

ВІСНИК

№4 (57)
ЛИСТОПАД 2022

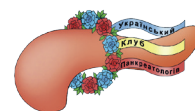
КЛУБУ ПАНКРЕАТОЛОГІВ

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



Портрет академіка М. М. Губерґріца. Е. Бронштейн (1946 р.)

УКРАЇНСЬКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГІВ



УКРАИНСКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГОВ
UKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

НОВИНИ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ
ПАНКРЕАТОЛОГІЇ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ
54-ї ЗУСТРІЧІ ЄВРОПЕЙСЬКОГО
КЛУБУ ПАНКРЕАТОЛОГІВ,
КИЇВ, 22-25 ЧЕРВНЯ 2022 Р.)

Н. Б. Губерґріц, Н. В. Беляєва,
В. С. Рахметова

NEWS OF EUROPEAN PANCREATOLOGY
(BASED ON THE MATERIALS
OF THE 54TH MEETING
OF THE EUROPEAN PANCREATIC
CLUB, KYIV, JUNE 22-25, 2022)

N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva,
V. S. Rahmetova

НОВИНИ АМЕРИКАНСЬКОЇ
ПАНКРЕАТОЛОГІЇ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ
АМЕРИКАНСЬКОГО ТИЖНЯ
ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ,
САН-ДІЄГО, 21-24 ТРАВНЯ 2022 Р.)

Н. Б. Губерґріц, Н. В. Беляєва

NEWS OF AMERICAN PANCREATOLOGY
(BASED ON AMERICAN DIGESTIVE
DISEASE WEEK, SAN DIEGO,
MAY 21-24, 2022)

N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva

НОВИНИ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ХІРУРГІЧНОЇ
ПАНКРЕАТОЛОГІЇ (ЗА МАТЕРІАЛАМИ
54-ї ЗУСТРІЧІ ЄВРОПЕЙСЬКОГО
КЛУБУ ПАНКРЕАТОЛОГІВ,
КИЇВ, 22-25 ЧЕРВНЯ 2022 Р.)

І. В. Хомяк, О. В. Ротар,
Н. Б. Губерґріц

NEWS OF EUROPEAN SURGICAL
PANCREATOLOGY (BASED ON THE
MATERIALS OF THE 54TH MEETING
OF THE EUROPEAN PANCREATIC CLUB,
KYIV, JUNE 22-25, 2022)

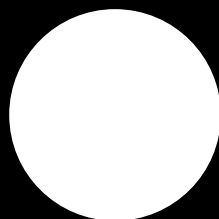
І. V. Khomiak, O. V. Rotar,
N. B. Gubergrits



IAP
INTERNATIONAL
ASSOCIATION
OF PANCREATOLOGY



МИ З УКРАЇНИ!

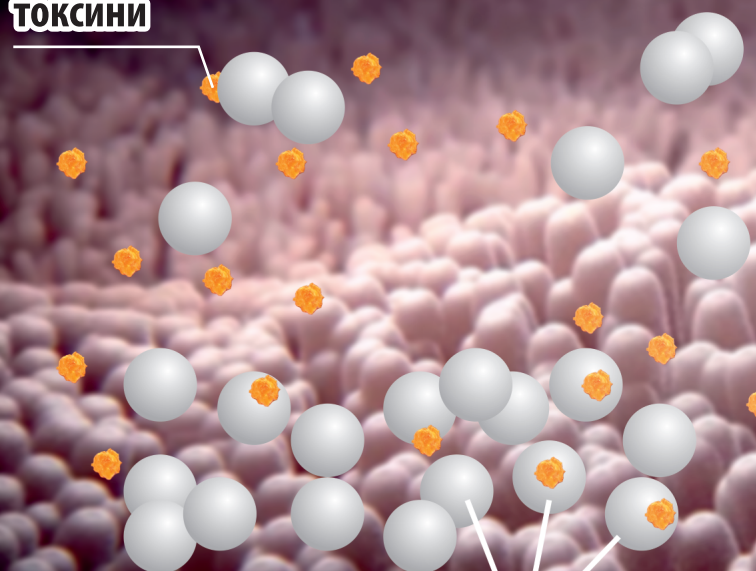


Виробництво
відновлено
у партнерстві з
«Борщагівським ХФЗ»

Біле Вугілля®

**Комбінований сорбент 4-го покоління
для ефективної детоксикації
та усунення синдрому ендогенної інтоксикації
при хронічних захворюваннях печінки***

ТОКСИНИ



частинки діоксиду кремнію



таблетки №10, 30, 100 •
з жовтня в аптеках України

- Сприяє переміщенню з внутрішнього середовища організму (кров, лімфа, інтерстицій) до травного тракту токсичних продуктів, зокрема «середніх» молекул, олігопептидів, амінів та інш.
- УСУНЕННЯ РИЗИКУ закрєпів навіть при тривалому застосуванні.
- БЕЗ ВПЛИВУ на вітаміни та мінеральні речовини



Інформація для спеціалістів

Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (Київ, Україна).
ЛІКАРСЬКИЙ БЕЗРЕЦЕПТУРНИЙ ЗАСІБ



До сьогодні зберегли свою цінність дослідження академіка **М. М. Губергріца** з фізіології та патології підшлункової залози: дані щодо її екскреторної функції, пристосованості її зовнішньосекреторної функції до різних харчових режимів, можливість парціального порушення даної функції (явище диспанкреатизму), а також розроблена в його клініці методика функціонального дослідження стану цього органа. М. М. Губергріца описав больову зону при патології головки та тіла підшлункової залози. Крім того, він описав «співдружні» захворювання печінки та підшлункової залози, показав участь печінки в патологічному процесі при захворюваннях шлунка, дванадцятипалої та товстої кишок. Дослідження М. М. Губергріца, присвячені клініці захворювань підшлункової залози, відіграли істотну роль у подальшому вивченні цього питання. Значною мірою зберегла своє значення його думка щодо діагностики панкреатиту. Він підкреслював важливість таких симптомів при цьому захворюванні, як патологічне відчуття голоду, спрага, поліурія, схуднення, біль у надчеревній ділянці, іноді жовтяниця, діарея з наявністю креатореї, стеатореї, зміни в крові та сечі. На сьогодні ці ознаки стали загальновідомими, а в ті роки вони були новими для лікарів (Г. І. Бурчинський із співавт., 1974, 1991; М. М. Губергріца, 1959).

Велике значення мають праці М. М. Губергріца, присвячені вивченню питань, пов'язаних з центральною нервовою регуляцією фізіологічних і патологічних процесів, зокрема при захворюваннях органів травлення і конкретно підшлункової залози (Г. І. Бурчинський із співавт., 1991).

М. М. Губергріца був членом ВУЦВК XIII скликання, брав участь у підготовці Конституції Української РСР. У 1933–1938 рр. був членом Київського обласного комітету, неодноразово обирався до міськради та райради, був членом Української республіканської ради професійних спілок. Крім цього, він був членом вченої медичної ради Наркомздоров'я, а потім Міністерства охорони здоров'я УРСР, заступником голови правління Всесоюзного та Українського товариств терапевтів, відповідальним редактором журналу «Радянська медицина», членом редакційних колегій низки провідних вітчизняних медичних журналів («Терапевтичний архів», «Лікарська справа», «Клінічна медицина»), співредактором відділу внутрішніх хвороб Великої медичної енциклопедії. Він був нагороджений двома орденами Трудового Червоного Прапора, а також іншими орденами та медалями. У 1935 р. йому присвоєно звання заслуженого діяча науки, у 1948 р. — обрани академіком АН УРСР (Г. І. Бурчинський із співавт., 1974; А. Я. Губергріца, 1990).

Одобрено Вченою Радою Донецького національного медичного університету МОЗ України, Протокол № 1 від 30 серпня 2022 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 2000 прим.

Підписано до друку: 15.11.2022 р.

№ замовлення: 1611/22

Ціна договірної

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ, ВИДАВЦЯ:

вул. Сім'ї Степенків, 1, оф. 1

03148, м Київ, Україна.

тел / факс +38 044 383 68 45

e-mail: redbiz.ltd@gmail.com

ВІДДІЛ МАРКЕТИНГУ ТА РЕКЛАМИ:

моб. 050 500 67 03

e-mail: redmed.dm@gmail.com

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.

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР CHIEF EDITOR

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

ЗАСТУПНИКИ ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

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

(Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького)

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

(Національний інститут хірургії і трансплантології

ім. О. О. Шалімова НАМН України)

ВІДПОВІДАЛЬНИЙ СЕКРЕТАР EXECUTIVE SECRETARY

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

(багатопрофільна лікарня «Вітацентр»)

ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ РАДИ EDITORIAL COUNCIL MEMBERS

Д.мед.н., проф. Л. С. Бабинець (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. Колчак (K. V. Korchak), Київ, Україна

(Національний інститут раку МОЗ України)

Д.мед.н., проф. Т. М. Христин (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. Pashieshvili), 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)

Зміст

- 3** ПЕРЕДМОВА ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА
ОГЛЯДИ
- 4** Новини європейської панкреатології (за матеріалами 54-ї зустрічі Європейського Клубу панкреатологів, Київ, 22–25 червня 2022 р.)
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва, В. С. Рахметова
- 17** Новини американської панкреатології (за матеріалами Американського тижня захворювань органів травлення, Сан-Дієго, 21–24 травня 2022 р.)
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва
- 26** Новини європейської хірургічної панкреатології (за матеріалами 54-ї зустрічі Європейського Клубу панкреатологів, Київ, 22–25 червня 2022 р.)
І. В. Хом'як, О. В. Ротар, Н. Б. Губергриц
- 35** Поширеність первинно безбольового хронічного панкреатиту: систематичний огляд і метааналіз
F. A. Bhullar, M. Faghhi, V. S. Akshintala, A. I. Ahmed, K. Lobner, E. Afghani, A. E. Phillips, P. A. Hart, M. L. Ramsey, B. L. Bick, L. Kuhlmann, A. M. Drewes, D. Yadav, S. S. Olesen, V. K. Singh, від імені P-QST Consortium
- ЛЕКЦІЇ ДЛЯ ЛІКАРІВ
- 50** Первинна і вторинна зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва, Т. Л. Можина, В. С. Рахметова
- ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
- 59** Мультисистемні ефекти біорегуляційних препаратів у комплексному лікуванні пацієнтів із ексекреторною недостатністю підшлункової залози на тлі первинного остеоартрозу
Л. С. Бабінець, І. М. Галабіцька
- 66** Сироваткові біомаркери болю при хронічному панкреатиті
J. L. Saloman, G. Tang, K. M. Stello, K. E. Hall, X. Wang, S. AlKaade, P. A. Banks, R. E. Brand, D. L. Conwell, G. A. Cote, C. E. Forsmark, T. B. Gardner, A. Gelrud, M. D. Lewis, S. Sherman, A. Slivka, D. C. Whitcomb, D. Yadav, від імені NAPS consortium
- КЛІНІЧНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ
- 78** Медичний детектив: пошук причини гострого рецидивуючого панкреатиту
Н. Б. Губергриц, Т. Л. Можина, Н. В. Беляєва
- НЕ ТІЛЬКИ ПАНКРЕАТОЛОГІЯ
- 90** До 90-річчя від дня народження доктора медичних наук, професора, академіка НАМН України Г. В. Бондаря
Ю. В. Думанський, В. Ф. Чехун, В. Г. Бондар, О. В. Бондар, Р. С. Чистяков
- 98** Вигорання у медиків: управління основними триггерами на основі доказів
О. М. Труш

Содержание

- ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
ОБОЗОРЫ
- Новости европейской панкреатологии (по материалам 54-й встречи Европейского Клуба панкреатологов, Киев, 22–25 июня 2022 г.)
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, В. С. Рахметова
- Новости американской панкреатологии (по материалам Американской недели безболезней органов пищеварения, Сан-Диего, 21–24 мая 2022 г.)
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева
- Новости европейской хирургической панкреатологии (по материалам 54-й встречи Европейского Клуба панкреатологов, Киев, 22–25 июня 2022 г.)
И. В. Хом'як, А. В. Ротар, Н. Б. Губергриц
- Распространенность первично безболевого хронического панкреатита: систематический обзор и метаанализ
F. A. Bhullar, M. Faghhi, V. S. Akshintala, A. I. Ahmed, K. Lobner, E. Afghani, A. E. Phillips, P. A. Hart, M. L. Ramsey, B. L. Bick, L. Kuhlmann, A. M. Drewes, D. Yadav, S. S. Olesen, V. K. Singh, от имени P-QST Consortium
- ЛЕКЦИИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
- Первичная и вторичная внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Т. Л. Можина, В. С. Рахметова
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
- Мультисистемные эффекты биорегуляционных препаратов в комплексном лечении пациентов с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы на фоне первичного остеоартроза
Л. С. Бабінець, І. М. Галабіцька
- Сывороточные биомаркеры боли при хроническом панкреатите
J. L. Saloman, G. Tang, K. M. Stello, K. E. Hall, X. Wang, S. AlKaade, P. A. Banks, R. E. Brand, D. L. Conwell, G. A. Cote, C. E. Forsmark, T. B. Gardner, A. Gelrud, M. D. Lewis, S. Sherman, A. Slivka, D. C. Whitcomb, D. Yadav, от имени NAPS consortium
- КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ
- Медицинский детектив: поиск причины острого рецидивирующего панкреатита
Н. Б. Губергриц, Т. Л. Можина, Н. В. Беляева
- НЕ ТОЛЬКО ПАНКРЕАТОЛОГИЯ
- К 90-летию со дня рождения доктора медицинских наук, профессора, академика НАМН Украины Г. В. Бондаря
Ю. В. Думанский, В. Ф. Чехун, В. Г. Бондар, А. В. Бондар, Р. С. Чистяков
- Выгорание у медиков: управление сновыми триггерами на основе доказательств
Е. Н. Труш

Contents

- PREFACE FROM THE EDITOR-IN-CHIEF
REVIEWS
- News of European Pancreatology (based on the materials of the 54th meeting of the European Pancreatic Club, Kyiv, June 22–25, 2022)
N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, V. S. Rahmetova
- News of American Pancreatology (based on American Digestive Disease Week, San Diego, May 21–24, 2022)
N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva
- News of European surgical pancreatology (based on the materials of the 54th meeting of the European Pancreatic Club, Kyiv, June 22–25, 2022)
I. V. Khomiak, O. V. Rotar, N. B. Gubergrits
- Prevalence of primary painless chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis
F. A. Bhullar, M. Faghhi, V. S. Akshintala, A. I. Ahmed, K. Lobner, E. Afghani, A. E. Phillips, P. A. Hart, M. L. Ramsey, B. L. Bick, L. Kuhlmann, A. M. Drewes, D. Yadav, S. S. Olesen, V. K. Singh, от имени P-QST Consortium, on behalf of the P-QST Consortium
- LECTURES
- Primary and secondary exocrine pancreatic insufficiency
N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, T. L. Mozhyzna, V. S. Rahmetova
- ORIGINAL RESEARCH
- Multisystem effects of bioregulatory drugs in the complex treatment of patients with exocrine pancreatic insufficiency and primary osteoarthritis
L. S. Babinets, I. M. Halabitska
- Serum biomarkers for chronic pancreatitis pain patterns
J. L. Saloman, G. Tang, K. M. Stello, K. E. Hall, X. Wang, S. AlKaade, P. A. Banks, R. E. Brand, D. L. Conwell, G. A. Cote, C. E. Forsmark, T. B. Gardner, A. Gelrud, M. D. Lewis, S. Sherman, A. Slivka, D. C. Whitcomb, D. Yadav, the NAPS consortium
- CLINICAL CASES
- Medical detective: searching for the cause of acute recurrent pancreatitis
N. B. Gubergrits, T. L. Mozhyzna, N. V. Byelyayeva
- NOT ONLY PANCREATOLOGY
- On the 90th anniversary of the birth of G. V. Bondar, Doctor of Medical Sciences, Professor, and Academician of the National Academy of Sciences of Ukraine
Yu. V. Dumansky, V. F. Chekhun, V. G. Bondar, O. V. Bondar, R. S. Chistyakov
- Medical burnout: evidence-based management of key triggers
O. M. Trush



Дорогі колеги!

Останній номер нашого журналу за 2022 рік включає багато нової інформації, яку ми отримали на зустрічі Європейського Клубу панкреатологів, що відбулася у Києві у червні цього року. У складній для України ситуації нам вдалося вперше в нашій країні провести справжній європейський конгрес за участю лікарів із більше ніж 50 країн. Нам читали лекції та доповідали результати своїх досліджень вчені-панкреатологи не лише з України, але й з Європи, США, Японії. Інтерес до цього конгресу був величезний (понад 2000 учасників). Пишаюся, що я вперше серед українських професорів очолила велику європейську медичну асоціацію (Європейський Клуб панкреатологів) та стала її президентом. Крім того, вважаю не зайвим повідомити, що Європейський Клуб присудив мені Lifetime achievement award (нагорода за життєві здобутки; одразу зазначу, що вона має не матеріальний, а моральний характер).

У розділі «Огляди» подано статті про результати зустрічі Європейського Клубу панкреатологів, написані не лише гастроентерологами, а й хірургами. Оpubліковано також огляд результатів досліджень з панкреатології, поданих на Американському тижні хвороб органів травлення (DDW 2022). У цьому ж розділі опубліковано огляд про поширеність безбольового хронічного панкреатиту, який часто залишається недіагностованим.

Для практичних лікарів нам здається важливою лекція про первинну та вторинну недостатність підшлункової залози, тому ми вже не вперше вирішили проаналізувати цю проблему.

У розділі «Оригінальні дослідження» вміщено цікаві дані професора Л. С. Бабинця та її учениці

(Тернопіль) про мультисистемні ефекти біорегуляційних препаратів у комплексному лікуванні хворих на первинний остеоартроз із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози. У цьому ж розділі опубліковано результати дослідження наших колег із США про сироваткові біомаркери при болю у хворих на хронічний панкреатит.

У розділі «Клінічне спостереження» ми розмістили опис складного клінічного випадку рецидивуючого гострого панкреатиту у підлітка, який нам видається повчальним для практики.

Завершується журнал розділом «Не лише панкреатологія», у якому ми віддали данину великому українському онкологу академіку Григорію Васильовичу Бондарю, усе життя та робота якого є прикладом для сучасного покоління лікарів.

Наш вірний друг та редактор «Вісника» Олена Труш присвятила свою статтю синдрому вигорання у медиків. Ця тема є надзвичайно актуальною за умов війни.

Наприкінці вітаю всіх членів Українського Клубу панкреатологів з прийдешнім Новим роком та бажаю стабілізації ситуації в Україні, спокійного мирного життя, здоров'я, благополуччя всім нам та нашим рідним і близьким.

Головний редактор журналу «Вісник Клубу Панкреатологів», Президент Європейського Клубу панкреатологів 2022, Президент Українського Клубу панкреатологів, професор **Н. Б. Губерґріц**

Новини європейської панкреатології (за матеріалами 54-ї зустрічі Європейського Клубу панкреатологів, Київ, 22–25 червня 2022 р.)

Н. Б. Губерґріц¹, Н. В. Бєляєва¹, В. С. Рахметова²

¹Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

²Медичний університет Астана, Казахстан

Ключові слова: Європейський Клуб панкреатологів, Український Клуб панкреатологів, досягнення панкреатології, діагностика та лікування хронічного панкреатиту, панкреатична недостатність

22–25 червня 2022 р. у Києві (Україна) відбулася 54-та зустріч Європейського Клубу панкреатологів (онлайн). У зустрічі взяли участь 2040 делегатів із 59 країн. Було подано понад 300 усних та постерних доповідей [1].

Почнемо із здобутків Українського Клубу панкреатологів. Наш Клуб, як і раніше, є найчисленнішим у Європі. На зустрічі у Києві ми подали 34 роботи у вигляді усних та постерних доповідей від 123 авторів. Доповіді були надані авторами з Києва, Харкова, Одеси, Тернополя, Чернівців, Ужгорода, Запоріжжя, Вінниці, Полтави, Миколаєва, Івано-Франківська, Донецька. На жаль, не було робіт із Дніпра та Львова. Україна увійшла до п'ятірки найактивніших країн за кількістю поданих доповідей.

Тепер коротко розповімо про результати деяких досліджень, які привернули нашу увагу.

О. Р. Babkina, S. I. Danylchenko, Україна. Діагностика ушкодження підшлункової залози (ПЗ) при вибуховій та вогнепальній травмі під час військового конфлікту (динаміка морфологічних змін). Автори виконали морфологічне дослідження 52 залоз, отриманих під час розтину загиблих. При гістологічному дослідженні до 6 годин після нанесення травми — зона ушкодження з чіткими контурами, скупчення еритроцитів та лейкоцитів у місцях крововиливів, формування жирового некрозу. Через 12–24 години еритроцити представлені зернистими масами на місці уражених ділянок, з'являються некротичні тканини; у вогнищах перифокального запалення серед лейкоцитів з'являються макрофаги, лімфоїдні клітини, що містять зернистий пігмент. На 2-гу – 3-тю добу добре помітна демаркаційна лінія навколо паренхіматозного некрозу, оточуючий жир; у цей період також виражена лейкоцитарна

інфільтрація, значний жировий некроз, поширений набряк. Через 4–6 днів після травми жировий некроз продовжує збільшуватися; у зоні інфільтратів зростає кількість лімфоцитів, макрофагів, гістіоцитів. Після 6 днів у зоні пошкодження ПЗ починається відторгнення некротизованої тканини з клітинною трансформацією перифокальної інфільтрації у гістіоцитарну лімфому.

Н. V. M. Spiers et al., UK. Пандемія SARS-CoV-2 вплинула на етіологію гострого панкреатиту (ГП) та методи лікування біліарного панкреатиту у Великій Британії. Проспективне багатоцентрове когортне дослідження пацієнтів з ГП, що надійшли до стаціонару в період з 01.03.2020 по 23.07.2020. Було включено 1628 пацієнтів, спостереження тривало 12 місяців. Частота біліарного ГП — 43,6%, алкогольного ГП — 25,8%, ідіопатичного ГП — 21,5%. Серед пацієнтів, госпіталізованих повторно під час пандемії SARS-CoV-2, домінував алкогольний ГП — 43,3%, але не було відмінності у тяжкості ГП залежно від етіології. Серед пацієнтів, що надійшли в період пандемії з біліарним ГП, лише у 10,6% хворих виконано холецистектомію, а 17,4% мали середній період очікування холецистектомії 32 дні; 72,0% хворих очікували на виконання холецистектомії до року.

C. Varghese et al., USA, UK. Інфекція SARS-CoV-2 пов'язана з підвищеним ризиком ідіопатичного ГП, але не зовнішньосекреторної недостатності ПЗ (ЗНПЗ) або цукрового діабету (ЦД): довгострокові результати дослідження COVIDPAN. Проспективне міжнародне мультицентрове когортне дослідження. Включено 1476 пацієнтів з ГП (118 із SARS-CoV-2, 1358 без такого). Спостереження тривало 12 місяців. У 35/101 (34,7%) осіб із супутньою інфекцією етіологія ГП невідома проти 178/1258 (13,9%) пацієнтів із ГП без

супутньої інфекції ($p < 0,001$). У 5 разів більш імовірно, що ГП при супутній інфекції ідіопатичний (відношення шансів (ВШ) 5,34, $p < 0,001$). Після багаторівневого мультіваріантного кореляційного аналізу отримано, що супутня інфекція SARS-CoV-2 не підвищує ризику розвитку ЦД, ЗНПЗ або смертності.

A. Mikó et al., Hungary. Ендокринна та екзокринна недостатність ПЗ при дворічному спостереженні після ГП: попередні результати дослідження GOULASH-PLUS. GOULASH-PLUS – 6-річне обсерваційне дослідження хворих на ГП. Обстежено 224 пацієнти у перший рік спостереження та 112 – у другий рік спостереження. Щорічно проводилися пероральний глюкозотолерантний тест та фекальний еластазний тест. Пацієнти були згруповані на основі хронічного панкреатиту (ХП), що існував або не існував раніше, тяжкості ГП і наявності рецидивів ГП (РГП).

Частота вперше діагностованого ЦД у перший рік спостереження становила 25% за наявності ХП та 16% ($n=28$) – без ХП; у другий рік – 45% ($n=5$) та 8% ($n=7$) відповідно.

