету, прийом

алкоголю). Добре відомо, що фактори хазяїна від генів до дієти впливають на мікробіом кишечника [9, 42]. Одне дослідження продемонструвало відсутність відмінностей у мікробіомі кишечника пацієнтів з ХП порівняно з ПАПЗ в аналізі, контрольованому для цих показників; незважаючи на те, що це дослідження було обмежене невеликим розміром вибірки (n=20), результати не узгоджуються з результатами аналогічних досліджень, які не контролювали ці показники [13, 46].

Усі вищезгадані обмеження наголошують, що результати з проспективної оцінки ХП для епідеміологічних та трансляційних досліджень (PROCEED) матимуть значний вплив на цю галузь. PROCEED — перше проспективне обсерваційне когортне дослідження панкреатиту у США; набір розпочався у 2017 р., планується включити >1500 пацієнтів [49]. У цьому дослідженні будуть контролюватися такі фактори, як прийом лікарських препаратів/дієта/цукровий діабет/зовнішньосекреторна недостатність ПЗ. Дизайн цього дослідження дозволить пацієнтам виступати як їх власні контролі, а не спиратися на еталонний стандарт, який на сьогодні недоступний. Нарешті, довгострокове спостереження за пацієнтами з ГП, рецидивуючим ГП та ХП дозволить дослідникам визначити, як зміни мікробіому пов'язані з прогресуванням цих захворювань.

Висновок

Зміни мікробного складу пов'язані з ГП та ХП. Наявні на сьогодні кореляційні дані не підходять для визначення того, чи можна використовувати ці зміни в клінічній практиці як діагностичний або прогностичний маркер цих станів. Майбутні дослідження мікробіому при панкреатиті можуть змінити наше розуміння патогенезу даного захворювання та наш підхід до терапії.

*Переклад канд. мед. наук Л. А. Ярошенко
Редагування проф. Н. Б. Губерґріц*

Таблиця 1. Характеристики включених досліджень

Автор, рік/№ публікації	Тип публікації	Тип дослідження	Пацієнти	Контроль	Зразок	Аналіз ^a	16S рРНК праймери	Біоінформатика	Формальний аналіз мікробіому ^b	Мікробні зміни (пацієнти порівняно з контролем) ^c
V. J. Attmough, 2003 [3]	Журнальна стаття	Продовжене	n=19 з легким ГП. n=7 з тяжким ГП. Середній вік — 60. % чоловіків — 58	n=10 (здорові). Середній вік — 41. % чоловіків — 40	Кров. ДНК, екстраговані клітинним лізисом з SDS. Нідет Р40 і твіном	Незалежний від культури/обмежене виявлення (DGGE)	Праймери не повідомляються	Н/П (непридатно)	Ні	Не була виявлена бактеріальна ДНК у всіх пацієнтів та контролів
Q. Li, 2013 [19]	Журнальна стаття	Обсерваційне	n=11 з легким ГП. n=37 з тяжким ГП. Середній вік — 49. % чоловіків — 48	n=7 (здорові). Середній вік — 47. % чоловіків — 43	Кров. Екстракція ДНК з виокремленням QIAmp мінінабору	Незалежний від культури/обмежене виявлення (DGGE + секвенування смуг DGGE). Секвенування через ABI PRISM 3730	F968GC і R1401 (V6-V8 регіон)	Послдовності порівнюються з базою даних GenBank. Множинні вирівнювання послдовностей з використанням CLUSTAL W. Побудова філогенетичного дерева методом найближчих сусідів, створена за допомогою MEGA	Ні	Не була виявлена бактеріальна ДНК у всіх пацієнтів та контролів. У пацієнтів 73% послдовностей були <i>Proteobacteria</i> (P), переважно <i>Enterobacteriales</i> та <i>Pseudomonadales</i> (O), і 27% послдовностей були <i>Firmicutes</i> (P), переважно <i>Bacillales</i> (O)
Q. Li, 2018 [20]	Журнальна стаття	Обсерваційне	n=50 з тяжким ГП. Середній вік — 43. % чоловіків — 60	n=12 (здорові). Середній вік — 28. % чоловіків — 83	Кров. Екстракція ДНК з виокремленням QIAmp мінінабору	Незалежний від культури/висока пропускна здатність. Секвенування через іонний потік PGM	357F і 518R (V3 регіон)	Послдовності з класифікованими OTU з CD-HIT. OTU, таксономічно класифіковані з використанням проекту рибосомальної бази даних (RDP)	α-різноманіття, оцінене за допомогою OTU чисел. Аналіз LefSe збагачених таксонів	↑ <i>Bacteroidetes</i> (P), <i>Bacteroidia</i> і <i>Clostridia</i> (C). ↓ <i>Actinobacteria</i> (P), <i>Actinobacteriales</i> , і <i>Bacilli</i> (C)
X. Ma, 2019 [23]	Матеріали конференції	Проспективне	n=33 з тяжким ГП + втручання езомепразолом. Демографічні дані не повідомляються	n=33 з тяжким ГП (без втручання). Демографічні дані не повідомляються	Дуоденальний аспірат. Мета-екстракції ДНК не повідомляються	Незалежний від культури/висока пропускна здатність. Секвенування через систему Illumina	Праймери не повідомляються	Не повідомляється	α-різноманіття, оцінене за допомогою OTU числа, методів Chao 1, Shannon, Simpson. β-різноманіття, оцінене за допомогою аналізу основного компонента. Аналіз LefSe збагачених таксонів	↑ <i>Negativicutes</i> (C), <i>Selenomonadales</i> (O), <i>Veillonella</i> (G), <i>Shigella</i> (G)
E. Madalaga, 2005 [24]	Журнальна стаття	Продовжене	n=22 з легким ГП. n=9 з тяжким ГП. Середній вік — 57. % чоловіків — 42	n=0 (немає)	Кров. Екстракція ДНК з виокремленням QIAmp мінінабору	Незалежний від культури/висока пропускна здатність. Секвенування через барвник ABI PRISM Bug Dye	27F і 1492R (практично повна довжина 16S рРНК)	Послдовності порівняно з RDP, GenBank, EMBL	Ні	Н/П

Автор, рік/№ публікації	Тип публікації	Тип дослідження	Пацієнти	Контроль	Зразок	Аналіз ^a	16S рРНК праймери	Біоінформатика	Формальний аналіз мікробіому ^b	Мікробні зміни (пацієнти порівняно з контролем) ^c
S. O'Keefe, 2011 [30]	Журнальна стаття	Продовжене	n=3 з тяжким ГП (до і після додавання харчових волокон). Середній вік — 72. % чоловіків — 0	n=50 (здорові, порівнянні за віком і статтю). Середній вік — 72. % чоловіків — 0	Кал. Метод екстракції ДНК не повідомляється	Незалежний від культури/обмежене виявлення (щільове секвенування). Мікроматковий аналіз з використанням чипа кишечнику людини (HiTChip)	Uni331F і Uni797R (V3-V4 region)	Не повідомляється	Ні	↑ Bacteroidetes (P). ↓ Firmicutes (P), Clostridium clusters IV і XIV ^a
C. Phillips, 2019 [35]	Журнальна стаття	Обсерваційне	n=7 з неутонченим ГП. Середній вік — 41. % чоловіків — 100	n=7 (здорові). Середній вік — 41. % чоловіків — 100	Кров. Екстракція ДНК з віристанням QIAmp DNA Stool мінінабору 1	Незалежний від культури/висока пропускна здатність. Секвенування через Illumina MiSeq	Праймери не повідомляються	Послідовності, класифіковані таксономічно згідно з базою даних Greengenes	Аналіз на α- та β-різноманіття не проводився. Аналіз LefSe збагачених таксонів	↑ Actinobacteria і Veillonellaceae (P), Moraxellaceae (F), Acinetobacter, Collinsella і Coriobacterium (G). ↓ Bacteroidetes і Fusobacteria (P), Prevotella (G). ↔ Firmicutes і Proteobacteria (P)
S. K. Roudel, 2019 [36]	Матеріали конференції	Обсерваційне	n=1 з неутонченим ГП. Демографічні дані не повідомляються	Демографічні дані не повідомляються	Жовч. ДНК, екстрагована за допомогою набору для виділення рНК/ДНК PowerViral	Незалежний від культури/висока пропускна здатність. Секвенування через Illumina	Праймери не повідомляються	Аналіз використаним QIIME і MICA	Метод не вказаний	↑ Firmicutes (P), Clostridium sensu stricto (S). ↓ Proteobacteria (P)
H. L. Qin, 2008 [37]	Журнальна стаття	Проспективне	n=38 з ГП + втручання (парентеральне харчування). n=36 з ГП + втручання (екоімунне харчування). Середній вік — 56. % чоловіків — 32	n=10 (здорові). Демографічні дані не повідомляються	Кал. ДНК, екстрагована за допомогою набору швидкої ДНК з розчином для лізису CLS-TC	Незалежний від культури/обмежене виявлення (DGGE)	ITS PS2 і PL2 (V2-V3 region)	Н/П	Ні	Н/П
C. Tap, 2015 [41]	Журнальна стаття	Обсерваційне	n=32 з легким ГП. n=44 з тяжким ГП. Середній вік — 48. % чоловіків — 48	n=32 (здорові). Середній вік — 48. % чоловіків — 56	Кров. Екстракція ДНК з віристанням QIAmp мінінабору для визначення ДНК у випорожненнях	Незалежний від культури/обмежене виявлення (DGGE + секвенування смуг DGGE). Кількісна полімеразна ланцюгова реакція для 10 заздалегідь визначених організмів	341F і 543R (V3 region)	Аналіз DGGE та подібності серед профілів DGGE за допомогою Quantity One 1-D	α-різноманіття, оцінене за допомогою видового багатства (число смуг при DGGE)	↑ Bacteroides, Enterococcus, Enterobacteriaceae (G). ↓ Bifidobacteria (G). ↔ Clostridium і Lactobacteria (G), Faecalibacterium prausnitzii (S)

Автор, рік/№ публікації	Тип публікації	Тип дослідження	Пацієнти	Контроль	Зразок	Аналіз ^a	16S рРНК праймери	Біоінформатика	Формальний аналіз мікробіому ^b	Мікробні зміни (пацієнти порівняно з контролем) ^c
G. Wang, 2013 [45]	Журнальна стаття	Проспективне	n=61 з тяжким ГП + втручання (ентеральне харчування). n=62 з тяжким ГП + втручання (експериментальне харчування)*. Середній вік — 43. % чоловіків — 52	n=60 з тяжким ГП + втручання (парентеральне харчування). Середній вік — 42. % чоловіків — 57	Кров. Без екстракції ДНК	Залежна від культури	Н/П	Н/П	Ні	↑ <i>Bacillus bifidus</i> і <i>Bacillus acidilactici</i> (S). ↓ <i>Enterococci</i> (G) і <i>Escherichia coli</i> (S)
S. Yu, 2020 [50]	Журнальна стаття	Обсерваційне	n=40 з легким ГП. n=20 з тяжким ГП. Середній вік — 44. % чоловіків — 50	n=32 (здорові). Середній вік — 32. % чоловіків — 55	Кал. Метод екстракції ДНК не повідомляється	Незалежний від культури/висока пропускна здатність. Секвенування через Illumina MiSeq	Праймери не повідомляються	Не повідомляється	α-різноманіття, оцінене за допомогою показників Simpson, Ace, Chao. β-різноманіття, оцінене за допомогою алгоритму відстані Bray-Curtis. Зразки, згруповані відповідно до дискримінантного аналізу часткових найменших квадратів (PLS-DA)	↑ <i>Anaerococcus</i> і <i>Escherichia/Shigella</i> (G) і <i>Escherichia coli</i> (S). ↓ <i>Bifidobacteria</i> , <i>Blautia</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Prevotella</i> і <i>Subdoligranulum</i> (G), і <i>Eubacterium rectale</i> (S)
W. Zhang, 2001 [51]	Журнальна стаття	Обсерваційне	n=13 з неутонченим ГП. Середній вік — 53. % чоловіків — 45	n=10 (здорові). Середній вік — 53. % чоловіків — 45	Кров. Екстракція ДНК з використанням Chelex, SDS, Nonidet P40 і твіна	Незалежний від культури/обмежене виявлення (електрофорез на агарозному гелі)	Н/П	Ні	Н/П	
W. Zhang, 2018 [52]	Журнальна стаття	Обсерваційне	n=45 з легким ГП. Середній вік — 53. % чоловіків — 45	n=44 (здорові). Середній вік — 54. % чоловіків — 55	Кал. Екстракція ДНК з використанням Qiamp Media MDx	Незалежний від культури/висока пропускна здатність. Секвенування через Illumina MiSeq	338F і 518R (V3 репон)	Послідовності порівняно з набором даних (особливості не повідомляються). Аналіз за допомогою QIIME	α-різноманіття, оцінене за допомогою показників OTU, Chao 1 та Shannon. β-різноманіття, оцінене за допомогою зваженого показника UniFrac з аналізом основної координати	↑ <i>Bacteroidetes</i> і <i>Proteobacteria</i> (P). ↓ <i>Actinobacteria</i> і <i>Firmicutes</i> (P)

Автор, рік/№ публікації	Тип публікації	Тип дослідження	Пацієнти	Контроль	Зразок	Аналіз ^a	16S рРНК праймери	Біоінформатика	Формальний аналіз мікробіому ^b	Мікробні зміни (пацієнти порівняно з контролем) ^c
Y. Zhu, 2019 [55]	Журнальна стаття	Обсерваційне	n=41 з легким ГП. n=89 з тяжким ГП. Середній вік — 52. % чоловіків — 49	n=35 (здорові). Середній вік — 51. % чоловіків — 51	Кал. Екстракція ДНК за допомогою набору Qiagen/AIIPrep DNA/RNA	Незалежний від культури/висока пропускна здатність. Секвенування через Illumina MiSeq	515F і 806R (V3 region)	Послідовності, що згруповані як OTU скриптами USEARCH і таксономічно класифіковані RDP за базою даних Silva. Метагеноми, що приписуються PICRUST	α-різноманіття, оцінене за допомогою спостережуваних OTU. β-різноманіття, оцінене за допомогою алгоритму відстані Bray-Curtis та аналізу за основної координати. Корекція Benjamini-Hochberg FDR для множинної перевірки гіпотези	↑ <i>Proteobacteria</i> (P) ↑ <i>Actinobacteria</i> (F) ↑ <i>Escherichia/Shigella</i> ↑ <i>Enterococcus</i> (G). ↓ <i>Bacteroidetes</i> (P) ↑ <i>Bifidobacteria</i> , <i>Blautia</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Lachnospiraceae</i> ↑ <i>Prevotella</i> (G)
D. Socol, 2018 [10]	Журнальна стаття	Обсерваційне	n=24 з алкогольним ХП. Середній вік — 51. % чоловіків — 88	n=45 (зловживають алкоголь). Середній вік — 51. % чоловіків — 91	Кал. Екстракція ДНК за допомогою буфера для лізису тіощанат гуанідинію	Незалежний від культури/висока пропускна здатність. Секвенування через Illumina MiSeq	PCR1F_460 і PCR1R_460 (V3-V4 region)	Послідовності, що згруповані як OTU на основі бази даних Greengenes. Аналіз за допомогою QIIME	α-різноманіття, оцінене за допомогою показника Shannon. β-різноманіття, оцінене за допомогою зважених та незважених відстаней UniFrac. Аналіз LEfSe збагачених таксонів. Корекція Benjamini-Hochberg FDR для множинної перевірки гіпотези	↑ <i>Proteobacteria</i> (P), <i>Aquibacterium</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Pseudomonas</i> ↑ <i>Sphingomonas</i> (G.) ↓ <i>Bacteroidetes</i> і <i>Fusobacteria</i> (P), <i>Anaerostipes</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacteria</i> , <i>Lactococcus</i> , <i>Paraprevotella</i> , <i>Roseburia</i> і <i>Sutterella</i> (G)
J. J. Farrell, 2011 [13]	Журнальна стаття	Обсерваційне	n=27 з ХП. Середній вік — 58. % чоловіків — 56	n=28 з ПАПЗ. n=28 (здорові). Середній вік — 65. % чоловіків — 64	Слина. ДНК, екстрагована за допомогою набору для виділення мікробної ДНК UltraClean	Незалежний від культури/обмежене виявлення (щільове секвенування). Кількісна полімеразна ланцюгова реакція для цільових організмів	27F і 1541R (практично повна довжина 16S рРНК)	Не повідомляється	Hi	↑ <i>Streptococcus mitis</i> (S). ↓ <i>Granulicatella adiacens</i> (S)
S. Naitada, 2018 [15]	Журнальна стаття	Обсерваційне	n=8 з ХП. Середній вік — 60. % чоловіків — 88	n=12 з АІП*. Середній вік — 67. % чоловіків — 83	Кал. ДНК, екстрагована за допомогою набору для виділення ДНК PowerFecal	Незалежний від культури/висока пропускна здатність. Секвенування через Illumina MiSeq	V4-V5 region (специфічні праймери не повідомляються)	OTU, піддані аналізу бази даних з використанням баз даних Greengenes та LivingTree	α-різноманіття, оцінене за допомогою числа OTU	↔ Рівень <i>Phylum</i> . ↑ <i>Bacteroides ovatus</i> , <i>Clostridium lactofermentans</i> , <i>Clostridium lavatense</i> , <i>Streptococcus australis</i> і <i>Streptococcus gordonii</i> (S)

Автор, рік/№ публікації	Тип публікації	Тип дослідження	Пацієнти	Контроль	Зразок	Аналіз ^a	16S рРНК праймери	Біоінформатика	Формальний аналіз мікробіому ^b	Мікробні зміни (пацієнти порівняно з контролем) ^c
S. M. Jadhav et al., 2017 [17]	Журнальна стаття	Обсервційне	n=30 з ХП. Середній вік — 32. % чоловіків — 73	n=10 (здорові). Середній вік — 42. % чоловіків — 70	Кал. ДНК, екстрагована за допомогою мікроархіву для виділення ДНК у випорожненнях Qiagen	Незалежний від культури/висока пропускна здатність. Секвенування через Illumina MiSeq	338F і 806R (V3–V4 регион)	Таксономічна оцінка з використанням сервера MG-RAST у рамках RDP. Корекція Vampironi застосовувалась для перевірки множинних гіпотез	α-різноманіття, оцінене за допомогою показника Shannon. β-різноманіття, оцінене за допомогою показника Witaker	↑ Співвідношення (<i>Firmicutes</i> : <i>Actinobacteria</i>) (P). ↓ <i>Bacteroidetes</i> (P), <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> і <i>Ruminococcus bromii</i> (S). ↔ Клас, порядок, сімейство, <i>Faecalibacterium</i> (G)
A. Swidsinski, 2005 [40]	Журнальна стаття	Обсервційне	n=9 з ХП. Демографічні дані не повідомляються	n=0 (немає). Демографічні дані не повідомляються	ПЗ. Метод екстракції ДНК не повідомляється	Незалежний від культури/обмежене виявлення (FISH)	Н/П	Н/П	Ні	Н/П
S. Wang, 2019 [46]	Матеріали конференції	Обсервційне	n=10 з ХП. Демографічні дані не повідомляються	n=28 з ПАПЗ. Демографічні дані не повідомляються	Слина. Метод екстракції ДНК не повідомляється	Незалежний від культури ^b	Праймери не повідомляються	Не повідомляється	Специфічні показники для α- та β-різноманіття не повідомлялися	Не повідомляється
C.-H. Zhou, 2019 [53]	Журнальна стаття	Обсервційне	n=71 з ХП. Середній вік — 44. % чоловіків — 58	n=69 (здорові). Середній вік — 47. % чоловіків — 72	Кал. ДНК, екстрагована за допомогою мікроархіву для виділення ДНК Fast DNA SPIN	Незалежний від культури/висока пропускна здатність. Секвенування через Illumina MiSeq	338F і 806R (V3–V4 регион)	Не повідомляється	α-різноманіття, оцінене за допомогою показників OUT, Shannon, ACE та Chao 1. β-різноманіття, оцінене за допомогою зважених і незважених відстаней UniFrac. Аналіз послідовності з використанням платформ QIIME, R та Majorbio I-Sanger	↑ <i>Proteobacteria</i> (P) і <i>Escherichia/Shigella</i> , <i>Parabacteroides</i> і <i>Prevotella</i> (G). ↓ <i>Actinobacteria</i> і <i>Firmicutes</i> (P) і <i>Faecalibacterium</i> і <i>Subdoligranulum</i> (G)

^aУсі методи, незалежно від культури, були засновані на використанні гена 16S рРНК як маркера послідовності і далі визначалися як обмежене виявлення (тобто FISH, електрофорезу денатуруючому градієнтному гелю або цілове секвенування (DGGE)) або з високою пропускною здатністю (тобто об'єктивне секвенування ампліконів гена 16S рРНК). ^bВключає аналіз альфа- або бета-різноманіття. ^cСпецифічний аналіз не вказано. ^dПротокова аденокарцинома підшлункової залози. ^eЕнтеральне харчування + *Lactobacillus plantarum*. ^fЕнтеральне харчування + *Bacillus subtilis* та *Enterococcus faecium*. ^gАвтомунний панкреатит. ^hK = ділянка, P = тип, S = клас, O = порядок, F = сімейство, G = рід, S = вид.

Таблиця 2. Резюме результатів

	Основні результати	Обмеження	Рекомендації для подальших досліджень
Гострий панкреатит	<ul style="list-style-type: none"> Зменшення альфа-різноманіття. Відмінності в бета-різноманітті. Зменшення <i>Firmicutes</i> та <i>Bifidobacteria</i>. Збільшення <i>Proteobacteria</i> та <i>Enterococcus</i>. Зв'язок із інфекційними шляхами 	<ul style="list-style-type: none"> Високий ризик систематичної похибки, пов'язаної з відбором пацієнтів та репрезентативністю випадків. Нездатність контролювати заважаючі змінні, що впливають на мікробіом (наприклад, антибіотики). Відсутність певного зразка для «здорового» мікробіома. Неоднорідність методів, що використовуються у кожному дослідженні для оцінки та аналізу мікробіому 	<ul style="list-style-type: none"> Використовувати метагеноміку, а не методи на основі ампліконів (16S рРНК). Узгоджено оцінити мікробіоми та метаболоми порожнини рота, кишечника та крові у пацієнтів контрольної групи. Виконати продовжені оцінки мікробіому, щоб визначити, як зміни складу мікробіому пов'язані з прогресуванням захворювання (наприклад, у пацієнтів з ГП, у яких розвивається ХП, або у пацієнтів з ХП, у яких розвивається ХП + ЦД або екзокринна недостатність ПЗ)
Хронічний панкреатит	<ul style="list-style-type: none"> Зменшення альфа-різноманіття. Відмінності в бета-різноманітті. Збільшення протеобактерій. Зменшення <i>Bacteroidetes</i> та <i>Faecalibacterium</i>. Зв'язок із інфекційними шляхами. Зв'язок змін мікробної спільноти із супутніми метаболічними захворюваннями (цукровий діабет та екзокринна недостатність ПЗ) 		

Таблиця 3. Частотний аналіз ключових результатів, наведених у дослідженнях, які порівнюють пацієнтів із ГП та здорових контрольних осіб

Група порівняння	ГП порівняно зі здоровими контрольними особами			
	Мікробіом кишечника		Мікробіом крові	
Зразок				
# робіт у групі порівняння ^{#посилання}	6 [30, 35, 37, 41, 52, 55]		4 [19, 20, 27, 51]	
Частотний аналіз ключових результатів, наведених у дослідженнях, які порівнюють пацієнтів із ГП та здорових контрольних осіб	Повідомляється в >2 дослідженнях?^a	Результат^b	Повідомляється в >2 дослідженнях?^a	Результат^b
Альфа-різноманіття	Так, 3/6	Знижено в 3/3 дослідженнях	Ні	
Бета-різноманіття	Так, 2/6	Достовірна різниця в 2/2 дослідженнях	Ні	
LEfSe^c	Ні		Ні	
Кількість генетичної інформації	Ні		Так, 4/4	Підвищено в 3/4 дослідженнях
Специфічна різниця таксонів (тип)	Так, 4/6	Достовірна різниця в 4/4 дослідженнях	Ні	
Специфічна різниця таксонів (сімейство)	Ні		Ні	
Специфічна різниця таксонів (рід)	Так, 3/6	Достовірна різниця в 3/3 дослідженнях	Так, 2/4	Достовірна різниця в 2/2 дослідженнях
Специфічна різниця таксонів (види)	Так, 2/6	Достовірна різниця в 2/2 дослідженнях	Ні	
Рівень ендотоксинів	Так, 3/6	Підвищення в 2/3 дослідженнях	Ні	
Проникність кишечника	Ні		Ні	

^aПодано як «так/ні» із зазначенням відношення кількості повідомлених статей/загальної кількості статей у групі порівняння. ^bКількості, зазначені щодо ГП та здорових контрольних осіб (тобто зменшилося = зменшилося для ГП щодо здорових контрольних осіб). ^cЛінійний дискримінантний аналіз ефекту.

Таблиця 4. Частотний аналіз ключових результатів, наведених у дослідженнях, які порівнюють пацієнтів з тяжким ГП та тяжким ГП із втручанням

Група порівняння	Тяжкий ГП порівняно з тяжким ДП + втручання ^а	
Зразок	Мікробіом кишечника	
# робіт у групі порівняння ^{#посилання}	4 [23, 30, 37, 45]	
Частотний аналіз ключових результатів, наведених у дослідженнях, які порівнюють пацієнтів з тяжким ГП та тяжким ГП із втручанням	Повідомляється в >2 дослідженнях?^б	Результат^в
Альфа-різноманіття	Ні	
Бета-різноманіття	Ні	
LEfSe ^в	Ні	
Кількість генетичної інформації	Ні	
Специфічна різниця таксонів (тип)	Так, 2/4	Достовірна різниця в 2/2 дослідженнях
Специфічна різниця таксонів (сімейство)	Ні	
Специфічна різниця таксонів (рід)	Так, 4/4	Достовірна різниця в 4/4 дослідженнях
Специфічна різниця таксонів (види)	Так, 2/4	Достовірна різниця в 2/2 дослідженнях
Рівень ендотоксинів	Ні	
Проникність кишечника	Ні	

^аВтручання: езомепразол (РКД, зразком був дуоденальний вміст) [23], екоімунне харчування (ентеральне харчування + капсули з кишковорозчинною оболонкою *Bacillus subtilis/Enterococcus faecium* (РКД, був взятий зразок калу) [45], або ентеральне харчування + розчин *Lactobacillus plantarum* (РКД, був узятий зразок калу) [37], або прогресивне додавання харчових волокон (поздовжнє дослідження, для оцінки було взято кал) [30]).

^бПодано як «так/ні» із зазначенням відношення кількості повідомлених статей/загальної кількості статей у групі порівняння. ^вКількості, зазначені щодо тяжкого ГП та тяжкого ГП + втручання (тобто зменшено = зменшено при ГП щодо тяжкого ГП + втручання). ^гЛінійний дискримінантний аналіз ефекту.

Таблиця 5. Частотний аналіз ключових результатів, наведених у дослідженнях, які порівнюють пацієнтів з ХП та здорових контрольних осіб

Група порівняння	ХП порівняно зі здоровими контрольними особами	
Зразок	Мікробіом кишечника	
# робіт у групі порівняння ^{#посилання}	3 [10, 17, 53]	
Частотний аналіз ключових результатів, наведених у дослідженнях, які порівнюють пацієнтів із ХП та здорових контрольних осіб	Повідомляється в >2 дослідженнях?^а	Результат^б
Альфа-різноманіття	Так, 3/3	Зниження в 3/3 дослідженнях
Бета-різноманіття	Так, 3/3	Достовірна різниця в 3/3 дослідженнях
LEfSe ^в	Так, 2/3	Достовірна різниця в 2/2 дослідженнях
Кількість генетичної інформації	Ні	
Специфічна різниця таксонів (тип)	Так, 3/3	Достовірна різниця в 3/3 дослідженнях
Специфічна різниця таксонів (сімейство)	Так, 2/3	Достовірна різниця в 1/2 дослідженні
Специфічна різниця таксонів (рід)	Так, 3/3	Достовірна різниця в 3/3 дослідженнях
Специфічна різниця таксонів (види)	Ні	
Рівень ендотоксинів	Так, 2/3	Достовірна різниця в 2/2 дослідженнях
Проникність кишечника	Ні	

^аПодано як «так/ні» із зазначенням відношення кількості повідомлених статей/загальної кількості статей у групі порівняння. ^бКількості, зазначені щодо ХП та здорових контрольних осіб (тобто зменшилося = зменшилося для ХП щодо здорових контрольних осіб). ^вЛінійний дискримінантний аналіз ефекту.

Література:

1. 2.0 Dgfr. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). 2016. URL: https://www.bristol.ac.uk/media-library/sites/social-community-medicine/images/centres/cresyda/RoB2-0_indiv_main_guidance.pdf (Last accessed: 30.10.2021).
2. Ajami N. J., Cope J. L., Wong M. C., Petrosino J. F., Chesnel L. Impact of oral fidaxomicin administration on the intestinal microbiota and susceptibility to *Clostridium difficile* colonization in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2018. Vol. 62, No 5. P. e02112–2117.
3. Ammori B. J., Fitzgerald P., Hawkey P., McMahon M. J. The early increase in intestinal permeability and systemic endotoxin exposure in patients with severe acute pancreatitis is not associated with systemic bacterial translocation: molecular investigation of microbial DNA in the blood. *Pancreas.* 2003. Vol. 26. P. 18–22.
4. Balshem H., Helfand M., Schunemann H., et al. GRADE guidelines: rating the quality of evidence. *J. Clin. Epidemiol.* 2011. Vol. 64, No 4. P. 401–406.
5. Banks P. A., Bollen T. L., Dervenis C., et al. Classification of acute pancreatitis–2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013. Vol. 62, No 1. P. 102.
6. Besselink M. G., van Santvoort H. C., Buskens E., et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008. Vol. 371, No 9613. P. 651–659.
7. Bradley III EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the international symposium on acute pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch. Surg.* 1993. Vol. 128, No 5. P. 586–590.
8. Capuano E. The behavior of dietary fiber in the gastrointestinal tract determines its physiological effect. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017. Vol. 57, No 16.
9. Chang C.-S., Kao C.-Y. Current understanding of the gut microbiota shaping mechanisms. *J. Biomed. Sci.* 2019. Vol. 26, No 1. P. 59.
10. Ciocan D., Rebours V., Voican C. S., et al. Characterization of intestinal microbiota in alcoholic patients with and without alcoholic hepatitis or chronic alcoholic pancreatitis. *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8. P. 4822.
11. Conwell D. L., Lee L. S., Yadav D., et al. American pancreatic association practice guidelines in chronic pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas.* 2014. Vol. 43, No 8.
12. Cuthbertson C. M., Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* 2006. Vol. 93, No 5. P. 518–530.
13. Farrell J. J., Zhang L., Zhou H., et al. Variations of oral microbiota are associated with pancreatic diseases including pancreatic cancer. *Gut.* 2012. Vol. 61. P. 582–588.
14. Goodrich J. K., Di Rienzi S. C., Poole A. C., et al. Conducting a microbiome study. *Cell.* 2014. Vol. 158, No 2. P. 250–262.
15. Hamada S., Masamune A., Nabeshima T., Shimosegawa T. Differences in gut microbiota profiles between autoimmune pancreatitis and chronic pancreatitis. *Tohoku J. Exp. Med.* 2018. Vol. 244. P. 113–117.
16. Hooper L. V., Macpherson A. J. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat. Rev. Immunol.* 2010. Vol. 10, No 3. P. 159–169.
17. Jandhyala S. M., Madhulika A., Deepika G., et al. Altered intestinal microbiota in patients with chronic pancreatitis: implications in diabetes and metabolic abnormalities. *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. P. 43640.
18. Juni P., Witschi A., Bloch R., Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *J. Am. Med. Assoc.* 1999. Vol. 282, No 11. P. 1054–1060.
19. Li Q., Wang C., Tang C., He Q., Li N., Li J. Bacteremia in patients with acute pancreatitis as revealed by 16S ribosomal RNA gene-based techniques. *Crit. Care Med.* 2013. Vol. 41. P. 1938–1950.
20. Li Q., Wang C., Tang C., Zhao X., He Q., Li J. Identification and characterization of blood and neutrophil-associated microbiomes in patients with severe acute pancreatitis using next-generation sequencing. *Frontiers in cellular and infection microbiology.* 2018. Vol. 8. P. 5.
21. Lloyd-Price J., Abu-Ali G., Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med.* 2016. Vol. 8, No 1. P. 51.
22. Lozupone C. A., Knight R. Species divergence and the measurement of microbial diversity. *FEMS Microbiol. Rev.* 2008. Vol. 32, No 4. P. 557–578.
23. Ma X., Huang Z., Tang S., et al. The effect of esomeprazole on the duodenal microbiota in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled study. *Gastroenterology.* 2019. Conference Abstract presented at American Gastroenterological Association.
24. Madaria E., Martinez J., Lozana B., et al. Detection and identification of bacterial DNA in serum from patients with acute pancreatitis. *Gut.* 2005. Vol. 54. P. 1293–1297.
25. Marchesi J. R., Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome.* 2015. Vol. 3, No 1. P. 31.
26. Memba R., Duggan S. N., Ni Chonchubhair H. M., et al. The potential role of gut microbiota in pancreatic disease: a systematic review. *Pancreatol.* 2017. Vol. 17. P. 867–874.
27. Mizrahi-Man O., Davenport E. R., Gilad Y. Taxonomic classification of bacterial 16S rRNA genes using short sequencing reads: evaluation of effective study designs. *PLoS One.* 2013. Vol. 8, No 1. P. e53608.
28. Morgan X. C., Huttenhower C. Chapter 12: human microbiome analysis. *PLoS Comput. Biol.* 2012. Vol. 8, No 12. P. e1002808.
29. Niederau C., Luthen R. Events inside the pancreatic acinar cell in acute pancreatitis: role of secretory blockade, calcium release, and dehydration in the initiation of trypsinogen activation and autodigestion. Berlin: Springer, 1999.
30. O’Keefe S. J., Ou J., Delany J. P., et al. Effect of fiber supplementation on the microbiota in critically ill patients. *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* 2011. Vol. 2. P. 138–145.
31. Olah A., Belagyi T., Issekutz A., Gamal M. E., Bengmark S. Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* 2002. Vol. 89, No 9. P. 1103–1107.