ЗНПЗ була вперше діагностована у 44% у групі ХП та у 10% у групі без ХП у перший рік і відповідно 27% ($n=3$) та 5,5% ($n=5$) у другий рік спостереження. У групі без ХП частота ЗНПЗ була вищою у тих пацієнтів, які перенесли від двох і більше РГП, ніж без рецидивів (37% проти 7%). ЗНПЗ розвинулася у більшій кількості пацієнтів, які мали помірний чи тяжкий, а не легкий ГП (32% проти 40% проти 10%).

Висновок: протягом двох років спостереження ЦД та ЗНПЗ частіше вперше виявлялися у пацієнтів після ГП середнього та тяжкого ступеня. ЗНПЗ мала тенденцію виникати частіше після більшої кількості атак ГП. У пацієнтів із раніше існуючим ХП як ЦД, так і ЗНПЗ розвивалися частіше. Важливо спостерігати за пацієнтами після ГП.

O. J. Zahariev et al., Hungary. Тяжкість ГП багато в чому пов'язана з ризиком розвитку ЦД або порушенням толерантності до глюкози (ПТГ) після захворювання – метааналіз, 68 018 пацієнтів. Включено 52 дослідження, у 5483 пацієнтів розвинулися ЦД/ПТГ. Тяжкий ГП пов'язаний зі значно більш високою ймовірністю ЦД, що виник уперше (ВШ 2,06; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,17–3,62), ніж легкий і середнього ступеня тяжкості ГП. Інші фактори, значно пов'язані зі збільшенням шансів розвитку ЦД/ПТГ, – розвиток некрозів ПЗ, утворення псевдокіст та алкогольна етіологія ГП. Немає значного збільшення шансів розвитку ЦД/ПТГ в осіб чоловічої статі при курінні в анамнезі, дисліпідемії, ожирінні та патології печінки як супутньому захворюванні, гіпертригліцеридемії або біліарному ГП, РГП, біліарних або панкреатичних оперативних втручаннях. Хворі з ідіопатичним ГП мали значно знижені шанси (ВШ 0,61; 95% ДІ 0,44–0,85) розвитку ЦД/ПТГ порівняно з іншою етіологією.

I. A. Kryvoruchko et al., Ukraine. Використання біомаркера ушкодження кишкового бар'єра (I-FABP) для діагностики та прогнозування перебігу ГП. Проспективне одноцентрове контрольоване дослідження. Незважаючи на докази того, що рівень I-FABP

(білок, що зв'язує жирні кислоти) у сироватці крові був інформативним та об'єктивно раннім (через 48 годин) предиктором тяжкості пошкодження кишкового бар'єра, сам по собі цей показник не можна використовувати для оцінки тяжкості та прогнозу перебігу ГП, а також оцінки тяжкості пошкодження кишкового бар'єра при цьому захворюванні. Рівень I-FABP у сироватці крові слід поєднувати з оцінкою показників за шкалою APACHE II, AGI (індекс пошкодження кишкової стінки) та рівня APP (абдомінальний перфузійний тиск = артеріальний тиск – інтраабдомінальний тиск) у процесі комплексного лікування. Незважаючи на відносно невеликий розмір вибірки (58 хворих) та одноцентровий дизайн дослідження, результати показують, що використання I-FABP є об'єктивно раннім предиктором ушкодження кишкового бар'єра при ГП.

O. Rotar et al., Ukraine. Порівняння показників пресепсину та прокальцитоніну для прогнозу інфекційних ускладнень гострого некротичного панкреатиту. Проспективне дослідження з участю 115 хворих. Бактеріологічне дослідження некротичних скупчень підтвердило наявність інфекції у 80 (69,5%) хворих. Рівень пресепсину у крові був значно вищим у пацієнтів з інфікованим, ніж в осіб зі стерильним панкреонекрозом при рівні вище за 632 пг/мл під час інвазивного лікування (0,956, $p < 0,001$), 457 пг/мл – протягом тижня до ухвалення рішення про його застосування (0,916, $p < 0,001$) і 403 пг/мл (0,876, $p < 0,05$) – при тривалій системній запальній відповіді (рис. 1). Рівень прокальцитоніну досягав 2,03 нг/мл в осіб з підтвердженим інфекційним ускладненням під час інвазивного втручання, але не досягав істотних змін на ранніх термінах.

Висновок: пресепсин є перспективним прогностичним маркером розвитку інфекційних ускладнень у пацієнтів із гострим некротичним панкреатитом, тоді як прокальцитонін має нижчу прогностичну цінність.

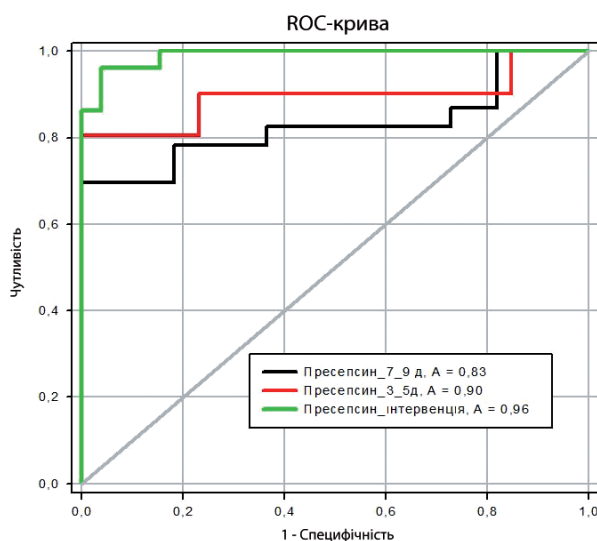


Рис. 1. ROC-аналіз ефективності прогнозування гнійно-септичних ускладнень гострого некротичного панкреатиту за рівнем пресепсину в різні терміни (за O. Rotar et al., 2022 [1]).

O. Dronov et al., Ukraine. Кореляція між абдомінальним перфузійним тиском та часом інфікування панкреонекрозу у хворих на тяжкий ГП. Ретроспективне перехресне одноцентрове дослідження, до якого були включені 74 хворі на тяжкий ГП. Виявлено сильну позитивну кореляцію між рівнем абдомінального перфузійного тиску в перший тиждень ГП та термінами інфікування панкреонекрозу ($\rho=0,88$, $p<0,01$), що, на думку авторів, свідчить про вплив перфузійних порушень на терміни інфікування панкреонекрозу (рис. 2).

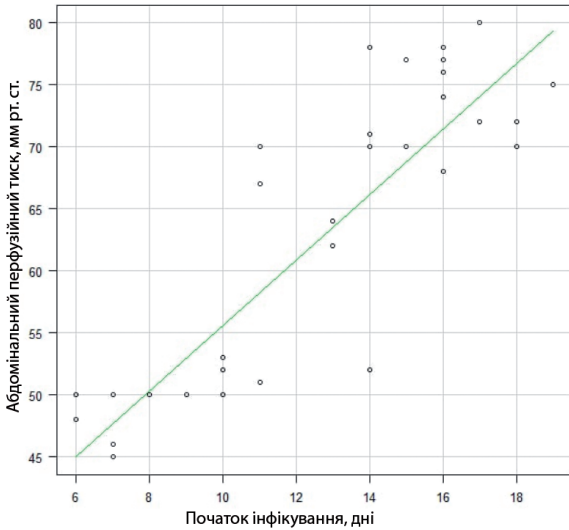


Рис. 2. Кореляція між абдомінальним перфузійним тиском та термінами інфікування панкреонекрозу (за O. Dronov et al., 2022 [1]).

E.-B. Gagyi et al., Hungary. Частота РГП та ХП після ГП: систематичний огляд та метааналіз. Пошук було проведено у трьох основних базах даних (MEDLINE, CENTRAL, EMBASE) 18 жовтня 2021 р. (результати подані на рис. 3).

Висновок: порівняно з пацієнтами з першим епізодом ГП РГП в 3 рази підвищує частоту розвитку ХП.

S. Váncsa et al., Hungary. Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки пов'язана з більш тяжким перебігом ГП. Дослідження було присвячене зв'язку більш тяжкого перебігу ГП з метаболічно асоційованою жировою хворобою печінки [1]. Проведено проспективний когортний аналіз 2053 випадків ГП, причому у 801 хворого діагностовано метаболічно асоційовану жирову хворобу печінки. У хворих із супутньою

патологією печінки вірогідно частіше мали місце панкреонекроз, місцеві та системні ускладнення, колектори рідини, вищими були тяжкість панкреатиту, летальність, тривалість перебування у стаціонарі.

A. Párniczky et al., Hungary. Захворюваність на ГП у педіатричній клінічній практиці — дослідження PINEAPPLE. PINEAPPLE є зареєстрованим міжнародним спостережним клінічним дослідженням. PINEAPPLE-R — це ретроспективний аналіз записів педіатричної невідкладної допомоги (ER). У PINEAPPLE-P дані (ферменти ПЗ у сироватці крові (sPEM) та черевній порожнині) збираються проспективно у дітей з болями у животі у відділеннях невідкладної допомоги. Зареєстровано 48 170 педіатричних записів пацієнтів у PINEAPPLE-R та 1094 — у PINEAPPLE-P (рис. 4А). Ретроспективно 10,9% (5253/48 170) дітей надходили у відділення невідкладної допомоги при болях у животі, sPEM визначили у 13,8% (726/5253) випадків, 25,8% (1355/5253) пацієнтів виконано візуалізацію черевної порожнини. У результаті захворюваність на ГП становила 0,2% (12/5253). Проспективно у 1,8% (20/1094) дітей з абдомінальним болем було діагностовано ГП. Найнадійніші фактори розробленої авторами моделі діагностики ГП у дітей включають епігастральний або навколупупковий абдомінальний біль, інтенсивний біль, сімейний анамнез захворювання ПЗ (рис. 4Б).

Захворюваність на гострий панкреатит у педіатричній клінічній практиці — дослідження PINEAPPLE
A. Párniczky et al., Hungary



Рис. 4А. Дослідження PINEAPPLE (за A. Párniczky et al., 2022 [1]). Частота ГП у дітей за ретроспективними та проспективними даними.

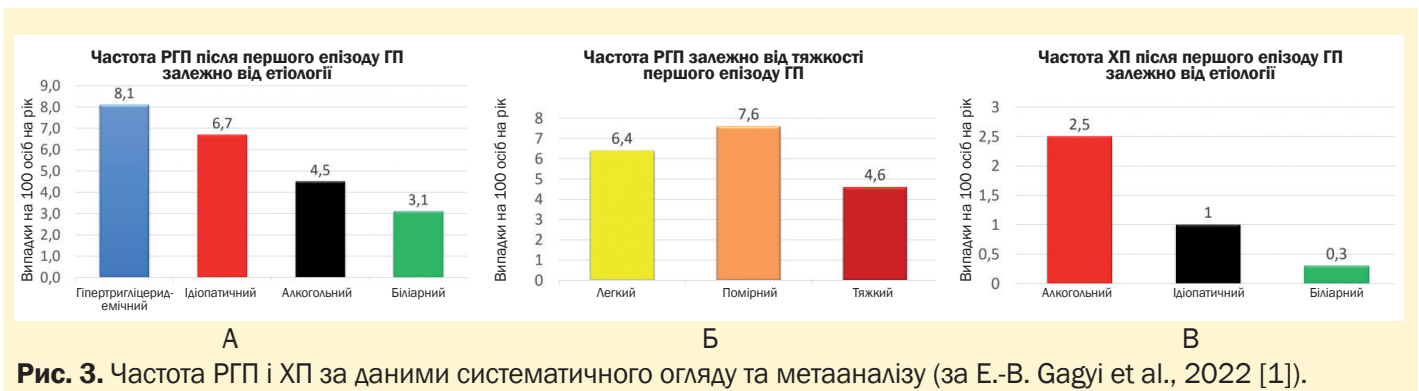


Рис. 3. Частота РГП і ХП за даними систематичного огляду та метааналізу (за E.-B. Gagyi et al., 2022 [1]).



Рис. 4Б. Дослідження PINEAPPLE (за A. Párniczky et al., 2022 [1]). Фактори діагностики ГП за результатами дослідження PINEAPPLE-P.

Chiara Deli et al., Italy. Генетично обумовлений та ідіопатичний ХП: клінічні ознаки при встановленні діагнозу. Ретроспективний аналіз 200 пацієнтів із ХП. Генетичне тестування проведено 71 хворому із неясною причиною захворювання. Генетична схильність встановлена у 13% випадків (CFTR 53,8%, SPINK1 23,3%, PRSS1 15,4%, CTSC 7,7%). 22,5% випадків — встановлений діагноз ідіопатичного панкреатиту. Діагноз безбольового ХП частіше зустрічався при ідіопатичному (35,6%) порівняно з генетично обумовленим (3,8%) ХП ($p=0,02$). Пацієнти з генетично обумовленим ХП частіше мають ЗНПЗ (65,4% проти 40,7% при токсичному та 37,8% при ідіопатичному ХП; $p=0,051$), але рідше — ендокринну недостатність ПЗ (7,7% проти 40,7% при токсичному ХП та 22,2% при ідіопатичному ХП; $p=0,002$). Частота кальцинатів ПЗ при встановленні діагнозу була нижчою при ідіопатичному (24,4%) та генетично обумовленому ХП (26,9%) порівняно з токсичним ХП (39,6%) ($p=0,014$). Пацієнти з генетично обумовленим ХП мали нижчий середній індекс маси тіла на момент встановлення діагнозу (21,4 проти 23,5 при токсичному ХП і 24,2 при ідіопатичному ХП; $p<0,0001$) і рідше були курцями (30,8% проти 94,5% при токсичному та 44,4% при ідіопатичному ХП; $p<0,001$).

Khrunyk et al., Ukraine. Якість життя хворих на ХП, які потребують оперативного лікування. Обстежено 87 хворих на ХП, які потребують хірургічного лікування, та 16 практично здорових осіб. Для оцінки якості життя пацієнтів використовували опитувальник SF-36. Якість життя хворих на ХП з протоковою гіпертензією до операції була низька у зв'язку з больовим синдромом і проявами функціональної недостатності ПЗ. До операції хворі на ХП, яким у подальшому виконувалася резекція ПЗ, мали найнижчі рівні якості життя за більшістю показників.

M. Parhiala et al., Denmark. Ендоскопічні втручання та якість життя у хворих на ХП. Обстежено 1327 хворих на ХП з 4 країн та 8 центрів (база

Scandinavian Baltic Pancreatic Club). Пацієнти з ХП, які перенесли ендоскопічні втручання, мали дещо кращі (але невірогідно) показники когнітивної, емоційної та рольової функцій, а також меншу втрату апетиту та стомлюваність порівняно з вихідною популяцією з ХП (без ендоскопічних втручань). При порівнянні пацієнтів з ХП, які перенесли оперативне лікування на ПЗ після ендоскопічних втручань, у хірургічній групі були більш виражені стомлюваність, больовий синдром та фінансові труднощі.

Висновки: принаймні кожен п'ятий пацієнт із ХП потребує ендоскопічних втручань, а чверть із цих пацієнтів потребують після цього хірургічного втручання. Пацієнти з ХП, які потребують ендоскопічного лікування, мають таку ж загальну якість життя, кращі показники функціонування та менше симптомів порівняно з вихідною популяцією ХП. Пацієнти, які перенесли ендоскопічні втручання, а потім операцію, мали найгірші результати за всіма параметрами якості життя, але статистично значущими були лише біль, втома та фінансові труднощі. Необхідні проспективні дослідження впливу ендоскопічного лікування на якість життя пацієнтів з ХП та для визначення того, які пацієнти потребують раннього хірургічного втручання.

M. Ganuza et al., Spain. Поширеність та фактори, пов'язані з саркопенією, у когорті хворих на ХП. Автори провели обсерваційне одноцентрове проспективне дослідження. Наявність саркопенії було встановлено відповідно до останнього європейського консенсусу (EWGSOP2): низька м'язова маса була підтверджена аналізом біоімпедансу (визначали SMI — індекс маси скелетних м'язів) та низькою м'язовою силою (за динамометрією кистей). Пацієнти із саркопенією за даними динамометрії були значно старшими, мали нижчий індекс маси тіла, поширеність ЗНПЗ була вищою (рис. 5). Виявлено помірну кореляцію між SMI та результатами динамометрії.

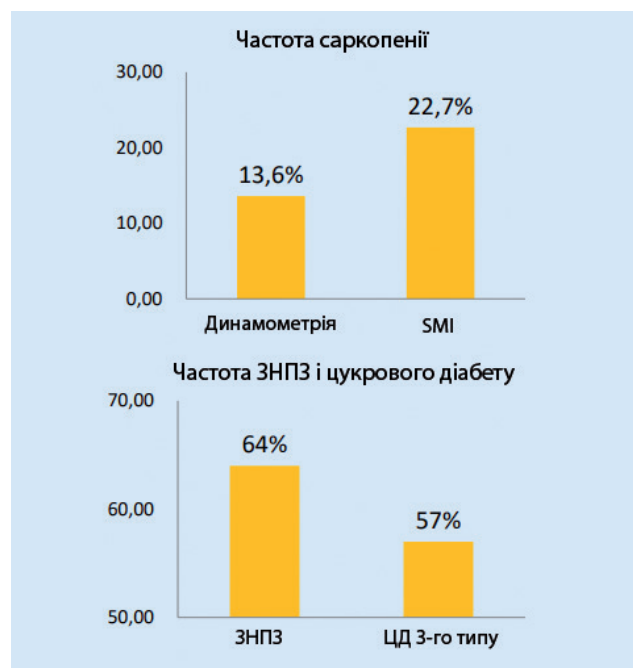


Рис. 5. Частота саркопенії у хворих на ХП та частота ЗНПЗ, ЦД 3-го типу у хворих на ХП із саркопенією (за M. Ganuza et al., 2022 [1]).

Висновок: поширеність саркопенії у хворих на ХП висока, особливо у пацієнтів похилого віку та пацієнтів із ЗНПЗ. Для цих пацієнтів необхідна глобальна оцінка, що включає не тільки оцінку трофологічного статусу, але й функціональну оцінку.

Q. Ul Ain et al., Ireland. Харчування при ХП: більше, ніж калорій! Обстежено 40 пацієнтів із ХП, дані яких порівнювалися з показниками 40 здорових осіб. Оцінювали споживання енергії (калорій), білків, жирів, вуглеводів, клітковини, жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К), водорозчинних вітамінів (В₁, В₉, В₁₂) та мінеральних речовин (натрію, калію, міді, магнію) — обчислювали за допомогою 3-денних щоденників прийому їжі. Аналіз дієти проводився за допомогою Nutritics (версія 5.72, Ірландія). Хворі на ХП курили частіше, ніж здорові (p<0,001). Пацієнти з ХП частіше були безробітними (p<0,001), мали низьку фізичну активність (p=0,04) та були самотніми (p=0,04). Серед пацієнтів із ХП у 40% випадків був алкоголь-асоційований ХП. Статистичної різниці у загальному споживанні енергії, жирів, білків, вуглеводів, вітамінів або мінералів серед пацієнтів з ХП порівняно з контрольною групою не було, за винятком вживання алкоголю хворими (p<0,001). Пацієнти з ХП, які курили, споживали менше калорій (p=0,031), вуглеводів (p=0,017), поліненасичених жирів (p=0,05), клітковини (p=0,01), калію (p=0,017), магнію (p=0,04) та вітаміну С (p=0,04) порівняно з некурцями (рис. 6А). Курці не споживали більше будь-яких поживних речовин порівняно з некурцями. Пацієнти з алкогольним ХП споживали менше клітковини (p=0,04), вітаміну С (p=0,01), вітаміну D (p=0,03),

міді (p=0,02) та фолієвої кислоти (p=0,04) порівняно з хворими на ХП іншої етіології, але вживали аналогічну кількість інших поживних речовин (рис. 6Б). Особи з алкогольною етіологією ХП не споживали більше поживних речовин порівняно з ХП іншої етіології. Ці групи (алкогольний ХП та курці) мають бути пріоритетними для дієтичних втручань.

L. Zhuravlyova et al., Ukraine. Вплив альфа-ліпоєвої кислоти на рівень адипокінів крові у хворих з поєднанням ЦД 2-го типу та ХП. Обстежено 41 хворого з поєднаною патологією. Пацієнти були розділені на дві групи: перша група (21 хворий) — контроль (традиційне лікування), друга група (20 хворих) — традиційне лікування + альфа-ліпоєва кислота, перші 10 днів внутрішньовенно по 600 мг на добу, потім 11 тижнів у капсулах у тій самій дозі. У другій групі — вірогідне зниження показників тумор-некротизуючого фактора та підвищення показників васпіну в крові. На думку авторів, така динаміка сприяє зниженню резистентності до інсуліну.

Вперше були наведені в доповіді результати ретроспективного пан'європейського дослідження *PrescrAIP: A Pan-European Study on Current Treatment Regimens of Auto-Immune Pancreatitis*, у якому брали участь 43 центри із 16 країн, зокрема з України. У дослідження включено 735 пацієнтів з аутоімунним панкреатитом. Предиктор ремісії — підвищений рівень IgG4 у сироватці крові — був пов'язаний з ймовірністю досягнення повної ремісії (ВШ 0,613; 95% ДІ 0,409–0,917) (рис. 7). У 493 пацієнтів під впливом лікування кортикостероїдами досягнута повна ремісія, у 45 (9%) розвинувся рецидив протягом 6 місяців.

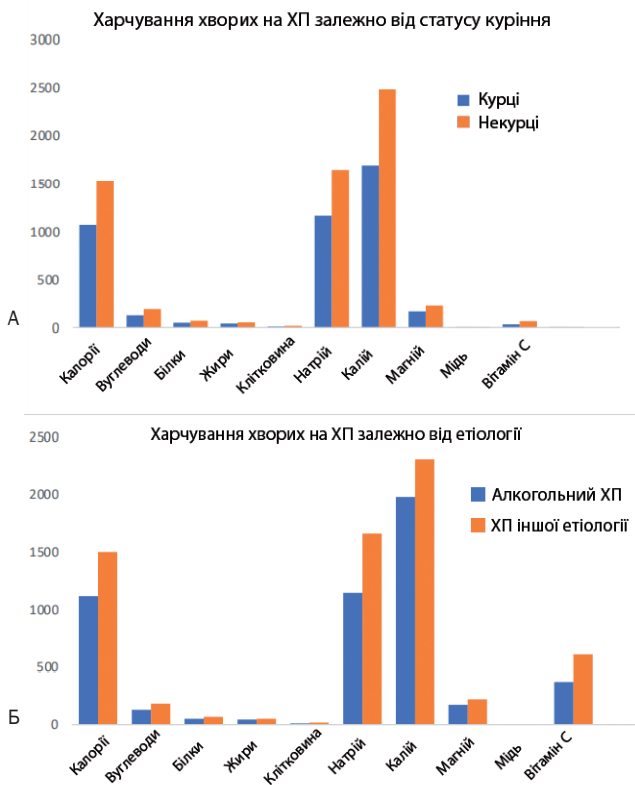


Рис. 6. Особливості харчування хворих на ХП залежно від статусу куріння та етіології захворювання (за Q. Ul Ain et al., 2022 [1]).

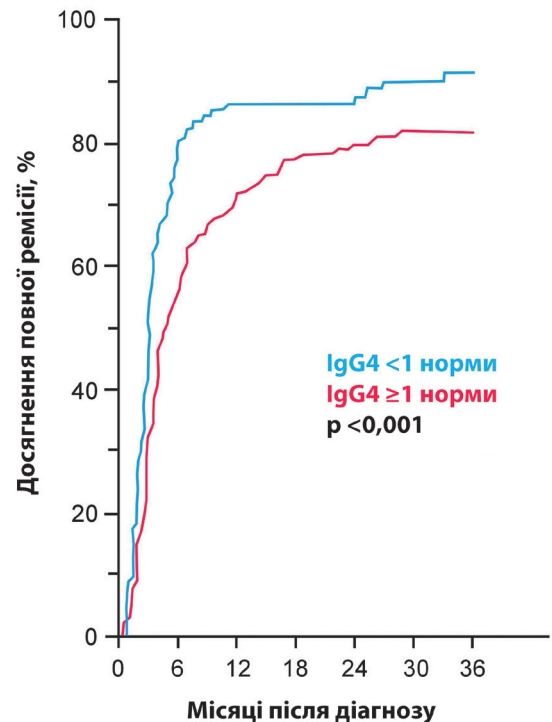


Рис. 7. Частота досягнення повної ремісії аутоімунного панкреатиту залежно від рівня IgG4 у сироватці крові за результатами дослідження PrescrAIP (за K. A. Overbeek et al., 2022 [1]).

Цікаво, що частота досягнення повної або часткової ремісії, а також частота відсутності ремісії не залежали від дози та тривалості прийому підтримуючої дози кортикостероїдів. Менша частота рецидивів відзначена при збільшенні ПЗ (ВШ 0,390; 95% ДІ 0,167–0,910), а також при будь-якому варіанті (доза, тривалість) підтримуючої терапії — 4% при підтримуючій терапії проти 14% без неї (ВШ 0,290 95% ДІ 0,120–0,740). Демографічні дані європейських пацієнтів відрізнялися від даних пацієнтів з Північної Америки: у Європі хворі на автоімунний панкреатит молодші, нижче співвідношення чоловіки/жінки, частіше супутні запальні захворювання кишечника (ЗЗК). Рекомендована доза кортикостероїдів — мінімум 20 мг/кг/доба, тривалість прийому підтримуючої дози — до 12 тижнів. Більш агресивне лікування (більші дози та тривалість) не є більш ефективним.

M. Tacelli et al., Italy. Частота ЗНПЗ та ендокринної недостатності ПЗ при автоімунному панкреатиті при встановленні діагнозу та після лікування. Дві гіпотези розвитку функціональної недостатності ПЗ при автоімунному панкреатиті. Перша гіпотеза: запалення, зокрема набряк паренхіми ПЗ, призводить до зниження її функції, а після досягнення ремісії розвивається гіпотрофія паренхіми. Друга гіпотеза: запальна інфільтрація острівців Лангерганса сприяє зниженню функції β -клітин. У ретроспективне дослідження (метааналіз) включено 55 досліджень — 6522 пацієнти. Ризик ЦД становив 36,9% (P: 96%), при автоімунному панкреатиті 1-го типу — 44%, 2-го типу — 11%. Загальний ризик ЗНПЗ при автоімунному панкреатиті до лікування — 45%, після лікування — 39%. Основні напрями лікування ЗНПЗ: корекція харчування (повноцінне харчування без обмеження та надлишку жирів; частий дробний прийом їжі; обмеження харчових волокон), замісна ферментна терапія препаратом пакреатину у вигляді мінімікросфер. Необхідна консультація дієтолога та ендокринолога.

A. Zain et al., Hungary. Частота автоімунного панкреатиту при резекції ПЗ з приводу підозри на злоякісне новоутворення — систематичний огляд та метааналіз. Проаналізовано 368 статей, опублікованих між 2001 та 2022 рр., та результати 8917 панкреатодуоденектомій, виконаних між 1987 та 2019 рр. з приводу підозри на злоякісне новоутворення ПЗ. Автоімунний панкреатит при гістологічному дослідженні післяопераційного матеріалу виявлено у 1,57% випадків: перший тип — 94%, другий тип — 6% (рис. 8).

F. Jurado et al., Spain. Інтеграція метаболомних профілів сироватки крові, випорожнень та сечі для прогнозування ризику раку ПЗ. Це перше дослідження, у якому порівнювали та інтегрували характеристики метаболому сироватки крові, випорожнень та сечі для прогнозування ризику раку ПЗ (рис. 9). Аналізи метаболому сироватки крові мали значно вищий позитивний передбачуваний рівень, ніж аналізи калу та сечі. Прогностична здатність аналізу газів сироватки крові була такою ж високою, як і будь-яка з можливих комбінацій інших аналізів, але трансляційний потенціал цього аналізу кращий через простоту виконання.

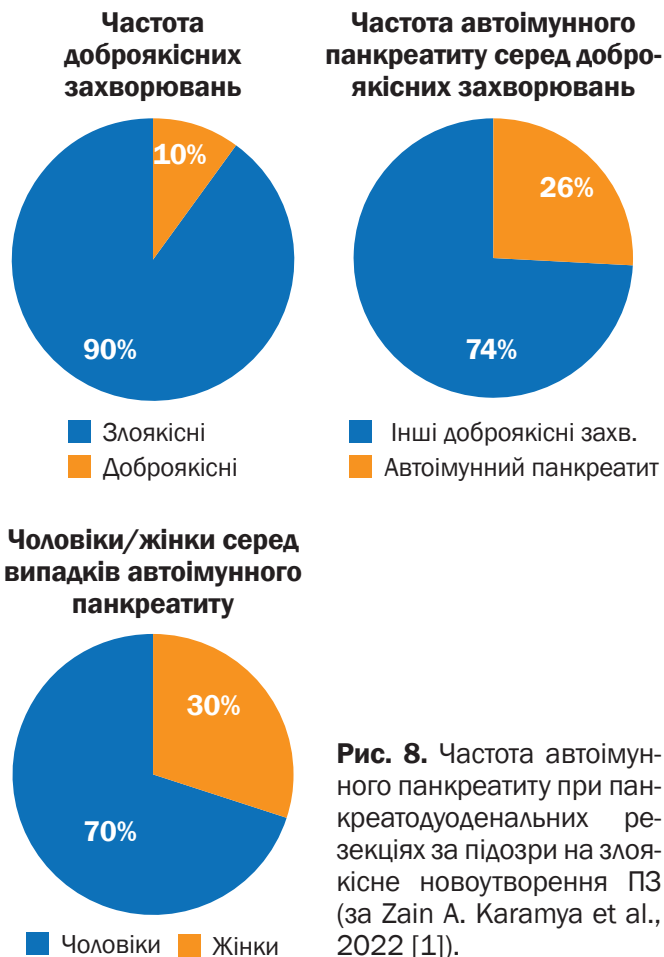


Рис. 8. Частота автоімунного панкреатиту при панкреатодуоденальних резекціях за підозри на злоякісне новоутворення ПЗ (за Zain A. Karamya et al., 2022 [1]).

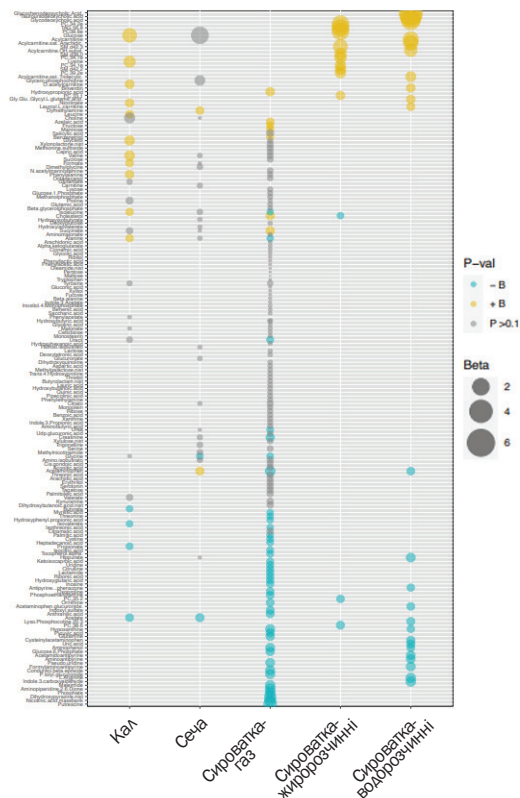


Рис. 9. Метаболомні тенденції (за F. Jurado et al., 2022 [1]). Жовті кружечки — сильна асоціація з раком ПЗ, блакитні кружечки — вища концентрація у контролі. Розмір кружечків залежить від ступеня асоціації з раком ПЗ.

L. Archibugi et al., Italy. Зміни мікробіоти порожнини рота та дванадцятипалої кишки у пацієнтів з раком ПЗ — можливі діагностичні та прогностичні біомаркери. Автори виконували щіткову цитологію для оцінки мікробіому дванадцятипалої кишки — можна здійснити на практиці (і швидко!). Пацієнти з раком ПЗ мають більш низьку альфа-різноманітність мікробіому в дванадцятипалій кишці порівняно зі здоровими особами (діагностичний біомаркер?) (альфа-різноманітність — різноманітність усередині спільноти, бета-різноманітність — різноманітність між спільнотами). При раку ПЗ у дванадцятипалій кишці альфа-різноманітність мікробіому нижче, ніж у слині. Крім того, при раку ПЗ дванадцятипала кишка і слина значно різняться за бета-різноманітністю мікробіому. Існує специфічна сигнатура (особливості складу) мікробіому, що передбачає виживання при раку ПЗ (прогностичний біомаркер?). На думку авторів, нижча альфа-різноманітність значною мірою пов'язана зі зниженням виживання при раку ПЗ.

S. Naudin et al., France, USA. Споживання алкоголю та ризик раку ПЗ. Проаналізовано дані 25 когорт із Європи, Північної Америки, Азії та Австралії (8455 пацієнтів). На підставі самозвітів про вживання алкоголю на початку дослідження (у грамах етанолу на добу) досліджувані групи включали 70% осіб, які вживають алкоголь (середнє споживання: 13 г/добу), із них 40% — чоловіки (діапазон середнього споживання: 1–31 г/добу) та 60% — жінки (діапазон середнього споживання: 1–13 г/добу). Встановлено, що вживання алкоголю позитивно пов'язане із ризиком раку ПЗ. Позитивні асоціації спостерігалися у чоловіків і жінок, а серед тих, хто ніколи не курив, — тільки у жінок.

M. C. Stott et al., UK. ЦД, пов'язаний з раком ПЗ: клінічна перспектива. У всіх пацієнтів, які перенесли операцію на ПЗ з приводу раку в період з червня 2016 р. по лютий 2020 р., у передопераційному періоді визначали HbA1c, рівень глюкози в крові натще і з'ясували діабетичний анамнез. ЦД визначали як HbA1c >48 ммоль/моль. ПТГ визначали як рівень HbA1c 42–48 ммоль/моль. ЦД, що виник вперше (ЦДВВ), визначали як діагноз ЦД у попередні 3 роки. Результати подано на рис. 10 та в табл. 1.

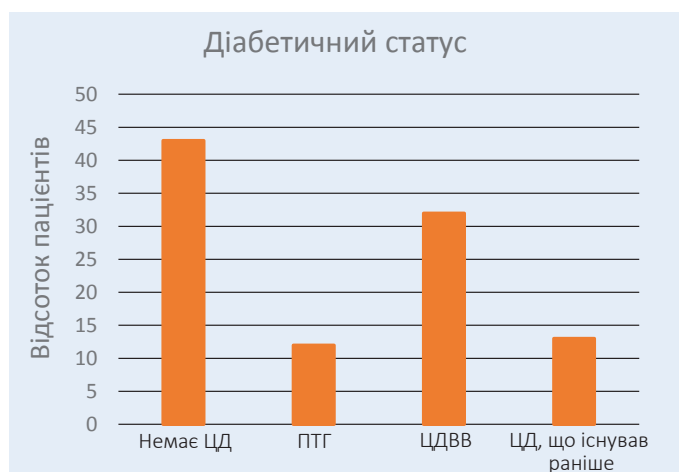


Рис. 10. Діабетичний статус хворих на рак ПЗ (за M. C. Stott et al., 2022 [1]).

Таблиця 1. Час між діагностикою ЦДВВ та хірургічним втручанням (за M. C. Stott et al., 2022 [1]).

Час між діагностикою ЦДВВ та хірургічним втручанням	Кількість випадків, n (%)
Діагностика в передопераційному періоді	26 (47)
<1 місяць	10 (18)
1–12 місяців	2 (0,4)
1–2 роки	10 (18)
2–3 роки	7 (12)

Висновок: ЦДВВ недостатньо діагностується у пацієнтів із раком ПЗ. Необхідна консультація ендокринолога перед хірургічним втручанням.

D. de la Iglesia-Garcia et al., Italy. Ендоскопічне ультразвукове дослідження (ЕУЗД) з додатковими можливостями візуалізації точніше, ніж біопсія під контролем ЕУЗД, для діагностики злоякісних новоутворень при виявленні солідних утворень ПЗ. Виконано ретроспективний аналіз проспективного реєстру ЕУЗД, що включав 85 хворих із солідними утвореннями ПЗ. Виконували ЕУЗД з контрастуванням та еластографією (рис. 11), біопсію (гістологію та цитологію). Остаточні діагнози: злоякісна пухлина ПЗ у 71 пацієнта (78,9% — аденокарциноми; 8,4% — нейроендокринні пухлини G2–3; 12,7% — інші) і доброякісне ураження у 18 (72,2% — нейроендокринні пухлини G1; 27,8% — запальні маси).

Висновок: удосконалене ЕУЗД є дуже чутливим методом діагностики злоякісних новоутворень при солідних утвореннях ПЗ, що є важливим у випадках негативних або непереконливих результатів біопсії.

Y. Domínguez-Novoa et al., Spain. Точність внутрішньокістозного рівня СА 72-4 для діагностики муцинозного кістозного ураження ПЗ. Проведено ретроспективний аналіз даних 70 пацієнтів із муцинозними кістозними пухлинами ПЗ, у яких визначено внутрішньокістозний рівень СА 72-4 (середній вік — 67,1 року, діапазон 23–93 роки, 42 жінки). Середня концентрація СА 72-4 у муцинозних кістозних пухлинах становила

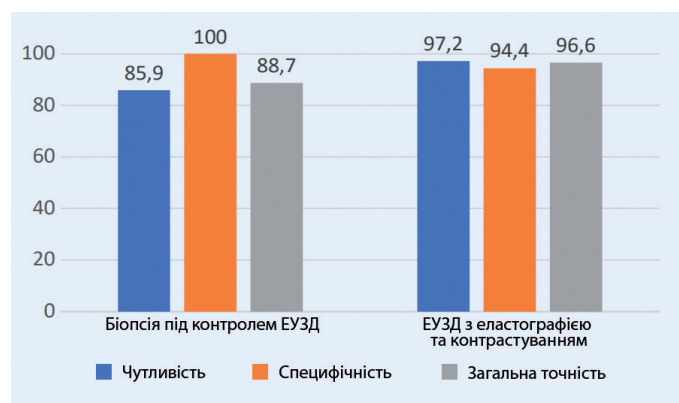


Рис. 11. Діагностична інформативність ЕУЗД з еластографією та контрастуванням порівняно з біопсією під контролем ЕУЗД при раку ПЗ (за D. de la Iglesia-Garcia et al., 2022 [1]).

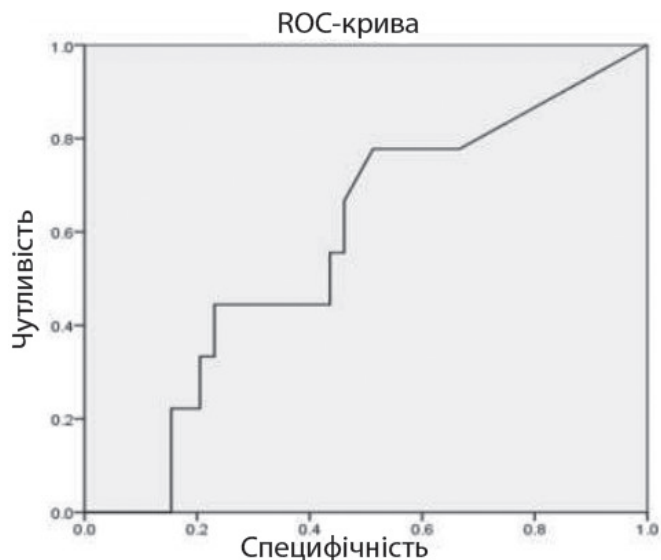


Рис. 12. Площа під ROC-кривою внутрішньокістозного СА 72-4 для діагнозу муцинозної кістозної пухлини (за Y. Domínguez-Novoa et al., 2022 [1]).

26,6±70,3 ОД/мл та 12,7±28,1 ОД/мл у немучинозних кістах ($p=0,326$). Площа під ROC-кривою внутрішньокістозного СА 72-4 для діагнозу муцинозної кістозної пухлини становила 0,535 (95% ДІ 0,397–0,673) (рис. 12). При оптимальній граничній точці 1,85 ОД/мл внутрішньокістозного вмісту СА 72-4 чутливість для діагнозу муцинозної кістозної пухлини становила 58,5% та специфічність – 57,1% (інформативність недостатня).

G. Capurso et al., Italy. Безперервне куріння може відігравати роль у прогресуванні від тривіальних («хороших») BD-IPMN до IPMN з показаннями для хірургії («поганих») та раку ПЗ («потворних»). Автори провели ретроспективне багатоцентрове проспективне дослідження баз даних пацієнтів із IPMN та раком ПЗ. Виділено 3 групи по 151 пацієнту у кожній. Пацієнти як із «хорошими», так і з «поганими» IPMN мають однакові чинники прогресування з пацієнтами із раком ПЗ. Куріння в даний час, зловживання алкоголем, пептична гастродуоденальна виразка в анамнезі вірогідно пов'язані з прогресуванням IPMN і малігнізацією.

G. Babayeva et al., Azerbaijan. Спектр патології ПЗ при ЗЗК. З серпня 2015 р. до грудня 2021 р. обстежено 395 хворих на ЗЗК; із них 170 (43,03%) пацієнтів страждали на хворобу Крона (ХК) і 225 (56,96%) на виразковий коліт (ВК). Крім загальноклінічного обстеження, обов'язково визначали такі лабораторні маркери: вітамін D, альбумін, Fe, Mg, антилактоферин IgG, α -TNF, ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-18, IgG, IgG4 у крові; кальпротектин, лактоферин, фекальну еластазу у калі. Хворим виконували ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, за потреби ЕУЗД ПЗ, комп'ютерну томографію та магнітно-резонансну томографію черевної порожнини (результати наведені на рис. 13).

Висновки: у хворих на ЗЗК є виражені зміни ПЗ, що включають як супутню патологію, так і позакишкові прояви.

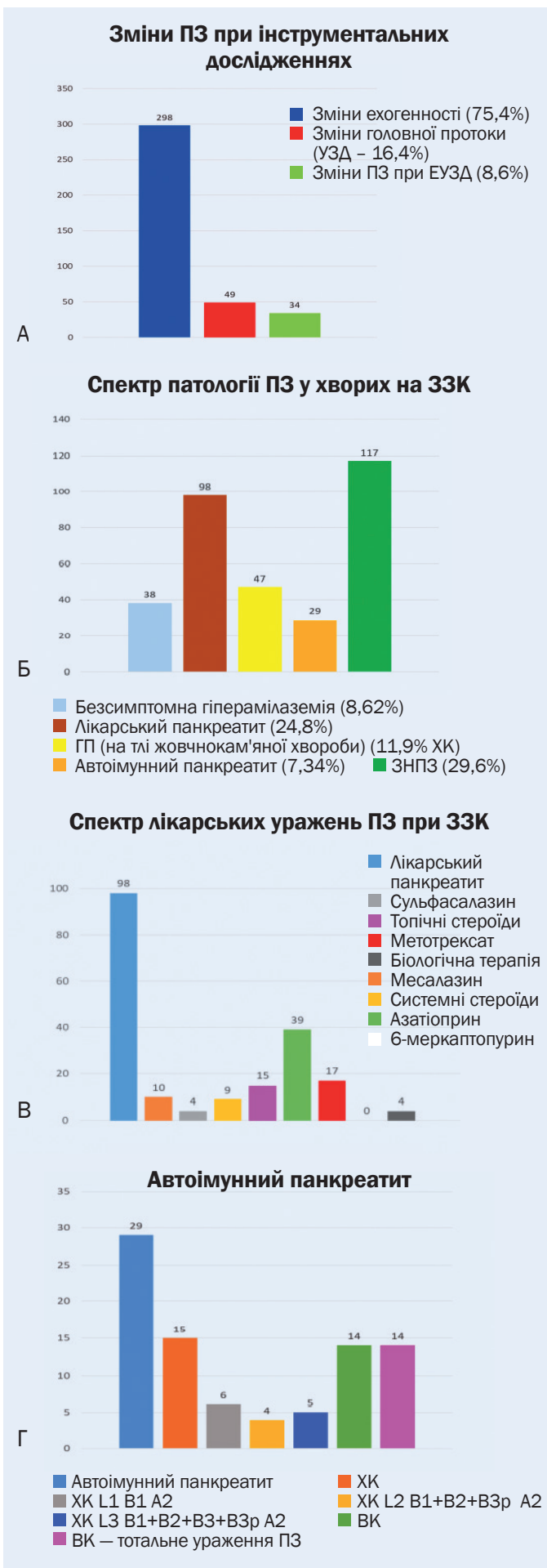


Рис. 13. Спектр ураження ПЗ у хворих на ЗЗК (за G. Babayeva et al., 2022 [1]).

Велику увагу привернули симпозиуми компаній Viatris та Abbott з діагностики та лікування ЗНПЗ.

Професор *J.-E. Dominguez-Munoz, Spain*, у лекції з функціональних тестів у панкреатології дійшов висновку, що на сьогодні функціональні тести не придатні для діагностики захворювань ПЗ. Ці тести зберігають діагностичне значення у таких випадках: ендоскопічний функціональний тест — для діагностики раннього ХП (переважно у клінічних дослідженнях); фекальний еластазний тест — для обстеження пацієнтів з хронічною діареєю та виключення її панкреатичної причини, а також для виключення ЗНПЗ у хворих з патологією ПЗ; тригліцеридний дихальний тест — для діагностики ЗНПЗ та оцінки ефективності замісної ферментної терапії.

Лекція професора *E. De Madaria, Spain*, була присвячена первинній (зменшення функціональних можливостей паренхіми ПЗ) та вторинній ЗНПЗ (відсутність або мінімальна патологія, що стосується паренхіми ПЗ).

ГП — загальна частота ЗНПЗ 35%. При легкому ГП — 16%, ГП середньої тяжкості — 27%, при тяжкому ГП — 30%, при набряковій формі ГП — 24%, при некротизуючому ГП — 47% (при некрозі менше 50% паренхіми частота ЗНПЗ — 41%, при некрозі паренхіми 50% і більше — 58%), при алкогольному ГП частота ЗНПЗ — 44%, при біліарному — 22%.

Частота ЗНПЗ при ЦД 1-го типу — 26–51%, при ЦД 2-го типу — 12–36% (за результатами фекального еластазного тесту).

Частота ЗНПЗ при раку ПЗ — 72%, причому при локалізації пухлини в головці ПЗ ризик ЗНПЗ в 3 рази вищий, ніж при пухлині тіла і хвоста ПЗ (через можливість обструкції головної протоки).

Велика ймовірність ЗНПЗ після хірургічних втручань на ПЗ: після некретомії — 25%, після панкреатоєюностомії — 80%, після резекції за Уїплом з приводу раку ПЗ — 64–100%, після дистальної резекції ПЗ з приводу раку — 0%.

Висока ймовірність ЗНПЗ при муковісцидозі. Вона є у 85% хворих віком до 1 року.

При целіакії ЗНПЗ розвивається у 12–18% випадків унаслідок зниження секретинної та панкреозимінової стимуляції ПЗ.

Основою лікування ЗНПЗ є замісна ферментна терапія. Ідеальним препаратом у всьому світі визнано ферментний препарат панкреатину у вигляді мінімікросфер (Креон®), перевагами якого є:

- висока активність ферментів;
- форма випуску панкреатину у вигляді мінімікросфер — евакуація зі шлунка разом із хіму-сом, велика площа контакту з хіму-сом;
- надійна кислотостійка оболонка панкреатину у вигляді мінімікросфер;
- швидке розчинення оболонки у дуоденальному просвіті;
- відповідність фізіологічній панкреатичній секреції;
- велика доказова база — висока ефективність при дозі 40–50 тис. FIP на основний прийом їжі та 20–25 тис. FIP при перекусі;
- препарат включений до Європейських та Американських рекомендацій з діагностики та лікування ХП;
- схвалений FDA.

Ми отримали багато нової інформації та гідно подали свої досягнення, а головне — ми змогли гідно провести Європейський конгрес панкреатологів у найскладніших обставинах. Ми переконливо продемонстрували, що Україна — це Європа. Керівництво Європейського Клубу панкреатологів дало обіцянку провести конгрес панкреатологів уже не онлайн, а віч-на-віч у Києві після перемоги України. Попереду великі можливості застосування отриманої інформації.

Велика подяка всім колегам, які взяли участь в організації найскладнішого наукового заходу.

Література:

1. 54th European Pancreatic Club (EPC) meeting. *Pancreatology*. 2022. Vol. 22, Suppl. 1. P. S1-S120.

УДК 616.37-002(4) (063)

doi: 10.33149/vkr.2022.04.01

UA Новини європейської панкреатології (за матеріалами 54-ї зустрічі Європейського Клубу панкреатологів, Київ, 22–25 червня 2022 р.)