32. Olah A., Belagyi T., Poto L., Romics L., Bengmark S. Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double blind study. *Hepato-Gastroenterology*. 2007. Vol. 54, No 74. P. 590–594.
33. Pagliari D., Saviano A., Newton E. E., et al. Gut microbiota-immune system crosstalk and pancreatic disorders. *Mediat. Inflamm*. 2018. Vol. 2018.
34. Paisse S., Valle C., Servant F., et al. Comprehensive description of blood microbiome from healthy donors assessed by 16S targeted metagenomic sequencing. *Transfusion*. 2016. Vol. 56, No 5. P. 1138–1147.
35. Philips C., Phadke N., Ganesan K., et al. Gut microbiota in alcoholic hepatitis is disparate from those in acute alcoholic pancreatitis and biliary disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2019. Vol. 9, No 6. P. 690–698.
36. Poudel S.K., Padmanabhan R., Chahal P., et al. Microbiome signature of bile from pancreatic and biliary tract cancer patients: a pilot study. *J. Clin. Oncol*. 2019. Vol. 37, Suppl. 15. P. e15744.
37. Qin H. L., Zheng J. J., Tong D. N., et al. Effect of *Lactobacillus plantarum* enteral feeding on the gut permeability and septic complications in the patients with acute pancreatitis. *Eur. J. Clin. Nutr*. 2008. Vol. 62. P. 923–930.
38. QUADAS-2. URL: <https://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/projects/quadas/quadas-2/> (Last accessed: 30.10.2021).
39. Rantakokko-Jalava K., Nikkari S., Jalava J., et al. Direct amplification of rRNA genes in diagnosis of bacterial infections. *J. Clin. Microbiol*. 2000. Vol. 38, No 1. P. 32.
40. Swidsinski A., Schlien P., Pernthaler A., et al. Bacterial biofilm within diseased pancreatic and biliary tracts. *Gut*. 2005. Vol. 54. P. 388–395.
41. Tan C., Ling Z., Huang Y., et al. Dysbiosis of intestinal microbiota associated with inflammation involved in the progression of acute pancreatitis. *Pancreas*. 2015. Vol. 44. P. 868–875.
42. Turnbaugh P., Backhed F., Fulton L., Gordon J. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2008. Vol. 3, No 4. P. 213–223.
43. Uronis J., Muhlbauer M., Herfarth H., Rubinas T., Jones G. S., Jobin C. Modulation of the intestinal microbiota alters colitis-associated colorectal cancer susceptibility. *PLoS One*. 2009. Vol. 4, No 6. P. e6026.
44. Wakita Y., Shimomura Y., Kitada Y., Yamamoto H., Ohashi Y., Matsumoto M. Taxonomic classification for microbiome analysis, which correlates well with the metabolite milieu of the gut. *BMC Microbiol*. 2018. Vol. 18, No 1. P. 188.
45. Wang G., Wen J., Xu L., et al. Effect of enteral nutrition and ecoinutrition on bacterial translocation and cytokine production in patients with severe acute pancreatitis. *J. Surg. Res*. 2013. Vol. 183. P. 592–597.
46. Wang S., Yu B. Saliva microbiota is stable but cannot differentiate pancreatic cancer from chronic pancreatitis. *Journal of Digestive Diseases*. 2019. Vol. 20, No S1. P. 68–192.
47. Wells G. S., O'Connell B., Peterson D., Welch J., Losos V., Tugwell P. M. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. *Ottawa Hospital Research Institute*. Vol. 2019. URL: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (Last accessed: 30.10.2021).
48. Whiting P., Harbord R., Kleijnen J. No role for quality scores in systematic reviews of diagnostic accuracy studies. *BMC Med. Res. Methodol*. 2005. Vol. 5, No 19.
49. Yadav D., Park W., Fogel E. L., et al. PROspective evaluation of chronic pancreatitis for Epidemiologic and translational Studies: rationale and study design for PROCEED from the Consortium for the study of chronic pancreatitis, diabetes, and pancreatic cancer. *Pancreas*. 2018. Vol. 47, No 10. P. 1229–1238.
50. Yu S., Xiong Y., Xu J., et al. Identification of dysfunctional gut microbiota through rectal swab in patients with different severity of acute pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2020. Vol. 2020. P. 1573–2568.
51. Zhang W., Han T., Tang Y., Zhang S. Rapid detection of sepsis complicating acute necrotizing pancreatitis using polymerase chain reaction. *World J. Gastroenterol*. 2001. Vol. 7, No 2. P. 289–292.
52. Zhang X. M., Zhang Z. Y., Zhang C. H., Wu J., Wang Y. X., Zhang G. X. Intestinal microbial community differs between acute pancreatitis patients and healthy volunteers. *Biomed Environ. Sci*. 2018. Vol. 31. P. 81–86.
53. Zhou C.-H., Meng Y.-T., Xu J.-J., et al. Altered diversity and composition of gut microbiota in Chinese patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2020. Vol. 20, No 1. P. 16–24.
54. Zhou K. Strategies to promote abundance of *Akkermansia muciniphila*, an emerging probiotics in the gut, evidence from dietary intervention studies. *J. Funct. Foods*. 2017. Vol. 33. P. 194–201.
55. Zhu Y., He C., Li X., et al. Gut microbiota dysbiosis worsens the severity of acute pancreatitis in patients and mice. *J. Gastroenterol*. 2019. Vol. 54. P. 347–358.

УДК 616.37-002-008.87
doi: 10.33149/vkr.2022.01.01

UA Зміни мікробіому при гострому і хронічному панкреатиті: систематичний огляд

L. Brubaker^{1,2}, S. Luu¹, Kl. Hoffman³, A. Wood^{1,4}, M. Navarro Cagigas^{1,4}, Q. Yao^{1,2,4}, Jf. Petrosino^{3,4}, W. Fisher^{1,4}, G. Van Buren^{1,4}

¹Відділення хірургії ім. Майкла Е. Дебейкі, Медичний коледж Бейлора, Х'юстон, Техас, США

²Центр трансляційних досліджень запальних захворювань, Медичний центр у справах ветеранів ім. Майкла Е. Дебейкі, Х'юстон, Техас, США

³Центр досліджень метагеноміки та мікробіому Аллек, Департамент молекулярної вірусології та мікробіології, Медичний коледж Бейлора, Х'юстон, Техас, США

⁴Міждисциплінарний онкологічний центр ім. Дена Л. Дункана, Медичний коледж Бейлора, Х'юстон, Техас, США

Стаття опублікована у журналі *Pancreatology*. 2021. Vol. 21. P. 1–14.

Ключові слова: підшлункова залоза, гострий панкреатит, хронічний панкреатит, мікробом кишечника, огляд

Актуальність. Про зміни складу кишкової мікробіоти при захворюваннях підшлункової залози раніше повідомлялося, проте залишається все ще незрозумілим, чи впливають ці зміни на перебіг хвороби у пацієнтів з гострим панкреатитом (ГП) і хронічним панкреатитом (ХП), чи перебіг цих захворювань змінює кишкове середовище, впливаючи на склад мікрофлори. Ми здійснили систематичний огляд для оцінки особливостей мікробіома кишечника у пацієнтів із панкреатитом.

Методи. У базах даних MEDLINE та EMBASE було проведено пошук досліджень, що вивчали склад мікробіоти у хворих на панкреатит та опубліковані з 1 січня 2000 р. по 5 червня 2020 р. Дослідження на тваринах, огляди, описи клінічних випадків та статті не англійською мовою були виключені. Було проведено аналіз частотних характеристик результату захворювання, що повідомляються у більш ніж двох дослідженнях, та дослідження були проаналізовані щодо ризику систематичної помилки та якості доказової бази.

Результати. 22 статті відповідали критеріям включення; у 15 із них вивчали ГП, у 7 — ХП. Раніше не проводилися дослідження, які спеціально оцінюють, чи посилюють зміни в мікробіомі кишечника перебіг панкреатиту, чи такі зміни мікрофлори трапляються вдруге при панкреатиті. Ми виявили кілька закономірностей змін мікробіома при панкреатиті. Відзначено зниження альфа-різноманіття у 3 із 3 досліджень при ГП та у 3 із 3 досліджень при ХП. При оцінці бета-різноманіття виявлено відмінності у бактеріальному складі кишкового мікробіома у 2 з 2 досліджень ГП та у 3 з 3 досліджень ХП. Функціонально зміни мікробіома кишечника були пов'язані з інфекційними шляхами розвитку ГП та ХП. У кількох дослідженнях відзначався високий ризик систематичної помилки та невідповідна якість проведення дослідження.

Висновок. Виявлення відмінностей у складі кишкової мікрофлори при ГП та ХП може являти собою діагно-

стичний критерій. Необхідно належним чином контролювати дослідження, щоб визначити, чи є зміни мікробіома причиною або наслідком панкреатиту.

УДК 616.37-002-008.87
doi: 10.33149/vkr.2022.01.01

RU Изменения микробиома при остром и хроническом панкреатите: систематический обзор

L. Brubaker^{1,2}, S. Luu¹, Kl. Hoffman³, A. Wood^{1,4}, M. Navarro Cagigas^{1,4}, Q. Yao^{1,2,4}, Jf. Petrosino^{3,4}, W. Fisher^{1,4}, G. Van Buren^{1,4}

¹Отделение хирургии им. Майкла Э. Дебейки, Медицинский колледж Бейлора, Хьюстон, Техас, США

²Центр трансляционных исследований воспалительных заболеваний, Медицинский центр по делам ветеранов им. Майкла Э. Дебейки, Хьюстон, Техас, США

³Центр исследований метагеномики и микробиома Аллек, Департамент молекулярной вирусологии и микробиологии, Медицинский колледж Бейлора, Хьюстон, Техас, США

⁴Междисциплинарный онкологический центр им. Дэна Л. Дункана, Медицинский колледж Бейлора, Хьюстон, Техас, США

Статья опубликована в журнале *Pancreatology*. 2021. Vol. 21. P. 1–14.

Ключевые слова: поджелудочная железа, острый панкреатит, хронический панкреатит, микробиом кишечника, обзор

Актуальность. Об изменениях состава кишечной микробиоты при заболеваниях поджелудочной железы ранее сообщалось, однако остается все еще неясным, влияют ли эти изменения на течение болезни у пациентов с острым панкреатитом (ОП) и хроническим панкреатитом (ХП), или течение этих заболеваний изменяет кишечную среду, меняя состав микрофлоры. Мы провели систематический обзор для оценки особенностей микробиома кишечника у пациентов с панкреатитом.

Методы. В базах данных MEDLINE и EMBASE был проведен поиск исследований, изучавших состав микробиоты у больных панкреатитом и опубликованных с 1 января 2000 г. по 5 июня 2020 г. Исследования на животных, обзоры, описания клинических случаев и статьи не на английском языке были исключены. Был проведен анализ частотных характеристик исхода заболевания, сообщаемых в более чем двух исследованиях, и исследования были проанализированы на предмет риска систематической ошибки и качества доказательной базы.

Результаты. 22 статьи соответствовали критериям включения; в 15 из них изучали ОП, в 7 — ХП. Ранее не проводились исследования, специально оценивающие, усугубляют ли изменения в микробиоме кишечника течение панкреатита или такие изменения микрофлоры развиваются вторично при панкреатите. Мы выявили несколько закономерностей изменений микробиома при панкреатите. Отмечено снижение

альфа-разнообразия в 3 из 3 исследований при ОП и в 3 из 3 исследований при ХП. При оценке бета-разнообразия выявлены различия в бактериальном составе кишечного микробиома в 2 из 2 исследований ОП и в 3 из 3 исследований ХП. Функционально изменения микробиома кишечника были связаны с инфекционными путями развития ОП и ХП. В нескольких исследованиях отмечался высокий риск систематической ошибки и несоответствующее качество проведения исследования.

Выводы. Выявление различий в составе кишечной микрофлоры при ОП и ХП может представлять собой диагностический критерий. Необходимы надлежащим образом контролируемые исследования, чтобы определить, являются ли изменения микробиома причиной или следствием панкреатита.

EN Microbiome changes associated with acute and chronic pancreatitis: a systematic review

L. Brubaker^{1,2}, S. Luu¹, Kl. Hoffman³, A. Wood^{1,4}, M. Navarro Cagigas^{1,4}, Q. Yao^{1,2,4}, Jf. Petrosino^{3,4}, W. Fisher^{1,4}, G. Van Buren^{1,4}

¹Michael E. DeBakey Department of Surgery, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

²Center for Translational Research on Inflammatory Diseases, Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center, Houston, Texas, USA

³Alkek Center for Metagenomics and Microbiome Research, Department of Molecular Virology and Microbiology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

⁴Dan L. Duncan Comprehensive Cancer Center, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

Pancreatology. 2021. Vol. 21. P. 1–14.

Key words: pancreas, acute pancreatitis, chronic pancreatitis, gut microbiome, review

Background. Altered intestinal microbiota has been reported in pancreatic disorders, however, it remains unclear whether these changes alter the course of disease in patients with acute pancreatitis (AP) and chronic pancreatitis (CP), or whether these disease states alter the environment to enable pathogenic microbial composition changes to occur. We undertook a systematic review to characterize the gut microbiome in pancreatitis patients.

Methods. MEDLINE and EMBASE were searched for studies on microbiota in pancreatitis published from January 1, 2000 to June 5, 2020. Animal studies, reviews, case reports, and non-English articles were excluded. A frequency analysis was performed for outcomes reported in ≥ 2 studies and studies were analyzed for risk of bias and quality of evidence.

Results. 22 papers met inclusion criteria; 15 included AP, 7 included CP. No studies were appropriately designed to assess whether alterations in the gut microbiome exacerbate pancreatitis or develop as a result of pancreatitis. We did identify several patterns of microbiome changes that are associated with pancreatitis. The gut microbiome demonstrated decreased alpha diversity in 3/3 AP studies and 3/3 CP studies. Beta diversity analysis revealed differences in bacterial community composition in the gut microbiome in 2/2 AP studies and 3/3 CP studies. Functionally, gut microbiome changes were associated with infectious pathways in AP and CP. Several studies suffered from high risk of bias and inadequate quality.

Conclusions. Detecting differences in microbial composition associated with AP and CP may represent a diagnostic tool. Appropriately controlled longitudinal studies are needed to determine whether microbiome changes are causative or reactive in pancreatitis.

Можлива роль підшлункової залози у регуляції рівня вільних нуклеїнових кислот при пухлинному зростанні

В. Г. Бондар¹, Н. Б. Губергіц², О. В. Кайряк¹

¹Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

²Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: злоякісні пухлини, вільні нуклеїнові кислоти, НЕТоз, ДНКазы, підшлункова залоза

Вступ. Функціональне значення підшлункової залози до справжнього моменту часу в нормі і при патології не оцінене повною мірою. Недаремно панкреатологи стосовно неї використовують термін «таємнича незнайомка» [6]. В огляді викладені дані про позаклітинні нуклеїнові кислоти, НЕТоз як джерело вільних нуклеїнових кислот і можливу роль підшлункової залози в регуляції рівня нуклеїнових кислот при пухлинному зростанні. Позаклітинні нуклеїнові кислоти при пухлинному зростанні залучають до себе увагу дослідників внаслідок важливості цього явища для практичної персоніфікованої медицини. Впродовж декількох десятиліть тривають наукові дискусії про деталі цієї проблеми.

Позаклітинна ДНК здорових донорів

У здорових донорів позаклітинна ДНК виявляється у слідових кількостях. Концентрація вільної ДНК у донорів становить, за даними різних авторів, 1–10 нг/мл [15], 3–44 нг/мл [4] і 0–50 нг/мл [12]. Різні кількісні величини концентрації нуклеїнових кислот у здорових осіб у літературі пояснюють різними методологічними підходами при виділенні нуклеїнових кислот. Водночас на варіабельність фізіологічного показника в організмі може здійснювати вплив ряд неврахованих параметрів. У разі вільних нуклеїнових кислот на роль таких чинників претендують нуклеази — ферменти, що розщеплюють по певних сайтах нуклеїнові кислоти (ендонуклеази), і ензими, що здійснюють деградацію нуклеїнових кислот до нуклеотидів (екзонуклеази). Екстраклітинну ДНК в кровообіг у здорових осіб здебільшого поставляють гемопоетичні клітини (60–90%) та клітини печінки (2–18%) [15].

Білою плямою є проблема порушень, пов'язаних із ферментативною недостатністю, всмоктуванням і трафіком ендогенних і отримуваних з їжею нуклеїнових кислот. Відкритим залишається питання про те, чи впливають нуклеїнові кислоти екзогенного походження на загальний рівень вільних нуклеїнових кислот. Вірогідно — так, адже забір крові на будь-яке дослідження здійснюється натщесерце.

Час напіввиведення циркулюючої фетальної ДНК плоду із кровотоку вагітної становить 16 хвилин [4]. Зв'язування вільної ДНК здійснюється клітинами нирок, печінки і селезінки з подальшою екскрецією. У печінці позаклітинна ДНК поглинається купферівськими клітинами, а в селезінці — макрофагами [15].

Іншу кінетику демонструє позаклітинна ДНК плазми крові при дії на тварин іонізуючого опромінення як індуктора апоптозу: «Рівень низькомолекулярної позаклітинної ДНК підвищений через 2 години після опромінення тварин, досягає максимуму через 5 годин, а через 24 години достовірно знижений» [4, 26].

Позаклітинна ДНК при патології

При патологічних станах рівень позаклітинних нуклеїнових кислот підвищується в ситуаціях, коли відбувається масивна клітинна загибель (дегенеративні, аутоімунні, запальні, ішемічні, травматичні, опосередковані токсинами захворювання, злоякісні пухлини) і/або спостерігаються дефекти кліренсу вільної ДНК [12].

Позаклітинна ДНК при пухлинному зростанні

Пухлинна хвороба, на жаль, є необхідним атрибутом еволюції органічного світу, відпрацьовуючи на хворому чинники, що дозволяють вижити виду в несприятливих умовах довкілля. Матеріалом для цього процесу служить підвищений при пухлинному зростанні рівень генетичної нестабільності, що забезпечує прискорене напрацювання нових послідовностей, а механізмом — екскреція й поширення нових варіантів нуклеїнових кислот у межах біосфери [3].

Історія дослідження нуклеїнових кислот при пухлинному зростанні відштовхується від роботи S. A. Leon і B. Shapiro (1989) [20], що показали факт наявності позаклітинних нуклеїнових кислот в організмі пухлиноносія й залежність цього показника від міри поширеності пухлинного процесу і лікування. Декількома роками раніше (у 1975 році) була опублікована робота, що стосується питання про джерела

позаклітинної ДНК. Було показано, що живі лімфоцити, як стимульовані, так і нестимульовані, здатні до викиду ДНК в позаклітинний простір [13].

Нині багато дослідників спантеличують себе питанням про фізіологічну роль позаклітинної ДНК. Виявилось, що позаклітинна ДНК є потужним регулятором імунної системи [11, 18].

На рубежі 80 і 90-х рр. XX століття було показано, що в позаклітинній циркулюючій ДНК онкохворих представлена ДНК пухлинної природи [24]. Детекція мутації Ki-RAS в плазмі крові в 81% випадків відбивала наявність мутації в пухлині у хворих на рак підшлункової залози.

Нині інтенсивні дослідження позаклітинної ДНК при пухлинному зростанні ведуться в таких напрямках:

- 1) формування груп ризику і скринінгу;
- 2) оцінка поширеності пухлинного процесу;
- 3) локалізація первинної пухлини за ситуації, коли метастатичні пухлини візуалізуються, а первинна пухлина — ні, зважаючи на малі розміри;
- 4) вибір тактики лікування у рамках індивідуалізації терапії;
- 5) моніторинг лікарської резистентності і відповіді на лікування;
- 6) молекулярний прояв пухлинної прогресії (рецидивування та метастазування) [19].

При пухлинному зростанні позаклітинна ДНК представлена низькомолекулярною і високомолекулярною фракціями. Частина циркулюючої ДНК знаходиться в «упаковці» — оточена мембраною (екзосоми, апоптотичні тільця), тоді як інша частина є присутньою в рідинах організму і кровотоку у вільному вигляді.

Нейтрофіли — джерела вільної ДНК

Одним з питань є питання про джерела вільної ДНК в сироватці крові онкохворих. Відповідь на це питання отримана в XXI столітті, коли було описано нову властивість гранулоцитарних лейкоцитів утворювати позаклітинні пастки для патогенів шляхом викиду ниток ДНК. Цей процес дістав назву NETosis (NETоз).

У подальших дослідженнях виявлено, що утворення позаклітинних пасток характерне не лише для інфекційної патології. У екстраклітинних нитках ДНК заплутуються циркулюючі пухлинні клітини.

Останніми роками так добре усім відомі гранулоцити піднесли сюрприз. Виявилось, що ці клітини є ключовими гравцями при природженому імунитеті. Вони є антигенпрезентуючими клітинами, здатні до ремоделювання хроматину, виділяють цитокини, хемокини, регуляторні пептиди, що впливають на імунний гомеостаз [23].

Гранулоцити дістали свою назву внаслідок наявності в цитоплазмі цих клітин гранул. Первинні, або азурофільні гранули утворюються на стадії промієлоциту і містять мієлопероксидазу, ферменти групи кислих гідролаз (кислу фосфатазу), лізоцим, еластазу, катепсин G, альфа-дефензини, серинові протеази. Мієлопероксидаза є одним з ключових ферментів окиснювального стресу [2].

Вторинні гранули з'являються на стадії мієлоциту, містять лактоферин, лізоцим і лужну фосфатазу. Секреція цих гранул забезпечує бактерицидну функцію гранулоцитів [9].

Лактоферин належить до сімейства трансферинів і міститься у відчутній концентрації в секретах епітеліальних клітин, гранулах гранулоцитів, плазмі крові. Бактеріостатичний ефект лактоферину, що небагатьом поступається лізоциму, обумовлений конкурентним зв'язуванням іонів заліза, внаслідок чого бактерії залишаються на «голодному пайку». Здатність зв'язувати залізо визначає і функцію лактоферину як антиоксиданту, що забезпечує протекцію ліпідів від окиснення. Несподіваними є його функції, не пов'язані з обміном заліза. Лактоферин здатний проникати в ядро клітин, активувати транскрипцію, зв'язуватися з ДНК, РНК і має властивості рибонуклеази [10]. Лактоферин може конкурентно зв'язуватися з естрогенорецепторами і рецепторами інсуліноподібного чинника росту [9].

Третинні гранули містять желатиназу, яка полегшує нейтрофілам подолання гематотканинного бар'єру при міграції у вогнище запалення під дією цитокинів [2]. Желатинази є присутніми в тканинах людини в двох ізоформах: желатиназа А (ММП2) і желатиназа В (ММП9). Субстратом для цих ферментів є колаген IV типу. Функціональна активність желатиназ націлена на руйнування базальної мембрани і екстрацелюлярного матриксу. Желатиназа А є конститутивним ферментом і виробляється практично усіма типами клітин, тоді як желатиназа В — індукбельний фермент, продукція якого індукується цитокінами, стероїдними і тиреоїдними гормонами, гіпертермією, низькими значеннями рН, іонізуючим випромінюванням, деякими хімічними речовинами. Також синтез желатиназ індукує молекула адгезії CD147 в глікозилізованій формі і фібронектин за допомогою інтегрин-опосередкованих сигнальних каскадів за участю Src-тирозинкінази. Цікаво, що експресія желатиназ в стовбурових кровотворних клітинах з фенотипом CD34 індукується гранулоцитарними, макрофагальними колонієстимулюючими чинниками і інтерлейкінами 3, 6, 8. Желатиназа В є імуноцитохімічним маркером зрілих нейтрофілів. Вивільнення желатинази В до екстрацелюлярного матриксу відбувається під впливом прозапальних цитокинів, еластази, що викидається азурофільними гранулами, і активних форм кисню [5].

Зрілі гранулоцити також містять секреторні везикули, в яких «про запас» сконцентровані рецепторні компоненти клітинної мембрани, що дозволяє гранулоцитам практично миттєво реагувати на зміну імунного гомеостазу.

NETosis: механізми утворення

Ідея про роль запалення в прогресії новоутворень належить корифеєві світової онкології Рудольфу Вірхову. У цитологічних роботах, виконаних в другій половині XX століття, показано, що старіші сегментоядерні нейтрофіли відрізняються великою кількістю сегментів. У молодих зрілих формах мієлоїдного ряду, паличкоядерних нейтрофілах,

ядро взагалі не сегментоване. Навіть при візуальній оцінці об'єму ядер шляхом морфометрії в градації паличкоядерний нейтрофіл — сегментоядерний нейтрофіл з двома, трьома і чотирма сегментами видно, що об'єм ядра старого нейтрофіла значно менше порівняно з молодими формами. Куди подівся відсутній об'єм ядра? У 2004 році опублікована робота, в якій описано позаклітинне «зловлювання» й знищення бактерій нейтрофілами шляхом викидання з клітини ниткоподібних структур, в сітку з яких і ловиться бактерія [17]. Незабаром з'явилася і назва — НЕТОз (NETosis).

Цікаво, що у складі ниток, що викидаються, ідентифікована ДНК.

Наших сучасників притягає проблема деталізації цього процесу, використовуючи сучасні технологічні можливості.

Описані два варіанти НЕТОзу. Один з них носить назву вітального НЕТОзу, оскільки викид ДНК з гранулоцита не призводить до негайної загибелі останнього. Вітальний НЕТОз спостерігався *in vitro* при стимуляції нейтрофілів золотистим стафілококом. У просторі між внутрішньою і зовнішньою ядерними мембранами візуалізувалася нуклеосомно організована ДНК з лінкерами, що мала вигляд намистин, нанизаних на нитку. У подальшому ці нитки у складі везикул, що відбрунькувалися від ядерної мембрани, поступали в цитоплазму і екскретувалися із клітини.

Одночасно з везикулами із гранулоциту викидалися гранули. Вміст і везикул, і гранул в позаклітинному просторі формували позаклітинні гранулоцитарні пастки. Гранулоцит впродовж декількох годин був здатний до фагоцитозу, і тільки після цього гинув.

Другий варіант розглядають як один з механізмів клітинної загибелі. Характерною рисою апоптозу є гетерохроматинізація факультативного гетерохроматину і еухроматину з подальшою міжнуклеосомною деградацією та утворенням упакованих в мембрану апоптотичних тілець, які фагоцитуються сусідніми клітинами і професійними фагоцитами.

При НЕТОзі спостерігається інша картина: спочатку хроматин деконденсується, спостерігається розрив ядерної мембрани, вміст ядра змішується із вмістом цитоплазми, при цьому цитоплазматичні гранули не візуалізуються [23]. Після порушення цілісності клітинної мембрани вміст гранулоцита викидається в позаклітинний простір, де і формує пастки [8]. Однією з умов летального НЕТОзу є генерація гранулоцитом активних форм кисню, який запускає НЕТОзний каскад.

Нейтрофільні позаклітинні пастки сприяють локалізації циркулюючих пухлинних клітин в кровообігу. Завдяки вивільненню металопротеаз із нейтрофільних гранул створюються умови для «розпушування» контактів клітин активованого судинного ендотелію, що полегшує подолання циркулюючою пухлинною клітиною гематотканинного бар'єру. Не виключено, що нейтрофіли, в сукупності з іншими нормальними клітинами гемопоетичної системи, здатні ініціювати пробудження і активацію сплячих мікрометастазів [21].

ДНКаза I сироватки крові

Позаклітинна ДНК крові, що є однією із складових нейтрофільних позаклітинних пасток, *in vivo* розщеплюється ДНКазою I [7]. ДНКаза I секретується клітинами підшлункової залози і є одним з ключових гравців в нуклеїновому обміні. Особливостями ДНКази I є синергізм з іонами Ca^{2+} і Mg^{2+} , максимум активності при нейтральній рН, тропізм до дволанцюжкової ДНК, розщеплювання субстрату з утворенням 5'-ОН- і 3'-Р кінців. Експресія ДНКази I органоспецифічна. Вона локалізується в підшлунковій залозі, нирках і сім'яній рідині [1]. Існуючи як компонент панкреатичного секрету, ДНКаза I виділяється в дванадцятипалу кишку, де відбувається розщеплювання «голої» ДНК, що поступила як із їжею (екзогенна ДНК), так і з жовчю (ендогенна ДНК).

ДНКаза I ідентифікується і в сироватці крові людини. Про важливу роль цього ферменту при пухлинному зростанні свідчить такий експеримент. «Після ін'єкції клітин SW480 карциноми людини імунокомпетентним щурам, підданим канцерогенній дії 1,2-диметилгідразину, у них виникла карцинома товстої кишки. Карциноми не розвивалися у разі введення тваринам ДНКази I і протеази. Клітини SW480 карциноми людини стали джерелом онкогенної ДНК в кровообігу. Водночас, в дослідях без дії 1,2-диметилгідразина не було відмічено злякисної трансформації» [25].

Обробка ДНКазою I зменшувала формування метастатичних вогнищ в печінці мишей *in vivo* [22]. Отримані експериментальні дані узгоджуються з проведеними в першій половині ХХ століття і забутими до сьогодення експериментами: однією з перших спроб імунотерапії в онкології стало введення екстрактів золотистих стафілококів мишам із злякисними пухлинами, що перевивалися. Введені екстракти гальмували зростання пухлин. Сьогодні описана властивість золотистого стафілокока виробляти ДНКазу як спосіб боротьби з нейтрофільними пастками [2, 16].

Перспективи подальших досліджень

Роль підшлункової залози в нуклеїновому обміні людини в нормі і при різних патологічних станах належить уточнити. Роль підшлункової залози і вплив рівня нуклеаз сироватки крові, насамперед ДНКази I, варто оцінити як чинник ризику розвитку онкопатології. Багато етіологічних чинників розвитку онкозахворювань відомі давно, але детальний механізм впливу цих чинників звучить малопереконливо. Найбільш яскравим прикладом є вплив алкоголю і паління на розвиток раку шийки матки. Знання всього двох фактів — того, що НЕТОз індукується палінням і алкоголь негативно впливає на роботу підшлункової залози і вироблення нуклеаз, вибудовує чіткий логічний ланцюжок.

Циркулююча ДНК чинить потужну модулюючу дію на імунну систему, особливо на ланку природженого імунітету. Вищевикладене дозволяє розглядати алкоголь і паління як тригерні чинники у розвитку раку шийки матки, що індукується вірусами

папіломи людини. Можна припустити, що при пухлинній хворобі одним з чинників, що впливають на прогноз, є здатність рапсгеас виробляти нуклеази, що знищують «скинуті» з жовцю циркулюючі у біологічних рідинах ендогенні нуклеїнові кислоти, нуклеїнові кислоти вірусного походження, перешкоджаючи їх зворотному всмоктуванню і знижуючи ризик формування преметастатичних ніш і мікрометастазів.

Література:

1. Александрюшкина Н. И., Ванюшин Б. Ф. Эндонуклеазы и апоптоз у животных. *Успехи биологической химии*. 2012. Т. 52. С. 63–96.
2. Андрюков Б. Г., Сомова Л. М., Дробот Е. И., Матосова Е. В. Защитные стратегии нейтрофильных гранулоцитов от патогенных бактерий. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2017. № 1 (68). С. 4–18.
3. Бондарь Г. В., Седаков И. Е., Кайряк О. В. Опухолевая болезнь — элемент эволюции органического мира. *Онкология*. 2010. Т. 12, № 3. С. 213–218.
4. Васильева И. Н., Беспалов В. Г. Роль внеклеточной ДНК в возникновении и развитии злокачественных опухолей и возможности ее использования в диагностике и лечении онкологических заболеваний. *Вопросы онкологии*. 2013. Т. 59, № 6. С. 673–681.
5. Гордієнко Ю. А., Шевцова А. І., Ніколаєнко-Камишова Т. П. Желатинази А і В при онкогематологічних захворюваннях. *Онкологія*. 2011. Т. 13, № 3. С. 180–187.
6. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Клочков А. Е., Фоменко П. Г. Хронический панкреатит: работа над ошибками. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 3 (83). С. 97–104.
7. Максимов Д. И., Басырева Л. Ю., Гусев А. А., Вахрушева Т. В., Яскевич А. В., Гусев С. А., Островский Е. М., Панасенко О. М., Сергиенко В. И. Циркулирующие внеклеточные нейтрофильные ловушки у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с гнойно-некротическими осложнениями. *Медицинский академический журнал*. 2018. Т. 18, № 2. С. 72–77.
8. Матосова Е. В., Андрюков Б. Г. Антимикробные механизмы нейтрофилов как перспективные мишени для фармакологической модуляции неспецифической защиты организма. *Журнал микробиологии*. 2018. № 3. С. 96–105.
9. Николаев А. А., Сухарев А. Е. Лактоферрин и его роль в репродукции (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2015. № 6. С. 25–30.
10. Семенов Д. В., Канышкова Т. Г., Акимжанов А. М., Бунева В. Н., Невинский Г. А. Взаимодействие лактоферрина молока человека с АТР. *Биохимия*. 1998. Т. 63, Вып. 8. С. 1107–1115.
11. Сперанский А. И., Костюк С. В., Калашникова Е. А., Вейко Н. Н. Обогащение внеклеточной ДНК среды культивирования мононуклеаров периферической крови человека CpG-богатыми фрагментами генома приводит к увеличению продукции клетками IL-6 и TNF- α путем активации сигнального пути NF- κ B. *Биомедицинская химия*. 2016. Т. 62, Вып. 3. С. 331–340.
12. Филипенко М. Л. Диагностический потенциал внеклеточной ДНК в качестве жидкостной биопсии. *Вестник РГМУ*. 2017. № 4. С. 5–13.
13. Ancer P., Stroun M., Maurice P. A. Spontaneous release of DNA by human blood lymphocytes in vitro. *Cancer Res*. 1975. Vol. 35. P. 2375–2378.
14. Anker P., Lyautey J., Lederrey C., Stroun M. Circulating nucleic acids in plasma or serum. *Clinica Chimica Acta*. 2001. Vol. 313. P. 143–146.
15. Barbany G., Arthur C., Lied A., Nordenskjold M., Rosenquist R., Tesi B., Wallander K., Tham E. Cell-free tumour DNA testing for early detection of cancer — a potential future tool. *J. Intern. Med. (Review)*. 2019. Vol. 286. P. 118–136.
16. Berends E. T. M., Horswill A. R., Nina M. Haste N. M., Monestier M., Nizet V., Köckritz-Blickwede M. Nuclease expression by *Staphylococcus aureus* facilitates escape from neutrophil extracellular traps. *J. Innate Immun*. 2010. Vol. 2. P. 576–586.
17. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004. Vol. 303. P. 1532–1535.
18. Brinkmann V., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: Is immunity the second function of chromatin? *J. Cell Biol*. 2012. Vol. 198 No. 5. P. 773–783.
19. Bronkhorst A. J., Ungerer V., Holdenrieder S. The emerging role of cell-free DNA as a molecular marker for cancer management. *Biomolecular Detection and Quantification*. 2019. Vol. 17. P. 1–23.
20. Leon S. A., Shapiro B., Sklaroff D. M., Yaros M. J. Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy. *Cancer Res*. 1977. Vol. 37. P. 646–650.
21. McDowell S. A. C., Quail D. F. Immunological regulation of vascular inflammation during cancer metastasis. *Front. Immunol*. 2019. Vol. 10. P. 1984.
22. Najmeh S., Cools-Lartigue J., Rayes R. F., Gowing S., Vourtzoumis P., Bourdeau F., Giannias B., Berube J., Rousseau S., Ferri L. E., Spicer J. D. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells via b1-integrin mediated interactions. *Int. J. Cancer*. 2017. Vol. 140. P. 2321–2330.
23. Nesterova I. V., Kolesnikova N. V., Chudilova G. A., Lomtadidze L. V., Kovaleva S. V., Evglevsky A. A., Nguyen T. D. L. The new look at neutrophilic granulocytes: rethinking old dogmas. Part 1. *Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet*. 2017. Vol. 7, No 3. P. 219–230.
24. Stroun M., Anker P., Maurice P., Lyautey J., Lederrey C., Beljanski M. Neoplastic characteristics of the DNA found in the plasma of cancer patients. *Oncology*. 1989. Vol. 46, No 5. P. 318–322.