Н. Б. Губергріц¹, Н. В. Беляєва¹, В. С. Рахметова²

¹Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

²Медичний університет Астана, Казахстан

Ключові слова: Європейський Клуб панкреатологів, Український Клуб панкреатологів, досягнення панкреатології, діагностика та лікування хронічного панкреатиту, панкреатична недостатність

22–25 червня 2022 р. у Києві (Україна) відбулася 54-та зустріч Європейського Клубу панкреатологів (віртуальна). У зустрічі взяли участь 2040 делегатів із 59 країн. Було представлено понад 300 усних і по-

стерних доповідей. Наш Клуб, як і раніше, є найчисленнішим у Європі. На зустрічі у Києві ми представили 34 роботи у вигляді усних і постерних доповідей від 123 авторів. Доповіді були представлені авторами із Києва, Харкова, Одеси, Тернополя, Чернівців, Ужгорода, Запоріжжя, Вінниці, Полтави, Миколаєва, Івано-Франківська, Донецька. Україна увійшла до п'ятірки найактивніших країн за кількістю представлених доповідей.

У статті проаналізовано результати досліджень з діагностики та лікування панкреатитів, кіст та пухлин підшлункової залози.

C. Varghese et al. (USA, UK) доповіли довгострокові результати дослідження COVIDPAN, в якому було доведено, що інфекція SARS-CoV-2 пов'язана з підвищеним ризиком ідіопатичного гострого панкреатиту (ГП), але не зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози або цукрового діабету. Це



Креон

МІНІМІКРОСФЕРИ®

Містить панкреатин у
найефективнішій²
формі випуску²⁻⁴

Досягає максимальної
активності в кишечнику
вже через 15 хвилин³

Креон мінімікросфери®
допомагають перетравлювати
максимальний обсяг їжі⁵

Підтримує власне
травлення, не пригнічуючи
підшлункову залозу^{1,6}

UKR2250997



КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ КРЕОН® 10000, КРЕОН® 25000, КРЕОН® 40000

Реєстраційні посвідчення МОЗ України № UA/9842/01/01, № UA/9842/01/02, № UA/9842/01/03 від 22.02.2019 р. дійсні безстроково. **Склад:** 1 капсула містить панкреатин в гастрорезистентних гранулах (Креон мінімікросфери®). Креон® 10000 – 150 мг панкреатину (ліпази 10000 од. ЄФ, амілази 8000 од. ЄФ, протеази 600 од. ЄФ); Креон® 25000 – 300 мг панкреатину (ліпази 25000 од. ЄФ, амілази 18000 од. ЄФ, протеази 1000 од. ЄФ); Креон® 40000 – 400 мг панкреатину (ліпази 40000 од. ЄФ, амілази 25000 од. ЄФ, протеази 1600 од. ЄФ). **Лікарська форма.** Капсули тверді з гастрорезистентними гранулами. Код АТХ A09A A02. Препарати, що поліпшують травлення, включаючи ферменти. Поліферментні препарати. **Показання.** Лікування екзокринної недостатності підшлункової залози у дорослих і дітей, спричиненої різними захворюваннями і станами, в тому числі зазначеними нижче, але не обмеженими цим переліком: муковісцидоз; хронічний панкреатит; панкреатектомія; гастректомія; операції з накладанням шлунково-кишкового анастомозу (наприклад гастроентеростомія за Білльротом II); синдром Швахмана-Даймонда; стан після атаки гострого панкреатиту та відновлення ентерального або перорального харчування. **Протипоказання.** Пеперувальність до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. **Особливості застосування.** У хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози препаратів панкреатину, спостерігалися звуження ілеоцекального відділу кишечника і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія). Як запобіжний захід рекомендовано у разі появи незвичних абдомінальних симптомів або зміни характеру абдомінальних симптомів звернутися за медичною консультацією, щоб виключити можливість фіброзуючої колонопатії, особливо якщо пацієнт приймає більше 10000 од. ЄФ ліпази/кг/добу. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** При необхідності вагітні або жінки, які годують груддю, можуть приймати Креон® у дозах, достатніх для забезпечення адекватного статусу харчування. **Діти.** Креон® можна застосовувати дітям. **Спосіб застосування та дози.** Дозування препарату базується на індивідуальних потребах хворого і залежить від ступеня тяжкості захворювання та складу їжі. Капсули і гранули слід ковтати цілими, не розжовуючи та не розжовуючи, і запивати достатньою кількістю рідини під час або після прийому їжі, у т.ч. легкої закуски. Якщо пацієнт не може проковтнути

капсулу цілою (наприклад, діти і пацієнти літнього віку), її можна розкрити і додати гранули до м'якої їжі з кислим середовищем (рН<5,5), що не вимагає розжовування, або до рідини з кислим середовищем (рН<5,5). Це може бути яблучне пюре або йогурт, або фруктовий сік з рН<5,5, наприклад, яблучний, апельсиновий або ананасовий сік. Таку суміш не слід зберігати. Під час лікування препаратами Креон® дуже важливим є вживання достатньої кількості рідини, особливо в період її підвищеної втрати. Дефіцит рідини може посилити запори. **Дозування при муковісцидозі:** початкова доза для дітей віком до 4-х років становить 1000 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі і для дітей віком від 4-х років – 500 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі. Підтримуюча доза для більшості пацієнтів не повинна перевищувати 10000 од. ЄФ ліпази на кілограм маси тіла на добу або 4000 од. ЄФ ліпази на грам спожитого жиру. **Дозування при інших видах екзокринної недостатності підшлункової залози:** дозу слід підбирати індивідуально, залежно від ступеня порушення травлення і жирового складу їжі. При прийомі їжі необхідним є дози від 25000 до 80000 од. ЄФ ліпази та половина індивідуальної дози при легкій закускі. **Побічні реакції.** Дуже часто відмічалася біль у животі*; часто — нудота, блювання, запор, здуття живота, діарея*. *Розлади шлунково-кишкового тракту головним чином були пов'язані з існуючим захворюванням. Про діарею та біль у животі повідомлялося з частотою, подібною або меншою, ніж при застосуванні плацебо. Нечастими були висипання; з невідомою частотою – свербіж, кропив'янка, гіперчутливість (анафілактичні реакції). Повідомлялося про звуження ілеоцекального відділу кишечника і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія) у хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози препаратів панкреатину. Специфічних побічних реакцій у дітей встановлено не було. Частота, тип та тяжкість побічних реакцій у дітей, хворих на муковісцидоз, були подібними до таких у дорослих. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Дослідження взаємодії не проводилися. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** Абботт Лабораторіс ГмБХ, Німеччина. Повна інформація про препарат знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Креон® 10000, Креон® 25000, Креон® 40000 від 16.05.2022 р.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЧНИХ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ, РОЗПОВСЮДЖУЄТЬСЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ / ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЙ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ, МЕДИЧНИХ УСТАНОВ.

1. Бельмер, С.В., Раузовский А.Ю., Хавкин А.И., Корниенко Е.А., Приворотский В.Ф. Болезни поджелудочной железы у детей. М.: ИД «Медпрактика - М», 2019, 528с. 2. Lohr JM et al.; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterol J. 2017 Mar;5(2):153-199. 3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В. с соавт. Рекомендации Российского гастроэнтерологического ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы. РЭГТК, 2018; 28(2): 72-100. 4. Инструкция для медицинского застосування лікарського засобу Креон®. 5. Lohr Johannes-Matthias, et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2009; 21(9):1024-31. 6. Бельмер С.В. Гасилина Т.В. Пивцеварительная недостаточность поджелудочной железы у детей. Дифференцированный подход // Гастро News Лайн. - 2008. - №3 - с.7-11.

За додатковою інформацією Ви можете звернутися до
ТОВ «Абботт Україна»:
01010, м. Київ, вул. Московська 32/2, 7 поверх.
Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81


Панкреатин

проспективне міжнародне мультицентрове когортне дослідження включало 1476 пацієнтів із ГП (118 з SARS-CoV-2, 1358 без такого). Спостереження тривало 12 місяців. У 35/101 (34,7%) осіб із супутньою інфекцією етіологія ГП невідома проти 178/1258 (13,9%) пацієнтів із ГП без супутньої інфекції ($p < 0,001$). У 5 разів більш імовірно, що ГП ідіопатичний при супутній інфекції (ВШ 5,34, $p < 0,001$). Після багаторівневого мультиваріантного кореляційного аналізу отримано дані, що супутня інфекція SARS-CoV-2 не підвищує ризику розвитку цукрового діабету, зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози або смертності.

Вперше були представлені в доповіді результати ретроспективного пан'європейського дослідження PrescrAIP: A Pan-European Study on Current Treatment Regimens of Auto-Immune Pancreatitis, в якому брали участь 43 центри з 16 країн, зокрема з України. До дослідження включено 735 пацієнтів з аутоімунним панкреатитом. Предиктор ремісії — підвищений рівень IgG4 у сироватці крові — був зворотно пов'язаний з імовірністю досягнення повної ремісії (ВШ 0,613; 95% ДІ 0,409–0,917). У 493 пацієнтів під впливом лікування кортикостероїдами досягнуто повної ремісії, у 45 (9%) розвинувся рецидив протягом 6 місяців. Цікаво, що частота досягнення повної або часткової ремісії, а також частота відсутності ремісії не залежали від дози та тривалості прийому підтримуючої дози кортикостероїдів. Менша частота рецидивів відзначена при збільшенні підшлункової залози (ВШ 0,390; 95% ДІ 0,167–0,910), а також при будь-якому варіанті (доза, тривалість) підтримуючої терапії — 4% при підтримуючій терапії проти 14% без неї (ВШ 0,299; 95% ДІ 0,120–0,740). Демографічні дані європейських пацієнтів відрізнялися від даних пацієнтів з Північної Америки: у Європі хворі на аутоімунний панкреатит молодше, нижче співвідношення чоловіки/жінки, частіше виникають супутні запальні захворювання кишечника. Рекомендована доза кортикостероїдів — 0,4 мг/кг/добу, мінімум 20 мг/кг/добу, тривалість прийому підтримуючої дози — до 12 тижнів. Більш агресивне лікування (більші дози та тривалість) не є більш ефективними.

Q. Ul Ain та ін. (Ireland) проаналізували харчування хворих на хронічний панкреатит (ХП). Обстежено 40 пацієнтів із ХП, дані яких порівнювалися з показниками 40 здорових осіб. Оцінювали споживання енергії (калорій), білків, жирів, вуглеводів, клітковини, жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К), водорозчинних вітамінів (V_1 , V_9 , V_{12}) та мінеральних речовин (натрію, калію, міді, магнію) — обчислювали за допомогою 3-денних щоденників прийому їжі. Хворі на ХП частіше палили, ніж здорові особи ($p < 0,001$). Пацієнти з ХП частіше були безробітними ($p < 0,001$), мали низьку фізичну активність ($p = 0,04$) та були самотніми ($p = 0,04$). Серед пацієнтів із ХП у 40% випадків був алкоголь-асоційований ХП. Статистичної різниці у загальному споживанні енергії, жирів, білків, вуглеводів, вітамінів або мінералів серед пацієнтів з ХП порівняно з контрольною групою не було, за винятком вживання алкоголю хворими ($p < 0,001$). Пацієнти з ХП, які палили, споживали менше калорій ($p = 0,031$), вуглеводів ($p = 0,017$), поліненасичених жирів ($p = 0,05$), клітковини ($p = 0,01$), калію ($p = 0,017$), магнію ($p = 0,04$) та вітаміну С ($p = 0,04$) порівняно з некурцями.

Курці не споживали більше будь-яких поживних речовин у порівнянні з некурцями. Пацієнти з алкогольним ХП споживали менше клітковини ($p = 0,04$), вітаміну С ($p = 0,01$), вітаміну D ($p = 0,03$), міді ($p = 0,02$) та фолієвої кислоти ($p = 0,04$) порівняно з хворими на ХП іншої етіології, але вживали аналогічну кількість інших поживних речовин. Особи з алкогольною етіологією ХП не споживали більше поживних речовин порівняно з ХП іншої етіології. Ці групи (алкогольний ХП та курці) мають бути пріоритетними для дієтичних втручань.

Це лише деякі з багатьох цікавих та інформативних досліджень, результати яких були представлені на 54-й зустрічі Європейського Клубу панкреатологів у Києві. Ми отримали багато нової інформації та гідно представили свої досягнення, а головне — ми змогли гідно провести Європейський конгрес панкреатологів у найскладніших обставинах.

УДК 616.37-002(4) (063)

doi: 10.33149/vkr.2022.04.01

RU **Новости европейской панкреатологии (по материалам 54-й встречи Европейского Клуба панкреатологов, Киев, 22–25 июня 2022 г.)**

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, В. С. Рахметова²

¹Многопрофильная клиника «Инто Сана», Одесса, Украина

²Медицинский университет Астана, Казахстан

Ключевые слова: Европейский Клуб панкреатологов, Украинский Клуб панкреатологов, достижения панкреатологии, диагностика и лечение хронического панкреатита, панкреатическая недостаточность

22–25 июня 2022 г. в Киеве (Украина) состоялась 54-я встреча Европейского Клуба панкреатологов (виртуальная). Во встрече участвовали 2040 делегатов из 59 стран. Были представлены более 300 устных и постерных докладов. Наш Клуб по-прежнему является самым многочисленным в Европе. На встрече в Киеве мы представили 34 работы в виде устных и постерных докладов от 123 авторов. Доклады были представлены от авторов из Киева, Харькова, Одессы, Тернополя, Черновцов, Ужгорода, Запорожья, Винницы, Полтавы, Николаева, Ивано-Франковска, Донецка. Украина вошла в пятерку самых активных стран по количеству представленных докладов.

В статье проанализированы результаты исследований по диагностике и лечению панкреатитов, кист и опухолей поджелудочной железы.

С. Varghese et al. (USA, UK) доложили долгосрочные результаты исследования COVIDPAN, в котором было доказано, что инфекция SARS-CoV-2 связана с повышенным риском идиопатического острого панкреатита (ОП), но не внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы или сахарного диабета. Это проспективное международное мультицентровое когортное исследование включало 1476 пациентов с ОП (118 с SARS-CoV-2, 1358 без такового). Наблюдение продолжалось 12 месяцев. У 35/101 (34,7%) лиц с сопутствующей инфекцией этиология ОП неизвестна против 178/1258 (13,9%)

пациентов с ОП без сопутствующей инфекции ($p < 0,001$). В 5 раз более вероятно, что ОП при сопутствующей инфекции идиопатический (ОШ 5,34, $p < 0,001$). После многоуровневого мультивариантного корреляционного анализа получены данные, что сопутствующая инфекция SARS-CoV-2 не повышает риск развития сахарного диабета, внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы или смертности.

Впервые были представлены в докладе результаты ретроспективного панъвропейского исследования PrescrAIP: A Pan-European Study on Current Treatment Regimens of Auto-Immune Pancreatitis, в котором принимали участие 43 центра из 16 стран, в т. ч. из Украины. В исследование включены 735 пациентов с аутоиммунным панкреатитом. Предиктор ремиссии — повышенный уровень IgG4 в сыворотке крови — был обратно связан с вероятностью достижения полной ремиссии (ОШ 0,613; 95% ДИ 0,409–0,917). У 493 пациентов под влиянием лечения кортикостероидами достигнута полная ремиссия, у 45 (9%) развился рецидив в течение 6 месяцев. Интересно, что частота достижения полной или частичной ремиссии, а также частота отсутствия ремиссии не зависели от дозы и длительности приема поддерживающей дозы кортикостероидов. Меньшая частота рецидивов отмечена при увеличении поджелудочной железы (ОШ 0,390; 95% ДИ 0,167–0,910), а также при любом варианте (доза, длительность) поддерживающей терапии — 4% при поддерживающей терапии против 14% без нее (ОШ 0,299; 95% ДИ 0,120–0,740). Демографические данные европейских пациентов отличались от данных пациентов из Северной Америки: в Европе больные аутоиммунным панкреатитом младше, ниже соотношение мужчины/женщины, чаще сопутствующие воспалительные заболевания кишечника. Рекомендуемая доза кортикостероидов — 0,4 мг/кг/сут, минимум 20 мг/кг/сут, длительность приема поддерживающей дозы — до 12 недель. Более агрессивное лечение (большие дозы и длительность) не является более эффективным.

Q. Ul Ain et al. (Ireland) проанализировали питание больных хроническим панкреатитом (ХП). Обследованы 40 пациентов с ХП, данные которых сравнивались с показателями 40 здоровых лиц. Оценивали потребление энергии (калорий), белков, жиров, углеводов, клетчатки, жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К), водорастворимых витаминов (B_{12} , B_9 , B_{12}) и минеральных веществ (натрия, калия, меди, магния) — вычисляли с помощью 3-дневных дневников приема пищи. Больные ХП чаще курили, чем здоровые лица ($p < 0,001$). Пациенты с ХП чаще были безработными ($p < 0,001$), имели низкую физическую активность ($p = 0,04$) и были одиночками ($p = 0,04$). Среди пациентов с ХП в 40% случаев был алкоголь-ассоциированный ХП. Статистической разницы в общем потреблении энергии, жиров, белков, углеводов, витаминов или минералов среди пациентов с ХП по сравнению с контрольной группой не было, за исключением употребления алкоголя больными ($p < 0,001$). Пациенты с ХП, которые курили, потребляли меньше калорий ($p = 0,031$), углеводов ($p = 0,017$), полиненасыщенных жиров ($p = 0,05$), клетчатки ($p = 0,01$), калия ($p = 0,017$), магния ($p = 0,04$) и витамина С ($p = 0,04$) по сравнению с некурящими. Курильщики не потребля-

ли больше каких-либо питательных веществ по сравнению с некурящими. Пациенты с алкогольным ХП потребляли меньше клетчатки ($p = 0,04$), витамина С ($p = 0,01$), витамина D ($p = 0,03$), меди ($p = 0,02$) и фолиевой кислоты ($p = 0,04$) по сравнению с больными ХП другой этиологии, но употребляли аналогичное количество других питательных веществ. Лица с алкогольной этиологией ХП не потребляли больше питательных веществ по сравнению с ХП другой этиологии. Эти группы (алкогольный ХП и курильщики) должны быть приоритетными для диетических вмешательств.

Это лишь некоторые из многих интересных и информативных исследований, результаты которых были представлены на 54-й встрече Европейского Клуба панкреатологов в Киеве. Мы получили много новой информации и достойно представили свои достижения, а главное — мы смогли достойно провести Европейский конгресс панкреатологов в сложнейших обстоятельствах.

EN News of European Pancreatology (based on the materials of the 54th meeting of the European Pancreatic Club, Kyiv, June 22–25, 2022)

N. B. Gubergits¹, N. V. Byelyayeva¹, V. S. Rahmetova²

¹“Into-Sana” Multifield Clinic, Odessa, Ukraine

²Medical University Astana, Kazakhstan

Key words: European Pancreatic Club, Ukrainian Pancreatic Club, advances in pancreatology, diagnosis and treatment of chronic pancreatitis, pancreatic insufficiency

The 54th meeting of the European Pancreatic Club (virtual) was held in Kyiv (Ukraine) on June 22–25, 2022. The meeting was attended by 2040 delegates from 59 countries. More than 300 oral and poster presentations were presented. Our club is still the largest in Europe. At the meeting in Kyiv, we presented 34 papers in the form of oral and poster presentations from 123 authors. Reports were presented by authors from Kyiv, Kharkiv, Odessa, Ternopil, Chernivtsi, Uzhgorod, Zaporizhzhia, Vinnytsia, Poltava, Mykolaiv, Ivano-Frankivsk, and Donetsk. Ukraine entered the top five most active countries in terms of the number of submitted reports.

The article analyzes the results of studies on the diagnosis and treatment of pancreatitis, cysts, and pancreatic tumors.

C. Varghese et al. (USA, UK) reported long-term results of the COVIDPAN study, which showed that SARS-CoV-2 infection is linked to a higher risk of idiopathic acute pancreatitis (AP), but not of exocrine pancreatic insufficiency or diabetes mellitus. This prospective international multicentre cohort study included 1476 patients with AP (118 with SARS-CoV-2, 1358 without). The observation lasted 12 months. AP etiology is unknown in 35/101 (34.7%) patients with co-infection vs 178/1258 (13.9%) AP patients without co-infection ($p < 0,001$). It is five times more likely that AP with co-infection is idiopathic (OR 5.34, $p < 0,001$). Co-infection with SARS-CoV-2 did not increase the risk of diabetes mellitus, exocrine pan-

creatic insufficiency, or death, according to a multilevel multivariate correlation analysis.

For the first time, the report presented the results of a retrospective pan-European study PrescrAIP: A Pan-European Study on Current Treatment Regimens of Auto-Immune Pancreatitis, which involved 43 centers from 16 countries, including Ukraine. The study included 735 patients with autoimmune pancreatitis. Elevated serum IgG4 levels (remission predictor) were found to be inversely related to the likelihood of achieving complete remission (OR 0.613; 95% CI 0.409–0.917). A complete remission was achieved in 493 patients under the influence of treatment with corticosteroids, while 45 (9%) had a relapse within 6 months. Interestingly, the rate of achieving complete or partial remission, as well as the frequency of non-remission, did not depend on the dose and duration of the maintenance dose of corticosteroids. A lower recurrence rate was noted with pancreas enlargement (OR 0.390; 95% CI 0.167–0.910), as well as with any variant (dose, duration) of maintenance therapy – 4% with maintenance therapy vs. 14% without (OR 0.299; 95% CI 0.120–0.740). The demographics of European patients differed from those of North American patients; in Europe, patients with autoimmune pancreatitis are younger, have lower male/female ratios, and are more likely to have comorbid inflammatory bowel disease. The recommended dose of corticosteroids is 0.4 mg/kg/day, at least 20 mg/kg/day, with a maintenance dose of up to 12 weeks. More aggressive treatment options (higher doses and duration) are not more effective.

Q. Ul Ain et al. (Ireland) analyzed the nutrition of patients with chronic pancreatitis (CP). 40 patients with CP were examined and compared with 40 healthy people.

Using a 3-day food diary, the amount of calories, proteins, fats, carbs, fiber, fat-soluble vitamins (A, D, E, and K), water-soluble vitamins (B₁, B₉, and B₁₂), and minerals (sodium, potassium, copper, and magnesium) was measured. Patients with CP smoked more often than healthy people ($p < 0.001$). Patients with CP were more likely to be unemployed ($p < 0.001$), less physically active ($p = 0.04$) and lonely ($p = 0.04$). Alcohol-induced CP occurred in 40% of cases among CP patients. There was no significant difference in total intake of energy, fats, proteins, carbs, vitamins or minerals among CP patients compared with controls, with the exception of patients' alcohol consumption ($p < 0.001$). CP patients who smoked consumed fewer calories ($p = 0.031$), carbs ($p = 0.017$), polyunsaturated fats ($p = 0.05$), fiber ($p = 0.01$), potassium ($p = 0.017$), magnesium ($p = 0.04$), and vitamin C ($p = 0.04$) compared with non-smokers. Smokers did not consume more of any nutrient than non-smokers. Patients with alcoholic CP consumed less fiber ($p = 0.04$), vitamin C ($p = 0.01$), vitamin D ($p = 0.03$), copper ($p = 0.02$), and folic acid ($p = 0.04$) compared with patients with CP of a different etiology, but consumed a similar amount of other nutrients. Individuals with alcohol-induced CP did not consume more nutrients than people with CP of other etiologies. These groups (alcohol-induced CP and smokers) should be prioritized for dietary interventions.

These are just some of the many interesting and informative studies presented at the 54th European Pancreatic Club Meeting in Kyiv. We learned a lot of new things, presented our achievements, and, most importantly, we were able to adequately hold the European Congress of Pancreatology under the most difficult circumstances.

Новини американської панкреатології (за матеріалами Американського тижня захворювань органів травлення, Сан-Дієго, 21–24 травня 2022 р.)

Н. Б. Губергриц, Н. В. Бєляєва

Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: підшлункова залоза, хронічний панкреатит, автоімунний панкреатит, діагностика, лікування

У 2022 р. лікарі України мали можливість брати участь онлайн в Американському тижні хвороб органів травлення. Декілька сесій та симпозіумів були присвячені патології підшлункової залози (ПЗ). Ми обрали найцікавішу, на наш погляд, інформацію і вирішили подати її в цій статті.

Y. Hadi et al., United States. *Хронічний панкреатит (ХП) та COVID-19: захворюваність та результати. Аналіз мультицентрової дослідницької мережі.* Ретроспективне когортне дослідження (включені пацієнти із січня 2020 р. по липень 2021 р.). Дані 4420 пацієнтів з ХП + COVID-19 порівняли з даними 1 169 773 пацієнтів з COVID-19 без панкреатиту (хворі були порівнянні за віком, статтю, расою, наявністю цукрового діабету, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії та інших захворювань, курінням та вживанням алкоголю). У хворих на ХП та COVID-19 вища летальність (4,96% проти 2,16%; відношення шансів (ВШ) 2,29, 95% довірчий інтервал (ДІ) 2,02–2,61), необхідність у госпіталізації (ВШ 3,64, 95% ДІ 3,47–3,83), у наданні невідкладної допомоги (ВШ 3,16, 95% ДІ 2,86–3,50), частота гострої ниркової недостатності (ВШ 3,96, 95% ДІ 3,71–4,24) порівняно з хворими без панкреатиту. Не було відмінностей у летальності, частоті госпіталізацій та необхідності надання невідкладної допомоги між хворими з алкогольною та неалкогольною етіологією ХП.

A. Ahmed et al., Israel, United States. *Порівняння клінічних характеристик та результатів безбольового та больового ХП: результати Академічного панкреатологічного центру.* Ретроспективне дослідження (включені пацієнти з січня 2016 р. до квітня 2021 р. з Академічного панкреатологічного центру, Durham, North Carolina). 438 пацієнтів із ХП, із яких 82 (18,7%) мали безбольовий панкреатит. При безбольовому панкреатиті хворі старші, діагноз встановлювався пізніше, ніж при панкреатиті з болем

(55,1 проти 44,7, $p < 0,001$). Етіологія безбольового панкреатиту частіше не визначена (ідіопатичний), рідше за етіологічний чинник вважали куріння, зловживання алкоголем, вживання марихуани ($p < 0,001$). У групі больового панкреатиту вищий рівень інвалідності, частота тривоги та депресії ($p < 0,001$). В анамнезі рецидиви гострого панкреатиту були рідше в когорті без болю ($p < 0,001$), з меншим зверненням за медичною допомогою та ускладненнями, пов'язаними з ХП, такими як зовнішньосекреторна недостатність ПЗ (ЗНПЗ) ($p < 0,001$). Застосування опіоїдів, неопіоїдних анальгетиків, включаючи нейромодулятори, було меншим у пацієнтів з безбольовим ХП ($p < 0,001$).

T. A. Brenner et al., United States. *Вплив терапії модулятором CFTR на екзокринну та ендокринну функцію ПЗ у дітей з кістозним фіброзом.* Модулятори CFTR (ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor, elexacaftor) потенціюють функцію CFTR та транспортування іонів на поверхню клітин. 145 пацієнтів з муковісцидозом отримували модулятори CFTR, а пацієнти групи контролю (85) такої терапії не отримували. Тривалість лікування становила 6 місяців. У досліджуваній групі відзначався значний приріст маси тіла ($p = 0,001$), а в контрольній групі вірогідного збільшення маси тіла не було ($p = 0,0784$). У досліджуваній групі було невірогідне зниження ризику гострого панкреатиту ($p = 0,258$) та невірогідне підвищення показників фекальної еластази ($p = 0,566$). Зміни показників HbA1c в обох групах не було.

A. E. Phillips et al., United States. *ЗНПЗ у перші 30 днів після гострого панкреатиту: попередні результати проспективного обсерваційного дослідження.* Включено 111 пацієнтів, які перенесли гострий панкреатит (протягом 30 днів після захворювання). Загальна частота ЗНПЗ становила 42,3% (за показниками фекальної еластази). Тяжка ЗНПЗ (фекальна еластаза $1 < 100$ мкг/г) — у 32 (28,8%), помірною ЗНПЗ

(фекальна еластаза 1 – 100–200 мкг/г) у 15 (13,5%) пацієнтів. Пацієнти із ЗНПЗ частіше чоловіки (59,6% за наявності ЗНПЗ проти 39,1% без ЗНПЗ), частіше рецидивуючий гострий панкреатит (51,1% за наявності ЗНПЗ проти 26,6% без ЗНПЗ), частіше панкреонекроз (25,5% за наявності ЗНПЗ проти 7,8% без ЗНПЗ), тяжкий та помірної тяжкості гострий панкреатит (6,4% та 27,7% проти 0,0% та 9,4%). Серед пацієнтів із ЗНПЗ 35/47 (74,5%) мали хоча б один симптом: діарея (n=24), випорожнення, що важко змиваються (n=7), смердючі випорожнення (n=19) (частіше, ніж без ЗНПЗ, $p < 0,01$). Висновок: необхідне спостереження за пацієнтами, які перенесли гострий панкреатит, за потреби призначення ферментного препарату у вигляді мінімікросфер.

N. Griffin et al., United States. *Поширеність супутньої тривоги та депресії та застосування лікарських засобів у хворих на ХП.* Ретроспективне дослідження (81 хворий на ХП за період з жовтня 2017 р. по серпень 2021 р., University of Pittsburgh Medical Center). Найчастіше тривога та депресія у чоловіків (48, 59,3%; середній вік $57,6 \pm 14,3$ року), частіше з алкогольною етіологією панкреатиту (35, 43,2%). Тривога у 47 (58,0%), депресія у 47 (58%), поєднання – у 42 (51,9%) пацієнтів. З тих, хто мав хоча б одне психічне порушення, 42 (80,8%) хворим були призначені препарати, причому частіше призначалися габапентиноїди (24; 46,2%), селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну (20; 38,5%) та бензодіазепіни (18; 34,6%). Серед пацієнтів із психічними порушеннями 32 (61,5%) були направлені до психіатра, а 33 (63,5%) хоча б один раз госпіталізувалися. Пацієнти з психічними порушеннями частіше вживали марихуану (26,9% проти 3,4%; $p = 0,009$), але рівні вживання опіоїдів, куріння чи активного вживання алкоголю не відрізнялися між групами.

M. Alkhayyat et al., United States, Jordan. *Ризик та результати панкреатиту у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ).* У мультицентровій базі даних (Explogys Inc, Cleveland, OH, USA) виділено 140 100 хворих з діагнозом СЧВ (період з 2016 р. по 2021 р.). У хворих на СЧВ вища частота гострого панкреатиту та ХП (1,81% і 0,79% порівняно з 0,88% та 0,24% без СЧВ відповідно, $p < 0,0001$). При СЧВ вищий ризик гострого панкреатиту (ВШ 2,18; 95% ДІ 2,12–2,24) та ХП (ВШ 1,92; 95% ДІ 1,84–2,01), ніж без СЧВ ($p < 0,0001$). При СЧВ частіше ускладнення гострого панкреатиту: сепсис, шок, ниркова недостатність, серцево-судинна недостатність, пневмонія, шлунково-кишкова кровотеча. У хворих на СЧВ гірший перебіг ХП: мальнутриція, цукровий діабет, застосування опіоїдів для усунення болю, тривога, депресія, венозна тромбоемболія (необхідне своєчасне призначення ферментного препарату у вигляді мінімікросфер, консультація ендокринолога тощо).

A. L. Cartelle et al., Israel, United States. *Клінічна характеристика, результати та предиктори інвалідності при ХП: результати Академічного панкреатологічного центру.* Ретроспективний аналіз даних 404 хворих на ХП з Академічного панкреатологічного

центру, Durham, North Carolina (січень 2016 р. – квітень 2021 р.). Пацієнти-інваліди були значно молодшими (53,8 року проти 58,8 року), мали алкогольний ХП (57,0% – алкогольний проти 47,0% ідіопатичного ХП), більше супутніх психічних порушень (депресія 57,5% проти 28,5% і тривога 23,3% проти 18,2%), вищий поточний активний статус куріння (45,2% проти 26,1%), більше епізодів рецидивуючого гострого панкреатиту (6,6 проти 3,9), частіше хронічний біль у животі (97,3% проти 78,2%, часто: щодня – 61,1% проти 36,7%, інтермітуючий біль: 38,9% проти 62,6%) та ЗНПЗ (82,2% проти 55,5%). У інвалідів було більше лікарів, які призначають медикаменти (5,2 проти 3,8), загальна кількість призначень (32,5 проти 21,5), використання нейромодуляторів (75,0% проти 44,0%), неопіоїдних препаратів (51,4% проти 23,9%) та опіоїдів (74,0% проти 43,6%). У пацієнтів-інвалідів також була більш висока частота відвідувань відділення невідкладної допомоги для отримання опіоїдних знеболювальних засобів (16,7% проти 4,2%), середня кількість загострень, які потребують госпіталізації (4,1 проти 1,9) та блокади черевного нерва (34,2% проти 9,8%). При багатофакторному аналізі повторні епізоди гострого панкреатиту (ВШ 2,38, 95% ДІ 1,29–4,65), хронічні болі в животі (ВШ 8,65, 95% ДІ 2,59–13,75), поточний статус курця (ВШ 1,70, 95% ДІ 1,24–2,38), вживання канабіноїдів (ВШ 1,90, 95% ДІ 1,03–3,44), депресія (ВШ 2,25, 95% ДІ 1,66–3,10), ЗНПЗ (ВШ 3,53, 95% ДІ 1,91–6,97), поліпрагмація, блокада сонячного сплетення (ВШ 4,62, 95% ДІ 2,50–8,53) та кількість загострень, які потребують госпіталізації (ВШ 1,15, 95% ДІ 1,07–1,24), виявилися позитивними предикторами інвалідності. Негативні предиктори інвалідності включали літній вік на момент встановлення діагнозу (ВШ 0,95, 95% ДІ 0,91–0,99), неєвропеїдну расу (ВШ 0,97, 95% ДІ 0,96–0,99), статус шлюбу/партнера (ВШ 0,50, 95% ДІ 0,29–0,84), ХП неалкогольного походження та тривогу, а не депресію (ВШ 0,28, 95% ДІ 0,09–0,84).

M. Ladna et al., United States. *Діагностичні коди за МКХ-10 використовуються надмірно для встановлення діагнозу ХП.* Було проведено ретроспективний аналіз усіх пацієнтів з кодами за МКХ-10 K86.0 (алкогольний ХП) та K86.1 (інший ХП), які спостерігалися амбулаторно чи стаціонарно у Центрі спеціалізованої медичної допомоги Університету Флориди з лютого 2018 р. до лютого 2020 р. Усього було переглянуто 1360 карт пацієнтів, з яких 176 мали код за МКХ-10 K86.0 та 1184 мали код за МКХ-10 K86.1. Діагноз ХП вважали вірогідним, якщо він був встановлений гастроентерологом, підтверджений біопсією або наявністю класичних ознак захворювання під час поперечної візуалізації (комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія) з наявністю відповідних симптомів. Загалом у 504 (37%) із 1360 пацієнтів не було жодних ознак ХП, незважаючи на те, що їхні карти були позначені кодом за МКХ-10 для ХП. При розбивці карт за кодом діагнозу 41 із 176 карт (23,3%) з кодом K86.0 та 461 із 1184 карт (38,6%) з кодом K86.1 не мали жодних

ознак ХП. З цих пацієнтів у 163 був поодиноким епізодом гострого панкреатиту будь-якої етіології, у 107 — рецидивуючий гострий панкреатит, у 29 — епізод гострого некротизуючого панкреатиту, у 22 — рак (панкреатичний або холангіокарцинома), у 19 — резекція ПЗ без ХП як основного показання, у 48 — хронічний абдомінальний біль непанкреатобіліарної етіології, а у 81 взагалі не було явної абдомінальної патології.

T. Sano et al., Japan. Шкала M-ANNHEIM активності автоімунного панкреатиту (АІП) асоційована з рецидивом АІП 1-го типу. Предикторами рецидиву АІП 1-го типу є постійно високі рівні IgG4, наявність підтримуючої терапії, стеноз проксимальних жовчних проток та дифузне збільшення ПЗ. Обстежено 117 пацієнтів (93 чоловіки та 24 жінки, середній вік початку захворювання 64,8 року, медіана періоду спостереження 60 місяців), у яких було діагностовано АІП 1-го типу. Ретроспективно оцінили індекс тяжкості M-ANNHEIM на початку пероральної терапії преднізолоном та на початку підтримуючої терапії, а також вивчили зв'язок індексу з рецидивом протягом 60 місяців після встановлення діагнозу. Індекс M-ANNHEIM на початку кортикостероїдної терапії та на початку підтримуючої терапії становив $9,4 \pm 3,8$ та $3,1 \pm 2,6$ відповідно і був значно знижений на початку підтримуючої терапії у разі лікування преднізолоном ($p < 0,001$). Порівняно з початком кортикостероїдної терапії оцінка на початку підтримуючої терапії знизилася для показників болю, контролю болю, результатів візуалізації та ускладнень, але збільшилася для ендокринної недостатності. Рецидив протягом 5 років після встановлення діагнозу спостерігався у 16 хворих (14%). Індекс тяжкості M-ANNHEIM між 16 пацієнтами у групі з рецидивом та 101 пацієнтом у групі без рецидиву не показав значної різниці на початку терапії кортикостероїдами ($9,6 \pm 3,4$ проти $8,2 \pm 3,8$, $p = 0,079$), але був значно вищим у групі з рецидивом на початку підтримуючої терапії ($4,7 \pm 2,5$ проти $2,8 \pm 2,5$, $p = 0,003$) (рис. 1). Зниження індексу M-ANNHEIM з початку прийому кортикостероїдів до початку підтримуючої терапії було значно меншим у групі з рецидивом (на $47 \pm 23\%$ у групі з рецидивом

проти $65 \pm 36\%$ у групі без рецидиву, $p = 0,023$). У багатофакторному аналізі індекс M-ANNHEIM на початку підтримуючої терапії був незалежним фактором рецидиву АІП (ВШ 2,45; 95% ДІ 1,14–10,3, $p = 0,027$).

Y. Masaki et al., Japan. Клінічна ефективність азатіоприну для підтримуючого лікування АІП: систематичний огляд та метааналіз. Виконано систематичний пошук у базах даних MEDLINE, EMBASE та SCOPUS. До остаточного аналізу увійшли 6 досліджень. У цьому метааналізі у 14 із 73 (19,2%) пацієнтів, які отримували азатіоприн з приводу рефрактерного АІП, виник рецидив. При цьому рецидив спостерігався у 14 із 47 (29,8%) пацієнтів без азатіоприну. Інтегральне ВШ для ризику рецидиву у пацієнтів, які отримували азатіоприн, становило 0,52 ($p = 0,15$). Цей систематичний огляд та метааналіз продемонстрували ефективність азатіоприну у запобіганні рецидивам АІП, що підтверджує доцільність використання азатіоприну як підтримуючої терапії у пацієнтів з АІП, у яких виник рецидив після відміни стероїдної терапії. На сьогодні азатіоприн у пацієнтів з АІП у всьому світі використовується off-label (показання не вказано в інструкції); тому необхідні клінічні випробування, щоб надати докази ефективності азатіоприну при АІП.

E. Marconato et al., Italy. Ритуксимаб як підтримуюча терапія при АІП 1-го типу. 18 пацієнтів (13 чоловіків і 5 жінок, середній вік $52,5 \pm 7,7$ року) отримували ритуксимаб як підтримуючу терапію. Були виключені пацієнти, які не досягли ремісії після індукції стероїдами. Дві дози ритуксимабу (по 1000 мг кожна) вводили з інтервалом 15 днів і повторювали через 6 місяців. Залучення інших органів спостерігалось у 16 хворих (89%). У 8 із 18 пацієнтів (44%) під час подальшого спостереження виник рецидив. Середній час до рецидиву після останньої інфузії ритуксимабу становив 30 місяців (діапазон 12–35 місяців). Протягом першого року після останньої інфузії рецидивів захворювання не було. Імовірність рецидиву захворювання становила 80% у період від 1 до 3 років від початку лікування (рис. 2). Побічних ефектів та летальних наслідків не спостерігалось. Висновок: ритуксимаб безпечний

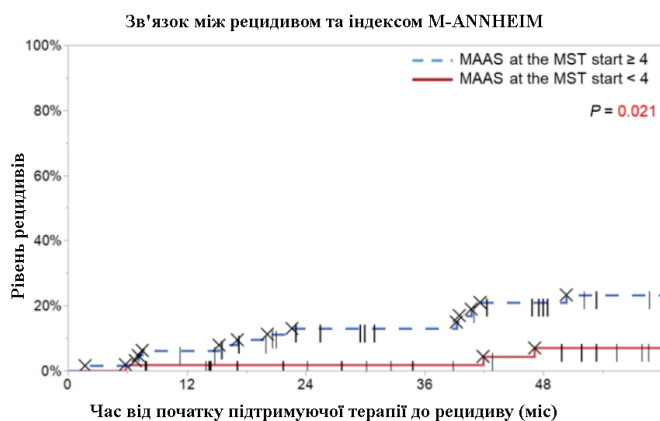


Рис. 1. Зв'язок між рецидивом АІП та індексом M-ANNHEIM (за T. Sano et al., 2022). MAAS at the MST start — індекс M-ANNHEIM на початку підтримуючої терапії.

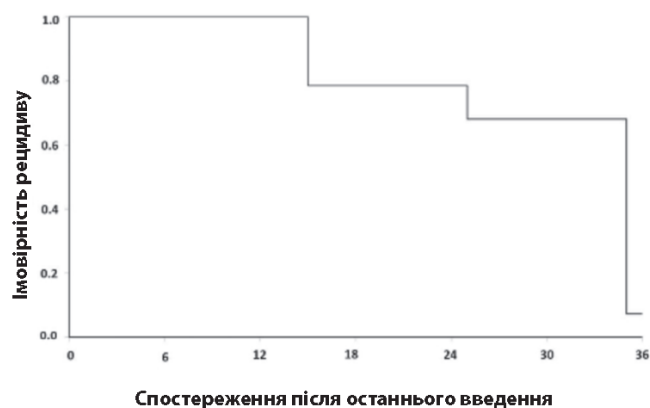


Рис. 2. Імовірність рецидиву АІП протягом періоду спостереження після введення ритуксимабу (за E. Marconato et al., 2022).

та ефективний для підтримуючої терапії АПІ 1-го типу протягом першого року після завершення інфузій ритуксимабу; проте висока ймовірність рецидиву захворювання протягом 1–3 років після останньої інфузії ритуксимабу.

T. Yamada et al., Japan. Вплив мікобіому у хворих на рак ПЗ. Обстежено 29 пацієнтів з аденокарциномою ПЗ, які перенесли операцію з приводу раку ПЗ з грудня 2017 р. по січень 2020 р. Були отримані парні зразки: пухлинна тканина (Т) і прилегла непухлинна тканина (NT), дані були проаналізовані за такими етапами: виділення ДНК, підтвердження існування грибів за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та секвенування. Була проведена ПЛР-ампліфікація внутрішньої транскрибованої спейсерної (ITS) рРНК, і існування гриба було підтверджено електрофорезом у 44 (75,9%) з подальшим секвенуванням амплікону. При таксономічному порівнянні відносна чисельність грибів не показала характерних відмінностей між Т та NT; це може вказувати на те, що різноманітність та кількісна характеристика мікобіому унікальні для окремих людей, а не пов'язані з наявністю пухлини. Згодом при більш детальному аналізі специфічний мікобіом *Fusarium oxysporum* виявився найбільш вартим уваги. Виявлено значні відмінності між групою з раннім рецидивом (ER) та групою з нераннім рецидивом (NR). Група NR була багата на *Fusarium oxysporum* порівняно з групою ER; іншими словами, у видів *Fusarium oxysporum* може бути протипухлинний ефект (рис. 3). Висновок: необхідні подальші дослідження для застосування *Fusarium oxysporum* у клінічних сценаріях.

M. Hayat, United States. Тенденції застосування ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ) при ХП: національний аналіз протягом останніх 10 років. ЕРХПГ нині рідко застосовується у діагностичних цілях. Показання з лікувальною метою: стриктури проток і кальцинати, що призводять до обструкції. Проведено аналіз національної бази даних США за 2007–2018 рр. Предиктори

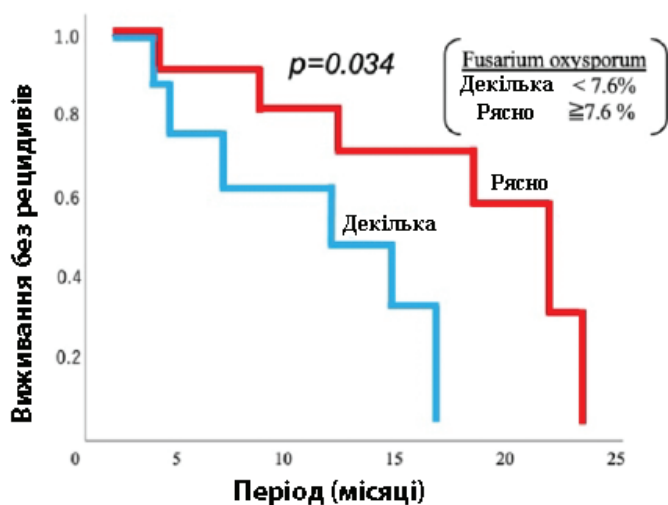


Рис. 3. Вживання без рецидивів залежно від кількості *Fusarium oxysporum* у пухлинній тканині (за T. Yamada et al., 2022).

тяжких ускладнень та смерті, пов'язані з ЕРХПГ: вік старше 60 років (ВШ 5,1, $p < 0,001$), старше 50 років (ВШ 2,6, $p < 0,01$), хронічне захворювання печінки (ВШ 2,2, $p < 0,001$), хронічне захворювання легень (ВШ 1,8, $p < 0,013$), термінальна стадія захворювання нирок (ВШ 5,3, $p < 0,001$), ЕРХПГ (ВШ 2,3, $p < 0,043$). При проведенні ЕРХПГ вірогідно подовжується перебування у стаціонарі та вартість лікування.

P. A. G. Aguon, United States. Екстракорпоральна літотрипсія при великих панкреатичних каменях: результати одноцентрового дослідження. Обстежено 125 хворих, які перенесли панкреатичну літотрипсію (вересень 2015 р. – червень 2021 р.); етіологія панкреолітазу: ідіопатичний ХП – 45%, алкогольний ХП – 30%, біліарний ХП – 12%, pancreas divisum – 12%. Технічний успіх – 88,8%, повне звільнення просвіту головної протоки – 61,6%, часткове звільнення просвіту головної протоки – 27,2%. Клінічний успіх – 93,6%, повне зникнення болю – 69,6%, полегшення болю – 24,0%. Більш ефективний метод – літотрипсія + ЕРХПГ.

M. L. Freeman, United States. ХП 2022: парадигма, що розвивається. ХП представлений широким спектром етіологічних варіантів, станів та проявів. ХП – швидше синдром, ніж хвороба. Часто буває розвиток від гострого, гострого рецидивуючого панкреатиту до ХП. Консервативне лікування ХП: відмова від алкоголю та куріння, нутритивна підтримка, антиоксиданти, анагетика, блокада сонячного сплетення, стимуляція спинного мозку, допомога психіатра, при необхідності лікування у клініці болю. Крім консервативного лікування, за показаннями застосовують оперативне, ендоскопічне лікування, літотрипсію. Можливості ендоскопічного лікування: панкреатична (\pm біліарна) сфінктеротомія, екстракція (фрагментація) панкреатичних каменів, панкреатоскопія з контактною або лазерною літотрипсією, екстракорпоральна літотрипсія, дилатація/стентування стриктур проток, доступ/терапія за допомогою ендоскопічного ультразвукового дослідження (ендоУЗД), стентування біліарних стриктур, блокада сонячного сплетення під контролем ендоУЗД. Щодо хірургічного лікування слід звернути увагу не тільки на можливість різних варіантів резекцій ПЗ, дренажних операцій, але й на нові методи, наприклад панкреатектомію з автотрансплантацією острівців Лангерганса. Висновок: хворі на ХП повинні лікуватися комплексно у спеціалізованих центрах, у яких є можливість не тільки виконання сучасних діагностичних та лікувальних заходів, але й усіх можливих аспектів мультидисциплінарної допомоги.