25. Trejo-Becerril C., Perez-Cardenas E., Taja-Chayeb L., et al. Cancer progression mediated by horizontal gene transfer in an in vivo model. *PLoS One*. 2012. Vol. 7. P. e52754.
26. Vladimirov V. G., Belokhvostov A. S., Sherlina S. S., et al. Extracellular DNA level in the blood of irradiated rats. *Int. J. Radiat. Biol.* 1992. Vol. 62. P. 667–671.

УДК 616.37-006:577.113.8

doi: 10.33149/vkpr.2022.01.02

UA **Можлива роль підшлункової залози у регуляції рівня вільних нуклеїнових кислот при пухлинному зростанні**

В. Г. Бондар¹, Н. Б. Губергриц², О. В. Кайряк¹

¹Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна

²Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: злаякісні пухлини, вільні нуклеїнові кислоти, НЕТоз, ДНКазы, підшлункова залоза

Функціональне значення підшлункової залози до теперішнього часу в нормі та при патології не оцінене повною мірою. У здорових донорів позаклітинна ДНК виявляється у слідових кількостях. Концентрація вільної ДНК у донорів коливається від 0 до 50 нг/мл. На варіабельність показника може впливати активність та концентрація екзо- та ендонуклеаз сироватки крові. Джерелом нуклеїнових кислот у здорових осіб є ДНК, що отримується при дозріванні клітин червоного паростка внаслідок енуклеації ядер, самооновлення епітеліальних і, можливо, ендотеліальних клітин. Також ДНК викидається у кровоплин клітинами печінки. Білою плямою є проблема порушень, пов'язаних з ферментативною недостатністю, всмоктуванням та трафіком ендогенних та отриманих з їжею нуклеїнових кислот. Зв'язування вільної ДНК здійснюється клітинами нирок, печінки та селезінки з подальшою екскрецією. При патологічних станах рівень позаклітинних нуклеїнових кислот підвищується в ситуаціях коли відбувається масивна клітинна загибель (дегенеративні, аутоімунні, запальні, ішемічні, травматичні, опосередковані токсинами захворювання, злаякісні пухлини) та/або спостерігаються дефекти кліренсу вільної ДНК. В організмі пухлиноносія позаклітинна ДНК або оточена оболонкою (екзосоми та апоптотичні тільця) і стає недоступною для впливу нуклеаз, або є у вільному вигляді. Джерелом вільної ДНК є нейтрофіли. Нейтрофіли є фаговими фагоцитами і здатні до фагоцитозу апоптотичних тілець, зокрема і пухлинної природи. Нещодавно описано їхню нову властивість — викидати вільну ДНК у вигляді намистин, нанизаних на нитку разом із вмістом цитоплазматичних гранул. Це явище отримало назву НЕТозу. Описано основні віхи суйцидального та прижиттєвого НЕТозу. Роль підшлункової залози та вплив рівня нуклеаз сироватки крові, насамперед ДНКазы I, треба оцінити як фактор ризику розвитку онкопатології. Циркулююча ДНК має потужний модулюючий вплив на імунну систему, особливо на ланку вродженого імунітету. Висловлено припущення, що при пухлинній хворобі одним із факторів, що впливають на прогноз, є здатність підшлункової залози

виробляти нуклеази, що винищують «скинуті» з жовчю циркулюючі в біологічних рідинах ендогенні нуклеїнові кислоти, нуклеїнові кислоти вірусного походження, перешкоджаючи їх зворотному всмоктуванню та знижуючи ризик формування премоетастатичних ніш та мікрометастазів.

УДК 616.37-006:577.113.8

doi: 10.33149/vkpr.2022.01.02

RU **Возможная роль поджелудочной железы в регуляции уровня свободных нуклеиновых кислот при опухолевом росте**

В. Г. Бондарь¹, Н. Б. Губергриц², О. В. Кайряк¹

¹Донецкий национальный медицинский университет, Лиман, Украина

²Многопрофильная клиника «Инто Сана», Одесса, Украина

Ключевые слова: злокачественные опухоли, свободные нуклеиновые кислоты, НЕТоз, ДНКазы, поджелудочная железа

Функциональное значение поджелудочной железы к настоящему моменту времени в норме и при патологии не оценено в полной мере. У здоровых доноров внеклеточная ДНК обнаруживается в следовых количествах. Концентрация свободной ДНК у доноров колеблется от 0 до 50 нг/мл. На вариабельность показателя может оказывать влияние активность и концентрация экзо- и ендонуклеаз сыворотки крови. Источником нуклеиновых кислот у здоровых лиц является ДНК, получаемая при созревании клеток красного ростка в результате энуклеации ядер, самообновления эпителиальных и, возможно, эндотелиальных клеток. Также ДНК выбрасывается в кровотоки клетками печени. Белым пятном является проблема нарушений, связанных с ферментативной недостаточностью, всасыванием и трафиком ендогенных и получаемых с пищей нуклеиновых кислот. Связывание свободной ДНК осуществляется клетками почек, печени и селезенки с последующей экскрецией. При патологических состояниях уровень внеклеточных нуклеиновых кислот повышается в ситуациях, когда происходит массивная клеточная гибель (дегенеративные, аутоиммунные, воспалительные, ишемические, травматические, опосредованные токсинами заболевания, злокачественные опухоли) и/или наблюдаются дефекты клиренса свободной ДНК. В организме опухоленосителя внеклеточная ДНК либо окружена оболочкой (экзосоми и апоптотические тельца) и становится недоступной для воздействия нуклеаз, либо присутствует в свободном виде. Источником свободной ДНК являются нейтрофилы. Нейтрофилы являются профессиональными фагоцитами и способны к фагоцитозу апоптотических телец, в том числе и опухолевой природы. Недавно описано их новое свойство — выбрасывать свободную ДНК в виде бусин, нанизанных на нить в совокупности с содержимым цитоплазматических гранул. Это явление получило название НЕТоза. Описаны основные вехи

суицидального и прижизненного НЕТоза. Роль поджелудочной железы и влияние уровня нуклеаз сыворотки крови, в первую очередь ДНКазы I, стоит оценить в качестве фактора риска развития онкопатологии. Циркулирующая ДНК оказывает мощное модулирующее действие на иммунную систему, особенно на звено врожденного иммунитета. Высказано предположение, что при опухолевой болезни одним из факторов, влияющих на прогноз, является способность поджелудочной железы вырабатывать нуклеазы, уничтожающие «сброшенные» с желчью циркулирующие в биологических жидкостях эндогенные нуклеиновые кислоты, нуклеиновые кислоты вирусного происхождения, препятствуя их обратному всасыванию и снижая риск формирования премеагастических ниш и микрометастазов.

EN Possible role of pancreas in regulation of free nucleic acid levels in tumor growth

V. G. Bondar¹, N. B. Gubergrits², O. V. Kajryak¹

¹Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

²"Into Sana" Multifield Clinic, Odessa, Ukraine

Key words: malignant tumours, free nucleic acids, NETosis, DNAses, pancreas

Functional role of the pancreas in case of norm and pathology has not been evaluated to a full extent by this time. Extracellular DNA is revealed in track amounts in healthy donors. Concentration of free DNA ranges from 0 to 50 ng/ml in donors. Activity and concentration of exo- and endonucleases of blood serum can have an effect on the variability of index. The source of nucle-

ic acids in healthy people is DNA got at mature growth of red blood shoot as a result of enucleation of cells, self-renewal of epithelial and, probably, endothelial cells. DNA is also thrown out in a blood stream by the liver cells. The blank spot is a problem of the disorders related to enzymatic insufficiency, absorption and traffic of endogenous and nucleic acids received with food. Binding by free DNA is done by the cells of the kidneys, liver and spleen with a subsequent excretion. At pathological states the level of extracellular nucleic acids increases when there is massive cellular death (degenerative, autoimmune, inflammatory, ischemic, traumatic diseases caused by toxins and malignant tumors) and/or there are defects of free DNA clearance. Extracellular DNA in a tumor carrier is either surrounded by a membrane (exosomes and apoptotic bodies), thus becoming inaccessible for influence of nuclease, or it is free. The source of free DNA is neutrophils. Neutrophils are professional phagocytes as they are capable of phagocytosis of apoptotic bodies including those of tumor nature. Their new property to throw out free DNA as the beads that are beaded on a strand along with the content of cytoplasmic granules has been described recently. This phenomenon is called NETosis. The basic landmarks of suicidal and lifetime NETosis are described. The role of pancreas and the influence of nuclease level of blood serum, namely DNASE 1 need to be estimated as a risk factor of oncopathological development. Circulatory DNA has a strong modulating influence on the immune system, especially on the link of innate immunity. There is a suggestion that one of the factors influencing any prognosis in tumour disease is the ability of pancreas to produce nucleases, which destroy circulatory endogenous nucleic acids, nucleic acids of viral origin in biological liquids "thrown off" with a bile, thus preventing their reverse absorption and reducing the risk of formation of premetastatic niches and micrometastases.

Панкреатин 8000: місце у клінічній практиці

Н. Б. Губергіц

Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: переїдання, дуоденостаз, дуоденопілоричний рефлекс, гастроєзофагеальний рефлюкс, Панкреатин 8000, переваги і недоліки

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

Українське прислів'я

Панкреатин 8000 — один із найкращих препаратів для усунення диспептичних явищ, що виникають при переїданні. Як відомо, українська кухня багата на дуже смачні, але водночас жирні, калорійні страви, які вимагають певного напруження від органів травлення. А ставлення людей до своєї кухні відображено в українській приказці, наведений в епіграфі. Саме через смачність українських страв та щедрість українського народу, який пригоспає гостей від щирого серця, найчастіше навіть здорові люди після пишних бенкетів відчувають тяжкість, дискомфорт в епігастрії, виникають відрижка, печія. У зв'язку з цим препарат, який би швидко і ефективно купірував ці явища без побічних дій, нам дуже потрібен.

Підшлункова залоза (ПЗ) — «королева фізіології та патофізіології травлення» [1], тому саме від її можливостей та резервів залежить те, яке харчове навантаження здатне адекватно сприйняти конкретна людина. Якщо харчове навантаження та здатність ПЗ синтезувати травні ферменти відповідають одне одному, то жодних негативних відчуттів не виникне навіть після прийому великої кількості їжі. Така ситуація характеризується ще однією українською приказкою: «Як не тісно, а в животі є місто».

ПЗ все ж таки має межу можливостей навіть у здорової людини. Нерідко вважають, що ферменти ПЗ секретуються з великим надлишком, і їх достатньо для перетравлення «відер та бочок» поживних речовин. Проте подібна думка ґрунтується на розрахунках «пробіркової біохімії», що далекі від реальності. Справа в тому, що надлишок продукції ферментів ПЗ нівелюється автолітичними та гетеролітичними впливами ферментів хімусу. Досить сказати, що у здорової людини ендогенні панкреатичні ферменти у складі хімусу, що надійшов у тонку кишку, мають 74% амілолітичної активності дуоденального вмісту, 22% — протеолітичної і лише 1% — ліполітичної активності. Крім того, реалізація дії ферментів залежить не тільки від їх кількості, продукованої ПЗ, але й від їх активації ентеропептидазами [1, 4, 5]. Безумовно, стеаторея виникає, лише якщо у хворого на

хронічний панкреатит зберіглося не більше 10% функціонуючої паренхіми ПЗ [3]. Але ми зараз говоримо про здорову людину, у якої симптоми переїдання виникнуть незрівнянно раніше, ніж стеаторея у хворого на хронічний панкреатит.

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

Але повернемося до шлунка. Що відбувається у його порожнині при переїданні? Нічого хорошого: «Як ковбаса та чарка, то в шлунку сварка». Нагадаю про дуоденопілоричний замикальний рефлекс, який був описаний одним із співробітників лабораторії І. П. Павлова — С. І. Лінтваревим [2]. Рефлекс полягає в тому, що при підвищенні тиску в дуоденальному просвіті розвивається спазм воротаря, що перешкоджає евакуації вмісту зі шлунка в той час, коли в ДПК знаходиться певна кількість хімусу. Беручи до уваги дуоденостаз, характерний для переїдання, логічним є той факт, що цей дуоденостаз неминуче супроводжується спазмом воротаря та затримкою евакуації зі шлунка. Саме дуоденостаз та гастростаз є причиною тяжкості, розпирання, дискомфорту у верхній частині живота після прийому великої кількості жирної їжі. Підвищений тиск у порожнині шлунка легко знаходить напрямок свого скидання.

Унизу — пілороспазм, тому підвищений внутрішньошлунковий тиск поширюється в стравохід, що спричиняє появу відрижки, печії, які також є незмінними супутниками переїдання: «Що за лихо стало, чи від крупів, чи від сала».

Щоб запобігти симптомам переїдання або впоратися із симптомами, що вже розвинулися, необхідно відновити баланс між об'ємом, складом прийнятої їжі (дуже важлива кількість жирів), з одного боку, і активністю панкреатичних ферментів у дуоденальному просвіті, з іншого боку. Якщо власна ПЗ затримує видачу ферментів для повноцінного гідролізу хімусу, тобто не справляється з вимогами, що ставляться до неї, то необхідно додати панкреатин ззовні. Цілком очевидно, що необхідні ферментні препарати. Але їх дуже багато. Який вибрати саме в ситуації переїдання? Постараюся довести, що найкращим у цьому випадку є саме Панкреатин 8000. Активності ферментів Панкреатину 8000 (див. нижче) цілком достатньо, щоб допомогти власній ПЗ впоратися з переїданням. Але тільки потрібно прийняти Панкреатин 8000 безпосередньо перед вживанням великої кількості їжі або на його початку. У цьому випадку таблетка Панкреатину 8000 ще до розвитку пілороспазму зможе евакуюватися в ДПК, взяти участь у гідролізі компонентів хімусу та нівелювати основний механізм формування дуоденостазу. Якщо не буде дуоденостазу, не буде і спазму воротаря. Отже, хімус не надмірно затримуватиметься у шлунку та евакуюється вчасно. Не буде підвищення внутрішньошлункового

тиску — не буде і гастроезофагеального рефлюксу, і пов'язаних з ним відрижки, печії.

За допомогою панкреатину можна впоратися з головним механізмом патогенезу симптомів переїдання. Але ж тільки «гуртом чорта побореш», тому важливою є гідролітична дія трьох основних груп панкреатичних ферментів, що входять до складу Панкреатину 8000: ліпази (8000 ліполітичних ОД Ph. Eur.), амілази (5600 амілолітичних ОД Ph. Eur.), протеаз (370 протеолітичних ОД Ph. Eur.).

Давайте все ж таки підійдемо до Панкреатину 8000 критично, адже ідеальних препаратів не буває. Зробити цей препарат майже ідеальним може лікар, раціонально використовуючи Панкреатин 8000 з урахуванням його особливостей. Препарат показаний як терапія «на вимогу» (переїдання).

Однак не можна забувати про деякі обмеження:

- Панкреатин 8000 протипоказаний при гострому панкреатиті, загостренні хронічного панкреатиту;
- Панкреатин 8000 не підходить для замісної терапії при панкреатичній недостатності (таблетована форма).

Отже, Панкреатин 8000 — чудовий препарат для запобігання симптомам, що виникають при переїданні, та їх усунення. Його склад продуманий з урахуванням патофізіологічних механізмів розвитку цих симптомів.

*Поїмо, подякуємо, як що,
то й завтра прийдемо.*

Українське прислів'я

Література:

1. Коротько Г. Ф. Секреція піджелудочної залози: 2-е изд. Краснодар: Б. и., 2005. 312 с.
2. Линтварев С. И. О роли жиров в переходе содержимого желудка в кишки. СПб: Б. и., 1901. 86 с.
3. Domínguez-Muñoz J. E., ed. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons. Oxford et al.: A Blackwell Publ. Co., 2005. 535 p.

УДК 616.37-006:577.113.8

doi: 10.33149/vkr.2022.01.03

UA Панкреатин 8000: місце у клінічній практиці

Н. Б. Губергіц

Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: переїдання, дуоденостаз, дуоденопілоричний рефлекс, гастроезофагеальний рефлюкс, Панкреатин 8000, переваги і недоліки

У статті проаналізовано патогенез симптомів, що розвиваються під час переїдання. Підшлункова залоза (ПЗ) має обмежені можливості навіть у здорової людини. Нерідко вважають, що ферменти ПЗ секретуються з великим надлишком, і їх достатньо для перетравлення «відер та бочок» поживних речовин. Подібна думка заснована на розрахунках пробіркової біохімії,

далеких від реальності. Надлишок продукції ферментів ПЗ нівелюється аутолітичним та гетеролітичним впливом ферментів хімусу. У здорової людини ендогенні панкреатичні ферменти у складі хімусу, що надійшов у тонку кишку, мають 74% амілолітичної активності дуоденального вмісту, 22% протеолітичної та лише 1% ліполітичної активності. Крім того, реалізація дії ферментів залежить не тільки від їхньої кількості, що продукується ПЗ, але й від активації ентеропептидазами. Безумовно, стеаторея виникає лише якщо у хворого на хронічний панкреатит збереглося не більше 10% функціонуючої паренхіми ПЗ. Основне значення у патогенезі симптомів, що виникають при переїданні, мають дуоденостаз, дуоденопілоричний запірний рефлекс. Рефлекс полягає в тому, що при підвищенні тиску у дуоденальному просвіті розвивається спазм воротаря, що перешкоджає евакуації вмісту зі шлунка у той час, коли в дванадцятипалій кишці знаходиться певна кількість хімусу. Враховуючи дуоденостаз, характерний

для переїдання, логічним є той факт, що цей дуоденостаз неминуче супроводжується спазмом воротаря та затримкою евакуації зі шлунка. Саме дуодено- та гастростаза є причиною тяжкості, розпирання, дискомфорту у верхній частині живота після прийому рясної, жирної їжі. Щоб запобігти симптомам переїдання або впоратися з симптомами, що вже виникли, необхідно відновити баланс між обсягом, складом прийнятої їжі (дуже важливою є кількість жирів), з одного боку, і активністю панкреатичних ферментів у дуоденальному просвіті, з іншого боку. Якщо власна ПЗ затримує видачу ферментів для повноцінного гідролізу хіму, тобто не справляється з висунутими вимогами, то необхідно додати панкреатин ззовні. Компоненти Панкреатину 8000 (ліполітичні, амілолітичні, протеолітичні ферменти) нівелюють важливі патофізіологічні механізми симптомів переїдання. Перераховані особливості Панкреатину 8000, які слід враховувати у клінічній практиці.

УДК 616.37-006:577.113.8

doi: 10.33149/vkpr.2022.01.03

RU Панкреатин 8000: место в клинической практике

Н. Б. Губергриц

Многопрофильная клиника «Инто Сана», Одесса, Украина

Ключевые слова: переизбыток, дуоденостаз, дуоденопилорический рефлекс, гастроэзофагеальный рефлюкс, Панкреатин 8000, преимущества и недостатки

В статье проанализирован патогенез симптомов, развивающихся при переизбытке. Поджелудочная железа (ПЖ) имеет предел возможностей даже у здорового человека. Нередко считают, что ферменты ПЖ секретируются с большим избытком, и их достаточно для переваривания «ведер и бочек» питательных веществ. Подобное мнение основано на расчетах «пробирочной биохимии», которые далеки от реальности. Избыток продукции ферментов ПЖ нивелируется аутолитическими и гетеролитическими воздействиями ферментов химуса. У здорового человека эндогенные панкреатические ферменты в составе химуса, поступившего в тощую кишку, имеют 74% амилалитической активности дуоденального содержимого, 22% протеолитической и только 1% липолитической активности. Кроме того, реализация действия ферментов зависит не только от их количества, продуцируемого ПЖ, но и от их активации энтеропептидазами. Безусловно, стеаторея возникает только если у больного хроническим панкреатитом сохранилось не более 10% функционирующей паренхимы ПЖ. Основное значение в патогенезе симптомов, возникающих при переизбытке, имеют дуоденостаз, дуоденопилорический запирательный рефлекс. Рефлекс заключается в том, что при повышении давления в дуоденальном просвете развивается спазм привратника, препятствующий эвакуации содержимого из желудка в то время, когда в двенадцатиперстной кишке еще находится определенное количество химуса. Учитывая дуоденостаз, характерный для переизбы-

ния, логичным является тот факт, что этот дуоденостаз неизбежно сопровождается спазмом привратника и задержкой эвакуации из желудка. Именно дуодено- и гастростаза являются причиной тяжести, распирання, дискомфорта в верхней части живота после приема обильной, жирной пищи. Чтобы предотвратить симптомы переизбытка или справиться с уже развившимися симптомами, необходимо восстановить баланс между объемом, составом принятой пищи (очень важно количество жиров), с одной стороны, и активностью панкреатических ферментов в дуоденальном просвете, с другой стороны. Если собственная ПЖ задерживает выдачу ферментов для полноценного гидролиза химуса, т. е. не справляется с предъявляемыми к ней требованиями, то необходимо добавить панкреатин извне. Компоненты Панкреатина 8000 (липолитические, амилалитические, протеолитические ферменты) нивелируют принципиальные патофизиологические механизмы симптомов переизбытка. Перечислены особенности Панкреатина 8000, которые следует учитывать в клинической практике.

EN Pancreatin 8000: a place in clinical practice

N. B. Gubergrits

"Into Sana" Multifield Clinic, Odessa, Ukraine

Key words: overeating, duodenostasis, duodenopyloric reflex, gastroesophageal reflux, Pancreatin 8000, advantages and disadvantages

Pathogenesis of symptoms that occur during overeating is analyzed in this article. The pancreas has limited capacities even in a healthy person. It is believed that pancreatic enzymes are excessively secreted and sufficient to digest "buckets and barrels" of nutrients. This opinion is based on the calculations of "test tube biochemistry", which are far from reality. Excess production of pancreatic enzymes is leveled by autolytic and heterolytic effects of chyme enzymes. In a healthy person, endogenous pancreatic enzymes in chyme entering the jejunum possess 74% of the amylolytic activity of the duodenal contents, 22% of the proteolytic, and only 1% of the lipolytic activity. In addition, action of enzymes depends not only on their amount produced by the pancreas, but also on their activation by enteropeptidases. Steatorrhea occurs only if a patient with chronic pancreatitis has no more than 10% of the functioning pancreatic parenchyma. Duodenostasis and duodenopyloric obturative reflex are of major importance in the pathogenesis of symptoms arising due to overeating. The reflex is related to the increased pressure in duodenal lumen and pyloric spasm, preventing the evacuation of contents from the stomach, while a certain amount of chyme is still in the duodenum. Considering that duodenostasis is typical of overeating, it is logical that duodenostasis is inevitably accompanied by pyloric spasm and delayed gastric evacuation. It is duodeno- and gastrostasis that are the causes of heaviness, bloating, and discomfort in the upper abdomen after eating fatty food. To prevent

the symptoms of overeating or to cope with the symptoms that have already started, it is necessary to restore the balance between the amount and composition of food taken (amount of fat is crucial), on the one hand, and the activity of pancreatic enzymes in the duodenal lumen, on the other hand. If the pancreas delays the release of enzymes for the complete hydrolysis of chyme,

i.e. does not fulfill the requirements, then it is necessary to add pancreatin from the outside. The components of Pancreatin 8000 (lipolytic, amylolytic, and proteolytic enzymes) neutralize the fundamental pathophysiological mechanisms of overeating symptoms. The features of Pancreatin 8000, which should be considered in clinical practice, are described.

Хронічний панкреатит: про деякі ускладнення, особливості диференційної діагностики

Д. О. Гонцарюк¹, К. В. Ферфецька¹, Л. О. Піц²

¹Буковинський державний медичний університет,

²Чернівецький медичний фаховий коледж, Чернівці, Україна

Ключові слова: гострий панкреатит, хронічний панкреатит, гастродуоденальні кровотечі, портальна гіпертензія, панкреатичний асцит, рак підшлункової залози

При хронічному рецидивуючому та хронічному панкреатиті (ХП) виділяють ускладнення, які є обтяжуючим чинником перебігу захворювання. Вони включають обтураційну жовтяницю, портальну гіпертензію (підпечінкову форму), шлунково-кишкову кровотечу, ретенційну кісту та псевдокісту підшлункової залози (ПЗ), бактеріальні ускладнення (парапанкреатит, заочеревинна флегмона, холангіт). Системними ускладненнями вважають дисеміноване внутрішньосудинне згортання (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.

До ускладнень ХП, із якими клініцисти зустрічаються доволі часто, відносять *синдром стискання судинних органів*. Він виникає не тільки при панкреатитах, а й при раку ПЗ, псевдокістах, кільцеподібній ПЗ (аномалія розвитку).

Синдром біліарної гіпертензії є одним із тих, що проявляється холестаазом, жовтяницею і холангітом. Причиною є стискання 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 рівня білірубину та лужної фосфатази у крові, деякою дилатацією жовчних проток із зниженням функції жовчного міхура. Важливим «малим» симптомом за відсутності холелітазу може бути ознака звуження інтрапанкреатичної частини холедоха та проксимальної жовчної гіпертензії (вона зустрічається частіше жовтяниці).

Холестатичний синдром, який характеризується підвищенням рівня білірубину та речовин, які виділяє жовч у кров внаслідок порушення утворення або відтоку жовчі, є складовою синдрому стиснення сусідніх органів при гострому панкреатиті (ГП) та ХП.

При вираженому набряку голівки ПЗ ускладнюється відтік із панкреатичної та жовчної проток, внаслідок чого виникає механічна жовтяниця або навіть часткова підпечінкова (механічна) непрохідність. Синдром може виникнути при панкреатитах, раку ПЗ із локалізацією у голівці залози, абсцесі та при кістах ПЗ, за наявності «головчастого» панкреатиту або пухлини фатерова сосочка ДПК, при післятравматичних стриктурах та обструкції гелмінтами. Причиною можуть бути папіліти.

З погляду на розвиток захворювань, залежно від місця знаходження блоку виділяють гепатоцелюлярний, каналцевий та протоковий холестааз. Якщо розглядати процес на рівні органів, то виділяють позапечінковий та печінковий холестааз, а залежно від терміну розвитку і вираженості клініки — гострий та хронічний. За механізмом розвитку доцільно оцінювати холестааз з погляду на надпечінковий, печінковий та підпечінковий характер. Тактика інтерпретації повинна мати таку послідовність: гіпербілірубінемія є ізольованою (якщо так, то виникає необхідність визначити, показники якого білірубину підвищилися — кон'югованого (прямого) чи некон'югованого (непрямого)); далі слід вирішити питання про внутрішньопечінковий або обтураційний холестааз; і, нарешті, встановити, чи присутні інші порушення функції печінки [8].

Слід наголосити, що в анамнезі необхідно звертати увагу на зловживання алкоголем, наркотиками, прийом певних груп ліків. Повинні викликати насторогу татування, частота відряджень (особливо у райони, епідемічні по гепатиту, малярії), проживання з людиною, у якої в анамнезі була жовтяниця, уточнити характер статевих контактів. Значення у діагностиці має контакт із тваринами (особливо з щурами), сімейний гемохроматоз, гіпербілірубінемія. Підвищення показників більше 30–40 ммоль/л відзначається жовтушністю склер, підвищення рівня білірубину більше 50–60 ммоль/л — жовтяницею шкірних покривів, а показники понад 70–80 ммоль/л викликають свербіння шкіри. Наявність свербіжу, слідів

розчосів вказують на значне підвищення рівня білірубину. Якщо жовтяниця супроводжується інтенсивним абдомінальним болем із локалізацією у правому підребер'ї, лихоманкою, ознобом, то виникає необхідність у диференційній діагностиці із нападом жовчної кольки внаслідок наявності жовчнокам'яної хвороби та холангіту [10]. Важливим для прогнозу є те, що за наявності каменів, а також після операції часто приєднується бактеріальний холангіт, який проявляється болем у правому підребер'ї, лихоманкою до 39,5 °С із ознобом та жовтяницею (тріада Шарко) [6].

До клінічних проявів підпечінкової жовтяниці відносять ахолічний кал, ксантоми, гіперпигментацію шкіри, порушення всмоктування жирів, стеаторею, гіповітаміноз А, Д, Е, К (через порушення всмоктування жирів). Вираженість стеатореї відповідає інтенсивності жовтяниці. Колір випорожнень є надійним індикатором ступеня обструкції жовчовивідних шляхів (характер обструкції інтермітуючий або такий, що розв'язується). При дефіциті вітаміну Е виникає мозочкова атаксія, периферична нейропатія, дегенеративні зміни у сітківці ока. Можуть з'явитися ознаки «курячої сліпоти» завдяки недостатності вітаміну А. Появу геморагій можна пояснити недостатністю вітаміну К, аскорбінової кислоти і токсичною дією жовчних кислот, розвитком ДВЗ-синдрому. Все це потребує відповідної корекції додатково до вирішення тактики щодо основного синдрому.

Такі симптоми, як інтенсивний абдомінальний біль, симптом Курвуаз'є, прояви холангіту, збільшення голівки ПЗ, частіше за все засвідчують механічний характер холестази. Якщо при ультразвуковому дослідженні (УЗД) виявляється надстенотичне розширення жовчних проток (біліарна гіпертензія), показана ендоскопічна холангіопанкреатографія (при ній можна виконати сфінктеротомію).

У перші три тижні концентрація кон'югованого білірубину зростає, при розрішенні процесу показники знижуються поступово у зв'язку з утворенням біліальбуміну (білірубину, який пов'язаний з альбуміном). Рівень холестерину у термінальній (септичній) стадії знижується. Підвищення активності трансаміназ не є значимим, але значно підвищуються показники лужної фосфатази та гамма-глутамілтранспептидази. У разі відсутності ко-факторів лужної фосфатази (вітаміну В₁₂, цинку, магнію), її показники не перевищують такі у нормі.

За наявності уражень ПЗ формується ферментемія у периферичній крові (значимо підвищуються показники амілази та трипсину), причому амілазурія 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 [5].

Синдром стискання ДПК викликає дуоденальний стаз, який сприяє переходу запалення з ретродуоденальної частини ПЗ на стінку кишки. Це проявляється клінічною картиною високої непрохідності кишечника (блювання, яке не полегшує загальний стан, блювання їжею, що була прийнята попередньо, хворі скаржаться на відрижку тухлим). Достатньо швидко

розвивається зневоднення, електролітні розлади та трофологічна недостатність. Діагноз, ступінь та рівень стенозу встановлюють при контрастному рентгенологічному обстеженні шлунка та при гастро-дуоденальному ендоскопічному обстеженні.

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

Синдром стискання портальної вени характеризується підпечінковою портальною гіпертензією з розвитком асцити та варикозним розширенням вен стравоходу. Диференційний діагноз із цирозом печінки у таких випадках значно ускладнений, оскільки клінічна картина однотипна.

Панкреатичний асцит є одним із проявів ураження селезінкової та печінкової вени, хоча у більшості випадків клініцисти пов'язують такий стан із цирозом печінки або з правошлуночковою недостатністю кровообігу, або з карциномою очеревини. Панкреатичний асцит може бути результатом випітного процесу в черевну порожнину при ГП або за тяжкої атаки ХП. Причиною виникнення панкреатичного асцити може бути тромбоз у системі портальної вени, який розвивається як ланка ДВЗ-синдрому. Частіше за все тромбується селезінкова, рідше — мезентеріальна і портальна вени.