N. J. Zyromski, United States. ХП: перспективи хірургії. Основна думка лекції – доцільність раннього хірургічного втручання при ХП. Це підтверджується низкою доказових досліджень, наприклад результатами дослідження Y. Issa et al., 2020 [4]. Так, показано, що раннє хірургічне втручання сприяє досягненню нижчого індексу болю Izbicki порівняно з ендоскопічним лікуванням (37 проти 39; 95% ДІ від -22 до -2 ; $p = 0,02$), повного або часткового полегшення болю (58% проти 39%, $p = 0,02$), зменшенню

кількості наступних втручань (1 проти 3; $p < 0,001$). За даними лектора, результати хірургічного лікування ХП: перебування у стаціонарі — 7–10 днів, ускладнення — 25%, летальність — 1–2%, повне одужання — 4–6 тижнів, поліпшення — 80% (при правильному відборі хворих), необхідна умова — корекція дієти.

D. Yadav, United States. УСИ ПОМИЛЯЮТЬСЯ! Реабілітація — найважливіший та недооцінений аспект лікування панкреатичного болю. Лекція була присвячена проблемі корекції психосоматичних порушень у хворих на ХП. Лектор є одним із співавторів нового методу аналізу панкреатичного болю [7]. Проведено багатоцентрове дослідження, до якого було включено 122 практично здорові особи. Для оцінки порогу больової чутливості застосовували точковий тиск з кількісним вимірюванням алгезиметром, а також холодний пресорний тест. Дослідження виконували в «дерматомах ПЗ» на верхній частині живота та спини та у трьох зонах контролю. Розраховували співвідношення між порогоми болю в панкреатичній та контрольних зонах. За допомогою різних варіантів співвідношення (постійний тиск або тиск, що повторюється) оцінювали ступінь сегментарної гіпералгезії. Пороги болю виявилися значно нижчими у жінок, ніж у чоловіків ($p < 0,05$). Розроблено критерії диференціальної діагностики (індекси) за визначенням рівня сенситизації (сегментарна, центральна, поширена гіпералгезія — рис. 4). Застосування запропонованого стандартизованого протоколу, на думку авторів, дозволить визначити механізми болю у пацієнтів та вибрати тактику лікування.

На підставі розробленого методу виділено фенотипи хворих на ХП щодо реакції на біль (рис. 5). Доведено ефективність дистанційної когнітивно-поведінкової терапії для усунення панкреатичного болю (рис. 6).

Лектор вважає за необхідне включити в алгоритм купірування болю при ХП такі компоненти: участь мультидисциплінарної команди (лікування болю, фізіологічна та поведінкова оцінка, зважене рішення про втручання), ідентифікація предикторів

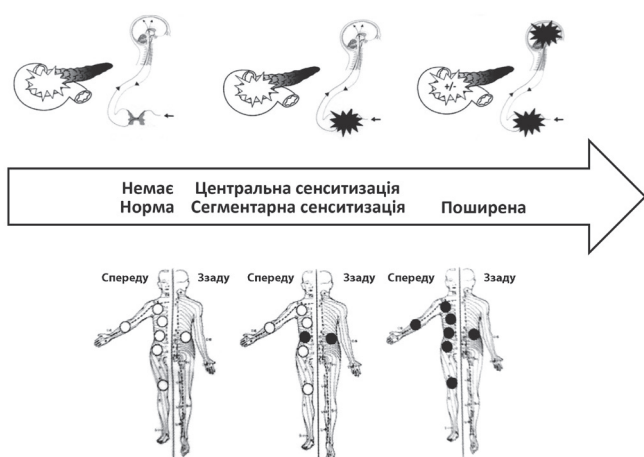


Рис. 4. Різні варіанти сенситизації при патології ПЗ (за A. E. Phillips et al., 2020 [7]).

P-QST-фенотипи
($n=179$; біль=141; немає болю=19; «німий» ХП=19)

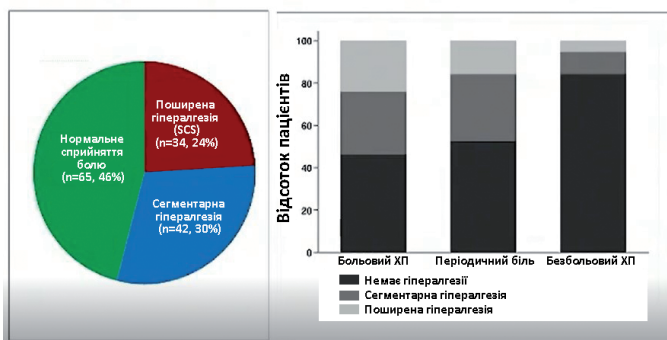


Рис. 5. Фенотипи хворих на ХП щодо реакції на біль (за M. Faghieh et al., 2022 [2]). P-QST (Pancreatic Quantitative Sensory Testing) — панкреатичне кількісне тестування чутливості.

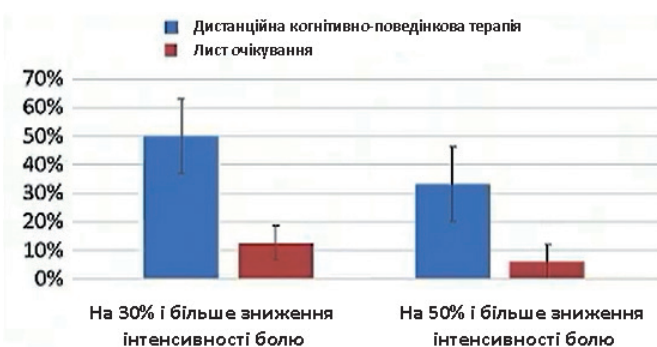


Рис. 6. Ефективність дистанційної когнітивно-поведінкової терапії для усунення панкреатичного болю (за T. M. Palermo et al., 2021 [6]).

успішного інвазивного лікування; оцінка відповіді на лікування.

D. Yadav, United States. Діагностика раннього ХП, ХП з легкими та мінімальними змінами ПЗ: чи знайшли ми святий Грааль? Лекція заснована на положеннях Міжнародного консенсусу щодо раннього ХП [9]. У консенсусі наведено 10 основних положень:

1. Термін «ранній ХП» визначає початкову стадію певного ХП.
2. Слово «ранній» означає стадію, а не тривалість хвороби.
3. Слово «хронічний» означає характер та тривалість хвороби.
4. Термін «ранній ХП» описує ХП із збереженою функцією ПЗ та її потенційно оборотними змінами.
5. Ранній ХП не може бути діагностований тільки за допомогою доступних на сьогодні методів візуалізації.
6. Теоретично ранній ХП може бути діагностований при комбінації:
 - а) наявності значних факторів ризику ХП;
 - б) низького ризику інших хвороб та патологій, що перетинається з ХП;
 - в) відповідних клінічних проявів;
 - г) наявності підтверджуючих біомаркерів.
7. Гострий панкреатит, особливо рецидивуючий гострий панкреатит в анамнезі — значні, але не обов'язкові фактори ризику раннього ХП.

8. Генетична схильність — важливий фактор ризику раннього ХП, але його наявність необов'язкова і недостатня для діагнозу.
9. Зовнішні ризики можуть бути важливими для підтвердження раннього ХП, але їх наявність необов'язкова і недостатня для діагнозу.
10. Диференціальна діагностика раннього ХП включає будь-які інші захворювання з ознаками, що перетинаються з ознаками ХП.

Для діагностики раннього ХП у консенсусі рекомендується використовувати критерії Японського товариства панкреатологів:

А. Клінічні/функціональні критерії:

- рецидивуючий абдомінальний біль у верхній частині живота (2 або більше атаки);
- ненормальні показники ферментів у сироватці крові/сечі;
- зниження екзокринної функції ПЗ;
- тривале зловживання алкоголем (понад 80 г/добу).

В. Візуалізація (а чи б):

а) ендозУЗД — більше ніж 2 з таких ознак, включаючи одну з перших чотирьох:

- дольчастість з пористістю;
- дольчастість без пористості;
- гіперехогенні фокуси без тіні;
- тяжистість;
- кісти;
- розширення бічних проток;
- гіперехогенність стінок головної протоки;

б) нерівномірне розширення більше ніж 3 гілок головної протоки при проведенні ЕРХПГ, магнітно-резонансної холангіопанкреатографії.

Лектор вважає, що для діагностики раннього ХП інформативні такі методи:

- ендозУЗД;
- ендоскопічний функціональний тест;
- магнітно-резонансна томографія/магнітно-резонансна холангіопанкреатографія;
- еластографія (ендозУЗД);
- біомаркери.

Багато питань на практиці викликають біомаркери ХП. Було проведено систематичний літературний огляд [1], за результатами якого було виділено лише 5 інформативних біомаркерів ХП, які рідко доступні у клінічній практиці: адипонектин (плазма, сироватка крові), інтерлейкін-6 (плазма, сироватка крові), аденозин (сеча), Des-Leu альбумін (плазма, сироватка крові), окиснені жирні кислоти: 5-НЕТЕ:АА, 11-НЕТЕ:АА, 15НЕТЕ:АА, 9-НОДЕ:ЛА, 9охоОДЕ:ЛА, 13-охоОДЕ:ЛА (сироватка крові).

С. Е. Forsmark, United States. Діагностика ЗНПЗ: повітря, кров, кал чи нічого з перерахованого? Лектор звернув увагу на наслідки ЗНПЗ: вони можуть бути прихованими, які не завжди визначаються; стеаторея (при цьому не завжди діарея); втрата маси тіла, саркопенія; складність лікування цукрового діабету;

остеопенія, остеопороз, переломи кісток; ознаки дефіциту вітамінів, мінералів, макро- і мікронутрієнтів (кальцію та вітаміну D, вітамінів А, Е, К, магнію, цинку, фолатів, есенціальних жирних кислот); підвищена летальність (зокрема внаслідок ХП, раку ПЗ).

Для правильного судження про копроскопію необхідна її кількісна оцінка (для цього потрібне забарвлення суданом). Стеаторея — це більше ніж 100 крапель жиру в полі зору при великому збільшенні ($\times 400$) або краплі розміром понад 6 мкм; доцільною є провокація дієтою з великим умістом жиру.

Лектор підкреслив інформативність тригліцеридного дихального тесту та його відповідність результатам кількісного вимірювання вмісту жиру у калі за 72 години.

Діагностика та лікування ХП у США проводяться відповідно до рекомендацій Американської колегії гастроентерологів [3]. Інформативне дослідження-опитування проведено F. E. M. Rijk et al. (2022) для оцінки стану діагностики та лікування ХП у США [8]. 4867 млн осіб включено до дослідження за період 2001–2013 рр. З них 37 061 застрахований пацієнт з ХП, лише у 6,5% випадків ХП виконано хоча б один тест для діагностики ЗНПЗ, у 30,4% випадків ХП призначено ферментні препарати, а 31% пацієнтів із тих, кому призначено ферментні препарати, отримували адекватні дози ($\geq 40\,000$ ОД ліпази на основний прийом їжі), що становить близько 10% від усіх хворих на ХП.

32 461 пацієнт мав хоча б одну ознаку, що вимагає виключення аденокарциноми ПЗ, із них у 1,9% випадків виконано хоча б один тест для діагностики ЗНПЗ, 22% отримували ферментні препарати, а 5,5% тих, хто приймав ферментні препарати, отримували їх адекватні дози.

Необхідний правильний вибір ферментного препарату. Відповідно до рекомендацій Американської колегії гастроентерологів [3], оптимальним є призначення ферментного препарату у вигляді мінімікросфер. Зареєстрований у пострадянських країнах препарат схвалено FDA, а порівняння *in vitro* якостей ферментних препаратів показало, що оригінальний ферментний препарат у вигляді мінімікросфер має найменший розмір часточок (мінімікросфери діаметром 1,5–2,0 мм); точну відповідність активності ліпази тій, яка вказана в інструкції та на упаковці; оптимальну рН розчинення оболонки мінімікросфер у дуоденальному просвіті [5]. Цими якостями мінімікросферичний препарат вигідно відрізняється від інших ферментних препаратів, які є на фармацевтичному ринку пострадянських країн.

На конгресі було повідомлено ще багато цікавих даних, інформативних результатів досліджень, прочитано лекцій, але рамки статті не дозволяють нам викласти все, що ми почули. Ми вибрали саме, на наш погляд, цікаве та перспективне для клінічної практики.

Література:

1. Cruz-Monserrate Z., Gumpfer K., Pita V., Hart P. A., Forsmark C., Whitcomb D. C., Yadav D., Waldron R. T., Pandol S., Steen H., Anani V., Kanwar N., Vege S. S., Appana S., Li L., Serrano J., Rinaudo J. A. S., Topazian M., Conwell D. L.; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. Biomarkers of chronic pancreatitis: a systematic literature review. *Pancreatology*. 2021. Vol. 21, No 2. P. 323–333.
2. Faghieh M., Phillips A. E., Kuhlmann L., Afghani E., Drewes A. M., Yadav D., Singh V. K., Olesen S. S. Pancreatic QST (Pancreatic Quantitative Sensory Testing) differentiates chronic pancreatitis patients into distinct pain phenotypes independent of psychiatric comorbidities. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2022. Vol. 20, No 1. P. 153–161.
3. Gardner T. B., Adler D. G., Forsmark C. E., Sauer B. G., Taylor J. R., Whitcomb D. C. ACG clinical guideline: chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2020. Vol. 115, No 3. P. 322–339.
4. Issa Y., Kempeneers M. A., Bruno M. J., Fockens P., Poley J. W., Ahmed Ali U., Bollen T. L., Busch O. R., Dejong C. H., van Duijvendijk P., van Dullemen H. M., van Eijck C. H., van Goor H., Hadithi M., Haveman J. W., Keulemans Y., Nieuwenhuijs V. B., Poen A. C., Rauws E. A., Tan A. C., Thijs W., Timmer R., Witterman B. J., Besselink M. G., van Hooft J. E., van Santvoort H. C., Dijkgraaf M. G., Boermeester M. A.; Dutch Pancreatitis Study Group. Effect of early surgery vs endoscopy-first approach on pain in patients with chronic pancreatitis: the ESCAPE randomized clinical trial. *JAMA*. 2020. Vol. 323, No 3. P. 237–247.
5. Maev I. V., Kucheryavy Y. A., Gubergrits N. B., Bonacker I., Shelest E. A., Janssen-van Solingen G. P., Domínguez-Muñoz J. E. Differences in in vitro properties of pancreatin preparations for pancreatic exocrine insufficiency as marketed in Russia and CIS. *Drugs R D*. 2020. Vol. 20, No 4. P. 369–376.
6. Palermo T. M., Law E. F., Topazian M. D., Slack K., Dear B. F., Ko Y. J., Vege S. S., Fogel E., Trikudanthan G., Andersen D. K., Conwell D. L. Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). Internet cognitive-behavioral therapy for painful chronic pancreatitis: a pilot feasibility randomized controlled trial. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2021. Vol. 12, No 6. P. e00373.
7. Phillips A. E., Faghieh M., Kuhlmann L., Larsen I. M., Drewes A. M., Singh V. K., Yadav D., Olesen S. S.; Pancreatic Quantitative Sensory Testing (P-QST) Consortium. A clinically feasible method for the assessment and characterization of pain in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2020. Vol. 20, No 1. P. 25–34.
8. de Rijk F. E. M., van Veldhuisen C. L., Besselink M. G., van Hooft J. E., van Santvoort H. C., van Geenen E. J. M., Hegyi P., Löhr J. M., Dominguez-Munoz J. E., de Jonge P. J. F., Bruno M. J., Verdonk R. C.; Dutch Pancreatitis Study Group. Diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: an international expert survey and case vignette study. *Pancreatology*. 2022. Vol. 22, No 4. P. 457–465.
9. Whitcomb D. C., Shimosegawa T., Chari S. T., Forsmark C. E., Frulloni L., Garg P., Hegyi P., Hirooka Y., Iri-sawa A., Ishikawa T., Isaji S., Lerch M. M., Levy P., Masamune A., Wilcox C. M., Windsor J., Yadav D., Sheel A., Neoptolemos J. P.; Working Group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. International consensus statements on early chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with The International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, PancreasFest Working Group and European Pancreatic Club. *Pancreatology*. 2018. Vol. 18, No 5. P. 516–527.

УДК 616.37-002(7/8)(063)

doi: 10.33149/vkp.2022.04.02

UA Новини американської панкреатології (за матеріалами Американського тижня захворювань органів травлення, Сан-Дієго, 21–24 травня 2022 р.)

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва

Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: підшлункова залоза, хронічний панкреатит, автоімунний панкреатит, діагностика, лікування

У 2022 р. лікарі України мали можливість брати участь онлайн в Американському тижні захворювань органів травлення. Декілька сесій та симпозіумів були присвячені патології підшлункової залози.

Цікаве дослідження виконали Y. Hadi et al. (США) — «Хронічний панкреатит (ХП) та COVID-19: захворюваність та результати. Аналіз мультицентрової дослідницької мережі». Ретроспективне когортне дослідження (включено пацієнтів із січня 2020 р. по липень 2021 р.). Дані

4420 пацієнтів з ХП + COVID-19 порівняли з даними 1 169 773 пацієнтів з COVID-19 без панкреатиту (хворі були зіставні за віком, статтю, расою, наявністю цукрового діабету, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії та інших захворювань, курінням та вживанням алкоголю). У хворих на ХП та COVID-19 вища летальність (4,96% проти 2,16%; ВШ 2,29, 95% ДІ 2,02–2,61), необхідність у госпіталізації (ВШ 3,64, 95% ДІ 3,47–3,83), наданні невідкладної допомоги (ВШ 3,16, 95% ДІ 2,86–3,50), частота гострої ниркової недостатності (ВШ 3,96, 95% ДІ 3,71–4,24) порівняно з хворими без панкреатиту.

Інноваційним є дослідження Т. А. Brenner et al. (США) «Вплив терапії модулятором CFTR на екзокринну та ендокринну функцію підшлункової залози у дітей із кістозним фіброзом». Модулятори CFTR (ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor, elexacaftor) потенціюють функцію CFTR та транспортування іонів на поверхню клітин. 145 пацієнтів з муковісцидозом отримували модулятори CFTR, а пацієнти групи контролю (85) такої терапії не отримували. Тривалість лікування становила 6 місяців. У досліджуваній групі відзначався значний приріст маси

тіла ($p=0,001$), проте у контрольній групі достовірного збільшення маси тіла не було ($p=0,0784$). У досліджуваній групі мало місце недостовірне зниження ризику гострого панкреатиту ($p=0,258$) та недостовірне підвищення показників фекальної еластази ($p=0,566$).

Гіпердіагностика ХП підтверджена роботою M. Ladna et al. (США). Діагностичні коди МКХ-10 використовуються надмірно для встановлення діагнозу ХП. Було проведено ретроспективний аналіз даних усіх пацієнтів з кодами МКХ-10 — К86.0 (алкогольний ХП) та К86.1 (інший ХП), які спостерігалися амбулаторно чи стаціонарно у Центрі спеціалізованої медичної допомоги Університету Флориди з лютого 2018 р. до лютого 2020 р. Усього було переглянуто 1360 карт пацієнтів, з яких 176 мали код МКХ-10 К86.0 та 1184 мали код МКХ-10 К86.1. Діагноз ХП вважали достовірним, якщо він був встановлений гастроентерологом, підтверджений біопсією або наявністю класичних ознак захворювання під час поперечної візуалізації (комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія) з присутністю відповідних симптомів. Загалом у 504 (37%) із 1360 пацієнтів не було жодних ознак ХП, незважаючи на те, що їхні карти були позначені кодом МКХ-10 для ХП. При розбивці карт за кодом діагнозу 41 з 176 карт (23,3%) з кодом К86.0 та 461 з 1184 карт (38,6%) з кодом К86.1 не мали жодних ознак ХП. З цих пацієнтів у 163 був поодиноким епізод гострого панкреатиту будь-якої етіології, у 107 — рецидивуючий гострий панкреатит, у 29 — епізод гострого некротизуючого панкреатиту, у 22 — рак (панкреатичний або холангіокарцинома), у 19 — резекція підшлункової залози без ХП як основного показання, у 48 — хронічний абдомінальний біль непанкреатобіліарної етіології, а у 81 взагалі не було явної абдомінальної патології.

Низка доповідей були присвячені купіюванню панкреатичного болю, діагностиці та лікуванню зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, хірургічному та ендоскопічному лікуванню ХП.

УДК 616.37-002(7/8)(063)

doi: 10.33149/vkr.2022.04.02

RU **Новости американской панкреатологии (по материалам Американской недели болезней органов пищеварения, Сан-Диего, 21–24 мая 2022 г.)**

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева

Многопрофильная клиника «Инто Сана», Одесса, Украина

Ключевые слова: поджелудочная железа, хронический панкреатит, аутоиммунный панкреатит, диагностика, лечение

В 2022 году врачи Украины имели возможность участвовать онлайн в Американской неделе болезней органов пищеварения. Несколько сессий и симпозиумов были посвящены патологии поджелудочной железы.

Интересное исследование выполнили Y. Hadi et al. (США) — «Хронический панкреатит (ХП) и COVID-19: заболеваемость и исходы. Анализ мультицентровой исследовательской сети». Ретроспективное когортное исследование (включены пациенты с января 2020 г. по июль 2021 г.). Данные 4420 пациентов с

ХП + COVID-19 сравнили с данными 1 169 773 пациентов с COVID-19 без панкреатита (больные были сопоставимы по возрасту, полу, расе, наличию сахарного диабета, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и других заболеваний, курению и употреблению алкоголя). У больных ХП и COVID-19 выше летальность (4,96% против 2,16%; ОШ 2,29, 95% ДИ 2,02–2,61), необходимость в госпитализации (ОШ 3,64, 95% ДИ 3,47–3,83), оказания неотложной помощи (ОШ 3,16, 95% ДИ 2,86–3,50), частота острой почечной недостаточности (ОШ 3,96, 95% ДИ 3,71–4,24) по сравнению с больными без панкреатита.

Инновационное исследование T. A. Brenner et al. (США) «Влияние терапии модулятором CFTR на экзокринную и эндокринную функцию поджелудочной железы у детей с кистозным фиброзом». Модуляторы CFTR (ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor, elexacaftor) потенцируют функцию CFTR и транспортировку ионов на клеточную поверхность. 145 пациентов с муковисцидозом получали модуляторы CFTR, а пациенты группы контроля (85) такую терапию не получали. Длительность лечения составила 6 месяцев. В исследуемой группе отмечался значительный прирост массы тела ($p=0,001$), а в контрольной группе достоверного увеличения массы тела не было ($p=0,0784$). В исследуемой группе имело место недостовірне зниження ризику гострого панкреатита (ОП) ($p=0,258$) и недостовірне підвищення показателя фекальної еластази ($p=0,566$).

Гіпердіагностика ХП підтверджена роботою M. Ladna et al. (США). Диагностические коды МКБ-10 используются чрезмерно для установления диагноза ХП. Был проведен ретроспективный анализ данных всех пациентов с кодами МКБ-10 — К86.0 (алкогольный ХП) и К86.1 (другой ХП), которые наблюдались амбулаторно или стационарно в Центре специализированной медицинской помощи Университета Флориды с февраля 2018 г. до февраля 2020 г. Всего было просмотрено 1360 карт пациентов, из которых 176 имели код МКБ-10 К86.0 и 1184 имели код МКБ-10 К86.1. Диагноз ХП считали достоверным, если он был установлен гастроэнтерологом, подтвержден биопсией либо наличием классических признаков заболевания при поперечной визуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) с присутствием соответствующих симптомов. В общей сложности у 504 (37%) из 1360 пациентов не было никаких признаков ХП несмотря на то, что их карты были помечены кодом МКБ-10 для ХП. При разбивке карт по коду диагноза 41 из 176 карт (23,3%) с кодом К86.0 и 461 из 1184 карт (38,6%) с кодом К86.1 не имели никаких признаков ХП. Из этих пациентов у 163 был единственный эпизод ОП любой этиологии, у 107 — рецидивирующий ОП, у 29 — эпизод острого некротизирующего панкреатита, у 22 — рак (панкреатический или холангиокарцинома), у 19 — резекция поджелудочной железы без ХП как основного показания, у 48 — хроническая абдоминальная боль непанкреатобилиарной этиологии, а у 81 вообще не было явної абдомінальної патології.

Ряд докладов были посвящены купированию панкреатической боли, диагностике и лечению внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, хирургическому и эндоскопическому лечению ХП.

EN **News of American Pancreatology
(based on American Digestive Disease
Week, San Diego, May 21–24, 2022)**

N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva

“Into Sana” Multifield Clinic, Odessa, Ukraine

Key words: pancreas, chronic pancreatitis, autoimmune pancreatitis, diagnosis, treatment

In 2022, Ukrainian doctors had the opportunity to participate online in the American Digestive Diseases Week. Several sessions and symposia were devoted to the pathology of the pancreas.

An interesting study was presented by Y. Hadi et al. (USA) — “Chronic pancreatitis (CP) and COVID-19: incidence and outcomes. Analysis of a multicenter research network”. The retrospective cohort study included patients from January 2020 to July 2021. 4420 patients with CP + COVID-19 were compared with 1 169 773 patients with COVID-19 without pancreatitis (patients were matched for age, gender, race, presence of diabetes, coronary heart disease, arterial hypertension, other diseases, smoking, and alcohol consumption). Patients with CP and COVID-19 have higher mortality (4.96% vs. 2.16%; OR 2.29, 95% CI 2.02–2.61), need for hospitalization (OR 3.64, 95% CI 3.47–3.83), emergency care (OR 3.16, 95% CI 2.86–3.50), incidence of acute renal failure (OR 3.96, 95% CI 3.71–4.24) compared with patients without pancreatitis.

Groundbreaking research was conducted by T. A. Brenner et al. (USA) “Effect of CFTR modulator therapy on exocrine and endocrine pancreatic function in children with cystic fibrosis”. CFTR modulators (ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor, elexacaftor) potentiate CFTR function and ion transport to the cell surface. 145 patients with cystic fibrosis were given CFTR modulators,

but 85 patients in the control group did not get this kind of treatment. Treatment lasted for 6 months. In the study group, there was a significant increase in body mass ($p=0.001$), while there was no significant increase in body mass in the control group ($p=0.0784$). In the study group, there was an insignificant decrease in the risk of acute pancreatitis ($p=0.258$) and an insignificant increase in fecal elastase ($p=0.566$).

The hyperdiagnosis of CP was confirmed by M. Ladna et al. (USA). ICD-10 diagnostic codes are overused for the diagnosis of CP. A retrospective analysis was taken at all University of Florida Specialized Care Center patients with ICD-10 codes K86.0 (alcoholic CP) and K86.1 (other CP) who were either outpatients or inpatients from February 2018 to February 2020. A total of 1360 patient records were reviewed, of which 176 had ICD-10 code K86.0 and 1184 had ICD-10 code K86.1. The diagnosis of CP was considered reliable if it was confirmed by a gastroenterologist, a biopsy, or the presence of classic signs of the disease on transverse imaging (CT, MRI) along with the right symptoms. A total of 504 (37%) of 1360 patients had no evidence of CP despite their cards being labeled with the ICD-10 code for CP. When cards were divided by diagnosis code, 41 of 176 cards (23.3%) with code K86.0 and 461 of 1184 cards (38.6%) with code K86.1 had no signs of CP. Of these patients, 163 had a single episode of acute pancreatitis of any etiology, 107 had recurrent acute pancreatitis, 29 had an episode of acute necrotizing pancreatitis, 22 had cancer (pancreatic or cholangiocarcinoma), 19 had pancreatic resection without CP as the main indication, 48 had chronic abdominal pain of non-pancreatobiliary etiology, and 81 had no obvious abdominal pathology at all.

A number of reports were devoted to the relief of pancreatic pain, diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency, and surgical and endoscopic treatment of CP.

Новини європейської хірургічної панкреатології (за матеріалами 54-ї зустрічі Європейського Клубу панкреатологів, Київ, 22–25 червня 2022 р.)

І. В. Хомяк¹, О. В. Ротар², Н. Б. Губергріц³

¹Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова, Київ, Україна

²Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

³Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: Європейський Клуб панкреатологів, хірургічне лікування, гострий некротичний панкреатит, хронічний панкреатит, пухлина підшлункової залози

22–25 червня 2022 р. у Києві (Україна) відбулася 54-та зустріч Європейського Клубу панкреатологів (онлайн). У зустрічі взяли участь 2040 делегатів із 59 країн. Було подано понад 300 усних та постерних доповідей [1].

На зустрічі у Києві члени Українського Клубу подали 34 роботи від 123 авторів. Крім основної програми конгресу, також було проведено воркшоп «Харчування та якість життя пацієнтів з пухлинами підшлункової залози», преконгрес-курс під егідою United European Gastroenterology (UEG) «Роль мікробіому кишечника в патогенезі та терапії захворювань підшлункової залози, печінки та шлунково-кишкового тракту» та зустріч молодих панкреатологів «YOUPIE 2022». Україна була однією з найактивніших країн за кількістю поданих доповідей.

Нашу увагу привернули такі дослідження у галузі хірургічного лікування захворювань підшлункової залози.

Oleksandr Usenko (Ukraine). Хірургічне лікування злоякісних периапулярних пухлин підшлункової залози. Злоякісні утворення підшлункової залози залишаються гострою проблемою сучасної медицини. Сьогодні у всьому світі, зокрема і в Україні, спостерігається виражена тенденція зростання поширення пухлинних захворювань органів панкреатодуоденальної ділянки та збільшення використання хірургічних методів їх лікування. Нами проведено аналіз 645 радикальних оперативних втручань щодо раку підшлункової залози (РПЗ). Ключовими компонентами ефективного хірургічного лікування таких пацієнтів є використання прийому «first artery approach» як основного хірургічного підходу при виконанні оперативних втручань, зміни парадигми диссекції лімфатичних вузлів, впровадження мініінвазивних технологій, використання сучасної ад'ювантної та

неoad'ювантної хіміотерапії (ХТ) з включенням FOLFIRINOX, рання активізація пацієнтів відповідно до протоколу ERAS. Використання вищенаведених підходів дозволило знизити частоту післяопераційних ускладнень до 31,2% і летальність до 1,3%. **Висновки.** Ефективне лікування злоякісних новоутворень підшлункової залози можливе при застосуванні комплексного підходу з урахуванням уявлень про шляхи метастазування, використанням сучасних схем ХТ та активного ведення пацієнтів.

Marco Del Chiaro (USA). Хірургічне лікування місцево-поширеного РПЗ. Судинні резекції та реконструкції. Аденокарцинома проток підшлункової залози (АППЗ) на сьогодні є четвертою причиною смерті від раку в західних країнах і, за оцінками багатьох дослідників, стане другою провідною причиною смерті від раку до 2030 р. Приблизно 20% пацієнтів розглядаються як кандидати на хірургічне втручання на момент встановлення діагнозу, при цьому 50% мають метастатичне захворювання, а 30% — місцево-поширене захворювання. У цій роботі оцінюється поточний стан резекцій судин з лікувальною метою з приводу АППЗ протягом останніх 5 років. Окремо розглядається венозна (верхня брижова вена, ворітна вена), а також артеріальна (верхня брижова артерія, черевний стовбур, печінкова артерія) резекція або обидві з реконструкцією або без неї. Нещодавні звіти показали еквівалентність з погляду на захворюваність, смертність та виживання після панкреатектомії (ПЕ) з резекцією та реконструкцією брижової вени порівняно з втручаннями без її виконання. З цієї причини резекція та реконструкція брижової вени для забезпечення радикальності ПЕ вважаються стандартом лікування пацієнтів з ураженням ворітної/верхньої брижової вени. Навпаки, резекції перипанкреатичних артерій залишаються дискусійними,

оскільки в літературі донедавна не повідомлялося про обнадійливі результати з погляду на довгострокове виживання пацієнтів, які перенесли ПЕ з комбінованою артеріальною резекцією. Незважаючи на цю думку, у літературі послідовно демонструються переваги виживання пацієнтів, які перенесли резекцію артерії порівняно з паліативними процедурами. Що ще цікавіше, було продемонстровано, що тільки резекція артерії може бути пов'язана з кращим довгостроковим результатом, ніж комбінована резекція артерії та вени. Ці дані про те, що розмір та біологія пухлини, а не тип залученої судини відіграють прогностичну роль, і повинні братися до уваги при визначенні резектабельності. **ПЕ, пов'язані з резекціями артерій без їх реконструкції.** У цю категорію зазвичай включалися хворі з пухлиною, локалізованою в тілі підшлункової залози, яким було виконано дистальну ПЕ у поєднанні з резекцією черевного ствола без його реконструкції. Цю операцію часто називають процедурою APPLEBY або дистальною ПЕ з резекцією черевного ствола (DP-CAR). DP-CAR — рідкісна процедура, показана дуже невеликій кількості пацієнтів. Переваги цієї операції полягають у тому, що надмірність кровопостачання печінки та шлунка через гастродуоденальну артерію позбавляє необхідності проведення артеріальної реконструкції. Частими ускладненнями є наявність пухлинних клітин по краю резекції підшлункової залози та недостатнє пострезекційне кровопостачання печінки або шлунка. Дані за останні 5 років показують, що операції DP-CAR можуть виконуватися безпечно і з середньою виживаністю, що обнадіює. Вивчення публікацій з DP-CAR показало, що найкращі довгострокові результати пов'язані з використанням передопераційної ХТ (променевої терапії). Nakamura та ін. повідомили про 5-річну виживаність 78,8% після DP-CAR та NAT порівняно з 26,7% пацієнтів, які перенесли паліативну ПЕ. **ПЕ з резекцією та реконструкцією артерій.** Артеріальна резекція/реконструкція залишається спірною темою у хірургії підшлункової залози. Хоча дані минулого явно не підтримують використання цього агресивного підходу до АППЗ, нові дані вказують на користь резекції артерій у добре відібраних групах пацієнтів. Дані за останні 5 років, присвячені вивченню резекції артерій для лікувального хірургічного втручання при АППЗ, змінилися порівняно з минулими роками. Цікаво, що багато центрів повідомляють про 5-річну виживаність (близько 20%) пацієнтів, які перенесли резекцію артерій, що краще порівняно з попередніми результатами, а в окремих випадках після неoad'ювантної ХТ медіана виживаності досягає 53 місяці. Хоча показники виживаності після резекції артерій обнадіюють порівняно з лише системною терапією, дані про ускладнення та смертність залишаються більш суперечливими. Показники операційної смертності, зареєстровані у цій групі, коливаються від 0% до 13%, а ускладнення — від 9,8% до 54%. Однак у 50% (6/12) досліджень післяопераційна смертність була нижчою за 1%. Ця мінливість результатів, ймовірно, відбиває різні хірургічні методи та підходи, а також агресивність лікування місцево-поширеного захворювання. Очевидно, немає

жодних підстав вважати, що комплексна судинна реконструкція має значно підвищити періопераційний ризик. Насправді, зважаючи на результати трансплантаційної хірургії, де завжди виконуються принаймні дві реконструкції судин (артерії та вени), частота судинних ускладнень дуже низька. Помітні поліпшення у системній терапії збільшили хірургічні показання для лікування АППЗ, навіть у випадках, коли потрібна артеріальна резекція або комбінована резекція артерії та вени. Однак також ясно, що ці процедури повинні виконуватися тільки в центрах з великим обсягом операцій, які мають певний досвід комбінованої артеріально-венозної резекції з приводу АППЗ. **Висновки.** У цьому огляді наведені результати ПЕ, пов'язаної з резекцією судин, з урахуванням нових перспектив, що відкриваються завдяки більш ефективним системним методам лікування.

Yuta Yoshida (Japan). *Хірургічні показання та результати конверсійної хірургії при нерезектабельному місцево-поширеному РПЗ.* РПЗ є одним із найбільш агресивних онкологічних захворювань. У 2018 р. було зареєстровано 44 330 смертей, пов'язаних з РПЗ, у США, та 34 990 летальних випадків — у Японії. На сьогодні РПЗ є четвертою провідною причиною смертності, пов'язаної з онкологічними захворюваннями. У рекомендаціях NCCN ракова пухлина класифікується як резектабельна (Р), гранично резектабельна (ГР) або нерезектабельна (НР) на підставі оцінки результатів мультидетекторної комп'ютерної томографії (МДКТ). Попереднє хірургічне втручання з подальшою післяопераційною ад'ювантною терапією зазвичай рекомендувалося для потенційно операбельних пухлин (Р-РПЗ), а також неoad'ювантне лікування з подальшою операцією для ГР-РПЗ для досягнення резекції R0. Незважаючи на помітні покращення у діагностичних методах, РПЗ часто проявляється як системне захворювання, що перешкоджає ранньому виявленню. Більше ніж у 80% пацієнтів НР-пухлину діагностують через її високий метастатичний (М) потенціал. Нещодавні досягнення у протипухлинному лікуванні місцево-поширеної (МП) НР-пухлини або М-РПЗ сприяють хорошему контролю захворювання; у таких пацієнтів іноді можлива хірургічна резекція. Ця хірургічна стратегія називається конверсійною операцією (КО). Декілька повідомлень про КО у пацієнтів з НР-РПЗ показали, що вона сприятливо впливає на загальну виживаність (ЗВ). У недавньому метааналізі звітів з 2009 р. по 2015 р. частота переходу від НР-МП-РПЗ до хірургічного втручання становила 26%, а загальна тривалість життя варіювала від 18,7 до 24,2 місяця. Уся когорта, розглянута в цих метааналізах, включала пацієнтів, набраних для участі у клінічних випробуваннях, проведених до 2013 р. Були набрані пацієнти з двох багатоцентрових досліджень II фази, проведених Хоккайдською групою з вивчення РПЗ (HOPS). Послідовні схеми лікування, перехід до радикальної хірургії та ЗВ аналізували за допомогою МДКТ на основі факторів НР. Одновимірний та багатовимірний аналізи були виконані для виявлення предикторів ЗВ. Було включено 66 із 247 пацієнтів, намічених для участі у дослідженнях HOPS з жовтня 2013 р. по

квітень 2016 р. Нерезектабельність була обумовлена МП-захворюванням та метастазами (М) у 42 та 24 пацієнтів відповідно. Індукційна терапія почалася з ХТ та хіміопроменевої терапії у 44 та 17 пацієнтів відповідно, із яких 23 отримували сучасні схеми ХТ. Радикальна операція була завершена у 12 (МП 10; М 2) із середнім інтервалом лікування 10,3 місяця (діапазон 2–32). У 11 пацієнтів (91,6%) досягнуто радикальної резекції R0. Медіана ЗВ була значно більша у пацієнтів, які перенесли КО, ніж у тих, кому її не робили (44,1 проти 14,5 місяця, $p < 0,0001$). КО була незалежним предиктором ЗВ (відношення ризиків 0,078; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,017–0,348; $P = 0,001$).

Висновки. Конверсійна хірургія після сприятливої відповіді на послідовне лікування може підвищити виживаність пацієнтів із НР-РПЗ. Точний діагноз на МДКТ з подальшим послідовним мультимодальним протипухлинним лікуванням має важливе значення.

Sohei Satoi (Japan). Хірургічне лікування метастатичного РПЗ. АППЗ на сьогодні є третьою провідною причиною смертності від онкологічних захворювань у США, і, згідно з прогнозами на 2030 р., це захворювання займе друге місце. На відміну від інших типів злоякісних пухлин, таких як новоутворення ободової кишки, для яких резекція віддалених метастазів введена в алгоритм їх лікування, для АППЗ немає доказів можливої користі видалення метастатичних вогнищ. Було здійснено пошук досліджень у базах даних PubMed. Були виключені повідомлення про випадки менше ніж з п'ятьма пацієнтами, з недостатнім описом даних про виживаність, паліативну або циторедуктивну хірургію, а також дослідження, у яких оцінювали метастази в парааортальні лімфатичні вузли або цитологічне дослідження промивних вод очеревици. Тринадцять досліджень були визнані придатними, а шість досліджень були ідентифіковані за їхніми посиланнями. У дослідженнях взяли участь 428 хворих, яким виконували хірургічні резекції з приводу метастазів у печінку ($n = 343$), метастазів у легені ($n = 57$) та перитонеальної дисемінації ($n = 28$). Медіана ЗВ у пацієнтів із синхронними метастазами у печінці, які перенесли КО після сприятливої відповіді на початкову ХТ, становила 27 або 34 місяці, а з метастазами в очеревици — 28 місяців. Медіана ЗВ після початкового лікування варіювала від 51 до 121 місяця при метакронному метастазуванні у легені та від 24 до 40 місяців при метакронному метастазуванні у печінку відповідно. **Висновки.** Підвищення ЗВ спостерігається у пацієнтів, оперованих із приводу синхронних метастазів АППЗ у печінку та очеревици. Метастазектомія при метакронних олігометастазах у легені та печінку може розглядатися як практичний варіант лікування.

Volodymyr Korchak (Ukraine). Розширена ПЕ в лікуванні хворих на РПЗ (наш досвід). Кількість хворих на РПЗ з часом збільшується, у більшості хворих на момент встановлення діагнозу є ГР- або МП-РПЗ. Розширені резекції підшлункової залози є єдиним варіантом радикального лікування цієї категорії хворих. Зроблено 149 розширених резекцій підшлункової залози та 496 стандартних резекцій. Вивчено можливості виконання розширених

резекцій підшлункової залози, виявлено основні фактори ризику післяопераційних ускладнень, метаболічні фактори ризику, а саме наявність саркопенії, розроблено заходи щодо запобігання їм. Наявність саркопенії вірогідно ($p = 0,0005$) збільшує кількість післяопераційних ускладнень на 28,4% та впливає на виникнення післяопераційних панкреатичних нориць ($p = 0,0017$). **Висновки.** Розширені резекції підшлункової залози за результатами можна порівняти зі стандартними. Розроблена нами лікувально-діагностична тактика дозволила вірогідно знизити рівень післяопераційних ускладнень після розширених резекцій підшлункової залози.

Tommaso Pollini (Italy). Немає необхідності рецензувати всі муцинозні кістозні новоутворення (МКН) підшлункової залози: поточні рекомендації не відображають реального ризику малігнізації. Систематичний огляд та метааналіз. МКН підшлункової залози є перераковинними кістами, щодо яких сучасні рекомендації підтримують резекцію підшлункової залози. Систематичний огляд відповідних досліджень, опублікованих з 2000 р. по червень 2021 р., був проведений у PubMed та Embase. Первинним результатом була частота злоякісних новоутворень у МКН. Були зібрані та проаналізовані дані про ознаки високого ризику, включаючи розмір кісти та пристінкові вузли. Усього в остаточний аналіз було включено 40 досліджень та 3292 пацієнти з резекцією МКН. Зведена частота злоякісних новоутворень становила 16,1% (95% ДІ 13,1–19,0). Частота злоякісних МКН у дослідженнях, опублікованих до 2012 р., була значно вищою, ніж у дослідженнях, опублікованих після оприлюднення нещодавніх рекомендацій (21,0% проти 14,9%, $p < 0,001$). Злоякісні МКН були більшими за доброякісні (середня різниця 25,9 мм, 95% ДІ 14,50–37,43, $p < 0,001$) з прямою кореляцією між розміром і наявністю злоякісних МКН ($R^2 = 0,28$, $p = 0,020$). Наявність пристінкових вузликів асоціювалася з діагнозом злоякісного МКН (відношення шансів (ВШ) 4,34, 95% ДІ 3,00–6,29, $p < 0,001$). **Висновки.** Тоді як у посібниках рекомендується резекція всіх МКН, частота злоякісних новоутворень резекованих МКН становить 16%, що означає, що у більшості випадків відіграє роль спостереження. Розмір та наявність пристінкових вузликів значною мірою пов'язані з підвищеним ризиком злоякісного переродження.

Glenn Koleth (Italy). Вивчення нового композитного діагностичного інструменту з використанням не-контрастного ендоскопічного ультразвуку, покращеного зображення мікросудин стінки кісти та аналізу кістозної рідини для диференціації кістозних новоутворень підшлункової залози. Диференціація кіст підшлункової залози з використанням тільки мультимодальних методів візуалізації або аналізу кістозної рідини, як і раніше, значною мірою залишається діагностичною проблемою. Нещодавно було описано використання методів візуалізації високої чіткості, які виявляють кровотік у мікроциркуляторному руслі пухлини, при диференціації новоутворень підшлункової залози та субепітеліальних уражень. H-FLOW є одним із таких методів. Його клінічну корисність, особливо щодо судинної стінки кісти підшлункової залози, ще належить

оцінити. Ретроспективно проаналізовано дані 110 пацієнтів з кістами підшлункової залози з 2 італійських лікарень, яким зроблено ендоскопічне ультразвукове дослідження (ендоУЗД) за допомогою H-FLOW та подальше ендоУЗД з тонкоголковою аспірацією для отримання кістозної рідини для аналізу. Точність біомаркерів кістозної рідини оцінювалася порівняно з відповідними морфологічними ознаками при радіологічному дослідженні. Із 110 пацієнтів у 65 були муцинозні новоутворення, у 41 — немучинозні новоутворення, 4 пацієнти були виключені. Тільки аналіз рідини продемонстрував чутливість 76,7%, специфічність 56,7%, позитивну прогностичну цінність 77,8 (PPV), негативну прогностичну цінність 55,3% (NPV) та точність 56% при діагностиці лише кіст підшлункової залози. Наш комбінований метод показав чутливість 97,3% та специфічність 77,1%, PPV 90,1%, NPV 93,1% з точністю 73,2%. Порогові значення маркерів пухлинного росту були такими: СЕА >192 нг/мл, СА 19,9 >37 ОД/л, амілаза >250 ОД/л, ліпаза >336 ОД/л, глюкоза <50 мг/дл. Окремі аналізи окремих методів виявилися значущими, але комбінований метод виявився точнішим у діагностиці кістозних новоутворень підшлункової залози (<0,05 та <0,001 відповідно). **Висновки.** Цей новий комбінований метод, що використовує візуалізацію високої роздільної здатності при ендоУЗД, перевершує метод автономного аналізу біохімії кістозної рідини.

Anna Caterina Milanetto (Italy). Рентгеноемболізація метастазів у печінку у хворих з нейроендокринними новоутвореннями (НЕН) підшлункової залози: досвід одного центру. НЕН підшлункової залози можуть виявлятися у 60% випадків метастазами при встановленні діагнозу, які часто є білобарними метастазами в печінку (ПМ). Радіологічна (хіміо)емболізація (РЕ) ПМ є одним із варіантів лікування. З січня 1981 р. по грудень 2020 р. ми діагностували 367 пацієнтів із НЕН. Серед 64 пацієнтів із ПМ 24 отримували РЕ. Ми оцінили клінічну, гістологічну картину та лікування. Серед 24 пацієнтів, які отримували РЕ, у 19 була лейоміосаркома при встановленні діагнозу (синхронна лейоміома), а у 5 РЕ виконували при прогресуванні захворювання (метахронна лейоміома). Пацієнти із синхронними ПМ — 11 чоловіків/8 жінок (медіана віку 58 років): у 5 (26%) пухлина функціонувала, у 14 (74%) локалізувалася в ділянці тіла/хвоста (медіана розміру 4 см), у 15 (79%) була двочасткова пухлина. П'ятнадцяти (79%) пацієнтам було проведено операцію на підшлунковій залозі, 12 (67%) — хірургічне зменшення обсягу лейоміоми, сімом (37%) — абляція (мікрохвильова або спиртова ін'єкція) лейоміоми. Більшості пацієнтів (84%) виконували множинні РЕ з медіаною від 3 до 13 процедур. Більшість (95%) були добре диференційованими НЕН. Після медіани 68 місяців (діапазон 10–177) чотири пацієнти були все ще живі. 1-, 3- та 5-річна ЗВ становила 95%, 79% та 61% відповідно. Пацієнти з метахронною лейоміомою — 1 чоловік/4 жінки (середній вік 60 років): у всіх були нефункціонуючі НЕН, у трьох розташовувалися в тілі/хвості (медіанний розмір 3 см). Більшість (80%) хворих оперовано. Усі вони мали добре диференційоване G1–G2 НЕН.

Після медіани безрецидивної виживаності 94 місяці (діапазон 46–164) в оперованих пацієнтів розвинувся рецидив лейоміоми. Усім проводилася РЕ до 5 разів, в одного операція та абляція ПМ, в одного абляція. Після медіани 197 місяців (діапазон 52–232) чотири пацієнти все ще були живі. Серед 77 РЕ виникло п'ять (8%) ускладнень (абсцес печінки). **Висновки.** Тривала виживаність може бути досягнута при мультимодальному підході у пацієнтів з НЕН та ПМ. За нашим досвідом, РЕ — безпечна процедура, яку можна повторювати в міру прогресування захворювання.