До панкреатичного асцити може призвести фіброз ПЗ, рубцеві зміни, великі кісти із стисненням судин, парапанкреатити із порушенням лімфатичного відтоку від заочеревинних лімфовузлів і гіпертензією в грудній лімфатичній протоці, 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.

Патогенез *панкреатичного асцити 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 асцити. При розриві позаду формується панкреатичний гідроторакс.

При повільному накопиченні рідини онкотичний тиск плазми крові 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 [4]. Однією з особливостей перебігу ХП при трофологічній недостатності є накопичення рідини у черевній порожнині за рахунок зниження ферментативної функції ПЗ, гіпоальбумінемії, які порушують онкотичний тиск у плазмі крові.

Клініка неспецифічна. Пацієнти скаржаться на метеоризм, розлитий абдомінальний біль, прогресуюче зниження маси тіла після лапарцентезу. 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 хильозний, 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 через масивне виділення білка з асцитичною рідиною.

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

Діагностувати панкреатичний асцит допомагають такі методи, як УЗД, комп'ютерна томографія, рентгенологічне дослідження органів грудної клітки [9].

Ми звикли вважати, що *синдром портальної гіпертензії* характерний для захворювань печінки (гепатит, цироз тощо), захворювань вен черевної порожнини. При хронічному рецидивуючому панкреатиті також може формуватися синдром портальної гіпертензії, що утруднює процес диференціальної діагностики.

Зауважимо, що все частіше у терапевтичній практиці ми почали зустрічатися з *ідіопатичною нециротичною портальною гіпертензією*, що утруднює диференційну діагностику. Але першою диференційною ознакою є не ураження органу, судинна патологія. Клінічна картина залежить від місця виникнення перешкоди для кровоплину. Таку портальну гіпертензію класифікують як *передпечінкову, печінкову та післяпечінкову*. Печінкову, у свою чергу, поділяють на *пресинусоїдальну, власне синусоїдальну та післясинусоїдальну* [1, 3]

У 2015 р. Європейська асоціація по вивченню печінки (European Association for the Study of the Liver, EASL) затвердила такі критерії ідіопатичної нециротичної портальної гіпертензії (їх можна вважати диференційними). З метою верифікації діагнозу усі 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; неалкогольний/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, комп'ютерна томографія).

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 [9].

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 на 8 років (вважається, що він виникає через інтраабдомінальну інфекцію або самостійно завдяки механізмам самої хвороби, які поки що невідомі). Іноді маніфестація приходиться на початок дорослого життя.

Розвитку портальної гіпертензії сприяє *тромбоз селезінкової вени*. При цьому відзначається виражений біль у лівому підребер'ї, що трактується як типова для панкреатиту локалізація болю. Лікарські маніпуляції спрямовуються на купірування болювого синдрому. У подальшому розвивається спленомегалія, здавлювання портальної вени, підпечінкова портальна гіпертензія з панкреатичним асцитом і варикозним розширенням вен стравоходу. Пацієнту часто встановлюється 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 рецидивуючого ГП, яка купірується довше звичайного. Через кілька місяців у пацієнта виявляють спленомегалію без ознак наявності активного патологічного процесу в печінці. Як правило, зовнішньосекреторна функція ПЗ при цьому знижена, періодично виявляється гіперглікемія [7].

Для клінічної картини ускладнень ХП характерними є *кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу* (які легко переносяться), 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 (близько 2% випадків).

Деякі слова про особливості перебігу *варикозного розширення вен стравоходу та шлунка*, які зустрічаються як ускладнення перебігу ХП.

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. Слід підкреслити, що кровотечі з варикозно розширених вен при ідіопатичній нециротичній портальній гіпертензії менш агресивні, ніж при цирозі печінки [1].

Особливістю лікарської тактики при варикозному розширенні вен, що зумовлено стисканням вени кістою, є *дренування кісти (це може сприяти не тільки зупинці кровотечі, а й привести до зникнення варикозних змін)*.

Доволі часто при ХП можуть розвиватися *ерозивно-виразкові ураження шлунково-кишкового тракту*. У більшості пацієнтів вони перебігають безсимптомно, дуже рідко маніфестують клінікою масивної кровотечі, блюванням по типу «кофейної гущі», геморагічним шоком. Частіше проявляються меленою, яка з'являється через добу після початку кровотечі. Головним методом діагностики є ендоскопічний [2].

Особливістю перебігу є тривалість процесу від 3 до 20 діб після розвитку панкреатичної деструкції. Найчастіше ерозії та виразки локалізуються в ділянці дна та тіла шлунка, ніж у ДПК. Гострі виразки бувають множинними. Факторами ризику розвитку гострих ерозивно-виразкових ушкоджень при ХП можуть бути панкреатогенний перитоніт при ГП, літній вік, печінкова недостатність із енцефалопатією, дихальна недостатність із тяжкою гіпоксемією при супутньому хронічному обструктивному захворюванні легень, ішемічній хворобі серця, хронічній абдомінальній ішемії тощо.

Патогенетичними механізмами розвитку можна вважати порушення мікроциркуляції слизової оболонки шлунка, ДПК. Зовнішньосекреторну недостатність ПЗ також вважають патогенетичною ланкою, оскільки при цьому не відбувається достатнього олужнення у ДПК та виникає дуоденогастральний рефлюкс. Ішемія, активація токсичних жовчних кислот і лізолецитину, гіперсекреція шлункового соку, надмірна активація пепсиногену суттєво порушують рівновагу у бік агресивності факторів впливу на слизову оболонку стравоходу, шлунка, ДПК. Місцеві порушення мікроциркуляції разом із дефіцитом факторів згортання призводять до розвитку кровотеч. Тому у комплекс лікування включають гемостатичну терапію, інгібітори протонної помпи (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 всіх заходів гемостазу (місцевих, системних та ендоскопічних).

Рак ПЗ. У 1913 р. В. John припустив, що рак ПЗ може виникати на тлі ХП. Втім, установити таку

взаємозалежність стало можливим у 1993 р. при проведеному мультицентровому рандомізованого когортного дослідження з клінічних центрів 6 країн світу, досліджуючи 2015 пацієнтів із ХП [15]. Взаємозв'язок було підтверджено й іншими дослідниками [11, 13]. Тим не менш, діагностувати рак ПЗ у ранньому періоді важко, тому що у звичайних радіологічних методів недостатньо можливостей візуалізувати розмір пухлини від 1,0 до 3,0 см, особливо на тлі ХП. Через хронічне запалення при ХП порушуються процеси диференціювання і розвиток клітин, що подібні і до процесів при раку ПЗ [12].

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 ділянці. Рак тіла і хвоста характеризується болем у лівому підребер'ї і надчеревній ділянці. При пухлинах, які обтурують головну протоку і супроводжуються панкреатитом, виникає нападоподібний оперізуючий біль. Дифузне ураження характеризується розлитим болем. Іррадіювати він може у міжлопаткову ділянку, хребет. Інтенсивність абдомінального болю також різна. Може носити постійний давлячий тупий характер із розпиранням, на тлі такого болю можуть виникати напади гострого болю, які тривають 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 ПЗ) [9, 14].

Висновок. Отже, при хронічному рецидивуючому панкреатиті та ХП розвиваються ускладнення, які зумовлюють прогноз щодо перебігу хвороби і життя пацієнтів. Серед таких ускладнень на увагу заслуговують холестатичний синдром, синдром стискання сусідніх органів, тромбози печінкової та селезінкової вени, панкреатичний асцит. Наголошується, що до ускладнень ХП можна віднести ще ерозивно-виразкові ушкодження, варикозне розширення вен стравоходу, кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка. Підкреслюється, що при кожному рецидиві або загостренні ХП зростає небезпека негативного перебігу захворювання через формування ускладнень. Це забезпечує не тільки негативний прогноз перебігу ХП, але й негативний прогноз щодо життя.

Література:

1. Антоненко А. В., Берегова Т. В. Ідіопатична нециротична портальна гіпертензія та синдром Бадда — Кіарі: фокус на проблему. *Сучасна гастроентерологія*. 2019. № 1 (105). С. 119–124.
2. Гриднев А. Е., Дубров К. Ю. Желудочно-кишечные кровотечения: особенности тактики ведения пациентов в Украине и за рубежом. *Здоров'я України. Гастроентерологія, гематологія, колопроктологія*. 2014. № 3 (33). С. 40–41.
3. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Клочков А. Е., Лукашевич Г. М., Фоменко П. Г. Гастроэнтерология: трудные больные. Киев: ООО «РедБиз Лаборатория Медицинского Бизнеса», 2019. 492 с.
4. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Фоменко П. Г. Панкреатический асцит: еще одно из многих проявлений панкреатита. *Вестник клуба панкреатологов*. 2016. № 2 (31). С. 13–16.
5. Губергриц Н. Б., Кабанец Н. С., Фоменко П. Г. Синдром желтухи в клинической практике. *Вестник клуба панкреатологов*. 2009. № 4 (5). С. 56–69.
6. Губергриц Н. Б., Линевская К. Ю., Беляева Н. В. Дифференциальная диагностика в гастроэнтерологии (от симптома и синдрома к диагнозу и лечению): практическое руководство. Киев: Труш Е. Н., 2018. 624 с.
7. Десятерик В. І., Крикун М. С., Францев В. П. Визначення місцевих ускладнень гострого панкреатиту в переглянутій Атлантській класифікації та їх вплив на можливі втручання. *Здоров'я України. Тематичний випуск. Гастроентерологія, гематологія, колопроктологія*. 2017. № 4 (46). С. 40–41.
8. Степанов Ю. М., Ягмур В. Б., Ягмур С. С. Внутривенный холестаза беременных в практике гепатолога. *Здоров'я України. Гастроентерологія, гематологія, колопроктологія*. 2011. № 4 (22). С. 38–39.
9. Христинич 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. 172 с.
10. Щербаков П. Л. К вопросу о панкреатите. *Здоров'я України. Гастроентерологія, гематологія, колопроктологія*. 2011. № 4 (22). С. 24–25.
11. Howes N., Neoptolemos J. P. Risk of pancreatic ductal adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut*. 2002. Vol. 51. P. 765–766.
12. Liotta L. A., Kohn E. C. The microenvironment of the tumour-host interface. *Nature*. 2001. Vol. 411. P. 375–379.
13. Maisonneuve P., Lowenfels A. B. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Dig. Dis*. 2002. Vol. 20. P. 32–37.
14. Potter J. D. Pancreas cancer — we know about smoking, but do we know anything else? *Am. J. Epidemiol*. 2002. Vol. 155. P. 793–795.
15. Williams C., Shattuck-Brandt R. L., DuBois R. N. The role of COX-2 in intestinal cancer. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 1999. Vol. 889. P. 72–83.

УДК 616.37-002.2-036.1-06-079.4

doi: 10.33149/vkr.2022.01.04

UA Хронічний панкреатит: про деякі ускладнення, особливості диференційної діагностики

Д. О. Гонцарюк¹, К. В. Ферфецька¹, Л. О. Піц²

¹Буковинський державний медичний університет,

²Чернівецький медичний фаховий коледж, Чернівці, Україна

Ключові слова: гострий панкреатит, хронічний панкреатит, гастродуоденальні кровотечі, портальна гіпертензія, панкреатичний асцит, рак підшлункової залози

В оглядовій статті представлена сучасна інформація про ускладнення панкреатиту, які мають значення для тактики і стратегії ведення пацієнтів як на стаціонарному, так і амбулаторному етапі спостереження. Авторі звертають увагу інтерністів на перебіг таких ускладнень, як синдром стискання сусідніх органів, холестатичний синдром, панкреатичний асцит. Детально обговорюється симптоматика ускладнень хронічного панкреатиту, що важливо для проведення

диференційної діагностики з відповідними захворюваннями. До таких ускладнень автори віднесли утворення ерозивно-виразкових ушкоджень, варикозне розширення вен стравоходу, кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка, синдром портальної гіпертензії з панкреатичним асцитом та ідіопатичну нециротичну портальну гіпертензію, рак підшлункової залози. Детально розглядається синдром портальної гіпертензії при хронічному рецидивуючому панкреатиті. Все частіше у терапевтичній практиці зустрічається ідіопатична нециротична портальна гіпертензія, що ускладнює диференційну діагностику. Але першою диференційною ознакою є не ураження органу, а судинна патологія. Клінічна картина залежить від місця виникнення перешкоди для кровоплину. У статті наводяться статистичні дані розвитку раку підшлункової залози на тлі хронічного рецидивуючого панкреатиту, та підкреслюється складність діагностики на ранніх етапах. Авторі наголошують на необхідності уваги до аналізу певної симптоматики, яка засвідчує про можливий розвиток ускладнень, про їх негативний перебіг при кожному рецидиві або загостренні хронічного панкреатиту, оскільки питання стоїть про прогнозу та життя пацієнта.

RU Хронический панкреатит: о некоторых осложнениях, особенности дифференциальной диагностики

Д. А. Гонцарюк¹, К. В. Ферфетская¹, Л. О. Пиц²

¹Буковинский государственный медицинский университет,

²Черновицкий медицинский профессиональный колледж, Черновцы, Украина

Ключевые слова: острый панкреатит, хронический панкреатит, гастродуоденальные кровотечения, портальная гипертензия, панкреатический асцит, рак поджелудочной железы

В обзорной статье представлена современная информация об осложнениях панкреатита, имеющих значение для тактики и стратегии ведения пациентов как на стационарном, так и амбулаторном этапе наблюдения. Авторы обращают внимание интернистов на течение таких осложнений, как синдром сжатия соседних органов, холестатический синдром, панкреатический асцит. Подробно обсуждается симптоматика осложнений хронического панкреатита, что важно для дифференциальной диагностики с соответствующими заболеваниями. К таким осложнениям авторы отнесли образование эрозивно-язвенных повреждений, варикозное расширение вен пищевода, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, синдром портальной гипертензии с панкреатическим асцитом и идиопатическую нецирротическую портальную гипертензию, рак поджелудочной железы. Подробно рассматривается синдром портальной гипертензии при хроническом рецидивирующем панкреатите. Все чаще в терапевтической практике встречается идиопатическая нецирротическая портальная гипертензия, что затрудняет дифференциальную диагностику. Но первым дифференциальным признаком является не поражение органа, а сосудистая патология. Клиническая картина зависит от места возникновения препятствия для кровотока. В статье приводятся статистические данные развития рака поджелудочной железы на фоне хронического рецидивирующего панкреатита, и подчеркивается сложность диагностики на ранних этапах. Авторы отмечают необходимость внимания к анализу определенной симптоматики, свидетельствующей о возмож-

ном развитии осложнений, об их негативном течении при каждом рецидиве или обострении хронического панкреатита, поскольку вопрос касается прогноза и жизни пациента.

EN Chronic pancreatitis: about certain complications, features of differential diagnosis

D. O. Hontsariuk¹, K. V. Ferfetska¹, L. O. Pits²

¹Bukovinian State Medical University,

²Chernivtsi Medical Applied College, Chernivtsi, Ukraine

Key words: acute pancreatitis, chronic pancreatitis, gastroduodenal bleeding, portal hypertension, pancreatic ascites, pancreatic cancer

The review article provides up-to-date information on the complications of pancreatitis, which are important for the tactics and strategy of patient management both at the inpatient and outpatient stages of observation. The authors draw attention of internists to the course of complications such as compression of adjacent organs syndrome, cholestatic syndrome, and pancreatic ascites. The symptomatology of complications of chronic pancreatitis is discussed in detail, which is important for differential diagnosis with the corresponding diseases. These complications included erosive and ulcerative lesions, varicose veins of esophagus, bleeding from varicose veins of esophagus and stomach, portal hypertension syndrome with pancreatic ascites and idiopathic non-cirrhotic portal hypertension, pancreatic cancer. Syndrome of portal hypertension in chronic recurrent pancreatitis is viewed in detail. Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension is increasingly encountered in therapeutic practice, which complicates differential diagnosis. However, the first differential sign is not organ damage, but vascular pathology. The clinical picture depends on the site of the bleeding obstruction. The article provides statistical data on the development of pancreatic cancer against the background of chronic recurrent pancreatitis, and emphasizes the complexity of early diagnosis. The authors note the need for analysis of certain symptoms, indicating the possible onset of complications, their negative course with each relapse or exacerbation of chronic pancreatitis, since the question concerns the prognosis and life of patients.

Парадуоденальний панкреатит: патоморфологічна характеристика захворювання та кореляція з клінічним перебігом

О. Ю. Усенко, І. В. Хомяк, А. І. Хомяк, В. О. Кропельницький, І. М. Савицька, А. В. Малик, М. Е. Кроль
Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України, Київ

Ключові слова: парадуоденальний панкреатит, клініко-морфологічні форми, патогістологічна характеристика, клініка, перебіг

Вступ

Парадуоденальний (groove) панкреатит (ПДП) — окрема форма хронічного панкреатиту, що характеризується хронічним запаленням, фіброзними змінами та рубцюванням парадуоденальної зони [1, 6, 8, 14]. Термінологія щодо ПДП довгий час залишалася невизначеною. Перші згадки про ПДП почали з'являтися у 1970-х роках. Для назви патологічного процесу використовувалися такі терміни, як «кістозна дистрофія гетеротопічної підшлункової залози (ПЗ)», «кістозна трансформація стінки дванадцятипалої кишки (ДПК)», «міоаденоматоз стінки ДПК» або «парадуоденальна кіста», «гамартома ПЗ» або «гамартома брунерівських залоз», «псевдопухлина» та інші менш поширені назви [2, 5, 10, 12, 13, 15]. Проте скоро стало зрозуміло, що всі ці терміни описують один і той самий патологічний процес. У 2004 р. у роботі N. Adsay і G. Zamboni автори об'єднали всі ці терміни у один — «парадуоденальний панкреатит», який наразі найбільш часто вживається для даного захворювання [1].

Клінічні форми ПДП значно відрізняються одна від одної. Частина пацієнтів мають клінічні прояви, характерні для гострого панкреатиту, тоді як інші мають скарги, які відповідають клініці хронічного панкреатиту [3]. Нерідко ПДП маніфестує як новоутворення периампулярної зони або як дуоденальна непрохідність [9, 11]. У випадку, коли захворювання перебігає гостро, пацієнти скаржаться на сильний біль в животі, нудоту, блювання та уповільнене випорожнення шлунку. На противагу цьому у пацієнтів з симптоматикою хронічного перебігу відмічається наявність жовтухи (як результату стенозування та формування стриктур дистального відділу позапечінкових жовчних протоків), хронічна втрата маси тіла, загальна слабкість [14].

На даний момент не існує єдиних підходів до патоморфологічної та клінічної класифікації

захворювання. Хоча більшість авторів для хірургічного лікування ПДП застосовують здебільшого панкреатодуоденектомію, роль та місце оперативних втручань для лікування даного захворювання залишаються невизначеними [3, 4, 6–8]. Незважаючи на різні клінічні прояви ПДП, в літературі не описана кореляція клінічного перебігу з патоморфологічними формами.

Метою нашого дослідження було вивчення патоморфологічних особливостей ПДП на препаратах після панкреатодуоденектомії та співставлення відповідних патоморфологічних змін з клінічними формами захворювання.

Матеріали та методи

Був проведений ретроспективний аналіз 147 пацієнтів з ПДП, що лікувалися у Національному інституті хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова з 2014 по 2020 рр. Діагноз ПДП було встановлено на підставі патогістологічного дослідження препаратів та характерної радіологічної картини захворювання у поєднанні з відповідною клінічною симптоматикою та анамнезом захворювання [1, 8, 9, 11, 14]. Дозвіл на проведення дослідження був отриманий у етичної комісії.

Досліджувались 16 пацієнтів з ПДП, яким була виконана панкреатодуоденектомія із збереженням пілорусу та без. Були зібрані такі дані, як демографічні показники, клінічні симптоми, лабораторні показники, дані радіологічних методів обстеження та анамнез захворювання. Результати обстежень усіх пацієнтів виносилися на обговорення багатодисциплінарної комісії, до складу якої входили хірурги, радіологи, онкологи та гастроентерологи.

Для гістологічних досліджень вивчалися препарати 16 пацієнтів (у середньому 10 слайдів на випадок). Верифікація патогістологічного діагнозу виконувалася згідно з запропонованими раніше критеріями [1]. Додаткові ознаки, які були вивчені,

включали наявність мікроабсцесів, ретенційних кіст та псевдокіст, розширених протоків, перидуктального лімфоплазмозитарного запалення, судинних змін (фіброз інтими), перифлебіту, наявність інтралюмінальних або інтраепітеліальних нейтрофілів у головній панкреатичній протоці. Зміни у тканині ПЗ та ділянці грогове вивчалися окремо. Усі патоморфологічні зразки переглядалися ізольовано від клінічної картини пацієнта та порівнювалися з останньою на наступних етапах дослідження.

Біологічний матеріал для досліджень (видалені під час операційних втручань ділянки ДПК та ПЗ) фіксували у 10% розчині нейтрального забуференого формаліну, потім ущільнювали у парафіні за загальноприйнятою схемою. Виготовляли зрізи товщиною 5 мкм, які забарвлювали гематоксиліном. Гістологічні препарати вивчали за допомогою світлооптичного мікроскопу Leica DM500, фотодокументування здійснювали фотокамерою Leica ICC50 HD.

Результати

Клінічні дані

Середній вік пацієнтів на момент операції становив 43,8 року (від 33 до 60 років). Пацієнтами були здебільшого чоловіки (93,8%, 15 чоловіків, 1 жінка). Значний відсоток учасників дослідження зловживав алкоголем та палив — 81,3% та 75% відповідно. Серед супутніх захворювань найчастіше зустрічались гастрит (81,3%), цукровий діабет (37,5%), артеріальна гіпертензія (31,3%), жовчнокам'яна хвороба (18,8%).

Гострий початок захворювання відмічали 31,3% пацієнтів. Хронічний перебіг захворювання спостерігався у 68,7% пацієнтів. Найчастішими симптомами на момент операції були біль (93,8%), нудота та блювання (61,5%), загальна слабкість (31,3%), втрата маси тіла (31,3%), жовтяниця (20%).

Три пацієнти (18,8%) на доопераційному етапі мали діагноз злоякісного новоутворення периапулярної ділянки, і панкреатодуоденектомія виконувалась з метою видалення пухлини та лікування раку.

Макроскопічна характеристика

У всіх випадках визначалось потовщення слизової оболонки з нодулярністю стінки ДПК, здебільшого розташоване у місці впадіння додаткової панкреатичної протоки при відносно інтактному великому дуоденальному сосочку. Нодулярність ДПК створює вигляд тротуарної бруківки без очевидного виразкування (на противагу карциномам, що інвазують ДПК) та знаходиться приблизно на 1 см проксимальніше великого дуоденального сосочка. На розрізі визначається фіброзний масив у ділянці додаткової панкреатичної протоки з трабекулярною структурою та наявними мікрокістозними змінами. Хоча зустрічаються випадки з більш гомогенно фіброзною структурою та випадки з сильно вираженим набряком. У більшості випадків наявні жовті плями, що відповідають тканині ПЗ. Детальніша мікроскопічна характеристика представлена далі.

Форми ПДП та їх мікроскопічна характеристика

Кістозна форма. Кістозна форма ПДП була діагностована у 6 (37,5%) пацієнтів. Пацієнти з кістозною формою були здебільшого чоловіками (83,3%) з середнім віком 38 років (від 32 до 41 року). Більшість пацієнтів з кістозною формою зловживали алкоголем та були активними курцями (83,3% та 66,7% відповідно). Середня тривалість захворювання до оперативного втручання становила 30,3 місяця (від 7 до 71 місяця). Пацієнти з кістозною формою (83,3%) мали хронічний перебіг захворювання. За даними доопераційних методів обстеження, у жодного пацієнта не було підозри на злоякісне новоутворення. Характерною особливістю даної форми була наявність жовтяниці, що визначалась у 33,3% пацієнтів ($\chi^2=0,5284$, $p=0,47$).

При кістозній формі слизова оболонка ДПК була витончена, гіпотрофована, ворсинки на деяких ділянках були повністю зруйновані, дистрофічно змінений епітелій зберігався лише у криптах. У підслизовій оболонці відзначалась гіпертрофія брунерівських залоз з ущільненням прошарків між часточками залоз. У м'язовій оболонці порушувалась упорядкованість гладком'язових волокон, м'язові волокна були більш збережені під підслизовою оболонкою, частина волокон поздовжнього шару заміщувалась фіброзною тканиною. У м'язовій оболонці спостерігались вогнища переважно лімфоцитарної інфільтрації, поліморфноклітинна інфільтрація була дифузною. У фіброзній тканині, що сформувалась у поздовжньому шарі м'язової оболонки ДПК, були помітні кістозно розширені протоки та кісти з масами детриту, над цим прошарком у фіброзній тканині розташовувались кісти більшого розміру, що містили у середині відшарований епітелій (рис. 1).

При кістозній формі ПДП у фіброзній тканині, що сформувалась навколо ПЗ, виявляються вогнища некрозу з вогнищевою переважно лімфоцитарно-макрофагальною інфільтрацією. Ці вогнища оточувались щільною склерозованою тканиною, яка містила кісти. Кісти розташовувались

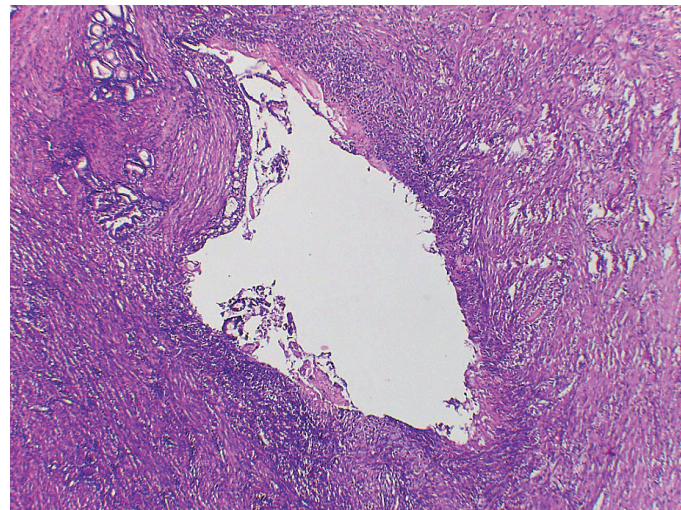


Рис. 1. Кіста з відшарованим епітелієм у стінці ДПК. Гіперплазія та розширення проток. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$.

переважно поза залозою у новоутвореній фіброзній тканині. У ПЗ відзначався перилобулярний фіброз строми. Крім того, іноді щільні прошарки сполучної тканини проростали у частки залози (частковий інтралобулярний фіброз). Інтралобулярна строма набрякала, в цитоплазмі екзокринних панкреатоцитів менш ніж в нормі була виражена зональність цитоплазми (розділення на гомогенну та зимогенну зони), на деяких ділянках зональність цитоплазми зовсім зникала. Цитоплазма панкреатоцитів деяких часток набувала «пінистого» виду (вакуолярна дистрофія). Острівці Лангерганса переважно малі, на деяких ділянках кількість їх значно збільшувалась. Спостерігалась гіперплазія епітелію протоків, вони набували звивистої форми, кістоподібно розширювались (рис. 2), на деяких ділянках у них були помітні еозинофільні гомогенні маси (білковий секрет). На окремих ділянках просвіт міжчасточкових проток був заповнений кальцифікованим секретом. Сполучна тканина навколо проток ущільнювалась (перидуктальний фіброз), в ній відзначались невеликі скупчення лімфоїдних клітин (лімфоцитів, плазмоцитів) та макрофагів, крім того спостерігалась слабка або помірна дифузна лімфоцитарна інфільтрація.

Таким чином, особливістю кістозної форми ПДП було мультифокальне запалення фіброзної тканини навколо залози та ущільненої строми, наявність кіст та псевдокіст, переважно перилобулярний (навколочасточковий) фіброз, розширення протокової системи з гіперплазією епітелію, наявність в протоках конкрементів, ендокринна проліферація з утворенням додаткових острівців (можлива і ендокринна протокова проліферація).

Солідна форма. Солідна форма ПДП була виявлена у 8 пацієнтів (50%). Серед пацієнтів з солідною формою були лише чоловіки з середнім віком 47 років (від 37 до 60 років). Пацієнти з солідною формою також мали схильність до зловживання алкоголем та паління (87,5% та 75% відповідно). Тривалість захворювання до оперативного лікування у даній групі становила 30,4 місяця (від 6 до 94 місяців). Хронічний перебіг захворювання мали 5 пацієнтів (62,5%). За даними доопераційних методів обстеження, у двох пацієнтів підозрювалось злякисне новоутворення головки ПЗ. Особливістю даної форми ПДП була значна втрата маси тіла (>10% маси тіла за період останніх 12 місяців) у доопераційному періоді, яка відзначалась у 4 (50%) пацієнтів ($\chi^2=1,3636$, $p=0,24$).

При солідній формі ПДП слизова оболонка ДПК також була гіпотрофована, зазнавала часткової руйнації. Ворсинки або не зберігались, фрагментувались, або були оголені, епітеліальна пластинка відшаровувалась, дистрофічно змінений епітелій відзначався лише у криптах. Власна пластинка слизової оболонки набрякала, була дифузно інфільтрована лімфоцитами, плазмоцитами, відзначалась підвищена кількість макрофагів. Частина брунерівських залоз була розташована над м'язовою пластинкою слизової оболонки, тобто входила до її складу. Ці залози поодинокі або утворювали

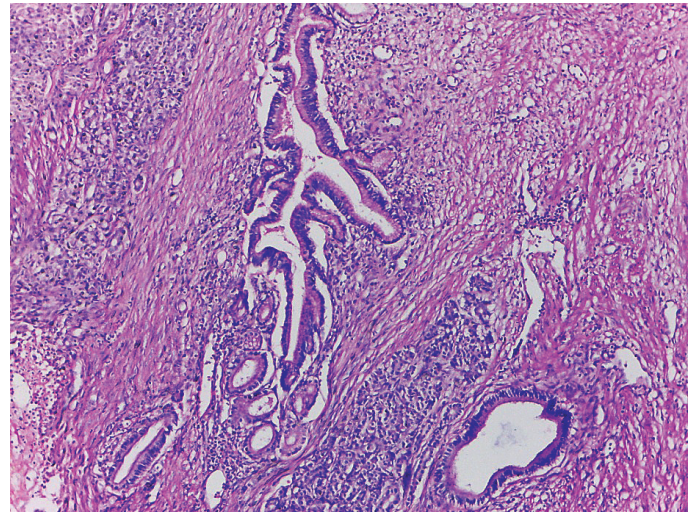


Рис. 2. Фіброз строми ПЗ, розширення панкреатичних проток. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 100$.

тонкий прошарок та відкривались у крипті (рис. 3). У підслизовій оболонці дуоденальні (брунерівські) залози здебільшого мали ознаки гіперплазії і були розділені широкими прошарками фіброзної тканини з ознаками набряку, проте відзначались ділянки з поодинокими залозами та без них. М'язовий шар потовщувався як за рахунок збільшення кількості гладком'язових елементів, більша частина яких була дистрофічно змінена, так і за рахунок розростання ущільненої сполучної тканини та формування розширених залоз. М'язова оболонка була інфільтрована переважно лімфоцитами, плазмоцитами, відзначались також макрофаги та нейтрофільні гранулоцити. У фіброзній тканині, що частково заміщувала гладком'язові елементи, відзначались вогнищеві скупчення лімфоїдних клітин (лімфоцитів та плазмоцитів). У поверхневих шарах м'язової оболонки та у оточуючій фіброзній тканині були помітні невеликі численні розширені залози, а також ектопічні ацинарні структури ПЗ, відокремлені широкими прошарками фіброзної тканини.

При солідній формі ПДП у фіброзній тканині, яка оточувала ПЗ, вогнища некрозу були відсутні, домінувала поліморфноклітинна інфільтрація з вогнищевою лімфоїдною (лімфоцитарною та плазмоцитарною) інфільтрацією (рис. 4). Паренхіма ПЗ переважно по периферії зазнавала виражених дегенеративних змін. У ній формувались широкі перилобулярні прошарки щільної фіброзної тканини, екзокринні панкреатоцити часточок залози, які були оточені цими прошарками, поступово зникали, заміщуючись фіброзною тканиною. Відзначались часточки, у яких панкреатоцити були майже відсутні, зберігалась лише інтралобулярна строма (атрофія паренхіми). Функціонально здатна паренхіма ПЗ знаходилась далеко від фіброзного прошарку, що оточував залозу та проростав в неї перилобулярно. На цих ділянках ПЗ виявлялись часточки, що зберігали свою гістоструктуру. Ендокринні клітини зазнавали помірних дистрофічних змін, лише у деяких випадках відзначалось невелике

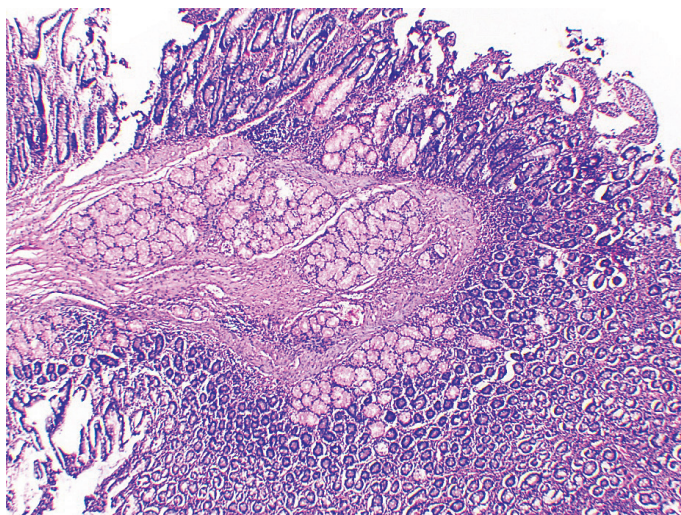


Рис. 3. Слизова та підслизова оболонки ДПК при солідній формі ПДП. Брунерівські залози у слизовій оболонці. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 40$.

збільшення панкреатичних острівців. Ендокринна проліферація була менш виражена, ніж при кістозній формі.

Таким чином, при солідній формі ПДП у ДПК спостерігалась більш виражена руйнація ворсинок, ніж при кістозній, відзначалась переважно дифузна лімфоплазмочитарна інфільтрація сполучнотканинної строми — при кістозній переважала поліморфноклітинна з вогнищевою лімфоїдною (лімфоцитарною та плазмочитарною) інфільтрацією. Також, при солідній формі у підслизовій оболонці брунерівські залози здебільшого були гіпертрофовані, проте відзначалися ділянки з поодинокими залозами, або були зовсім відсутні, крім того, ці залози входили до складу слизової оболонки.

При солідній формі відзначався фіброз строми підслизової та особливо м'язової оболонок. При кістозній формі виникала кістозно-запальна перебудова стінки ДПК з формуванням кістозно розширених проток та кіст як в самій стінці кишки, так і в оточуючій фіброзній тканині.

Змішана форма. Пацієнтами із змішаною формою ПДП були 2 чоловіки (12,5%) з середнім віком 44,5 року. Обидва зловживали алкоголем та палили, середня тривалість захворювання до операції — 13,5 місяця.

При змішаній формі ПДП слизова оболонка ДПК була витончена за рахунок зменшення довжини ворсинок, підвищеної десквамації епітелію з верхівок ворсинок, деякі ворсинки зовсім не мали епітеліальної пластинки, відзначались ділянки, на яких епітелій був збережений лише у криптах, власна пластинка ворсинок зберігалась, тобто руйнації ворсинок не відзначалось. Підслизова оболонка потовщувалась через гіперплазію брунерівських залоз, міжчасточкові прошарки сполучної тканини потовщувались, мали ознаки фіброзу, як у вищеописаних випадках. Відмінністю була наявність на межі з м'язовою оболонкою лімфоплазмочитарних інфільтратів, у вищеописаних випадках інфільтрація мала дифузний характер. М'язова оболонка значно потовщувалась переважно через

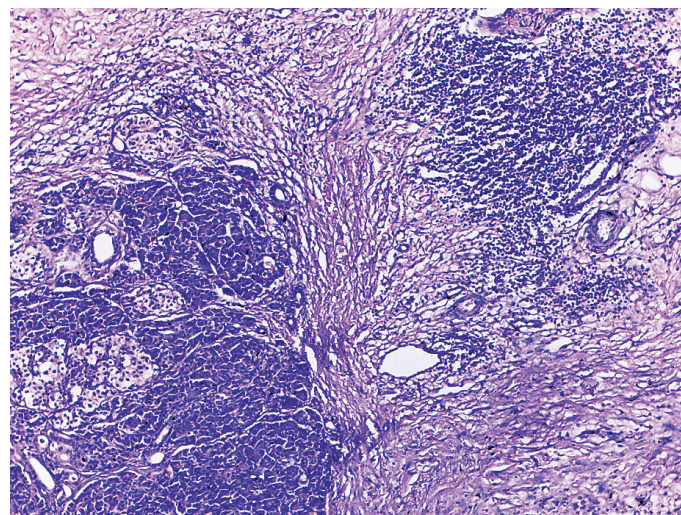


Рис. 4. Вогнище лімфоїдної інфільтрації у фіброзній тканині ПЗ. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$.

набряк, строма була рясно інфільтрована нейтрофільними гранулоцитами, у меншій кількості лімфоцитами, відзначались макрофаги. Гладком'язові волокна циркулярного шару зазнавали виражених дистрофічних змін, деструкції та дезорганізації, частково заміщувались фіброзною тканиною. Між гладком'язовими волокнами розташовувались прошарки, що складались з клітин запального інфільтрату, прояви запалення були більш виражені. М'язові волокна поздовжнього шару відносно циркулярного більш збережені з проявами набряку цитоплазми міоцитів. У поздовжньому шарі м'язової оболонки спостерігались кістоподібно розширені залози (рис. 5).

У фіброзній тканині, що оточувала ПЗ, були помітні вогнища некрозу, дифузна та вогнищева перивазальна запальна інфільтрація. На деяких ділянках у цій тканині формувались невеликі поодинокі кісти. Колагенові волокна фіброзної тканини набрякали, мали вигляд майже гомогенних. Ацинарні структури ПЗ були оточені широкими прошарками фіброзної тканини, відзначався перилобулярний фіброз строми залози, прояви якого зменшувались з глибиною, панкреатичні протоки розширювались, були звивисті, на деяких ділянках відзначались ознаки дуктулярної гіперплазії (рис. 6). Інтралобулярна строма набрякала, у цитоплазмі екзокринних панкреатоцитів значно зменшувалась зональність. Клітини панкреатичних острівців зазнавали дистрофічних змін.

Таким чином, зміни стінки ДПК при змішаній формі ПДП подібні до таких при кістозній. Відмінністю цієї форми є відсутність великої кількості кіст, проте у складі м'язової оболонки відзначались ділянки з кістоподібно розширеними залозами. У фіброзній тканині, що оточувала ПЗ, формувались поодинокі невеликі кісти. На відміну від кістозної форми в цій тканині спостерігались більш виражені прояви запалення з утворенням зон некрозу. Фіброз мав переважно вогнищевий характер, був нерівномірно виражений, як при солідній формі.

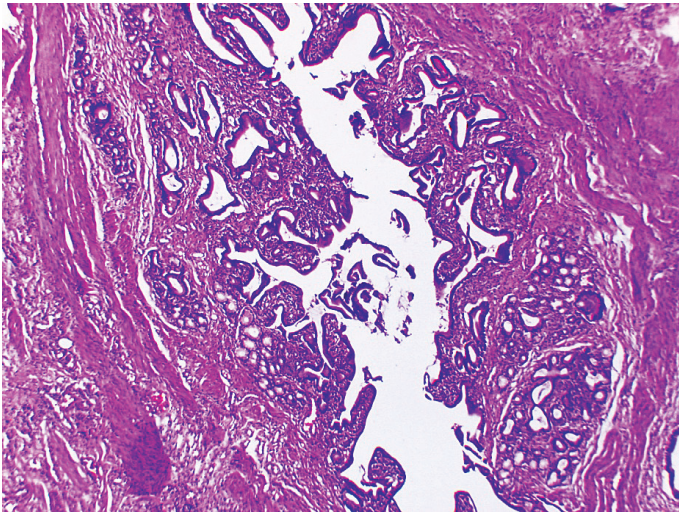


Рис. 5. Гіперплазія та розширення протоків у м'язовій оболонці ДПК. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 100$.

Висновки. ПДП за патоморфологічними ознаками може бути поділений на кістозну, солідну та змішану форми, що мають характерні мікроскопічні морфологічні особливості та різний клінічний

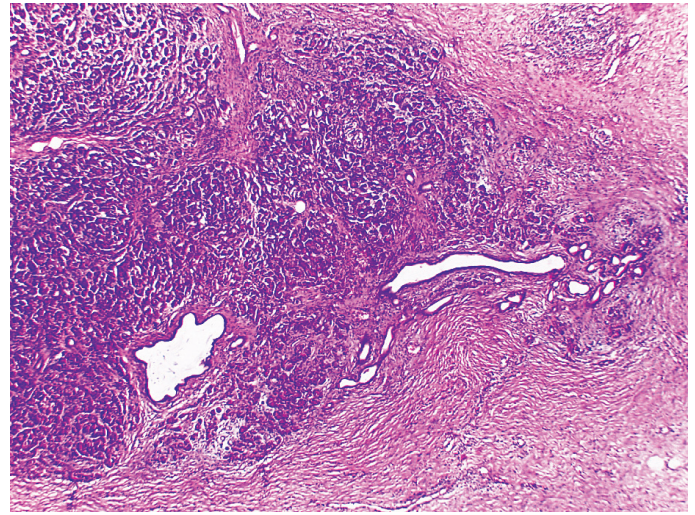


Рис. 6. ПЗ з перилобулярним фіброзом строми та розширеними протоками. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 40$.

перебіг захворювання. Отримані дані можуть бути співставлені з радіологічною картиною та можуть потенційно впливати на вибір оптимального методу лікування пацієнтів з ПДП.

Література:

1. Adsay N. V., Zamboni G. Paraduodenal pancreatitis: a clinico-pathologically distinct entity unifying "cystic dystrophy of heterotopic pancreas," "para-duodenal wall cyst," and "groove pancreatitis." *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2004. Vol. 21. P. 247–254. DOI:10.1053/j.semmdp.2005.07.005.
2. Becker V., Mischke U. Groove pancreatitis. *Int. J. Pancreatol.* 1991. Vol. 10. P. 173–182. DOI: 10.1007/BF02924155. Cited by: Malde D. J., et al. *JOP*. 2011. Vol. 12, No 6. P. 598–602. (Reference 13). URL: <http://www.joplink.net/prev/201111/ref/01-013.html>.
3. Casetti L., Bassi C., Salvia R., Butturini G., Graziani R., Falconi M., Frulloni L., Crippa S., Zamboni G., Pederzoli P. "Paraduodenal" pancreatitis: results of surgery on 58 consecutive patients from a single institution. *World Journal of Surgery*. 2009. Vol. 33. P. 2664–2669. DOI:10.1007/s00268-009-0238-5.
4. de Pretis N., Capuano F., Amodio A., Pellicciari M., Casetti L., Manfredi R., Zamboni G., Capelli P., Negrelli R., Campagnola P., et al. Clinical and morphological features of paraduodenal pancreatitis: an Italian experience with 120 patients. *Pancreas*. 2017. Vol. 46. P. 489–495. DOI:10.1097/MPA.0000000000000781.
5. Itoh S., Yamakawa K., Shimamoto K., Endo T., Ishigaki T. CT findings in groove pancreatitis: correlation with histopathological findings. *Journal of Computer Assisted Tomography*. 1994. Vol. 18. P. 911–915. DOI:10.1097/00004728-199411000-00011.
6. Kempeneers M. A., Issa Y., Ali U. A., Baron R. D., Besselink M. G., Büchler M., Erkan M., Fernandez-Del Castillo C., Isaji S., Izbicki J., et al. International consensus guidelines for surgery and the timing of intervention in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2020. Vol. 20. P. 149–157. DOI:10.1016/j.pan.2019.12.005.
7. Levenick J. M., Sutton J. E., Smith K. D., Gordon S. R., Suriawinata A., Gardner T. B. Pancreaticoduodenectomy for the treatment of groove pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2012. Vol. 57. P. 1954–1958. DOI:10.1007/s10620-012-2214-4.
8. Muraki T., Kim G. E., Reid M. D., Mittal P., Bedolla G., Memis B., Pehlivanoglu B., Freedman A., Erbarut Seven I., Choi H., et al. Paraduodenal pancreatitis: imaging and pathologic correlation of 47 cases elucidates distinct subtypes and the factors involved in its etiopathogenesis. *American Journal of Surgical Pathology*. 2017. Vol. 41. P. 1347–1363. DOI:10.1097/PAS.0000000000000919.
9. Patel B. N., Brooke J. R., Olcott E. W., Zaheer A. Groove pancreatitis: A clinical and imaging overview. *Abdominal Radiology*. 2020. Vol. 45. P. 1439–1446. DOI:10.1007/s00261-019-02239-1.
10. Potet F., Duclert N. Dystrophie kystique sur pancréas aberrant de la paroi duodénale. *Archives francaises des maladies de l'appareil digestif*. 1970. Vol. 59. P. 223–238.
11. Raman S. P., Salaria S. N., Hruban R. H., Fishman E. K. Groove pancreatitis: spectrum of imaging findings and radiology-pathology correlation. *American Journal of Roentgenology*. 2013. Vol. 201. P. W29–39. DOI:10.2214/AJR.12.9956.
12. Rebours V., Levy P., Vullierme M. P., et al. Clinical and morphological features of duodenal cystic dystrophy in heterotopic pancreas. *Am. J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 102. P. 871–879.
13. Stolte M., Weiss W., Volkholz H., Rosch, W. A special form of segmental pancreatitis: "Groove pancreatitis." *Hepato-Gastroenterology*. 1982. Vol. 29. P. 198–208.
14. Usenko O. Yu., Kopchak V. M., Khomiak I. V., Khomiak A. I., Malik A. V. Результати хірургічного лікування

парадуоденального (groove) панкреатиту. *Klinicheskaia khirurgiia*. 2019. Vol. 85. P. 5–8. DOI:10.26779/2522-1396.2018.11.05.

15. Yamaguchi K., Tanaka M. Groove pancreatitis masquerading as pancreatic carcinoma. *The American Journal of Surgery*. 1992. Vol. 163. P. 312–316. DOI:10.1016/0002-9610(92)90009-G.

УДК: 616.37-002.2-007.17-036.1-092
doi: 10.33149/vkr.2022.01.05

UA Парадуоденальний панкреатит: патоморфологічна характеристика захворювання та кореляція з клінічним перебігом

О. Ю. Усенко, І. В. Хомяк, А. І. Хомяк, В. О. Кропельницький, І. М. Савицька, А. В. Малик, М. Е. Кроль
Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України, Київ

Ключові слова: парадуоденальний панкреатит, клініко-морфологічні форми, патогістологічна характеристика, клініка, перебіг

Вступ. Парадуоденальний (groove) панкреатит (ПДП) — окрема форма хронічного панкреатиту, що характеризується хронічним запаленням, фіброзними змінами та рубцюванням парадуоденальної зони. На даний момент не існує єдиних підходів до патоморфологічної та клінічної класифікації захворювання. Метою нашого дослідження було вивчення патоморфологічних особливостей ПДП на препаратах після панкреатодуоденектомії та співставлення відповідних гістологічних змін з клінічними формами захворювання.

Матеріали та методи. До даного дослідження було включено 16 пацієнтів з ПДП, яким була виконана панкреатодуоденектомія із збереженням пілорусу та без. Верифікація патогістологічного діагнозу виконувалася згідно з запропонованими раніше критеріями. Зміни в тканині підшлункової залози та ділянці groove вивчалися окремо. Додаткові ознаки, які були вивчені, включали наявність мікроабсцесів, ретенційних кіст та псевдокіст, розширених протоків, перидуктального лімфоплазмозитарного запалення, судинних змін (фіброз інтими), перифлебиту, наявність інтраюмінальних або інтраепітеліальних нейтрофілів у головній панкреатичній протоці. Усі патоморфологічні зразки переглядалися незалежно від клінічної картини та співставлялися з останньою на наступних етапах дослідження.

Результати. Середній вік пацієнтів на момент операції становив 43,8 року (від 33 до 60 років). Пацієнтами були здебільшого чоловіки (93,8%) — 15 чоловіків та 1 жінка. Значний відсоток учасників дослідження зловживав алкоголем та палив, 81,3% та 75% відповідно. Гострий початок захворювання відмічали 31,3% пацієнтів, хронічний перебіг спостерігався у 68,7% пацієнтів. Найчастішими симптомами на момент операції були біль (93,8%), нудота та блювання (61,5%), загальна слабкість (31,3%), втрата маси тіла (31,3%), жовтяниця (20%). Були виділені та проаналізовані кістозна (37,5% пацієнтів), солідна

(50% пацієнтів) та змішана форми ПДП. Усім формам дана детальна мікроскопічна характеристика, виділені характерні клінічні особливості.

Висновки. ПДП за патоморфологічними ознаками може бути поділений на кістозну, солідну та змішану форми, що мають характерні мікроскопічні морфологічні особливості та різний клінічний перебіг захворювання.

УДК: 616.37-002.2-007.17-036.1-092
doi: 10.33149/vkr.2022.01.05

RU Парадуоденальный панкреатит: патоморфологическая характеристика заболевания и корреляция с клиническим течением

А. Ю. Усенко, И. В. Хомяк, А. И. Хомяк, В. А. Кропельницкий, И. М. Савицкая, А. В. Малик, М. Э. Кроль
Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова НАМН Украины, Киев

Ключевые слова: парадуоденальный панкреатит, клинико-морфологические формы, патогистологическая характеристика, клиника, течение

Введение. Парадуоденальный (groove) панкреатит (ПДП) — отдельная форма хронического панкреатита, характеризующаяся хроническим воспалением, фиброзными изменениями и рубцеванием парадуоденальной зоны. На данный момент не существует единых подходов к патоморфологической и клинической классификации заболевания. Целью нашего исследования было изучение патоморфологических особенностей ПДП на препаратах после панкреатодуоденэктомии и сопоставления соответствующих гистологических изменений с клиническими формами заболевания.

Материалы и методы. В исследование включены 16 пациентов с ПДП, которым была выполнена панкреатодуоденэктомия с сохранением пилоруса и без. Верификация патогистологического диагноза выполнялась в соответствии с предложенными ранее критериями. Изменения в ткани поджелудочной железы и области groove изучались отдельно. Дополнительные признаки, которые были изучены, включали наличие микроабсцессов, ретенционных кист и псевдокист, расширенных протоков, перидуктального лимфоплазмозитарного воспаления, сосудистых изменений (фиброз интими), перифлебита, наличия интраюминальных или интраэпителиальных нейтрофилов в главном панкреатическом протоке. Все патоморфологические образцы изучались независимо от клинической картины и сопоставлялись с последней на следующих этапах исследования.

Результаты. Средний возраст пациентов на момент операции составлял 43,8 года (от 33 до 60 лет). Пациентами были в основном мужчины (93,8%) — 15 мужчин и 1 женщина. Значительный процент участников исследования злоупотреблял алкоголем и курил, 81,3% и 75% соответственно. Острое начало заболевания отмечали у 31,3% пациентов, хроническое течение наблюдалось у 68,7% пациентов. Частыми симптомами на момент операции были боль (93,8%), тошнота и рвота (61,5%), общая слабость (31,3%),

потеря массы тела (31,3%), желтуха (20%). Были выделены и проанализированы кистозная (37,5% пациентов), солидная (50% пациентов) и смешанная формы ПДП. Всем формам дана подробная микроскопическая характеристика, выделены характерные клинические особенности.

Выводы. ПДП по патоморфологическим признакам может быть разделен на кистозную, солидную и смешанную формы, которые имеют характерные микроскопические морфологические особенности и разное клиническое течение заболевания.

EN **Paraduodenal pancreatitis: pathological characteristics of the disease and correlation with the clinical course**

O. Yu. Usenko, I. V. Khomiak, A. I. Khomiak, V. A. Kropelnytskyi, I. M. Savitska, A. V. Malik, M. E. Krol

Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv, Ukraine

Key words: paraduodenal pancreatitis, clinical and morphological forms, pathological characteristics, clinical picture, clinical course

Introduction. Paraduodenal pancreatitis (PD) is a distinct form of chronic pancreatitis characterized by chronic inflammation, fibrotic changes, and scarring of the paraduodenal anatomic area. Currently, no uniform approaches to the pathomorphological and clinical classification of the disease exist. Therefore, the aim of our research was to study the pathomorphological features of PDP using specimens after

pancreatoduodenectomy and to correlate the corresponding histological changes to clinical forms of the disease.

Materials and methods. This study included 16 patients with PDP who underwent pancreatoduodenectomy with and without pylorus resection. Verification of the histopathological diagnosis was performed according to the previously proposed criteria. Pancreatic tissue and groove area pathomorphological changes were studied separately. Additional features that were studied included the presence of microabscesses, retention cysts and pseudocysts, dilated ducts, periductal lymphoplasmacytic inflammation, vascular changes (intimal fibrosis), periphlebitis, and the presence of intraluminal or intraepithelial neutrophils in the main pancreatic duct. All pathomorphological samples were reviewed independently of the clinical picture and compared with the latter in the subsequent stages of the study.

Results. The average age of patients at the time of surgery was 43.8 years (from 33 to 60 years). The patients were mostly men (93.8%), 15 men and one woman. A significant percentage of study participants abused alcohol and were active smokers, 81.3% and 75%, respectively. Acute onset of the disease was noted in 31.3% of patients, the chronic course was observed in 68.7% of patients. At the time of surgery, the most common symptoms were pain (93.8%), nausea and vomiting (61.5%), general weakness (31.3%), weight loss (31.3%), and jaundice (20%). Cystic (37.5%), solid (50%) and mixed (12.5%) forms of PDP were differentiated and analyzed. All forms received a detailed microscopic characteristic and correlated to clinical forms.

Conclusions. PDP can be divided into cystic, solid and mixed forms. These forms have characteristic microscopic morphological features and discrete disease clinical courses.

Етіологічний профіль зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при остеоартрозі у коморбідності із патологією органів травної системи

Л. С. Бабінець, І. М. Галабіцька

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Україна

Ключові слова: зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, хронічний панкреатит, остеоартроз, опитувальник гастроентерологічного хворого GSRS, фекальна α -еластаза

Вступ. Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози (ЗСН ПЗ) — це стан, який характеризується порушенням травлення та наявністю мальабсорбції поживних речовин і є наслідком первинної втрати функціональної паренхіми або вторинного порушення та недостатньої активності ферментів [1]. Дуже часто захворювання, які супроводжуються ЗСН ПЗ, є коморбідними станами багатьох патологій [2, 3]. Найбільш поширеною патологією серед захворювань опорно-рухової системи є остеоартроз (ОА) [4–6]. Тривалий больовий синдром, хронічне запалення і необхідність періодичного курсового прийому нестероїдних протизапальних препаратів та інших медикаментозних засобів створюють патогенетичні передумови для розвитку і прогресування коморбідної патології при ОА, особливо захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що супроводжуються ЗСН ПЗ [3, 7].

Мета дослідження — провести дослідження клініко-патогенетичних параметрів стану пацієнтів із первинним ОА залежно від етіологічного профілю супутньої патології органів травлення, що супроводжується ЗСН ПЗ.

Матеріали і методи. Було обстежено 38 пацієнтів з первинним ОА і 95 пацієнтів з первинним ОА із наявною ЗСН ПЗ при захворюваннях ШКТ поза загостренням: хронічним панкреатитом, хронічним безкам'яним холециститом, функціональними захворюваннями жовчного міхура і жовчовидільної системи, хронічним гастродуоденітом. Середній вік хворих у групі з ізольованим первинним ОА становив $56,42 \pm 5,77$ року; жінок було 20 (52,63%), а чоловіків — 18 (47,37%); серед пацієнтів із ОА з ЗСН ПЗ середній вік хворих становив $57,72 \pm 5,59$ року (від 28 до 80 років); жінок було 49 (51,57%), а чоловіків — 46 (48,43%). Контрольну групу складала 30 здорових людей, співставних за віком, статтю і соціальним статусом. Критеріями

виключення були наявні у хворих онкологічні захворювання, гострі та загострення хронічних патологій життєво важливих органів, тяжкий цукровий діабет, цукровий діабет 1-го типу, активні виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, вірусні гепатити та цирози печінки, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, муковісцидоз.

Діагноз ОА встановлювали на основі діагностичних критеріїв Міжнародної асоціації дослідження ОА (Osteoarthritis Research Society International (OARSI), 2019), Американської асоціації ревматологів (ACR, 2020) та Європейської асоціації ревматологів (European League Against Rheumatism (EULAR), 2017). Дослідження суглобів включало огляд, пальпацію, об'єктивну оцінку болю у спокої та при рухах за візуально-аналоговою шкали (ВАШ). Симптоми ОА оцінювали також за індексом WOMAC (Western Ontario and McMaster University). Рентгенологічні стадії ОА оцінювали за класифікацією J. H. Kellgren та J. S. Lawrens.

Для оцінки ЗСН ПЗ визначали вміст фекальної α -еластази. Фекальну α -еластазу визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою ELISA. Також для визначення наявності та глибини зниження екзокринної функції ПЗ і супутнього ентероколіту проводили оцінку копрограми за 5-бальною шкалою, де як 1 бал враховували такі патологічні ознаки: наявність у калі неперетравлених залишків м'ясної їжі (креаторея) у вигляді м'язових волокон у великій кількості; наявність неперетравлених жирів (стеаторея) у вигляді нейтральних жирів; наявність перетравленої клітковини та крохмалю у випорожненнях (амілорея); значну кількість слизу і лейкоцитів як свідчення запального процесу у кишечнику; наявність грибків, найпростіших і гельмінтів та їх продуктів.

Для оцінювання гастроентерологічної симптоматики використовували опитувальник GSRS

(Gastrointestinal Symptom Rating Scale), що містить 5 шкал: абдомінального болю (AP), диспепсичного синдрому (IS), діарейного синдрому (DS), синдрому закрепу (CS), синдрому гастроєзофагеального рефлюксу (RS).

Із метою оцінки ступеня вираженості синдрому запалення визначали рівні високочутливого С-реактивного протеїну (СРП) і фактору некрозу пухлин (ФНП) α . Високочутливий СРП визначали кількісно імунологічним турбідиметричним методом з латексним підсиленням реагентом; ФНП- α — методом твердофазового імуоферментного аналізу із застосуванням моно- і поліклональних антитіл.

Усіх пацієнтів було поділено на 4 групи. У 1-шу групу увійшли пацієнти, які мали ізольований первинний ОА (n=38), 2-га група пацієнтів мала коморбідність первинного ОА та хронічного панкреатиту (n=32), 3-тя група — пацієнти з коморбідністю первинного ОА та хронічного безкам'яного холециститу, функціональними захворюваннями жовчного міхура і жовчновидільної системи (n=30), 4-та група — пацієнти з первинним ОА і хронічним гастродуоденітом (n=33).

Відповідність розподілу даних клінічного дослідження закону нормального розподілу перевіряли тестом Колмогорова — Смирнова. Для опису даних при нормальному розподілі використовували середнє арифметичне значення і стандартну похибку ($M \pm m$). Оскільки отримані в результаті клінічного дослідження дані мали відхилення від нормального розподілу варіаційного ряду, для порівняння груп нами використано непараметричні методи статистики — U-критерій Манна — Уїтні (для незалежних груп). Застосовували програмно-математичний комплекс для персонального комп'ютера «Microsoft Excel 2016» (Microsoft) та комп'ютерні програми для статистичного аналізу та оброблення даних «STATISTICA® 8.0» (StatSoft Inc., США).

Результати досліджень та їх обговорення.

Аналіз показників активності системного запального процесу показав статистично достовірні

підвищені рівні високочутливого СРП та ФНП- α в усіх досліджуваних групах у порівнянні з групою контролю ($p < 0,001$) (табл. 1), що свідчить про наявність торпідного запального процесу у досліджуваних пацієнтів навіть поза загостренням. Статистично достовірний найвищий рівень даних параметрів виявили у 2-й групі у порівнянні з іншими досліджуваними групами ($p < 0,05$), статистично достовірної різниці за даними показниками 3-ї і 4-ї груп виявлено не було ($p < 0,05$), проте рівні високочутливого СРП та ФНП- α були статистично достовірно вищими у порівнянні з такими 1-ї групи ($p < 0,05$).

Аналіз симптомів первинного ОА у групах порівняння показав статистично достовірне посилення симптомів захворювання за індексами WOMAC і ВАШ у групах ОА при наявності ЗСН ПЗ стосовно таких у групі ізольованого ОА ($p < 0,05$) (табл. 2). Найвищі індекси WOMAC болю, скутості та функціональної спроможності виявили у 2-й групі (коморбідність із ХП) ($p < 0,05$). У 3-й та 4-й групах дані індекси були статистично значимо нижчі у порівнянні з такими у 2-й групі ($p < 0,05$), проте їхній рівень був статистично значимо вищий стосовно таких у 1-й групі ($p < 0,05$). Статистично значимої відмінності між 3-ю і 4-ю групами, за даними показниками, не спостерігалось ($p < 0,05$).

Аналізуючи показники ЗСН ПЗ у досліджуваних групах, встановили найнижчий рівень фекальної α -еластази у 2-й групі хворих на ОА у порівнянні з таким у групах порівняння ($p < 0,05$) (табл. 3). У 3-й групі рівень фекальної α -еластази був статистично достовірно вищим у порівнянні з 2-ю групою ($p < 0,05$), проте статистично достовірно нижчим у порівнянні з 4-ю групою ($p < 0,05$). У пацієнтів з ізольованим первинним ОА було виявлено статистично достовірне зниження рівня фекальної α -еластази у порівнянні з таким пацієнтів групи контролю ($p < 0,05$), що може свідчити про панкреатотоксичний вплив медикаментів, які застосовуються для лікування первинного ОА, а також негативний

Таблиця 1. Показники активності системного запального процесу при ОА у групах порівняння

Показник запалення	Група порівняння				
	Група контролю (n=30)	1-ша група (n=38)	2-га група (n=32)	3-тя група (n=30)	4-та група (n=33)
Високочутливий СРП, мг/л	1,12±0,17	6,53±0,29 $p_{c-1} < 0,05$	9,87±0,47 $p_{c-2} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,05$	7,46±0,31 $p_{c-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	7,87±0,49 $p_{c-4} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$
ФНП- α , пг/мл	2,79±0,07	7,88±0,24 $p_{c-1} < 0,001$	10,34±0,77 $p_{c-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$	8,93±0,23 $p_{c-3} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	8,19±0,45 $p_{c-4} < 0,05$ $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$

Примітки: 1) p_{c-1} , p_{c-2} , p_{c-3} , p_{c-4} — статистично достовірна відмінність показників груп стосовно такої групи контролю; 2) p_{1-2} , p_{1-3} , p_{1-4} , p_{2-3} , p_{2-4} , p_{3-4} — статистично достовірна відмінність показників стосовно груп порівняння відповідно.

Таблиця 2. Порівняльний аналіз симптомів ОА у групах дослідження за коморбідністю

Показник ОА	Група порівняння				
	Контроль (n=30)	1-ша група (n=38)	2-га група (n=32)	3-тя група (n=30)	4-та група (n=33)
Індекс WOMAC, біль, бали	0,79±0,09	11,67±1,15 $p_{c-1}<0,05$	18,98±1,21 $p_{c-2}<0,001$ $p_{1-2}<0,05$	14,78±1,32 $p_{c-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$	15,14±0,97 $p_{c-4}<0,001$ $p_{1-4}<0,05$ $p_{2-4}<0,05$ $p_{3-4}>0,05$
Індекс WOMAC, скутість, бали	0,12±0,02	4,98±0,12 $p_{c-1}<0,001$	5,69±0,16 $p_{c-2}<0,001$ $p_{1-2}<0,05$	5,19±0,03 $p_{c-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$	5,22±0,05 $p_{c-4}<0,001$ $p_{1-4}<0,05$ $p_{2-4}<0,05$ $p_{3-4}>0,05$
Індекс WOMAC, функціо- нальна недостатність, бали	1,15±0,03	39,65±1,18 $p_{c-1}<0,05$	44,75±1,34 $p_{c-2}<0,001$ $p_{1-2}<0,05$	42,05±0,96 $p_{c-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$	41,93±0,21 $p_{c-4}<0,001$ $p_{1-4}<0,05$ $p_{2-4}<0,05$ $p_{3-4}>0,05$
Індекс WOMAC, сумарний, бали	2,38±0,05	57,19±2,17 $p_{c-1}<0,05$	70,04±2,23 $p_{c-2}<0,001$ $p_{1-2}<0,05$	62,75±2,45 $p_{c-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$	63,17±1,77 $p_{c-4}<0,001$ $p_{1-4}<0,05$ $p_{2-4}<0,05$ $p_{3-4}>0,05$
Індекс ВАШ, спокій, мм	1,11±0,12	26,77±0,17 $p_{c-1}<0,05$	32,98±0,29 $p_{c-2}<0,001$ $p_{1-2}<0,05$	29,44±0,19 $p_{c-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$	28,99±0,31 $p_{c-4}<0,001$ $p_{1-4}<0,05$ $p_{2-4}<0,05$ $p_{3-4}>0,05$
Індекс ВАШ, рухи, мм	2,12±0,43	37,76±1,19 $p_{c-1}<0,05$	42,95±1,12 $p_{c-2}<0,001$ $p_{1-2}<0,05$	39,18±0,78 $p_{c-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$	38,97±0,65 $p_{c-4}<0,001$ $p_{1-4}<0,05$ $p_{2-4}<0,05$ $p_{3-4}>0,05$

Примітки: 1) p_{c-1} , p_{c-2} , p_{c-3} , p_{c-4} — статистично достовірна відмінність показників у груп стосовно такої групи контролю; 2) p_{1-2} , p_{1-3} , p_{1-4} , p_{2-3} , p_{2-4} , p_{3-4} — статистично достовірна відмінність показників стосовно таких у відповідних групах порівняння.

патогенетичний вплив прозапальних і деструктивних процесів при первинному ОА, що носять системний характер і негативно впливають на коморбідну патологію органів ШКТ.

За станом параметрів копрограми, оцінених у балах, встановили достовірне підвищення середнього бального показника копрограм в усіх групах ($p<0,05$) (табл. 3). Найвищий рівень балів копрограми спостерігався у 2-й групі ($p<0,05$). Показник копрограми пацієнтів 3-ї групи був нижчий такого 2-ї групи ($p<0,05$), проте вищий за такого у 4-й групі ($p<0,05$). Найнижчий середній бальний показник копрограми спостерігався у 1-й групі ($p<0,05$), проте даний показник був статистично достовірно вищий стосовно такого у групі контролю ($p<0,001$).

Проведений аналіз параметрів гастроентерологічних синдромів за шкалами опитувальника GSRС у групах порівняння (рис. 1) показав найнижчий

рівень значень параметрів усіх шкал пацієнтів 1-ї групи ($p<0,05$), однак рівні значень усіх шкал були вищими у 1-й групі стосовно такої групи контролю ($p<0,05$).

Найвищий рівень шкали ІS (диспепсичний синдром) спостерігався у 2-й групі пацієнтів з первинним ОА та хронічним панкреатитом ($p<0,05$), у 3-й групі даний показник був статистично достовірно нижчим у порівнянні з такою 2-ї групи ($p<0,05$), однак вищим такого у 4-й групі ($p<0,05$). За показником СS (синдрому закрепи) найвищий рівень був виявлений у пацієнтів 4-ї групи стосовно значень даної шкали в інших групах ($p<0,05$). У 2-й групі даний показник був статистично достовірно нижчим, ніж такий у 4-й групі ($p<0,05$), однак вищий стосовно аналогічного параметра 3-ї групи ($p<0,05$).

У пацієнтів 4-ї групи був констатований найвищий рівень шкали DС (діарейний синдром)

Таблиця 3. Показники ЗСН ПЗ пацієнтів із ОА у групах порівняння

Показник ЗСН ПЗ	Група порівняння				
	Контроль (n=30)	1-ша група (n=38)	2-га група (n=32)	3-тя група (n=30)	4-та група (n=33)
Фекальна α -еластаза, мкг/г	215,7 \pm 5,32	159,51 \pm 5,49 $p_{c-1} < 0,05$	68,69 \pm 3,48 $p_{c-2} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,05$	84,88 \pm 2,32 $p_{c-3} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	97,89 \pm 2,99 $p_{c-4} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$
Копрограма, бали	0,86 \pm 0,03	1,87 \pm 0,11 $p_{c-1} < 0,001$	3,89 \pm 0,08 $p_{c-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$	3,07 \pm 0,05 $p_{c-3} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	2,59 \pm 0,05 $p_{c-4} < 0,05$ $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$

Примітки: 1) p_{c-1} , p_{c-2} , p_{c-3} , p_{c-4} — статистично достовірна відмінність різниці показників стосовно такої групи контролю; 2) p_{1-2} , p_{1-3} , p_{1-4} , p_{2-3} , p_{2-4} , p_{3-4} — статистично достовірна відмінність показників стосовно таких у відповідних групах порівняння.

стосовно інших досліджуваних груп ($p < 0,05$). Нижчий рівень даного показника був виявлений у 3-й групі стосовно такої 2-ї групи ($p < 0,05$), проте даний показник був статистично достовірно вищим стосовно такої у 4-й групі ($p < 0,05$). За показником RS (гастроєзофагальний рефлюкс) найвищий рівень значення шкали визначили у 4-й групі у порівнянні з показниками інших груп дослідження ($p < 0,05$). У 3-й групі даний показник був статистично достовірно нижчим у порівнянні з аналогічним 4-ї групи, але достовірно вищим у порівнянні з такою 2-ї групи ($p < 0,05$). Найвищий рівень показника AP (абдомінальний біль) був виявлений у 2-й групі у порівнянні з іншими групами ($p < 0,05$). У 4-й групі рівень даного показника був статистично достовірно нижчим у порівнянні з такою 2-ї групи ($p < 0,05$), проте статистично достовірно вищим у порівнянні з показником 3-ї групи ($p < 0,05$).

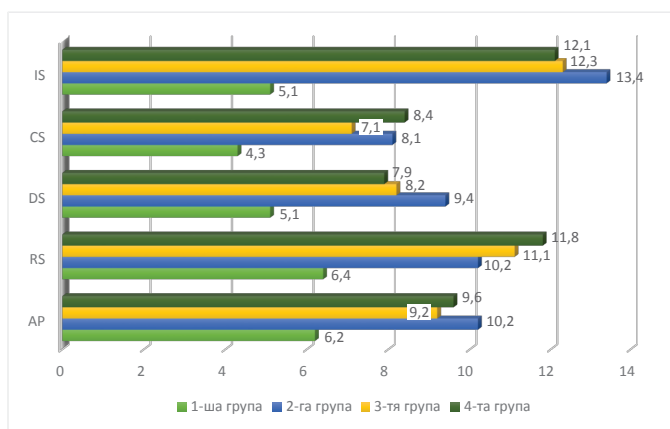


Рис. 1. Параметри гастроентерологічної симптоматики (за шкалами опитувальника GSRS) у групах порівняння.

Висновки:

1. У пацієнтів із первинним ОА поза загостренням встановлено наявність торпідного системного запалення за достовірним підвищенням показників високочутливого СРП та ФНП- α ($p < 0,05$), яке посилювалось за умов коморбідності із патологією травної системи, особливо значимо при супутньому хронічному панкреатиті, що засвідчило взаємообтяжливий вплив даних коморбідних станів.

2. Було виявлено підсилення клінічної симптоматики первинного ОА за індексами WOMAC та ВАШ за умов коморбідності із захворюваннями ШКТ, які наводимо за рівнем зниження впливовості: хронічний панкреатит, хронічний гастродуоденіт, хронічний безкам'яний холецистит і функціональні захворювання жовчного міхура і жовчовидільної системи, ізольований ОА.

3. Довели наявність статистично достовірної ЗСН ПЗ при ізольованому первинному ОА, що може свідчити про панкреатотоксичний вплив препаратів, які застосовуються для лікування первинного ОА, а також негативний патогенетичний вплив прозапальних і деструктивних процесів при первинному ОА, що носять системний характер і негативно впливають на коморбідну патологію органів ШКТ.

4. У пацієнтів з ізольованим первинним ОА було виявлено статистично достовірні прояви гастроентерологічних синдромів за шкалами опитувальника GSRS у порівнянні з групою контролю, що довело наявність торпідних і латентних змін органів травлення при первинному ОА, що сприяє можливому розвитку у даній когорти пацієнтів трофологічних порушень, які призводять до прогресування ОА.

Література:

1. Babinets L. S., Halabitska I. M., Borovyk I. O., Redkva O. V., Sasyk H. M. The influence of exocrine pancreatic insufficiency in the formation of osteopenia in patients with primary osteoarthritis. *Wiadomosci Lekarskie*. 2020. Vol. 73, No 10. P. 2238–2240.
2. Babinets L. S., Halabitska, I. M. Characteristics of joint pain in patients with primary osteoarthritis and comorbid conditions with exocrine pancreatic insufficiency. *Lekarsky Obzor*. 2021. Vol. 70, No 2. P. 62–64.
3. Babinets L. S., Halabitska I. M. Chronic inflammatory process and bone tissue changes in patients with osteoarthritis and exocrine pancreatic insufficiency. *Lekarsky Obzor*. 2020. Vol. 69, No 1. P. 7–10.
4. Bannuru R. R., Osani M. C., Vaysbrot E. E. OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019. Vol. 27, No 11. P. 1578–1589.
5. Glyn-Jones S., Palmer A. J. R., Agricola R. Osteoarthritis. *The Lancet*. 2015. Vol. 386, No 9991. P. 376–387.
6. Rong W., Yuan C., Duan K. Molecular mechanism of osteoarthritis by multi-chip combination analysis. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*. 2021. Vol. 25, No 26. P. 4223–4229.
7. Sakellariou G., Conaghan Pg., Zhang W. EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2017. Vol. 76. P. 1484–1494.

УДК 612.015.11-02:616.71/72-018.3-007.248-06:616.37-008.64

doi: 10.33149/vkr.2022.01.06

UA Етіологічний профіль зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози при остеоартрозі у коморбідності із патологією органів травної системи

Л. С. Бабінець, І. М. Галабіцька

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Україна

Ключові слова: зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, хронічний панкреатит, остеоартроз, опитувальник гастроентерологічного хворого GSRS, фекальна α -еластаза

Вступ. Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози (ЗСН ПЗ) — це стан, який характеризується порушенням травлення та наявністю мальабсорбції поживних речовин і є наслідком первинної втрати функціональної паренхіми або вторинного порушення та недостатньої активності ферментів. Дуже часто захворювання, які супроводжуються ЗСН ПЗ, є коморбідними станами багатьох патологій, зокрема остеоартрозу (ОА).

Мета дослідження — провести дослідження клініко-патогенетичних параметрів стану пацієнтів із первинним ОА залежно від етіологічного профілю супутньої патології органів травлення, що супроводжується ЗСН ПЗ.

Матеріали і методи. Було обстежено 38 пацієнтів з первинним ОА і 95 пацієнтів з первинним ОА із наявною ЗСН ПЗ при захворюваннях шлунково-кишкового тракту поза загостренням: хронічним панкреатитом, хронічним безкам'яним холециститом, функціональними захворюваннями жовчного міхура і жовчновидільної системи, хронічним гастродуоденітом.

Результати та їх обговорення. У пацієнтів із первинним ОА поза загостренням встановлено наявність торпідного системного запалення за достовірним підвищенням показників високочутливого С-реактивного протеїну та фактору некрозу пухлин α ($p < 0,05$), яке посилювалось за умов коморбідності із патологією травної системи, особливо значимо при супутньому хронічному панкреатиті, що засвідчило взаємообтяжливий вплив даних коморбідних станів. Було виявле-

но підсилення клінічної симптоматики первинного ОА за індексами WOMAC та візуально-аналогової шкали за умов коморбідності із захворюваннями шлунково-кишкового тракту, які наводимо за рівнем зниження впливовості: хронічний панкреатит, хронічний гастродуоденіт, хронічний безкам'яний холецистит і функціональні захворювання жовчного міхура і жовчновидільної системи, ізольований ОА.

Висновки. Довели наявність статистично достовірної ЗСН ПЗ при ізольованому первинному ОА, що може свідчити про панкреатотоксичний вплив препаратів, які застосовуються для лікування первинного ОА, а також негативний патогенетичний вплив прозапальних і деструктивних процесів при первинному ОА, що носять системний характер і негативно впливають на коморбідну патологію органів шлунково-кишкового тракту. У пацієнтів з ізольованим первинним ОА було виявлено статистично достовірні прояви гастроентерологічних синдромів за шкалами опитувальника GSRS у порівнянні з групою контролю, що довело наявність торпідних і латентних змін органів травлення при первинному ОА, що сприяє можливому розвитку у даної когорти пацієнтів трофологічних порушень, які призводять до прогресування ОА.

УДК 612.015.11-02:616.71/72-018.3-007.248-06:616.37-008.64

doi: 10.33149/vkr.2022.01.06

RU Этиологический профиль внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при остеоартрозе в коморбидности с патологией органов пищеварительной системы

Л. С. Бабинец, И. М. Галабицкая

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского, Украина

Ключевые слова: внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, хронический панкреатит, остеоартроз, опросник гастроэнтерологического больного GSRS, фекальная α -эластаза

Введение. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ВНПЖ) — это состояние, которое

характеризується порушенням травлення і наявністю мальабсорбції поживних речовин і є наслідком первинної втрати функціональної паренхіми або вторинного порушення і недостатньої активності ферментів. Часто захворювання, супроводжувані ВПЖ, є коморбідними станами багатьох патологій, зокрема остеоартроз (ОА).

Ціль дослідження — провести дослідження клініко-патогенетичних параметрів стану пацієнтів з первинним ОА в залежності від етіологічного профілю супутньої патології органів травлення, супроводжуваної ВПЖ.

Матеріали та методи. Були обстежені 38 пацієнтів з первинним ОА і 95 пацієнтів з первинним ОА і наявною ВПЖ при захворюваннях шлунково-кишкового тракту поза обострення: хронічним панкреатитом, хронічним безкам'яним холециститом, функціональними захворюваннями жовчного міхура і жовчовидільної системи, хронічним гастродуоденітом.

Результати та їх обговорення. У пацієнтів з первинним ОА поза обострення встановлено наявність торпидного системного запалення за достовірним підвищенням показників високочувствительного С-реактивного білка і фактора некрозу опухлини α ($p < 0,05$), яке посилювалося в умовах коморбідності з патологією травної системи, особливо значимо при одночасному хронічному панкреатиті. Встановили взаємоосложняюче вплив даних коморбідних станів. Було виявлено посилення клінічної симптоматики первинного ОА за індексом WOMAC і VAS в умовах коморбідності з захворюваннями шлунково-кишкового тракту, які приводимо за рівнем зниження впливу: хронічний панкреатит, хронічний гастродуоденіт, хронічний безкам'яний холецистит і функціональні захворювання жовчного міхура і жовчовидільної системи, ізольований ОА.

Висновки. Доказали наявність статистично достовірної ВПЖ при ізольованому первинному ОА, що може свідчити про панкреатотоксичний вплив препаратів, застосовуваних для лікування первинного ОА, а також негативний патогенетичний вплив провоспалительних і деструктивних процесів при первинному ОА, які мають системний характер і негативно впливають на коморбідну патологію органів шлунково-кишкового тракту. У пацієнтів з ізольованим первинним ОА були виявлені статистично достовірні прояви гастроентерологічних синдромів за шкалами опитувальника GSRS порівняно з групою контролю, встановлено наявність торпидних і латентних змін органів травлення при первинному ОА, що сприяє розвитку трофологічних порушень в даній групі пацієнтів і призводить до прогресування ОА.

EN Etiological profile of exocrine pancreatic insufficiency in osteoarthritis in comorbidity with pathology of the digestive system organs

L. S. Babinets, I. M. Halabitska

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

Key words: exocrine pancreatic insufficiency, chronic pancreatitis, osteoarthritis, Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), fecal α -elastase

Introduction. Exocrine pancreatic insufficiency (EPI) is a state characterized by indigestion and malabsorption of nutrients, being a result of a primary loss of functional parenchyma or secondary impairment and insufficient enzyme activity. Frequently, diseases accompanied by EPI are comorbid conditions of different pathologies, in particular, osteoarthritis (OA).

Aim of research is to conduct a study of clinical and pathogenetic indices of patients with primary OA, depending on the etiological profile of concomitant pathology of the digestive organs, accompanied by EPI.

Materials and methods. We examined 38 patients with primary OA and 95 patients with primary OA and EPI in gastrointestinal diseases without exacerbation, such as chronic pancreatitis, chronic acalculous cholecystitis, functional diseases of the gallbladder and biliary system, and chronic gastroduodenitis.

Results and discussion. Patients with primary OA without exacerbation had torpid systemic inflammation with a significant increase in the indices of highly sensitive CRP and TNF- α ($p < 0.05$), which was exacerbated by comorbidity with pathology of the digestive system, especially significant in concomitant chronic pancreatitis. Mutually complicating influence of those comorbid conditions was stated. According to WOMAC and VAS indices, there was an increase in clinical picture of primary OA under conditions of comorbidity with gastrointestinal diseases, which are mentioned according to the level of their exposure: chronic pancreatitis, chronic gastroduodenitis, chronic acalculous cholecystitis and functional diseases of the gallbladder and biliary system, isolated OA.

Conclusions. We proved a statistically significant EPI in isolated primary OA, which may indicate pancreatotoxic effects of drugs used to treat primary OA, as well as the negative pathogenetic effects of pro-inflammatory and destructive processes in primary OA that have a systemic character and negative effect on comorbid pathology of the gastrointestinal tract. Statistically significant manifestations of gastroenterological syndromes were detected in patients with isolated primary OA on the basis of GSRS questionnaire scales compared with the control group, which proved the presence of torpid and latent digestive changes in primary OA, which contributes to the possible onset of trophological disorders in this cohort of patients and OA progression.

Клінічне спостереження гострого панкреатиту, асоційованого з вакцинацією проти COVID-19

Н. Б. Губерґріц¹, Ю. М. Алхазов², Н. А. Абдулмасєва³

¹Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

²Клініка «Євромед», Баку, Азербайджан

³Національна академія наук Азербайджану (НАНА), Баку, Азербайджан

Ключові слова: COVID-19, вакцинація, гострий панкреатит, клінічне спостереження, діагностика

Пандемія коронавірусного захворювання (COVID-19), що почалася в 2019 році, сьогодні охопила понад 54 мільйони чоловік і викликала більше ніж 1,3 мільйона смертей у всьому світі. Ураження підшлункової залози (ПЗ), за різними джерелами, розвивається в 17–54% випадків [14]. Однак чи варто розглядати COVID-19 як етіологічний фактор гострого панкреатиту (ГП)? Адже і COVID-19, і ГП — часті захворювання, і можливе їх поєднання, яке не має причинно-наслідкового зв'язку [5]. З одного боку, доведена можливість проникнення і реплікації SARS-CoV-2 в ацинарних, острівцевих і протокових клітинах ПЗ [6]. З іншого боку, немає повної відповідності зв'язку між COVID-19 і ГП законам Коха [3, 8]. Проте аналіз клінічної практики доводить, що інфекція COVID-19 ускладнює перебіг і збільшує летальність при ГП [9].

Не менш важливе питання, яке потребує більш детального висвітлення, — взаємозв'язок між вакцинацією проти COVID-19 та розвитком уражень ПЗ.

COVID-19 мРНК вакцина BNT162b2 (Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA vaccine) — це вакцина, яка використовується для активної імунізації для запобігання захворюванню на COVID-19, викликаному вірусом SARS-CoV-2. Ця вакцина містить модифіковану нуклеозидами матричну РНК (modRNA) вірусу, що кодує оптимізований антиген SARS-CoV-2 рецептор-зв'язуючого домену (RBD) [11].

Поствакцинальне небажане явище визначається як будь-яка несприятлива медична подія, яка слідує за імунізацією і яка не обов'язково має причинно-наслідковий зв'язок з використанням вакцини, причому розвивається не пізніше 42 днів після вакцинації [4, 7]. Це визначення відповідає тимчасовим критеріям, які використовуються, наприклад, у Канаді, для оцінки небажаних явищ після застосування інших інактивованих вакцин [4].

Розвиток ГП після вакцинації проти COVID-19 є надзвичайно рідкісним. Зокрема, за даними Pfizer, побічні реакції у вигляді одного випадку панкреатиту та одного випадку обструктивного панкреатиту

спостерігалися під час фази 2/3 клінічних випробувань мРНК вакцини проти COVID-19 (Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA vaccine) [12].

Надалі, вже після офіційного схвалення даної вакцини для масового застосування, були описані 3 клінічні спостереження ГП після вакцинації (у всіх випадках Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA vaccine, 30- μ g doses) [2, 10, 13], які відповідали наведеному вище визначенню небажаного явища. У перших двох випадках ГП розвинувся після першої ін'єкції вакцини: перші прояви з'явилися в інтервалі від декількох хвилин до декількох днів після першої ін'єкції. У третьому випадку некротизуючий ГП розвинувся через 10 годин після другої ін'єкції вакцини. Діагноз ГП у всіх трьох випадках відповідав критеріям останнього перегляду класифікації Атланта [1].

Переходимо до опису нашого клінічного спостереження.

Пацієнт Б., 38 років, програміст, раніше вважав себе здоровим (відзначав лише рідкісні простудні захворювання). Через день після другої ін'єкції вакцини Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA стали турбувати ниючі болі у попереку зліва, не пов'язані з фізичним навантаженням, нахилами, з прийомом їжі. Почав відзначати зниження апетиту, загальну слабкість, нудоту, послаблення випорожнень (до 3 разів на добу, кашкоподібні, без домішок крові, слизу і неперетравленої їжі), здуття живота, підвищення температури тіла до субфебрильних цифр. Звернувся по медичну допомогу в клініку «Інто Сана» (Одеса) у середині серпня 2021 року. Стан відносно задовільний, дещо зниженого харчування (індекс маси тіла 18,2 кг/м²). При пальпації органів черевної порожнини визначалася болючість у проекції ПЗ у зонах Шоффера і Губерґріца — Скульського. У загальному аналізі сечі, в аналізі сечі за Нечипоренком змін не було. У загальному аналізі крові — еритроцити 4,8 Т/л, гемоглобін 140 г/л, лейкоцити 6,4 Г/л, ШОЕ 10 мм/год. У біохімічному аналізі крові — альфа-амілаза 1870 ОД/л (норма 24–65 ОД/л), панкреатична ізоамілаза 162 ОД/л (норма 13–53 ОД/л), ліпаза 745 ОД/л

(норма 0–60 ОД/л). Альфа-амілаза сечі 4300 ОД/л (норма 32–641 ОД/л). Показники глікемії і глікозилювання гемоглобіну, активність аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази не перевищували норму. ПЛР COVID-19 негат., IgG 18,67 ОД/мл, IgM 0,23 ОД/мл, IgA негат. D-димер 117 нг/мл (норма до 443 нг/мл). С-реактивний білок 09.08.2021 — 14,6 мг/л, 23.09.2021 — 4,98 мг/л (норма до 5 мг/л). Копрограма: жирні кислоти, неперетравлені м'язові волокна — помірна кількість; неперетравлена рослинна клітковина — значна кількість; нейтральний жир — невелика кількість; зерна крохмалю не виявлені. ЕКГ: ритм синусовий, правильний, частота серцевих скорочень 68 за хвилину. Вертикальне положення електричної осі серця. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини: ознаки набряку ПЗ, сольовий діатез.

При комп'ютерній томографії виявлені ознаки ГП (рис. 1): розміри ПЗ — головка 28 мм, тіло 24 мм, хвіст 25 мм. Форма і положення ПЗ не змінені, частковість згладжена (більше в ділянці хвоста і тіла). Структура залози неоднорідна, тіло і хвіст залози менш інтенсивно накопичують контраст. Контури ПЗ нерівні, чіткі, щільність паренхіми до внутрішньовенного введення 100 мл Ultravist-370: +44...+51 НУ, після контрастування головка до +119 НУ, тіло і хвіст до +65...+72 НУ. Панкреатична протока візуалізується в проекції головки діаметром до 2,0 мм. Парапанкреатична клітковина не інфільтрована. Висновок: ГП, помірна гепатомегалія, помірний стеатогепатоз. Призначено спазмолітики, інгібітор протонної помпи. Біль у попереку зникла. Через 2–3 дні пацієнт став відзначати потемніння сечі і повітління калу, хоча показники білірубіну крові залишалися нормальними.

Для виключення біліарної етіології ГП проведена ендоскопія (рис. 2): при скануванні панкреатобіліарної зони з частотою 7,5 МГц оглянуті ПЗ, ліва частка печінки, позапечінкові жовчні протоки, регіонарні лімфатичні вузли, великий дуоденальний сосок, аорта на рівні відходження черевного стовбура і верхньої брижової артерії, воротна вена, нижній полюс селезінки, лівий наднирник. ПЗ не збільшена, дифузно зниженої ехогенності, рівномірної ехоструктури. Контур чіткий, рівний; вірсунгіанова протока до 2 мм. Візуалізується фрагментарно, тільки в голівці, край гіперехогенний, уміст анехогенний, бічні

протоки не візуалізуються. Холедох до 7 мм, простежується на всьому протязі, уміст анехогенний. Протоки відкриваються в дванадцятипалу кишку V-подібно на рівні великого дуоденального соска, останній візуально збільшений через набряк. Критерії Rosemont: ймовірність хронічного панкреатиту за Кембриджською класифікацією відсутня. Вогнищевих утворень немає. Жовчний міхур звичайної форми і розмірів, стінка не потовщена, уміст анехогенний. Селезінка, лівий наднирник, воротна вена без особливостей. Регіонарна лімфаденопатія не визначається. Висновок: ехоскопічні ознаки ГП.

Езофагогастродуоденоскопія: еритематозна гастропатія, помірна рубцева деформація цибулини дванадцятипалої кишки, еритематозна дуоденопатія. Гістологічне дослідження: хронічний неатрофічний *Helicobacter pylori*-асоційований активний гастрит; стадія хронічного гастриту за системою OLGA — 0, за системою OLGIM — 0. При ретельному додатковому розпитуванні пацієнта і його дружини алкогольна етіологія ГП була також виключена. Хворий почав відзначати зниження маси тіла (за 2 тижні на 4 кг), виконано дослідження фекальної еластази-1 — 76,6 мкг/г. Копрограма: жирні кислоти, неперетравлені м'язові волокна — помірна кількість; неперетравлена рослинна

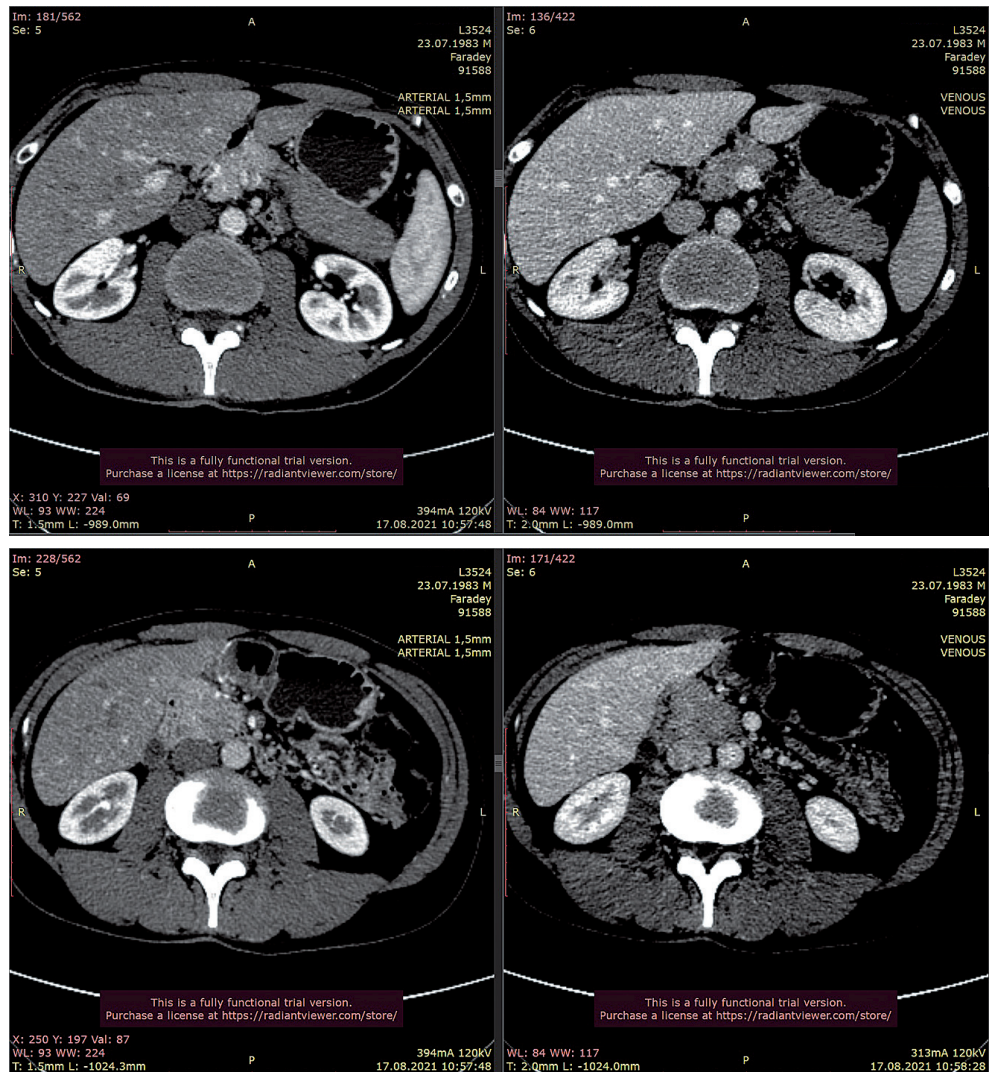


Рис. 1. Комп'ютерні томограми хворого Б. Пояснення у тексті.

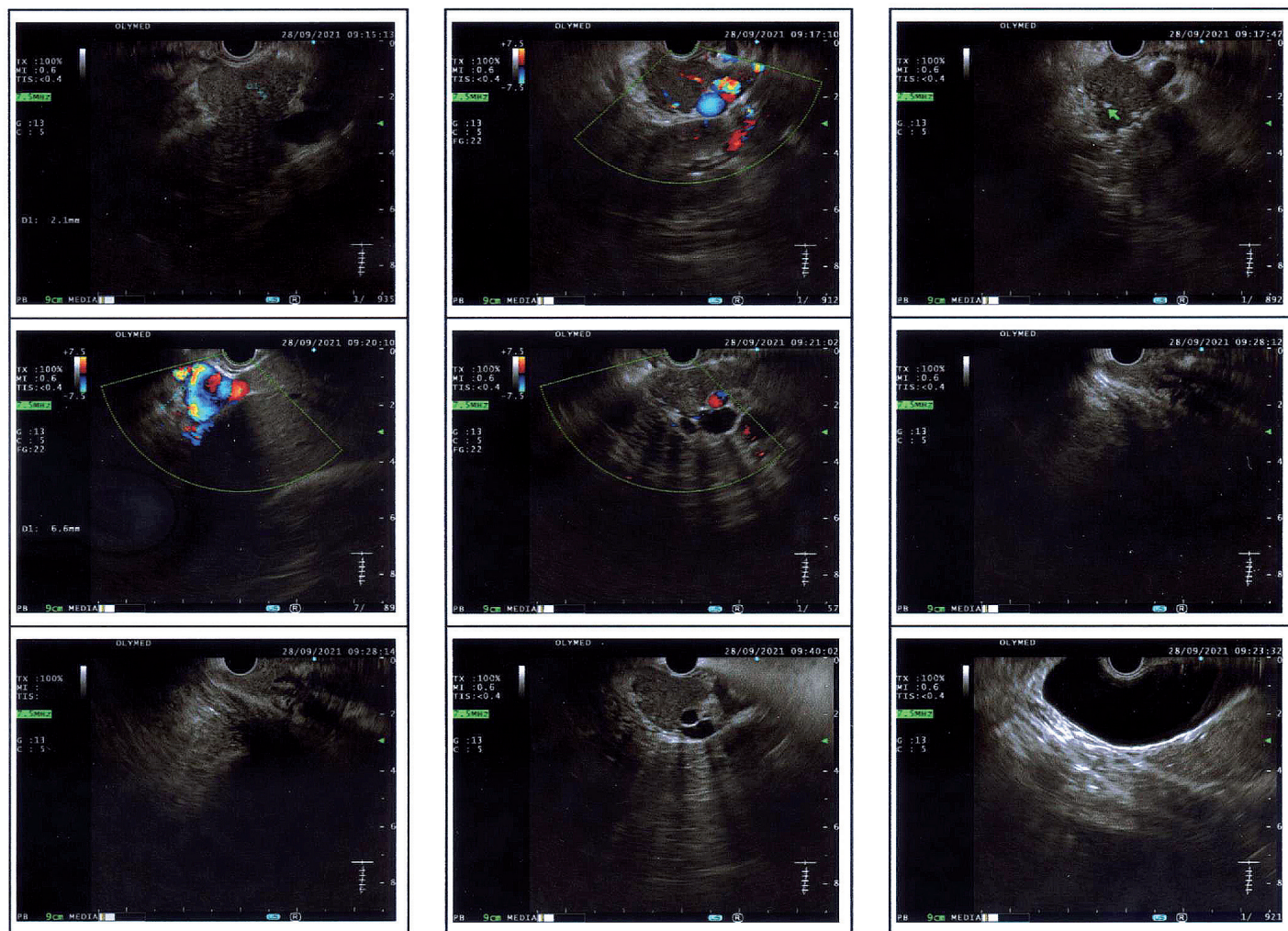


Рис. 2. Ендосонограми хворого Б. Пояснення у тексті. Дослідження виконували лікарі-ендоскопісти Л. А. Тарасенко і канд. мед. наук Д. Т. Джанелідзе (клініка Olymed, Київ).

клітковина — значна кількість; нейтральний жир, зерна крохмалю не виявлені.

Клінічний діагноз: гострий панкреатит, легкий перебіг. Тяжка зовнішньосекреторна недостатність ПЗ (транзиторна). Хронічний неатрофічний *Helicobacter pylori*-асоційований активний гастрит, стадія за системою OLGA — 0.

Пацієнту призначена інфузійна терапія, інгібітори протонної помпи (Улсепан), спазмолітики. Улсепан (пантопразол) призначали по 40 мг 2 рази на добу внутрішньовенно протягом тижня з подальшим переходом на пероральне застосування. Пантопразол був обраний у зв'язку з рН-селективністю, відсутністю метаболічної взаємодії препарату з іншими лікарськими засобами, вираженістю кислотосупресивного ефекту, швидкістю його настання і тривалістю, мінімальним ризиком побічних ефектів. Після зниження показників панкреатичних ферментів крові і сечі (через 3 тижні від

початку захворювання) призначений Креон 40 тис. FIP на основний прийом їжі і 25 тис. FIP на проміжний прийом їжі. Пацієнт відмітив значне поліпшення: нормалізацію випорожнень, припинення здуття живота, стабілізацію маси тіла. Нормалізувалися показники панкреатичних ферментів крові і сечі (рис. 3). У плані подальшого обстеження вирішено було виключити автоімунний панкреатит. Рівень IgG4 у крові — 32,4 мг/дл (норма до 125,0 мг/дл).

Ми продовжуємо спостереження за хворим Б.: через місяць плануємо контроль фекальної еластази-1, комп'ютерної томографії, за необхідності — ендосонографії. Показники панкреатичних ферментів крові і сечі, глікемія будуть контролюватися кожні 2 тижні протягом двох місяців, потім 1 раз на місяць. Антигелікобактерна терапія відкладена до повного відновлення пацієнта після ГП (орієнтовно на 6 місяців).



Рис. 3. Динаміка панкреатичних ферментів крові та сечі: а) альфа-амілаза крові; б) альфа-амілаза сечі; в) панкреатична ізоамілаза крові; г) ліпаза крові.

Література:

1. Banks P. A., Bollen T. L., Dervenis C., et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013. Vol. 62, No 1. P. 102–111. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
2. Cieślewicz A., Dudek M., Krela-Kaźmierczak I., Jabłeczka A., Lesiak M., Korzeniowska K. Pancreatic injury after COVID-19 vaccine – a case report. *Vaccines (Basel)*. 2021. Vol. 9, No 6. P. 576. DOI: 10.3390/vaccines9060576.
3. de-Madaria E., Capurso G. COVID-19 and acute pancreatitis: examining the causality. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021. Vol. 18, No 1. P. 3–4. DOI: 10.1038/s41575-020-00389-y.
4. Infectious Diseases Protocol. Appendix B: Provincial case definitions for diseases of public health significance. Disease: adverse events following immunization (AEFIs). *Ontario, Ministry of Health*. Toronto, ON: Queen's Printer for Ontario, 2020. URL: http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/publichealth/oph_standards/docs/aeafi_cd.pdf (Last accessed: 23.10.2021).
5. Lucas R. M., McMichael A. J. Association or causation: evaluating links between “environment and disease”. *Bull. World Health Organ.* 2005. Vol. 83. P. 792–795.
6. Müller J. A., Groß R., Conzelmann C., et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat. Metab.* 2021. Vol. 3. P. 149–165. DOI: 10.1038/s42255-021-00347-1.
7. Ontario Agency for Health Protection and Promotion (Public Health Ontario). Adverse events of special interest (AESIs) for COVID-19 vaccines surveillance. 2nd revision. Toronto, ON: Queen's Printer for Ontario, 2021.
8. Pandanaboyana S. Exploring Koch's postulate for SARS-CoV-2-induced acute pancreatitis: is it all about the ACE? *Br. J. Surg.* 2021. Vol. 108, No 8. P. 879–881. DOI: 10.1093/bjs/znab178.
9. Pandanaboyana S., Moir J., Leeds J. S., et al. SARS-CoV-2 infection in acute pancreatitis increases disease severity and 30-day mortality: COVID PAN collaborative study. *Gut*. 2021. Vol. 70, No 6. P. 1061–1069. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323364.
10. Parkash O., Sharko A., Farooqi A., Ying G. W., Sura P. Acute pancreatitis: a possible side effect of COVID-19 vaccine. *Cureus*. 2021. Vol. 13, No 4. P. e14741. DOI: 10.7759/cureus.14741.

11. Polack F. P., et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383, No 27. P. 2603–2615. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577.
12. US Food and Drug Administration. VRBPAC Briefing Document. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine (BNT162, PF-07302048) Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. Briefing Document. Meeting Date: 10 December 2020. P. 88 [Ref. ID 103835]. URL: <https://www.fda.gov/media/144246/download> (Last accessed: 26.10.2021).

УДК 616.37-002.1-036:[615.371]:[616.98:578.834.1]
doi: 10.33149/vkp.2022.01.07

UA Клінічне спостереження гострого панкреатиту, асоційованого з вакцинацією проти COVID-19

Н. Б. Губергриц¹, Ю. М. Алхазов², Н. А. Абдулмасва³

¹Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

²Клініка «Євромед», Баку, Азербайджан

³Національна академія наук Азербайджану (НАНА), Баку, Азербайджан

Ключові слова: COVID-19, вакцинація, гострий панкреатит, клінічне спостереження, діагностика

Розвиток гострого панкреатиту після вакцинації проти COVID-19 являє надзвичайну рідкість. У літературі описані 3 клінічних спостереження гострого панкреатиту після вакцинації (у всіх випадках Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA vaccine).

Пацієнт Б., 38 років, програміст, раніше вважав себе здоровим (відзначав лише рідкісні простудні захворювання). Через день після другої ін'єкції вакцини Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA стали турбувати ниючі болі у лівій половині попереку, не пов'язані з фізичним навантаженням, нахилами, прийомом їжі. Став відзначати зниження апетиту, загальну слабкість, нудоту, послаблення випорожнень, здуття живота, підвищення температури тіла до субфебрильних цифр. Визначалося підвищення активності α -амілази крові у 28,8 раза, сечі у 6,7 раза. Глікемія, глікозилований гемоглобін у нормі. Діагноз гострого панкреатиту підтверджений результатами комп'ютерної томографії, ендоскопічної сонографії. Алкогольна, біліарна, аутоімунна етіологія захворювання виключені.

Клінічний діагноз: гострий панкреатит, легкий перебіг. Тяжка зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози. Хронічний неатрофічний *Helicobacter pylori*-асоційований активний гастрит, стадія за системою OLGA – 0.

Після інфузійної та антисекреторної терапії стан хворого покращився, нормалізувалися показники панкреатичних ферментів крові і сечі, С-реактивного білка. Зберігається зниження результатів фекального еластазного тесту, у зв'язку з чим пацієнту призначено Креон.

Продовжується спостереження за хворим. Через місяць планується контроль фекальної еластази-1, комп'ютерної томографії, за необхідності – ендоскопічної сонографії. Показники панкреатичних ферментів крові і сечі, глікемія будуть контролюватися кожні 2 тижні

13. Walter T., Connor S., Stedman C., Doogue M. A case of acute necrotising pancreatitis following the second dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA vaccine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2021. Online ahead of print. DOI: 10.1111/bcp.15039.
14. Wang F., Wang H., Fan J., Zhang Y., Wang H., Zhao Q. Pancreatic injury patterns in patients with COVID-19 pneumonia. *Gastroenterology.* 2020. Vol. 159, No 1. P. 367–370. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.055.

протягом двох місяців, потім 1 раз на місяць. Антигелікобактерна терапія відкладена до повного відновлення пацієнта після гострого панкреатиту (орієнтовно на 6 місяців).

УДК 616.37-002.1-036:[615.371]:[616.98:578.834.1]
doi: 10.33149/vkp.2022.01.07

RU Клиническое наблюдение острого панкреатита, ассоциированного с вакцинацией против COVID-19

Н. Б. Губергриц¹, Ю. М. Алхазов², Н. А. Абдулмасва³

¹Многопрофильная клиника «Инто Сана», Одесса, Украина

²Клиника «Евромед», Баку, Азербайджан

³Национальная академия наук Азербайджана (НАНА), Баку, Азербайджан

Ключевые слова: COVID-19, вакцинация, острый панкреатит, клиническое наблюдение, диагностика

Развитие острого панкреатита после вакцинации против COVID-19 представляет чрезвычайную редкость. В литературе описаны 3 клинических наблюдения острого панкреатита после вакцинации (во всех случаях Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA vaccine).

Пациент Б., 38 лет, программист, ранее считал себя здоровым (отмечал лишь редкие простудные заболевания). Через день после второй инъекции вакцины Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA стали беспокоить ноющие боли в левой половине поясницы, не связанные с физической нагрузкой, наклонами, приемом пищи. Стал отмечать снижение аппетита, общую слабость, тошноту, послабление стула, вздутие живота, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Определялось повышение активности α -амилазы крови в 28,8 раза, мочи в 6,7 раза. Гликемия, гликозилированный гемоглобин в норме. Диагноз острого панкреатита подтвержден результатами компьютерной томографии, эндоскопической сонографии. Алкогольная, билиарная, аутоиммунная этиология заболевания исключены.

Клинический диагноз: острый панкреатит, легкое течение. Тяжелая внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы. Хронический неатрофический *Helicobacter pylori*-ассоциированный активный гастрит, стадия по системе OLGA – 0.

После инфузионной и антисекреторной терапии состояние больного улучшилось, нормализовались показатели панкреатических ферментов крови и мочи,

C-реактивного белка. Сохраняется снижение результатов фекального эластазного теста, в связи с чем пациенту назначен Креон.

Продолжается наблюдение за больным. Через месяц планируется контроль фекальной эластазы-1, компьютерной томографии, при необходимости — эндоскопии. Показатели панкреатических ферментов крови и мочи, гликемия будут контролироваться каждые 2 недели в течение двух месяцев, затем 1 раз в месяц. Антихеликобактерная терапия отложена до полного восстановления пациента после острого панкреатита (ориентировочно на 6 месяцев).

EN Clinical case of acute pancreatitis associated with COVID-19 vaccination

N. B. Gubergits¹, Yu. M. Alkhazov², N. A. Abdullaeva³

¹"Into Sana" Multifield Clinic, Odessa, Ukraine

²"Euromed" Clinic, Baku, Azerbaijan

³Azerbaijan National Academy of Sciences (ANAS), Baku, Azerbaijan

Key words: COVID-19, vaccination, acute pancreatitis, clinical case, diagnosis

The onset of acute pancreatitis after vaccination against COVID-19 is extremely rare. Three clinical cases of acute pancreatitis after vaccination have been described (Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA vaccine in all cases).

Patient B., 38 years old, a programmer, considered himself healthy (mentioned only rare colds). Aching pain appeared in the left side of the lower back (not related to physical activity, bending or eating) a day after the second injection of Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA vaccine. He noticed a decrease in appetite, general weakness, nausea, loose stools, bloating, and subfebrile temperature. Blood α -amylase was increased by 28.8 times, urine by 6.7 times. Glycemia, glycosylated hemoglobin were normal. The diagnosis of acute pancreatitis was confirmed by the results of computed tomography and endoscopic sonography. Alcoholic, biliary, and autoimmune etiology of the disease were excluded.

Clinical diagnosis: Acute pancreatitis, mild course. Severe exocrine pancreatic insufficiency. Chronic non-atrophic *Helicobacter pylori*-associated active gastritis, OLGA grade — 0.

The patient's condition improved after infusion and anti-secretory therapy; blood and urine pancreatic enzymes, C-reactive protein normalized. Since low fecal elastase persists, the patient is administered Creon.

The patient is being monitored. In a month, we are going to conduct control of fecal elastase-1, computed tomography, and endosonography if necessary. Blood and urine pancreatic enzymes, glycemia will be monitored every two weeks for two months, then once a month. Anti-*Helicobacter pylori* therapy is postponed until the patient fully recovers from acute pancreatitis (approximately six months).

Детективні історії відкриття панкреатичних проток

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляєва¹, Т. Л. Можина²

¹Многопрофільна клініка «Into Sana», Одеса, Україна

²Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна

Ключові слова: підшлункова залоза, анатомія, вірсунгіанова протока, санторінієва протока, історія відкриття

Підшлункова залоза (ПЗ) — орган, у стародавні часи оточений міфами і забобонами. Тепер неможливо з'ясувати, коли і хто вперше виявив цю чудову маленьку залозу, яка має насправді величезні можливості. Одна з перших згадок про ПЗ виявлена в Талмуді, де вона названа «пальцем печінки». Однак від містики і гіпербол звернемося до фактів і опишемо ті віхи розвитку панкреатології, які достовірно відомі. Серед цих фактів — історія відкриття головної панкреатичної протоки, про яку нам вдалося дізнатися завдяки чудовій праці Irvin Mark Modlin et al. «The Paradox of Pancreas: from Wirsüng to Whipple» [2].

Зупинимося докладніше на цьому історичному моменті, що має ключове значення у розвитку не тільки панкреатології, а й анатомії взагалі. Анатомом Johann Georg Wirsüng (1589–1643) жив і працював у Падуї (Італія); саме тут він відкрив і описав головну панкреатичну протоку. Wirsüng народився в Аугсбурзі (Німеччина). Докторський ступінь отримав у 1630 році в університеті Падуї за істотної підтримки Johann Vesling (1598–1649), професора анатомії [1, 2].

Продовжуючи працювати в Падуї після отримання докторського ступеня під керівництвом J. Vesling як прозектора, 02.03.1642 р. Wirsüng виявив протоку в ПЗ на розтині страченого злочинця Zuane Viaro della Badia. Спостереження було ретельно задокументовано в присутності не тільки Vesling як реєстратора смерті, а й шанованого анатома Thomas Bartholin (1616–1680) з Данії та студента-анатома Moritz Hofmann (1622–1698) [1, 2].

Хоча Wirsüng не мав уявлення про природу протоки та її функції, він був досить мудрий для того, щоб зрозуміти важливість знахідки і продовжити дослідження в цьому напрямку. Прагнучи зберегти спостереження, він самостійно вигравірував мідну пластинку і надрукував сім відбитків для демонстрації колегам і обговорення думок про природу виявленої анатомічної структури. Гравірована пластина відображала ПЗ з протокою в натуральну величину і включала короткий опис спостережень дослідника (рис. 1).

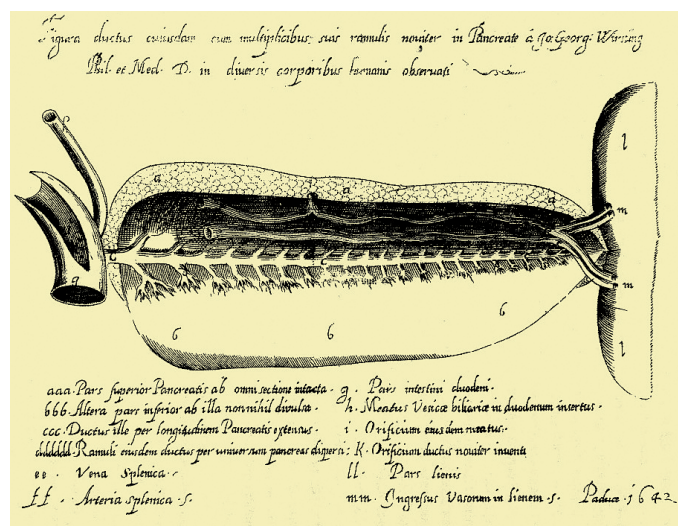


Рис. 1. Гравюра Wirsüng із зображенням головної протоки ПЗ (за Н. Kühlmann, 1999 [1]; I. M. Modlin et al., 2004 [2]).

На довгастому паперовому відбитку пластини добре видно ПЗ, невелику ділянку дванадцятипалої кишки (розрізана, щоб показати вихід проток — один над одним: холедоха і протоки ПЗ) і селезінки з іншого боку (ретельно відображено дихотомічний поділ відповідних артерії і вени). У середині ПЗ чітко зображено двадцять одну гілку протоки, розташовані по обидва боки. У пошуках знань Wirsüng відправив подібні відбитки пластини відомим анатомам Європи, щоб зібрати їхні думки про функції відкритого утворення: Ole Worm (1588–1654) з Копенгагена, Kasper Hofmann з Алтдорфа, Marco Aurelio Severino (1580–1656) з Неаполя, Jean Riolan (1580–1657) з Парижа і іншим анатомам з Єни, Гамбурга та Нюрнберга. У своєму листі до Riolan (07.07.1643 р.) Wirsüng писав [1, 2]:

«Обговорювана протока, ілюстрація якої додається, виглядала так: її отвір або початок, якщо це може бути названо початком, звідки йшов основний канал, знаходився дуже близько з жовчною протокою в стінці дванадцятипалої кишки. Зонд проходить отвір в обидві сторони, але з кишки в протоку із зусиллям,



Рис. 2. Базилика Святого Антонія (м. Падуя).

а назад легше; протока проходима по всій довжині аж до селезінки. Від неї відходять численні гілки все дрібніші, чим далі від кишки, стінка цих дрібних проток також стоншується; вони, у свою чергу, мають дрібні звивисті відгалуження, що пронизують тканину підшлункової залози, але не входять у селезінку. Іноді я виявляв другу протоку як у тварин, так і у людей. Та протока, що була коротшою, знаходилася на звичайному місці, а довша лежала трохи нижче... Чи можна називати її артерією або веною? Я ніколи не бачив в ній крові, тільки каламутну рідину, яка діяла як витравлюючий гравірувальний розчин на срібний зонд. Це факти. Але оскільки я не знаю, що це, як працює (протока), які її функції, я смиренно надсилаю зображення на ваш суд...»

Як і можна було очікувати, ніхто з експертів того часу не зміг надати досить вираженої думки щодо функції виявленої структури. Worm і Hofmann припустили, що протока бере участь у дренажі лімфи, тобто може вважатися великою лімфатичною судиною; Riolan, палкий прихильник Galen, дотримувався його теорії про «губку». Цю позицію підтримав Aselli, який також вважав, що підшлункова залоза — це якийсь фільтр або губка. На жаль, загадка так і не була розгадана самим Wirsüng, він так і не усвідомив важливості свого відкриття, хоча до розуміння залишався один крок. Усе ж Wirsüng зрозумів, що протока містить не кров і не лімфу, не «молочний сік», а якусь іншу рідину з агресивними (травними) властивостями; ця рідина, на його думку, надходить у напрямку з підшлункової залози в дванадцятипалу кишку, а не назад (як припускали відповідно до теорії «губки»), протилежний же плин рідини майже неможливий [1].

Шістьма тижнями пізніше, ввечері 22 серпня 1643 року, у той час, як Wirsüng стояв біля дверей власного будинку і розмовляв зі своїми сусідами (Wirsüng володів будинком і здавав квартири внайми), анатом був застрелений бельгійським студентом Jacob Cambier. Причини вбивства невідомі досі. Існує дві основні версії: вбивство з особистих причин або через заздрощі до відкриття Wirsüng [1, 2]. Поховано видатного анатома в стіні головної базилики Падуї — базилики Святого Антонія (рис. 2, 3).



Рис. 3. Меморіальна дошка на місці поховання Wirsüng у стіні базилики Святого Антонія (м. Падуя) (фото Н. Б. Губергіці).

Базилика Святого Антонія (Basilica di Sant'Antonio) — головний центр шанування св. Антонія Падуанського, найбільша за розмірами і кількістю паломників церква Падуї, хоча і не соборна (рис. 2). Її будівництво почалося через 19 років після смерті святого, 1235 року, і тривало 66 років. При цьому в церкву була вбудована так звана капела темної Мадонни, у якій був похований св. Антоній. Розписував храм Altichiero da Zevio.

Moritz Hofmann, який був присутній при розтині в 1642 р., через 5 років після смерті Wirsüng ретроспективно заявив, що насправді це він відкрив протоку ПЗ в индиків і передав інформацію Wirsüng, а той уже виявив протоку при розтині людини. Згідно з версією Moritz Hofmann, він, будучи студентом (тоді йому було 19 років), практикувався в проведенні розтинів і виявив велику «судину», яка виявилася протокою всередині ПЗ. Її (протоку) було складно виявити, вона проходила уздовж поздовжньої осі органа і «відкривалася в дванадцятипалу кишку в місці приєднання її до стінки кишки». Moritz Hofmann звернув увагу на великий контраст між надзвичайною трудомісткістю препарування протоки ПЗ і легкістю виявлення жовчного міхура, холедоха і на цій підставі усно наполягав на своїй першості у відкритті протоки ПЗ. Оскільки Hofmann ніколи не публікував свої спостереження, то і ретроспективна заява не може бути предметом дискусії. Більшість фахівців приймають його заяву як неправдиву або навіть у гіршому ключі. Однак його син, J. M. Hofmann (1653–1722), який змінив батька на посту професора анатомії в Алтдорфі, протягом десятиліть продовжував захищати інтереси сім'ї в цій справі — щодо першості у відкритті протоки ПЗ. Відкриття Wirsüng, цитуючи Gamba, який робив дуже багато, щоб вшанувати пам'ять друга, що пішов передчасно, «дало поштовх до радикального перегляду фізіології залоз». На щастя, відкриття не було втрачене для нащадків, і в 1685 р. Johan van Horne (1621–1670), професор хірургії та анатомії в Лейдені, вшанував пам'ять Wirsüng, визнавши його першість у відкритті, і назвав протоку «Wirsüngianus» (вірсунгіанова) [2].



Рис. 4. Анатомічний театр в університеті Падуї (фото Н. Б. Губерґріц).

До сих пір в університеті Падуї (другому за віком університеті Європи після Болоньї) зберігся найстаріший в Європі анатомічний театр, побудований 1594 р. відомим патологом Girolamo Fabrizi d'Acquapendente (рис. 4). Цікаво, що цей театр використовувався за прямим призначенням до 1872 р. Поруч з театром знаходиться зал інженерного факультету, що служив раніше місцем для підготовки до розтину трупів на лекціях з анатомії. Саме в цьому анатомічному театрі



Рис. 5. Giovanni Domenico Santorini.

працював Wirsüng, і в ньому він відкрив головну панкреатичну протоку. Цей унікальний театр — дерев'яний, має конусоподібну еліптичну форму та шість рядів, призначених для глядачів (студентів). У центрі театру знаходиться анатомічний стіл, який піднімається через спеціальний отвір з нижнього поверху, несучи на собі тіло, що підлягає вивченню (труп препарується заздалегідь на нижньому поверсі молодшим прозектором). Зона, у якій знаходиться стіл, обмежена різьбленою дерев'яною огорожею. Одному з авторів цієї статті (проф. Н. Б. Губерґріц) пощастило побувати у «святому» для кожного панкреатолога анатомічному театрі і доторкнутися до того столу, за яким працював Wirsüng.

За іронією долі в Падуї була описана не тільки головна, але і додаткова панкреатична протока (санторінієва протока — ductus Santorinii). Leurer і Lassaigne серед інших експериментальних тварин використовували коней: розкривали черевну порожнину, витягували кишечник з метою препарувати дванадцятипалу кишку, розрізали її уздовж. При цьому вони виявляли два сосочка, якими відкривалися холедох і протоки ПЗ в дуоденальний просвіт: у більшому сосочку відкривалися холедох і вірсунґіанова протока, у меншому — друга протока ПЗ. Попередні дослідники іноді виявляли другу протоку ПЗ, але відносили її до аномалій розвитку. Зокрема, цю другу протоку виявляв і Wirsüng (див. лист до Riolan). Тільки в 1775 р. Michele Girardi опублікував анатомічні дослідження Giovanni Domenico Santorini (рис. 5), де друга протока ПЗ була описана вже не як аномалія, а як нормальне анатомічне утворення.

Але робота Santorini була проігнорована, а додаткова протока була «відкрита» повторно Claude Bernard. Пізніше справедливість була відновлена і протока названа санторінієвою [1, 2].

Література:

1. Kühlmann H. The Magic Potions in the Belly Gland. Hannover (Germany): Solvay Arzneimittel GmbH, 1999. 182 p.
2. Modlin I. M., Kidd M. The Paradox of the Pancreas: from Wirsüng to Whipple. Hannover: Politzki Print Productions, 2004. 430 p.

УДК 001.894.2: 616.373/.376
doi: 10.33149/vkr.2022.01.08

UA Детективні історії відкриття панкреатичних проток

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляєва¹, Т. Л. Можина²

¹Многопрофільна клініка «Into Sana», Одеса, Україна

²Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна

Ключові слова: підшлункова залоза, анатомія, вірсунгіанова протока, санторінієва протока, історія відкриття

Історія відкриття магістральної протоки підшлункової залози, як і справжній детектив, сповнена таємниць, загадок, суперництва і навіть вбивств. Зараз практично неможливо з'ясувати, хто, де і коли вперше виявив цю чудову маленьку залозу з величезними можливостями. Однак точно відомо, що вперше описав головну протоку підшлункової залози італійський анатом Johann Georg Wirsüng, який жив і працював у м. Падуа. Проводячи секцію тіла страченого злочинця, Johann Georg Wirsüng виявив канал, який починався з дванадцятипалої кишки і йшов упродовж підшлункової залози аж до селезінки, але не проникав в неї. Анатом ретельно описав більш дрібні протоки, що відходили від основного каналу і пронизували всю тканину підшлункової залози. Це відкриття було ретельно задокументовано 02.03.1624 р. у присутності трьох свідків. Самостійно зробивши гравюру із зображенням підшлункової залози, основної протоки і дрібних каналців, Wirsüng відправив її провідним анатомам того часу з проханням допомогти в трактуванні зробленого ним відкриття, підкреслюючи, що в протоці містилася не кров і не лімфа, а каламутна рідина, яка діяла як витравлюючий розчин на срібний зонд. Зробити остаточні висновки щодо фізіологічного призначення протоки Wirsüng завадила смерть: всього через шість тижнів після офіційної заяви про зроблене відкриття, великого анатома, який мирно розмовляв зі своїми сусідами, застрелив бельгійський студент. Причини цього вчинку залишилися точно не відомими. Через п'ять років після смерті Wirsüng почалися суперечки щодо першості зробленого відкриття, і тільки через 61 рік від моменту опису основної протоки підшлункової залози це анатомічне утворення отримало ім'я «вірсунгіанового».

УДК 001.894.2: 616.373/.376
doi: 10.33149/vkr.2022.01.08

RU Детективные истории открытия панкреатических протоков

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беяева¹, Т. Л. Можина²

¹Многопрофільная клиника «Into Sana», Одесса, Украина

²Центр здорового сердца доктора Крахмаловой, Харьков, Украина

Ключевые слова: поджелудочная железа, анатомия, вирсунгианов проток, санториниев проток, история открытия

История открытия магистрального протока поджелудочной железы, как и настоящий детектив, полна тайн, загадок, соперничества и даже убийств. Сейчас практически невозможно выяснить, кто, где и когда впервые обнаружил эту чудесную маленькую железу с огромными возможностями. Однако точно известно, что впервые описал главный проток поджелудочной железы итальянский анатом Johann Georg Wirsüng, который жил и работал в г. Падуа. Вскрыв тело казненного преступника, Johann Georg Wirsüng обнаружил канал, который начинался из двенадцатиперстной кишки и шел по всей длине поджелудочной железы вплоть до селезенки, но не проникал в нее. Анатом тщательно описал более мелкие протоки, отходящие от основного канала и пронизывающие всю ткань поджелудочной железы. Это открытие было тщательно задокументировано 02.03.1624 г. в присутствии трех свидетелей. Самостоятельно сделав гравюру с изображением поджелудочной железы, основного протока и мелких каналцев, Wirsüng отправил ее ведущим анатомам того времени с просьбой помочь в трактовке сделанного им открытия, подчеркивая, что в протоке содержалась не кровь и не лимфа, а мутная жидкость, которая действовала как вытравливающий раствор на серебряный зонд. Сделать окончательные выводы о физиологическом предназначении протока Wirsüng помешала смерть: всего через шесть недель после официального заявления о сделанном открытии, великого анатома, мирно разговаривавшего со своими соседями, застрелил бельгийский студент. Причины этого поступка остались точно не известными. Через пять лет после кончины Wirsüng начались споры о первенстве сделанного открытия, и только спустя 61 год от момента описания основного протока поджелудочной железы это анатомическое образование получило имя «вирсунгианового».

EN Detective stories of discovering the pancreatic ducts**N. B. Gubergrits¹, N. V. Byelyayeva¹, T. L. Mozhyna²**¹"Into Sana" Multifield Clinic, Odessa, Ukraine²Dr. Krakhmalova Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine**Key words:** pancreas, anatomy, Wirsüng's duct, Santorini's duct, history of discovery

Like a detective novel, discovery of a major pancreatic duct was full of secrets, mysteries, rivalry, and even murder. Now it is almost impossible to find out who, where and when first discovered this amazing little gland with enormous potential. However, it is known that the Italian anatomist Johann Georg Wirsüng, who lived and worked at the University of Padua, was the first one who described a major pancreatic duct. Performing the postmortem examination of the executed criminal, Johann Georg Wirsüng discovered a duct that started in duodenum and went through the whole

pancreas up to spleen without penetration. The anatomist thoroughly described the smaller ducts extending from the main duct and permeating the pancreatic tissue. This discovery was carefully documented on 02/03/1624 in the presence of three witnesses. Wirsüng made an engraving, depicting the pancreas, major duct, and small ducts, and sent it to the leading anatomists with a request to help interpret his discovery, emphasizing that the duct did not contain blood or lymph, but was full of cloudy liquid that acted as an etching agent on a silver probe. The death prevented Wirsüng to draw final conclusions about the physiological purpose of the duct: the great anatomist, peacefully talking to his neighbors, was shot and killed by a Belgian student just six weeks after the official announcement of the discovery. The reasons for this murder were not clear. Five years after Wirsüng's death, disputes about the primacy of the discovery started. Only 61 years after a major pancreatic duct was described, this anatomical structure got the name "Wirsüng's duct".

У науку не можна входити з чорного ходу

Я. С. Циммерман

Пермський державний медичний університет ім. акад. Є. А. Вагнера, Перм, Росія

Ключові слова: науковий керівник, наукова школа, моральність і мораль у науці, наукова істина, наукова дискусія

Із книги Я. С. Циммермана «XX століття: час і доля людини» (2010)

Уміння працювати — це найголовніше в людині, яка стала на шлях науки. Будь-яке відкриття, навіть саме незначне, окрилює вченого і є стимулом для подальшої роботи.

Кар'єристи, недобросовісні науковці, які прагнуть будь-що-будь самоствердитися, діють за принципом: «Мета виправдовує непорядні засоби її досягнення», вони все життя зайняті не пошуком наукової істини, а гонитвою за отриманням високих наукових ступенів і звань, самовисуванням і самопросуванням, безсоромно використовуючи при цьому «адміністративний ресурс», особисті знайомства і зв'язки.

«Чесність у науці нерозлучна з чесністю у житті», — стверджував відомий російський лікар Ф. І. Іноземцев, посилаючись на висловлювання великого німецького драматурга і поета Фрідріха Шиллера: «Наука для одного — піднесена небесна богиня, для іншого — дійна корова, що забезпечує його маслом».

Щоб мати моральне право виховувати учнів, керівник наукового колективу повинен бути в моральному відношенні бездоганний і непогрішний. Основна роль наукового керівника не адміністративна, а творча. Учні цінують свого вчителя за оригінальність його ідей, принципів, діловитість, а вчитель своїх учнів — за захопленість, сумлінність, елементи творчості при виконанні дорученого їм розділу наукової роботи.

Авторитарний стиль керівництва науковим колективом пригнічує творчі здібності підлеглих, принижує їх людську гідність і наприкінці негативно позначається на результатах наукового пошуку. Один із видатних вітчизняних фізиків В. В. Воеводський попереджав таких горе-керівників: «Не тримайте підлеглих під каблук — будете спотикатися на кожному кроці». Підривають авторитет керівника зарозумілість і впевненість у своїй непогрішності. Саме учні розширюють кругозір свого вчителя в конкретних питаннях. Учитель, творець наукової школи забезпечує своїх учнів і послідовників напрямком наукових пошуків, створює свій стиль наукової роботи, спосіб мислення, атмосферу доброзичливості, демократизму при обговоренні наукових проблем, взаємної зацікавленості в роботі кожного і всього колективу в цілому.

Наукова школа передбачає можливість наукових дискусій, але це повинно бути змагання ідей, а не престижно-посадові або особистісні конфлікти людей. Існують етичні норми наукової полеміки: відсутність упередженості, об'єктивність, аргументованість суджень, повага до поглядів та особистості опонента, до логіки его доказів. Якщо ж уражене самолюбство ставитися вище за наукову істину, то будь-який розумний аргумент у дискусії сприймається як особиста образа. Навіть коли такий опонент змушений визнати свою неправоту, він ніколи вам цього не пробачить. Разом з тим вчений, що боїться критики, нездатний зробити нічого значного для прогресу науки.

Учень не має права забувати про роль вчителя у своєму становленні як ученого. Наукова щедрість вчителя проявляється в передачі учневі своїх наукових ідей, знань і досвіду, стилю й методів наукової роботи. Але наукова щедрість не менш важлива і в учня. Видатний фізик академік П. Л. Капиця писав з цього приводу: «Керівник наукового колективу несе відповідальність за виконану наукову роботу, але оскільки фактично особисто не бере участі в ній, то молоді вчені нерідко не включають його до авторського колективу... Молодь, доки не виросте, недооцінює роль керівника, хоча роль ця виключно велика, — керівник наукової роботи подібний режисеру: він створює спектакль, хоча не з'являється сам на сцені».

Науковий керівник, на нашу думку, повинен відповідати низці вимог: саме йому повинна належати ідея наукової роботи, він зобов'язаний сформулювати цілі і завдання дослідження, вибрати методичні підходи для їх вирішення. За допомогою керівника здобувач наукового ступеня розробляє план дисертаційного дослідження, а потім регулярно звітує перед ним про його виконання. Разом вони обговорюють отримані результати. Саме керівник редагує остаточний текст дисертації і автореферату, перевіряє обґрунтованість і наукову коректність зроблених висновків та похідних від них практичних рекомендацій. Науковий керівник контролює всі етапи наукового дослідження і разом з дисертантом несе персональну відповідальність за достовірність першого матеріалу.

Часом доводиться читати про астрономічні кількості підготовлених деякими вченими дисертантів. При цьому мимоволі закрадається думка про використання ними якихось інших технологій, форм і методів наукового керівництва, які дуже далекі від викладених вище.

Останніми роками все частіше доводиться стикатися з фіктивним науковим керівництвом. У число «наукових керівників» повністю завершених і навіть вже переплетених дисертацій в останню мить вписують прізвища вчених, які не мали ніякого відношення ні до задуму, ні до виконання цієї роботи. Найчастіше в ролі фіктивних наукових керівників і консультантів виступають керівники наукових і навчально-наукових установ, яким ніколи займатися кропіткою і трудомісткою роботою з дисертантами, але дуже хочеться мати «своїх» учнів, а також відомі вчені, чийми гучними іменами хотіли б заручитися здобувачі вчених ступенів, щоб забезпечити безперешкодне проходження своїх дисертацій у ВАК. Якщо в першому випадку тиск на підлеглих їм дисертантів чинять керівники наукових установ, то в другому — ініціаторами фіктивного наукового керівництва часто виступають самі дисертанти, а маститі вчені тільки милостиво погоджуються дати їх дисертаціям своє авторитетне ім'я.

Переважне право підготовки аспірантів повинні мати, на наше переконання, найбільш талановиті, творчо обдаровані вчені, які є генераторами нових наукових ідей. Неприпустимо зарахування до аспірантури випадкових людей: за клопотанням високопоставлених чиновників, на прохання приятелів, знайомих, родичів. У подібних претендентів на аспірантуру часто немає прагнення і потенційних здібностей до наукової діяльності. У цих випадках кандидатські дисертації виконуються зазвичай не здобувачами вчених ступенів, а самими науковими керівниками. Таким шляхом в науку нерідко проникають випадкові люди. Більшість із них після захисту дисертації і не думає про серйозну наукову роботу. Але серед них трапляються і люди з гонором, які намагаються компенсувати відсутність обдарованості, глибокого інтересу до наукової роботи особливою якістю, яку я би позначив словом «агресивність». Вони не здатні критично оцінити свої творчі здібності (точніше, їх відсутність) і прагнуть за всяку ціну зробити науково-адміністративну кар'єру, направляючи всі свої зусилля на здобуття докторського наукового ступеня, який дає їм формальне право посісти будь-яку з адміністративних посад в наукових і навчально-наукових установах. При цьому вони намагаються лестощами і підкупом заручитися підтримкою великих вчених, щоб, використовуючи їх зв'язки та авторитет, домогтися своєї мети. Бажаючи уникнути непосильної для них роботи з написання докторської дисертації, частина з них захищають її «за доповіддю» — є така лавірка... Це позбавляє їх необхідності чітко, послідовно і аргументовано проаналізувати результати досліджень і обґрунтувати висновки і рекомендації. Так їм вдається проникнути в науку з чорного ходу.

Чим загрожує проникнення до вищих наукових сфер і на адміністративні посади в науці безталанних

і морально небездоганих людей, для всіх очевидно. Вони не тільки стають гальмом для ефективної творчої діяльності колективу вчених, а й впроваджують у наукове середовище такі методи і форми роботи, що несумісні з моральністю, принциповістю, об'єктивністю. При них торжествують некомпетентність, фальш, бездарність, видимість наукових досягнень. Їм невідомі такі поняття, як «своє» і «чуже». Тому правлять бал безсоромний плагіат, запозичення чужих ідей і чужих досягнень. Випадково взявши в руки кимось видану книгу, раптом виявляєш, що її «автор» старанно, слово в слово, переписав десятки сторінок і цілі розділи з твоєї монографії; знайомлячись у журналі з описом «нової» діагностичної методики, несподівано згадуєш, що вона була запропонована раніше іншим автором, але посилання на його роботу шукати в статті марно. У монографії, виданій групою вчених, основний її автор стоїть нерідко останнім у переліку співавторів, а на першому місці красується прізвище відомого вченого або керівника наукової установи (кафедри), який насправді не написав жодного рядка. Про аморальність цього поширеного явища чомусь ніхто не замислюється.

Керівник ВАКу академік Г. А. Місяць змушений визнати, що «у нас зараз йде девальвація наукових ступенів і звань». Це підтверджують і такі факти, як поява в Інтернеті, у газетах і на дошках оголошень пропозицій різних «умільців», які готові за солідну плату в іноземній валюті (існує навіть преїскурант) виготовити кандидатську і докторську дисертації.

Найдивовижніше, що подібні факти не зустрічають належної відсічі в науковому середовищі — цих «учених» не піддають остракізму або хоча б моральному осуду, їм все сходить з рук, що вже рівносильно заохоченню. Наукова громадськість мовчить, апеляція до совісті цих людей залишається без відповіді.

Необхідно звернути увагу на такий непривабливий факт: учені, яким вдалося зайняти лідируюче положення в тому або іншому розділі медичної науки, намагаються монополізувати наукову істину, використовуючи адміністративний ресурс. Очолюючи наукові медичні спільноти, редагуючи спеціалізовані наукові журнали, маючи у своєму розпорядженні майже необмежені можливості видання своїх монографій, посібників і рекомендацій, вони прагнуть не давати науковій трибуни всім «інакодумцям», позбавити їх голосу, по суті, витіснити на узбіччя науки. Тим часом ще академік П. Л. Капиця стверджував: «Коли в якій-небудь науці немає протилежних поглядів, немає боротьби, то ця наука йде шляхом до кладовища, вона йде ховати себе».

Радянська влада безжалюдно розправлялася з тими вченими, які віддавали перевагу закордонним науковим публікаціям, навіть просто посилалися на зарубіжний досвід. Їх називали «безрідними космополітами», звинувачували в «схилинні перед іноземщиною», позбавляли можливості займатися наукою, піддавали репресіям. Це, безумовно, гальмувало розвиток науки в нашій країні. Зараз можна спостерігати щось протилежне: багато російських вчених-медиків повністю ігнорують дослідження і наукові публікації вітчизняних авторів, але

будь-яку публікацію зарубіжних вчених сприймають як істину в останній інстанції. Для мене це самоприниження незрозуміле і неприйнятне. Звичайно, наука не має національних кордонів і національності, але вчені її мають.

Багато видатних учених, отримавши визнання в науковому світі, обираються в керівні органи різних наукових асоціацій, у редакції журналів, в експертні ради, комітети тощо. Вони змушені брати участь у засіданнях різних комісій, у президіях наукових форумів, редагувати чужі праці, виконувати адміністративні і представницькі функції. Для творчої діяльності у них не залишається ні часу, ні сил. Цей сумний факт підмітив і констатував нобелівський лауреат англійський фізик В. Брегг: «Коли

вчений досягає популярності і слави, виникає свого роду «змова», спрямована на те, щоб він більше нічого не створив у науці». Разом з тим, як справедливо зауважив інший нобелівський лауреат — П. Л. Капіця: «У той момент, коли навіть найбільший учений перестає працювати сам, він не тільки припиняє своє зростання, але і взагалі перестає бути вченим». Ця проблема здається нерозв'язною...

Питання моральності в науці і наукових дослідженнях, безумовно, потребують зацікавленого і всебічного обговорення. Чомусь не прийнято говорити про них уголос, хоча зачіпають вони всіх і кожного, кому не байдужа доля науки, її престиж у суспільстві, хто зберігає віру в моральні принципи наукової діяльності...

УДК: 614.253 : [001.8 : 177]

doi: 10.33149/vkr.2022.01.09

UA У науку не можна входити з чорного ходу

Я. С. Циммерман

Пермський державний медичний університет ім. акад. Є. А. Вагнера, Перм, Росія

Ключові слова: науковий керівник, наукова школа, моральність і мораль у науці, наукова істина, наукова дискусія

Із книги Я. С. Циммермана «XX століття: час і доля людини» (2010)

Вміння працювати — це найголовніше у людині, яка стала на шлях науки. Будь-яке відкриття, навіть незначне, окрилює вченого і стає стимулом для подальшої роботи. Кар'єристи, недобросовісні науковці, які прагнуть будь-що-будь самоствердитися, діють за принципом: «Мета виправдовує непристойні засоби її досягнення», вони все життя зайняті не пошуком наукової істини, а гонитвою за отриманням високих вчених ступенів і звань, самовисуванням і самопросуванням, безсоромно використовуючи при цьому «адміністративний ресурс», особисті знайомства та зв'язки.

Щоб мати моральне право виховувати учнів, керівник наукового колективу має бути морально бездоганим і непогіршним. Основна роль наукового керівника — не адміністративна, а творча.

Наукова школа передбачає можливість наукових дискусій, але це має бути змагання ідей, а не престижно-посадові чи особисті конфлікти людей. Існують етичні норми наукової полеміки: відсутність упередженості, об'єктивність, аргументованість суджень, повага до поглядів та особистості опонента, до логіки його доказів. Науковий керівник повинен відповідати низці вимог: саме йому має належати ідея наукової роботи, він зобов'язаний сформулювати цілі та завдання дослідження, вибрати методичні підходи для їх вирішення. За допомогою керівника здобувач вченого ступеня складає план дисертаційного дослідження, а потім регулярно звітує про його виконання. Переважне право підготовки аспірантів повинно належати найталановитішим, творчо обдарованим вченим, які є генераторами нових науко-

вих ідей. Неприпустимим є зарахування до аспірантури випадкових людей: за клопотанням високопосадовців, на прохання приятелів, знайомих, родичів.

Необхідно звернути увагу на такий непривабливий факт: вчені, яким вдалося зайняти провідну позицію у тому чи іншому розділі медичної науки, намагаються монополізувати наукову істину, використовуючи адміністративний ресурс. Очолюючи наукові медичні співтовариства, редагуючи спеціалізовані наукові журнали, маючи майже необмежені можливості видання своїх монографій, посібників і рекомендацій, вони прагнуть не давати науковій трибуни усім «інакодумцям», позбавити їх голосу, по суті, витіснити на узбіччя науки.

Питання моральності в науці та наукових дослідженнях, безумовно, потребують зацікавленого та всебічного обговорення.

УДК: 614.253 : [001.8 : 177]

doi: 10.33149/vkr.2022.01.09

RU В науку нельзя входить с черного хода

Я. С. Циммерман

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

Ключевые слова: научный руководитель, научная школа, нравственность и мораль в науке, научная истина, научная дискуссия

Из книги Я. С. Циммермана «XX век: время и судьба человека» (2010)

Умение трудиться — это самое главное в человеке, который стал на путь науки. Любое открытие, даже самое незначительное, окрыляет ученого и является стимулом для дальнейшей работы. Карьеристы, недобросовестные научные работники, стремящиеся во что бы то ни стало самоутвердиться, действуют по принципу: «Цель оправдывает неблагоприятные средства ее достижения», они всю жизнь заняты не поиском научной истины, а погоней за получением высоких ученых степеней и званий, самовыдвижением и самопродвижением, беззастенчиво используя при этом «административный ресурс», личные знакомства и связи.

Чтобы иметь моральное право воспитывать учеников, руководитель научного коллектива должен быть в нравственном отношении безупречен и непогрешим. Основная роль научного руководителя не административная, а творческая.

Научная школа предполагает возможность научных дискуссий, но это должно быть соревнование идей, а не престижно-должностные или личностные конфликты людей. Существуют этические нормы научной полемики: отсутствие предвзятости, объективность, аргументированность суждений, уважение к взглядам и личности оппонента, логике его доказательств. Научный руководитель должен отвечать ряду требований: именно ему должна принадлежать идея научной работы, он обязан сформулировать цели и задачи исследования, выбрать методические подходы для их решения. С помощью руководителя соискатель ученой степени составляет план диссертационного исследования, а затем регулярно отчитывается перед ним о его выполнении. Преимущественным правом подготовки аспирантов должны обладать наиболее талантливые, творчески одаренные ученые, являющиеся генераторами новых научных идей. Недопустимо зачисление в аспирантуру случайных людей: по ходатайству высокопоставленных чиновников, по просьбе приятелей, знакомых, родственников.

Необходимо обратить внимание на такой неприглядный факт: ученые, которым удалось занять лидирующее положение в том или другом разделе медицинской науки, пытаются монополизировать научную истину, используя административный ресурс. Возглавляя научные медицинские сообщества, редактируя специализированные научные журналы, располагая почти неограниченными возможностями издания своих монографий, пособий и рекомендаций, они стремятся не давать научной трибуны всем «инакомыслящим», лишить их голоса, — по существу, вытеснить на обочину науки.

Вопросы нравственности в науке и научных исследованиях, безусловно, нуждаются в заинтересованном и всестороннем обсуждении.

EN Science cannot be entered from the back door

Ya. S. Tsimmerman

Perm State Medical University n. a. Ye. A. Vagner, Perm, Russia

Key words: research advisor, scientific school, morality and ethics in science, scientific truth, scientific discussion

From the book “20th Century: Time and Destiny of Human” by Ya. S. Tsimmerman (2010)

Ability to work hard is the most important quality of a person who has taken the path of science. Any discovery, even the most insignificant one, is an incentive that inspires a researcher for further work. Careerists and unscrupulous scientists, striving to assert themselves at all costs, act according to the principle: “The end justifies the means”. They are busy not with searching for scientific truth, but with pursuing of high degrees and titles, self-promotion, shameless use of the “lobbying power”, personal acquaintances, and connections.

A leader of the research team must be morally flawless and infallible to have the moral right to educate students. A research advisor plays creative role, not administrative one. A scientific school includes scientific discussions, but this should be rather a competition of ideas than issues of prestige and positions or personal conflicts. There are ethical norms of scientific polemics, such as: absence of bias, objectivity, well-reasoned judgments, and respect for the views and personality of the opponent and his/her logic of evidence. A research advisor must meet a number of criteria: it is he/she who should create the idea of research, formulate the aims and objectives, choose methodological approaches to achieve them. With the help of supervisor, a candidate for a scientific degree draws up a plan of research and regularly reports on its implementation. The most talented and creative scientists, who are the generators of new research ideas, should have the preferential right to supervise graduate students. It is unacceptable to enroll random people in graduate school: at the request of high-ranking officials, friends, acquaintances, and relatives.

It is necessary to pay attention to such an unsightly fact: scientists who have managed to take a leading position in certain field of medical science are trying to monopolize scientific truth using lobbying. By being the heads of scientific medical communities, editing specialized research journals, having almost unlimited opportunities to publish their monographs, manuals, and recommendations, they strive not to give a scientific stage to all “dissidents” and deprive them of their voice — in fact, to push away from the science.

Issues of morality in science and scientific research require concerned and comprehensive discussion.

Методологія управління конфліктами в медичній сфері

О. М. Труш

«РедБіз Лабораторія медичного бізнесу»

Ключові слова: конфлікт, комунікація, конфліктогени, мотиви поведінки, управління конфліктом, нормальна, підвищена, знижена конфліктність

*Якість життя людини —
це якість управління конфліктами в її житті.*

Конфлікти, на жаль, неминучі — вони є частиною комунікації, за допомогою якої люди відстоюють свої інтереси або розв'язують проблеми. І конфліктів не варто боятися — ними треба навчитися керувати [4].

Що таке конфлікт?

Конфлікт — це формат комунікації, метою якого є врегулювання ситуації, яка не задовольняє одну чи обидві сторони. Конфлікт виникає при зіткненні протилежних інтересів, поглядів, особистих цілей або на ґрунті сильних негативних емоцій [2]. Інакше кажучи, конфлікт — це форма агресії з метою захисту своїх інтересів чи відновлення справедливості.

Цілі конфліктології

Головна мета конфліктології — навчити людей керувати конфліктами у своєму особистому, професійному і соціальному житті для підвищення якості його психоемоційної складової та оптимізації використання ресурсів людини й навколишнього середовища [1].

Три аксіоми конфліктології

- I. Конфлікт — це нормальне соціальне явище.
- II. Перш ніж розпочати конфлікт, потрібно встановити діагноз (тобто класифікувати конфлікт).
- III. Якщо людина розпочинає конфлікт, це означає, що вона не бачить інших способів урегулювання ситуації або не знає інших моделей поведінки.

Умови виникнення конфлікту

1. Наявність сторін конфлікту.
2. Наявність різноспрямованих інтересів як передумови конфліктної ситуації.
3. Інцидент, або взаємодія сторін, що знаменує початок конфлікту.

Конфліктогени

1. Нестача інформації та уваги.
2. Нав'язування співрозмовнику недоступного стилю мовлення.
3. Потреба спілкування або потреба уникнути спілкування.

4. Несвоечасність виконання обіцянок.
5. Невідповідність результату очікуванням.
6. Грубість, хамство.
7. Знецінювання.
8. Ігнорування.
9. Уявні чи реальні загрози здоров'ю.
10. Ігнорування соціального статусу.

Класифікація типів конфліктів

За причинами	За учасниками	За рівнем відкритості	За наслідками
Конфлікт цілей	Внутрішньо-особистісний	Відкритий	Конструктивний
Конфлікт поглядів	Міжособистісний		Деструктивний (дисфункціональний) та його різновид — емоційний конфлікт
Чуттєвий конфлікт	Внутрішньогруповий	Прихований	
	Міжгруповий		

Умовний «ККД» конфліктів

1. Конструктивний конфлікт дає змогу компанії розвиватися, вибудовувати більш екологічні та ефективні взаємини, розподіляти ресурси, покращувати бізнес-процеси.
2. Раціональний конфлікт — це фактично переговори. Це конструктивний вид конфліктів. Раціональний конфлікт швидко закінчується: або досягнутими домовленостями, або перенесенням переговорів на інший день.
3. Емоційний конфлікт — це часто деструктивний вид, проте за умов грамотного управління він може стати трампліном для раціонального конфлікту. В керованій суперечці народжується істина.

Класифікація за схильністю до конфліктів

1. Стійкі до конфліктів.
2. Ті, хто утримується від конфліктів.
3. Конфліктні.

Мотиви, причини та справжні цілі конфлікту

Мета конфлікту — це потреба задовольнити претензії щодо предмета конфлікту. Предмет конфлікту може бути «прикриттям» для неблагородних мотивів (наприклад, спрага помсти, бажання принизити, завдати шкоди протилежній стороні під прикриттям так званого відновлення справедливості. В таких ситуаціях, крім задоволення емоційних потреб однієї зі сторін конфлікту, немає раціонального сенсу).

Мотиви конфлікту (справжні цілі) — це внутрішні спонукальні сили, що підштовхують людей до конфлікту (мотиви виступають у формі потреб, інтересів, цілей, ідеалів, переконань). Зустрічаються так звані безпредметні конфлікти — конфлікт як спосіб вираження емоцій. В основі — спотворення та ілюзії сприйняття, помилки інтерпретації мотивів поведінки (вчинків) інших людей.

Особливості конфліктів у медичній сфері

1. Раптовість виникнення конфлікту для співробітників клініки.
2. Висока емоційність сторони, представленої пацієнтом та/або його родичами.
3. Висока значущість предмета конфлікту для сторони, яка конфліктує.
4. Завищені очікування та вимоги з боку пацієнтів.
5. Неможливість використовувати в суперечці всі можливі аргументи через етико-деонтологічні норми, правила.
6. Використання стороною, яка конфліктує, як аргументів суспільних стереотипів і догм.
7. Часта маніпуляція з боку пацієнтів.
8. Відсутність на медичному ринку чітких правил, що регламентують права та обов'язки пацієнта.
9. Нерівність позицій у суперечках між лікарем (клінікою) та пацієнтом.
10. Ініціація конфлікту пацієнтом задля отримання компенсації або повернення коштів від клініки (пацієнтський екстремізм).

Необхідні умови для врегулювання конфліктів

1. Корпоративна культура та цінності (прописані!).
2. Навчання персоналу навичок безконфліктного спілкування.
3. Програма мотивації за відсутність конфліктів.
4. Дотримання алгоритму обслуговування пацієнта та осіб, котрі його супроводжують.
5. Дотримання правила постклінічного сервісу.
6. Забезпечення алгоритмів поведінки в конфліктних ситуаціях.
7. Наявність приміщення для спілкування з відвідувачем, що конфліктує, обладнаного столом, м'яким кріслом, ручкою, папером, ароматизаторами.
8. Наявність на видному місці портрета співробітника, який відповідає за прийняття скарг від клієнтів, та його контактів.
9. Наявність «компенсаторів» (бонуси, подарунки, сертифікати на послуги).

10. Наявність документа, що регламентує повноваження співробітника кожного рівня для вирішення конфліктної ситуації.

Підготовка для мінімізації конфліктів

1. Універсальний дрес-код для адміністраторів, доглянутий зовнішній вигляд, зачіска, манікюр, аксесуари.
2. Вітання відвідувача.
3. Матеріали для адміністраторів:
 - корпоративні цінності організації та принципи її роботи;
 - унікальна торгова пропозиція клініки, що входить до консультації;
 - етапи надання консультативної допомоги;
 - цінність послуг, що надаються;
 - переваги клініки/лікарів;
 - інформація про лікарів;
 - послуги клініки детально, ціни;
 - схема проїзду (маршрути громадського транспорту, розташовані поряд будівлі та ін.);
 - медичні програми, чекапи — зміст і вартість;
 - довідкова інформація для відвідувачів;
 - алгоритм дій, якщо прийом затримується з вини лікаря/клініки;
 - попередити відвідувача про можливість оплати готівкою або безготівково;
 - вищі посадові особи, до яких переадресовують відвідувача в разі неможливості розв'язати проблему на рівні адміністратора;
 - бонусні картки, сертифікати, купони знижок;
 - список пріоритетності завдань;
 - скрипт постсервісного дзвінка адміністратора.
4. Розроблені маршрути пацієнта.
5. Налагоджена система сервісу.

Етапи управління конфліктом:

- прогнозування конфлікту;
- оцінка його функціональної спрямованості;
- попередження чи стимулювання конфлікту;
- регулювання конфлікту;
- завершення конфлікту.

Фактори-індуктори конфліктних ситуацій (за Уільямом Лінкольном, цит. за [3])

1. Інформаційні чинники (нестача або надлишок інформації, спотворення, неприйнятна інформація, оприлюднення конфіденційної інформації, хвороблива інформація, каузальні інтерпретації).
2. Структурні чинники, або об'єктивні (факти, події, процеси, на які практично немає впливу чи він мінімальний).
3. Ціннісні чинники (відмінності в системі цінностей і переконань; дискримінація; етичні, професійні, територіальні, культурні, духовні, релігійні — тобто внутрішні ідеали людини).
4. Чинники відносин (незадоволеність сторін якістю взаємовідносин, що виникає внаслідок завищених очікувань однієї сторони стосовно іншої або внаслідок неадекватної віддачі у зміцнення та підтримання взаємовідносин).

5. Поведінкові чинники (конкретні патерни поведінки (вчинки) людини в конкретній ситуації — наприклад хамство, агресія, неповажне ставлення тощо).

Оцінка конфлікту

1. Цілі того, хто конфліктує.
2. Предмет конфлікту.
3. Значущість предмета конфлікту для кожної сторони.
4. Публічно/непублічно відбувається конфлікт.
5. Психотипи сторін, що конфліктують.
6. Права/неправа сторона конфлікту.
7. Рівний/нерівний (субординація).
8. Можливість проведення перемовин.
9. Можливість знайти рішення, що задовольняє сторони конфлікту.
10. Наслідки розв'язання/нерозв'язання конфлікту (ризика).

Також пропоную вам пройти тест, щоб оцінити рівень вашої власної конфліктності. Ключ до тесту дано наприкінці. Наперед не підглядати в ключі!

Тест «Чи конфліктна ви особистість?»*

1. Уявіть, що ви їдете в метро, де почалася сварка між пасажирами. Що ви робите?

- а) Не втручатиметеся.
- б) Можливо, втрутитесь, підтримавши того, хто правий.
- в) Втрутитесь обов'язково.

2. Чи ви критикуєте на зборах керівництво за допущені помилки?

- а) Ні.
- б) Так, але залежно від вашого особистого ставлення до керівника.
- в) Завжди критикуєте за помилки.

3. Ваш безпосередній керівник викладає свій план роботи, який видається вам нераціональним. Чи запропонуєте ви свій план, який здається вам кращим?

- а) Якщо інші вас підтримають, то так.
- б) Безсумнівно, ви запропонуєте свій план.
- в) Ні, тому що за це можуть покарати.

4. Чи подобається вам сперечатися зі своїми колегами та друзями?

- а) Тільки з тими, хто не ображається, і коли суперечки не псують наші стосунки.
- б) Так, лише з принципових питань.
- в) Сперечається з усіма з будь-якого приводу.

5. Хтось намагається пройти перед вами поза чергою. Що ви робите?

- а) Наслідуйте його приклад.
- б) Обурюєтесь, але подумки.
- в) Відверто висловлюєте своє обурення.

6. Розглядають проект вашого колеги, що містить сміливі ідеї та низку помилок. Ви знаєте, що ваша думка буде вирішальною. Як ви вчините?

- а) Висловитеся щодо позитивних та негативних рис проекту.

б) Виділите позитивні риси та запропонуєте надати можливість продовжити цю роботу.

в) Почнете критикувати її, оскільки в серйозному проекті помилки неприпустимі.

7. Чоловік (дружина) постійно говорить вам, що ви повинні економити, а сам (сама) купує надто дорогі, на вашу думку, речі. Що ви йому (їй) скажете?

а) Що схвалюєте покупку, якщо вона принесла задоволення.

б) Кажете, що ця річ не потрібна або зроблена без смаку.

в) Сваритеся.

8. Ви зустріли підлітків, які курять у недозволеному місці. Як ви реагуєте?

а) Думаєте: «Навіщо мені псувати настрої через чужих невихованих дітей?»

б) Робите їм зауваження.

в) Якби це було на території інституту, ви їх вичитали б.

9. У ресторані ви помітили, що офіціант ображував вас. Що ви зробите?

а) Не дасте йому чайових, які приготували заздалегідь.

б) Попросите, щоб він ще раз підрахував суму у вашій присутності.

в) Влаштуєте скандал.

10. Ви приїхали до будинку відпочинку. Адміністратор займається сторонніми справами, розважається замість того, щоб виконувати свої обов'язки. Як ви себе поведете?

а) Ви розумієте, що якщо ви висловіте йому своє обурення, це навряд чи щось змінить.

б) Ви знаходите спосіб поскаржитися на нього, щоб його покарали.

в) Ви зганяєте невдоволення на молодшому персоналі — офіціантках, покоївках та ін.

11. Ви сперечаєтесь із сином (молодшим братом) і переконалися, що він має рацію. Чи визнаєте ви свою помилку?

а) Важко сказати.

б) Так, звісно.

в) Звичайно, ні. Який у вас буде авторитет, якщо ви визнаєте неправоту перед молодшим?

Підрахунок:

Кожна відповідь за варіантом а) дорівнює 4 балам; за варіантом б) — 2 балам; за варіантом в) — 0 балів.

Інтерпретація підсумків:

Від 44 до 34 балів — конфліктність нижча за норму, нерішучість підвищена. Ви прагнете бути приємним для тих, хто вас оточує, але коли їм потрібна ваша допомога, ви не завжди її надаєте. Тому ви можете втратити їхню повагу.

Від 33 до 15 балів — нормальна конфліктність. Ви берете участь у конфлікті залежно від ситуації: якщо конфлікт не зачіпає ваших прямих інтересів, ви намагаєтесь його обійти.

Нижче 14 балів — підвищена конфліктність. Ви конфліктуєте з приводу та без приводу, заважаючи собі та оточенню. Можливий комплекс неповноцінності.

*Авторські права на даний тест належать City Business School

Література:

1. Галло Э. Гид НВР. Разрешение конфликтов. М: Альпина Паблишер. 2020. 220 с.
2. Розенберг М. Ненасильственное общение. Язык жизни. 2019. 288 с.

УДК 614.256.5 : 616.89-008.19]-084

doi: 10.33149/vkr.2022.01.10

UA **Методологія управління конфліктами в медичній сфері**

О. М. Труш

«РедБіз Лабораторія медичного бізнесу»

Ключові слова: конфлікт, комунікація, конфліктогени, мотиви поведінки, управління конфліктом, нормальна, підвищена, знижена конфліктність

У статті надано визначення поняття конфлікту та конфліктної ситуації як комунікативних стосунків. Конфлікт виникає при зіткненні протилежних інтересів, поглядів, особистих цілей або на ґрунті сильних негативних емоцій. Звернено увагу на необхідність оволодіння навичками керування конфліктами, умови їх виникнення та конфліктогенні фактори. Наведена класифікація типів конфліктів (конструктивний, деструктивний), а також класифікація особистостей за схильністю до конфліктів. Особливу увагу приділено розгляданню конфліктів у медичній сфері. Надано практичні рекомендації щодо врегулювання конфліктів та створення відповідних умов для їх попередження (мінімізації).

УДК 614.256.5 : 616.89-008.19]-084

doi: 10.33149/vkr.2022.01.10

RU **Методология управления конфликтами в медицинской сфере**

Е. Н. Труш

«РедБизнес Лаборатория медицинского бизнеса»

Ключевые слова: конфликт, коммуникация, конфликтогены, мотивы поведения, управление конфликтом, нормальная, повышенная, пониженная конфликтность

3. Слободянюк А.В., Андрущенко Н.О. Психология управління та конфліктологія. МОН України, Вінницький НТУ, 2010. с. 84.
4. Шейнов В.П. Управление конфликтами. 2014, 576 с.

В статье дано определение понятия конфликта и конфликтной ситуации как коммуникативных отношений. Конфликт возникает при столкновении противоположных интересов, взглядов, личных целей или на почве сильных негативных эмоций. Обращено внимание на необходимость овладения навыками управления конфликтами, условия их возникновения и конфликтогенные факторы. Приведена классификация типов конфликтов (конструктивный, деструктивный), а также классификация личностей по склонности к конфликтам. Особое внимание уделено рассмотрению конфликтов в медицинской сфере. Представлены практические рекомендации по урегулированию конфликтов и созданию соответствующих условий для их предупреждения (минимизации).

EN **Conflict management methodology in the medical field**

O. M. Trush

“RedBiz Laboratory of Medical Business”

Key words: conflict, communication, conflictogenes, motives of behavior, conflict management, normal, increased, decreased conflict level

The article provides a definition of the concept of conflict and conflict situation as communicative relations. A conflict arises when opposing interests, views, personal goals clash, or because of strong negative emotions. Attention is drawn to the need to master the skills of managing conflicts, the conditions for their occurrence and conflict-generating factors. The classification of types of conflicts (constructive, destructive), as well as the classification of individuals according to their propensity to conflicts is presented. Particular attention is paid to the consideration of conflicts in the medical field. Practical recommendations are given for resolving conflicts and creating appropriate conditions for their prevention (minimization).

Шановні колеги, читачі
журналу «Вісник Клубу Панкреатологів»!



Видавництво «РедБіз»
пропонує до вашої уваги книжкову новинку

ПАНКРЕАТОЛОГИЯ: ТРУДНЫЕ БОЛЬНЫЕ

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

Рік видання — 2021.
400 ст.

Присвята

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

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

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

Книга багато ілюстрована. Використаний повнокольоровий друк.

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

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

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

УВАГА! КОНКУРС!

ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

Український Клуб Панкреатологів і компанія World Medicine оголошують конкурс на кращий опис клінічного спостереження за пацієнтом з патологією підшлункової залози. Захворювання може бути як терапевтичного, так і хірургічного характеру.

Основною метою Українського Клубу Панкреатологів є підвищення інформованості лікарів про сучасні можливості діагностики та лікування захворювань підшлункової залози. Ми переконані, що кожен пацієнт щодо діагностики та лікування його хвороби завжди складніше, ніж загальний теоретичний матеріал, який також є важливим і необхідним. Але певна клінічна ситуація, на наш погляд, — це наступний, більш високий ступінь клінічної медицини.

Опис спостереження повинен бути виконаний у вигляді статті відповідно до правил Вісника Клубу Панкреатологів.

Автор кращого клінічного спостереження отримає звільнення від сплати організаційного внеску за участь у Зустрічі Європейського Клубу Панкреатологів, яка відбудеться в червні 2022 року в Києві. Ще три учасника описів клінічних спостережень отримають монографію Н. Б. Губергіц із співавт. «Панкреатология: трудные больные» (Київ, 2021).

Конкурсні статті будуть опубліковані у Віснику Клубу Панкреатологів протягом 2021 року. Рішення про переможців конкурсу буде виноситися на засіданнях редакційної ради.

**Статті просимо надсилати електронною поштою profnbg@ukr.net.
Успіхів!**

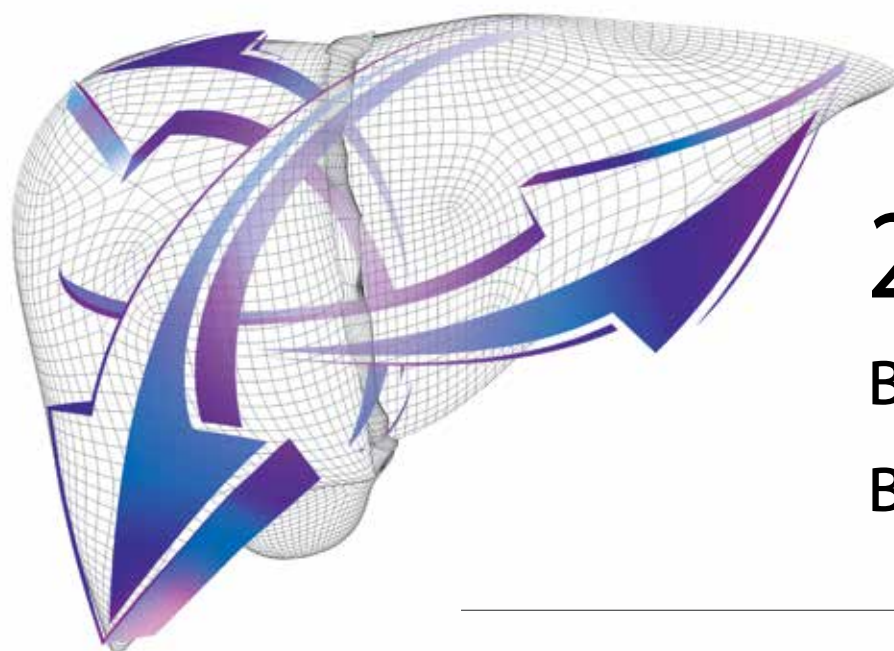


АДЕМТА

Адеметіонін
400 мг

Ліофілізат + Розчинник

Три шляхи до результату²



2 форми
введення
в/в та в/м¹



- Обгрунтоване призначення в якості патогенетичного засобу при холестатичних захворюваннях печінки²
- Ефективність у лікуванні гепатогенної втоми в складі комплексної терапії різних захворювань печінки³

¹Інструкція препарату Адемета. ²«Рокова печенка» и адеметионин. Н. Б. Губергриц. // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – №4(78). ³Хронічні захворювання печінки: сучасні можливості медикаментозної корекції симптомів. // Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». – 2020. – №19(488).

АДЕМТА. Показання. Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у т. ч. у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаз у вагітних; депресивні синдроми. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. Генетичні дефекти, що впливають на метаболічний цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнію (наприклад, недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну В12). **Діти.** Безпека та ефективність застосування адеметионіну дітям не встановлені. **Побічні реакції.** Найчастіше під час застосування адеметионіну повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. **З боку травного тракту:** часто – біль у животі, діарея, нудота; нечасто – сухість у роті, диспепсія, метеоризм, шлунково-кишковий біль, шлунково-кишкова кровотеча, шлунково-кишкова розлада, блювання, езофагіт. **З боку нервової системи:** часто – головний біль; нечасто – запаморочення, парестезія, дистевсія. **З боку психіки:** часто – тривожність, безсоння. **З боку шкіри та підшкірної клітковини:** часто – свербіж. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Мефар Іпач Сан. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** УОРЛД МЕДІЦИН ЛТД, ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України №2417 від 23.10.2020 р. РП №ЦА/18394/01/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Питання та інформація щодо фармаконадгляду за тел.: +38 097 693 71 18 / farmaconadzor@biaktina.ua



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Тел.: +38 044 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua



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

Спеціалізоване відділення хірургії печінки, підшлункової залози та трансплантології універсальної клініки «Оберіг» надає допомогу пацієнтам із наступними захворюваннями:

- Гепатоцелюлярна карцинома
- Холангіокарцинома внутрішньопечінкових та позапечінкових жовчних проток з інвазією вісцеральних судин
- Хронічні захворювання печінки, що потребують трансплантації печінки:
 - Вірусні гепатити В та С
 - Аутоімунний гепатит
 - Первинний склерозуючий холангіт
 - Первинний біліарний цироз
 - Синдром Бадда-Кіарі
 - Хвороба Байлера
 - Прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаза
 - Синдром Алажиля
 - Хвороба Вільсона-Коновалова
 - Гемохроматоз
 - Дефіцит альфа-1-антитрипсину
 - Глікоgenoзи, тирозинемії.

☎ 044 521 30 03

🌐 oberig.ua

🏠 Київ, вул. Зоологічна, 3В