Helmut Friess (Germany). Останні досягнення у хірургії підшлункової залози. Останніми десятиліттями спостерігається стійке зростання кількості пацієнтів із захворюваннями підшлункової залози. Порівняно з даними за 2004 р. кількість хворих на гострий панкреатит (ГП) збільшилася на 18%, хронічний панкреатит (ХП) — на 12%, РПЗ — на 35%. Одночасно відбулися зміни у тактиці та техніці хірургічного лікування цих захворювань. У пацієнтів із гострим некротичним панкреатитом загальноновизнаним підходом є вичікувальна тактика з першочерговим та комбінованим застосуванням мініінвазивних оперативних втручань за принципом «step-up approach». Значно розширилися показання до хірургічного лікування ХП. До них належать больовий синдром, дуоденальний стеноз, стеноз холедоха та панкреатичної протоки, компресія ворітної вени, підозра на малігнізацію, при цьому ранні хірургічні втручання супроводжуються кращими функціональними результатами. Значно збільшилася роль ендоскопічних технологій у лікуванні цього захворювання. Сучасна хірургія РПЗ включає три основні аспекти. Першим аспектом є стратифікація пацієнтів, у яких резекція підшлункової залози буде ефективною, та визначення правильних критеріїв щодо ад'ювантної та неоад'ювантної терапії. Якщо обрано неоад'ювантну терапію, необхідно визначити правильний тип терапії, можливо, не на основі анатомічних критеріїв або інших рутинних маркерів, доступних сьогодні, а скоріше на основі молекулярної стратифікації, отриманої за допомогою тканинної або рідинної біопсії. Другим аспектом є вплив мініінвазивних та роботизованих операцій, які будуть набувати все більшого значення, і, порівняно зі згаданим вище, проблемою буде правильний відбір пацієнтів для таких процедур. З впровадженням технології «image guidance» ці процедури будуть розширені та потенційно дозволять виконувати дуже точні та, зрештою, індивідуальні резекції. По-третє, як загальний висновок із попередніх пунктів, лікування РПЗ — або за допомогою хірургії, або за допомогою лише медичних онкологічних підходів — буде предметом індивідуального та орієнтованого на пацієнта підходу, як це очікується для більшості галузей онкології в майбутньому. Ці рішення можуть бути підтримані штучним інтелектом та його здатністю створювати алгоритми лікування, які поки що неможливі. **Висновки.** Протягом останніх двох десятиліть хірургія захворювань підшлункової залози швидко розвивалася завдяки новим технологічним рішенням. Ці методи та адекватне лікування післяопераційних ускладнень дозволяють виконувати

розширені резекції з низькою летальністю, особливо при ХП та РПЗ.

Ivan Tereshkevych (Ukraine). *Ендоскопічне дренування псевдокіст підшлункової залози під контролем ендоУЗД.* Частим ускладненням ГП є гостре перипанкреатичне скупчення рідини (ГПСР), яке зазвичай утворюється в ранню фазу. За даними контрастно посиленої комп'ютерної томографії, у ГПСР немає стінки, воно гомогенне, відмежоване фасціальними структурами клітковини заочеревинного простору, може бути як одиничним, так і множинним. Більшість ГПСР стерильні, розсмоктуються спонтанно, без хірургічного втручання. Якщо ці скупчення існують понад 4 тижні, є висока ймовірність утворення псевдокісти підшлункової залози. Питання вибору хірургічного лікування у цій ситуації остаточно не вирішено. Ми пролізували 118 хворих за 10 років із ускладненнями ГП та ХП. Серед пацієнтів переважали чоловіки — майже 65%. Усім пацієнтам проведено доопераційне обстеження: лабораторні аналізи, ультразвукове дослідження, магнітно-резонансна томографія, комп'ютерна томографія органів черевної порожнини, ендоУЗД. Малоінвазивне лікування перипанкреатичного скупчення рідини проводили при ускладненнях: стиснення термінального відділу холедоха з явищами механічної жовтяниці, стиснення шлунка та дванадцятипалої кишки з явищами гастростази, нагноєння перипанкреатичного скупчення. Під контролем ендоУЗД виконували такі втручання: пункція, цистогастростомія зі стентуванням та цистодуоденостомія зі стентуванням. Позитивний результат лікування полягав у нормалізації евакуації зі шлунка та відновленні фізіологічного ентерального харчування; нормалізації рівня білірубину; зменшенні (відсутності) больового синдрому; нормалізації температури тіла та показників запалення у загальному клінічному аналізі крові. У разі псевдокісти підшлункової залози із секвестрами виконували стентування металевим стентом. Перед стентуванням проводили пункцію рідинного утворення з подальшим біохімічним, цитологічним та бактеріологічним дослідженням. Післяопераційний період — без ускладнень. Після повної санації псевдокісти металевий стент замінювали двома пластиковими. **Висновки.** Малоінвазивне лікування ускладненого ГП під контролем ендоУЗД дозволяє знизити тривалість лікування хворого у стаціонарі, знизити частоту післяопераційних ускладнень (до 28%) та летальність (до 7%), покращити якість життя пацієнтів після операції та прискорити їх реабілітацію. ЕндоУЗД може бути використане як пріоритетний спосіб лікування ускладнень ГП з мінімальним ризиком ускладнень.

Ana Dugic (Sweden). *Постпанкреатичний цукровий діабет (ЦД) — досвід великого третинного центру.* ЦД, пов'язаний з ураженням екзокринної частини підшлункової залози, є загальною ознакою ХП із клінічно значущою відмінністю від ЦД 2-го типу (ЦД-2). Нещодавно запропонований термін «постпанкреатичний цукровий діабет» (ППЦД) спрямований на спрощення цієї диференціації та допомогу практикуючим лікарям у правильному задоволенні потреб пацієнтів із ЦД-2. Ретроспективно оцінили

проспективно зібрані дані 481 пацієнта з визначеним ХП відповідно до критеріїв M-ANNHEIM, які надходили до Каролінської університетської клініки в період з січня 1999 р. по грудень 2020 р. Група ЦД-2 включала осіб, у яких був діагностований ЦД до панкреатиту або ≤ 90 днів після панкреатиту. Група ППЦД складалася з пацієнтів із діагнозом ЦД >90 днів після дати першого діагнозу панкреатиту. Серед пацієнтів з ППЦД переважали чоловіки (75% проти 55%, $p < 0,001$), частіше була алкогольна етіологія (62% проти 44%, $p = 0,001$) та ГП в анамнезі (79% проти 61%, $p < 0,001$) порівняно з хворими лише на ХП. Кумулятивна захворюваність на ППЦД становила 5,1%, 13,2%, 27,5% і 38,9% через 5, 10, 15 і 20 років відповідно. Кальцинати підшлункової залози були ідентифіковані як незалежний фактор ризику для ППЦД. Багатоваріантний регресійний аналіз суброзподілу виявив збільшення частоти мікросудинних ускладнень ($p < 0,05$) та інфекцій ($p < 0,001$) у пацієнтів з ППЦД порівняно з пацієнтами з ЦД-2. Рівень застосування інсуліну був утричі вищим ($p < 0,05$), тоді як рівень застосування метформіну був у два рази вищим ($p < 0,05$) у хворих з ППЦД, ніж у когорті ЦД-2. **Висновки.** На момент встановлення діагнозу у 22,7% хворих на ХП був ЦД-2. Ще в 13,2% після 10 років спостереження розвинувся ППЦД. У пацієнтів з ППЦД спостерігалася більш висока частота клінічно значущих ускладнень, і їм частіше призначали інсулін та метформін, що свідчить про агресивніший фенотип. Кальцифікація підшлункової залози є прогностичним маркером розвитку ППЦД.

Alexandra Miko (Hungary). *Ендокринна та екзокринна недостатність після дворічного спостереження ГП: попередні результати дослідження GOULASH-PLUS.* ГП може призвести до пізніх ускладнень, таких як рецидивуючий ГП (РГП) та ХП. ЦД та панкреатична екзокринна недостатність (ПЕН) часто виявляються після ГП. GOULASH-PLUS — 6-річне обсерваційне дослідження ГП, у якому проаналізовано дані 224 пацієнтів першого та 112 пацієнтів другого року спостереження. Щороку проводили пероральний тест на толерантність до глюкози для виявлення ЦД, що виник уперше, та тест на еластазу випорожнень для вимірювання ПЕН. Пацієнти були згруповані на основі раніше існуючого ХП, тяжкості та РГП. Уперше діагностований ЦД становив 25% ($n=4$) у групі хворих на ХП та 16% ($n=28$) у групі без ХП протягом першого року; 45% ($n=5$) та 8% ($n=7$) на другому році відповідно. У групі без ХП, ймовірно, більш висока частота нових випадків ЦД може спостерігатися при тяжкому ГП, ніж при легкому ГП (15% проти 30%) у перший рік. Уперше ПЕН була діагностована у 44% ($n=8$) у групі з ХП та 10% ($n=19$) у групі без ХП у перший рік і становила 27% ($n=3$) та 5,5% ($n=5$) на другий рік відповідно. У групі без ХП частота ПЕН, ймовірно, була вищою у пацієнтів, які перенесли 2 і більше РГП, ніж без РГП (37% проти 7%), а на другий рік ПЕН розвинулася у більшій кількості пацієнтів, які страждали на середню або тяжку форму ГП, ніж на легкий ГП (32% проти 40% проти 10%). **Висновки.** У досліджуваній популяції протягом 2 років спостереження ЦД та ПЕН, що виникли вперше, частіше

виявлялися у пацієнтів із середньотяжким та тяжким ГП. ПЕН мала тенденцію виникати частіше після більшої кількості атак ГП.

Anna Caterina Milanetto (Italy). Енуклеація інсуліноми підшлункової залози: ранні та віддалені результати відкритої операції за 43 роки досвіду в одному центрі. Інсулінома є найпоширенішим функціонуючим НЕН підшлункової залози, і багатьох пацієнтів можна вилікувати хірургічним шляхом. За можливості рекомендується паренхімозберігаюча процедура, щоб запобігти ранньому/пізньому початку ЦД. З 1979 р. по 2021 р. нами виконано 88 операцій на підшлунковій залозі з приводу інсуліноми. Зібрані клінічні дані були вилучені. Усі хворі спостерігалися амбулаторно. З 88 хворих, оперованих з приводу інсуліноми, 42 мали енуклеацію (48%). Було 29 жінок/13 чоловіків, середній вік — 53 роки (діапазон 20–83 роки); в жодного не було синдрому MEN1. Усі пацієнти мали клінічні прояви з ознаками органічного гіперінсулінізму. Середній розмір пухлини становив 1,4 см (медіана 1,3 см, діапазон 0,7–3,0 см); тільки в 3 спостереженнях (7,1%) виявлено розмір >2,0 см. Двадцять п'ять (60%) пухлин були локалізовані в головці підшлункової залози, 4 — в гачкоподібному відростку та 13 — в ділянці тіла/хвоста. П'ять інсуліном (12%) були класифіковані як G2, а 26 із 42 — як G1. У 31 хворого (73%) післяопераційний період перебігав гладко. Середня тривалість перебування у стаціонарі становила 10,8 дня. Панкреатична фістула ступеня В виникла у 4 (9,5%) пацієнтів, кровотеча виникла у 1 пацієнта (тільки переливання), і 1 пацієнт був повторно оперований з приводу ранньої післяопераційної грижі. Летальність не спостерігалася. Середня тривалість спостереження становила 211 місяців, і за цей 43-річний період 10 пацієнтів померли з інших причин. Тридцять два (76%) пацієнти живі, без ознак захворювання (без рецидиву захворювання). Тільки у 3 із 42 (7%) хворих розвинувся ЦД. **Висновки.** Лапаротомна енуклеація інсуліном забезпечує відмінний довгостроковий результат з погляду на збереження ендокринної функції (7% випадків пізнього ЦД) та має низький рівень (<10%) частоти розвитку нориць підшлункової залози.

Cristina Patoni (Italy). Антикоагулянти (АК) знижують смертність та частоту основних ускладнень при помірно-тяжкому та тяжкому ГП — систематичний огляд та метааналіз. Нещодавні дослідження показали, що додавання АК до лікування тяжкого ГП покращує прогноз. Пропонований механізм полягає в інгібуванні вивільнення цитокінів та медіаторів запалення. Систематичний пошук проводився в PubMed, Embase та Cochrane з моменту створення до 15 жовтня 2021 р. без обмежень. У відповідних дослідженнях повідомлялося про відмінності у клінічних наслідках у пацієнтів з ГП, які отримували та не отримували АК-терапію. Ми включили як рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), так і обсерваційні дослідження. Модель випадкових ефектів оцінювала об'єднані ВШ та середні відмінності з 95% ДІ. Протокол дослідження зареєстровано на PROSPERO, CRD42021283239. З 8552 статей ми включили сім у метааналіз і дев'ять у систематичний

огляд. Аналіз РКД показав, що смертність значно знизилася у групі АК (236 пацієнтів) порівняно з контрольною групою (237 пацієнтів) (ВШ 0,24; 95% ДІ 0,13–0,45; $I^2=0\%$). Крім того, лікування АК було пов'язане зі значно нижчою частотою поліорганної недостатності (219 пацієнтів) порівняно з контрольною групою (213 пацієнтів) (ВШ 0,33, 95% ДІ 0,18–0,63; $I^2=0\%$). Також потреба в ендоскопічних/хірургічних втручаннях для лікування ГП була нижчою у групі АК (ВШ 0,41, 95% ДІ 0,19–0,90; $I^2=0\%$). Аналіз включав як РКД, так і обсерваційні дослідження. У двох дослідженнях оцінювали ризик кровотечі, частота якого була нижчою у групі АК. **Висновки.** Згідно з результатами, АК безпечні та знижують частоту ускладнень при середньотяжкому та тяжкому ГП. Ми пропонуємо починати терапію АК при встановленні діагнозу ГП, тому що це пов'язане з поліпшенням прогнозу. Необхідні подальші дослідження з метою оцінки безпеки АК при легкому ГП та оцінки ризику кровотечі.

Marie Anne Engh (Hungary). Частота гастроінтестинальних кровотеч у хворих на ГП: систематичний огляд та метааналіз. Шлунково-кишкові кровотечі є ускладненням ГП, що впливають на клінічний результат, збільшуючи тяжкість перебігу та показники смертності. До березня 2021 р. було проведено систематичний пошук у бібліотеках PubMed, Embase та Cochrane. Були включені дослідження (1) пацієнтів з панкреатитом (2) із зазначенням кількості пацієнтів, які страждають на шлунково-кишкові кровотечі, та (3) із зазначенням загальної кількості пацієнтів з ГП. Відбір, вилучення даних та оцінка ризику проводились паралельно двома незалежними дослідниками. Для шлунково-кишкових кровотеч було розраховано об'єднану частоту подій з 95% ДІ. Були проведені окремі аналізи частоти шлунково-кишкових кровотеч при тяжкому ГП, кровотеч із варикозно розширених вен після тромбозу селезінкової вени та кровотеч із псевдоаневризм. Було знайдено 11 363 публікації, з яких 22 дослідження (121 057 пацієнтів) відповідали критеріям відбору. Деякі дослідження охоплювали ту саму популяцію і були об'єднані. Частота гастроінтестинальних кровотеч становила 4% (ДІ 2–6%). Порівняння досліджень, що включають пацієнтів до та після впровадження Атлантської класифікації, не показало суттєвої різниці. Частота кровотеч із псевдоаневризм (6 досліджень) становила 0,4% (ДІ 0,1–1,4%), з варикозно розширених вен (5 досліджень) — 0,2% (ДІ 0–1,2%). Частота шлунково-кишкових кровотеч при тяжкому ГП (6 досліджень) становила 16% (ДІ 13–18%). **Висновки.** Шлунково-кишкові кровотечі є частим ускладненням панкреатиту. Псевдоаневризматичні та варикозні кровотечі трапляються рідко.

Olexii Dronov (Ukraine). Кореляція між абдомінальним перфузійним тиском (АПТ) та строками інфікування панкреонекрозів (ПН) у хворих на тяжкий ГП. Істотною детермінантою тяжкості ГП є динаміка ускладнень, що розвиваються на початку захворювання на фоні мікроциркуляторних порушень. Вторинне інфікування цієї категорії хворих значно погіршує прогноз захворювання. Ранне

інфікування ПН є провідною причиною фатальних септичних ускладнень у хворих на тяжкий ГП у його пізній фазі. Маркером перфузії органів є АПТ. Проведено ретроспективне перехресне одноцентрове дослідження. Обстежено 74 пацієнти з тяжким ГП (середній вік 47 (41–54) років). Серед них чоловіки становили 51%, жінки — 49%. У всіх хворих рівень АПТ оцінювали в перший тиждень захворювання як різницю між середнім артеріальним тиском та внутрішньочеревним тиском. У всіх хворих були інфекційні ускладнення ГП. Позитивний бактеріологічний посів аспірату гострих рідинних парапанкреатичних скупчень, зареєстрованих уперше, відповідав періоду інфікування ПН. Проведено кореляційний аналіз зв'язку між АПТ у перший тиждень захворювання та періодом інфікування ПН від початку захворювання (коефіцієнт кореляції рангу Спірмена). У результаті аналізу встановлено, що медіана (QI-QIII) АПТ становила 62 (50–72) мм рт. ст.; внутрішньочеревний тиск — 12 (11–18) мм рт. ст. Медіана початку інфекції відповідала 11 (8–16) дням хвороби. Летальність становила 34%. Виявлено негативну кореляцію між АПТ протягом першого тижня захворювання та термінами інфікування у хворих на тяжкий ГП ($r=0,88$, $p<0,01$). **Висновки.** Сильна негативна кореляція між рівнем АПТ у перший тиждень ГП та термінами інфікування ПН ($r=0,88$, $p<0,01$) свідчить про вплив перфузійних порушень у ранню фазу захворювання на розвиток гнійно-септичних ускладнень.

Rex Wan-Hin Hui (Hong Kong). Торакальна епідуральна аналгезія (ТЕА) як ефективний метод знеболювання та потенційна хворобомодифікуюча терапія ГП: результати систематичного огляду. Сильний біль у животі є основною ознакою ГП, і ТЕА вивчалася як ефективна знеболювальна стратегія при ГП. Нові дані показали, що ТЕА може привести до розширення внутрішніх органів та покращити мікроциркуляцію в підшлунковій залозі, що підтверджує її потенційну роль як хворобомодифікуючої терапії при ГП. Було проведено систематичний пошук літератури у MEDLINE, EMBASE та Кокранівській базі даних. Були включені рандомізовані випробування, когортні дослідження, дослідження випадок — контроль або серії випадків, що описують застосування ТЕА при ГП без обмежень за місцем або роком публікації. Ризик систематичної помилки та рівень доказовості оцінювали за допомогою затверджених шкал. У результаті систематичного пошуку літератури була знайдена 651 стаття, і 8 статей (454 пацієнти з ГП, які отримували ТЕА) були включені до остаточного аналізу. У дослідженнях повідомлялося про епідуральну гіпотензію з частотою від 0,0 до 37,5%, і всі епізоди артеріальної гіпотензії були скороминущими та успішно купірувалися вазопресорами або внутрішньочеревними інфузіями. Про випадки епідурального абсцесу чи гематоми не повідомлялося. ТЕА може знизити рівень прокальцитоніну та покращити перфузію підшлункової залози. Крім того, ТЕА може знизити частоту гострої мезентеріальної ішемії, гострої ниркової недостатності та смертності при ГП. ТЕА не впливала на місцеві абдомінальні та гнійно-септичні ускладнення. ТЕА була ефективною

щодо контролю болю в більшості пацієнтів. **Висновки.** ТЕА є безпечною та ефективною знеболювальною процедурою при ГП.

Anastasiia Drozdova (Ukraine). Тяжкий ГП: акцент на малоінвазивні втручання та концепцію ERAS в обидві фази захворювання. Тяжкий ГП є однією з найбільш серйозних проблем невідкладної хірургії і є причиною високої летальності. У всьому світі захворюваність на ГП коливається від 5 до 80 на 100 тис. населення. Останніми трьома десятиліттями для лікування гострого ПН та його місцевих ускладнень як у ранні, так і в пізні фази захворювання використовуються відкриті операції та малоінвазивні методики. Проаналізовано результати лікування 137 хворих у 2018–2021 рр. Усі хворі були поділені на дві групи: основну (93 особи) та групу порівняння (46 осіб). В основній групі застосовувалася тактика поетапного підходу та реалізовувалися принципи концепції ERAS (2019–2021 рр.). У групі порівняння (2018–2019 рр.) принципи ERAS не застосовувалися. Застосовувалися пункційні, пункційно-дренуючі під ультразвуковим контролем, з комп'ютерною навігацією, лапароскопічні втручання, ангіографічні технології, локальні відкриті методи хірургічного втручання. В основній групі застосований ступінчастий підхід до лікування та принципи концепції ERAS, активізація хворих почалася в першу добу, а на третю вони вже були повністю рухливі. У першій групі летальність становила 10,9% ($n=10$), середня тривалість лікування — 14,4 дня. У другій групі летальність становила 19,6% ($n=9$), середня тривалість лікування — 20,4 дня. Летальність становила 13,7% у всіх групах серед пацієнтів із поетапним підходом. **Висновки.** Це дослідження продемонструвало доцільність застосування принципів прискореної хірургії у комплексному лікуванні тяжкого ГП з використанням покровокового підходу до лікування.

Wing Kiu Chou (Great Britain). Поліморфізм гена фактора некрозу пухлини альфа (TNF) та тяжкість перебігу ГП: систематичний огляд та метааналіз. ГП має широкий спектр клінічної тяжкості, від легкого до загрозливого життя. Активація системного запалення є добре встановленим механізмом патогенезу ГП. Генетичні варіанти прозапального гена фактора некрозу пухлини альфа (TNF) можуть визначати, чому в деяких пацієнтів розвивається тяжка форма ГП, а в інших ні, і можуть бути потенційною мішенню для терапевтичних препаратів. Проводився пошук у базах даних MEDLINE та Embase. Включено дослідження, у яких вивчалися значення поліморфізму TNF та їх зв'язки з тяжкістю захворювання або ускладненнями у пацієнтів з легкими та тяжкими формами ГП. Метааналіз був проведений для вибраних варіантів, описаних як мінімум у двох дослідженнях. Було включено сім досліджень, у яких повідомлялося про шість генетичних варіантів TNF. У двох дослідженнях повідомлялося про значний зв'язок поліморфізмів TNF-1031 і TNF-863 з тяжкістю захворювання, проте ці варіанти не вивчалися в жодному іншому дослідженні. Про поліморфізми TNF-308G>A і TNF-238G>A повідомлялося в п'яти та двох дослідженнях відповідно, і вони були обрані

для метааналізу. У метааналіз було включено 271 випадок тяжкого панкреатиту та 495 випадків легкого панкреатиту з п'яти досліджень. Ми оцінили об'єднане ВШ 1,07 (95% ДІ 0,75–1,52), $p=0,24$, для поліморфізму $TNF-308G>A$ та ризик тяжкого ГП. При аналізі двох досліджень поліморфізму $TNF-238G>A$ (44 випадки тяжкого захворювання та 247 випадків легкого захворювання) не було виявлено значних асоціацій (ВШ 1,61; 95% ДІ 0,48–5,39; $p=0,08$). **Висновки.** Наш метааналіз передбачає, що поліморфізм TNF не був пов'язаний із тяжкістю захворювання на ГП.

Наведені вище дослідження відображають лише невелику частину наукових праць, присвячених

УДК 616.37-002(4) (063)

doi: 10.33149/vkr.2022.04.03

UA **Новини європейської хірургічної панкреатології (за матеріалами 54-ї зустрічі Європейського Клубу панкреатологів, Київ, 22–25 червня 2022 р.)**

І. В. Хомяк¹, О. В. Ротар², Н. Б. Губергриц³

¹Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова, Київ, Україна

²Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

³Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: Європейський Клуб панкреатологів, хірургічне лікування, гострий некротичний панкреатит, хронічний панкреатит, пухлина підшлункової залози

22–25 червня 2022 р. у Києві відбулася 54-та зустріч Європейського Клубу панкреатологів (віртуальна). У зустрічі взяли участь понад 2000 делегатів із 59 країн. Було представлено понад 300 усних та постерних доповідей. Підсумки досягнень у хірургічному лікуванні злоякісних новоутворень підшлункової залози були представлені у лекції О. Usenko (Ukraine). Ключовими компонентами ефективного хірургічного лікування таких пацієнтів є зміна парадигми диссекції лімфатичних вузлів, використання нових хірургічних прийомів при виконанні оперативних втручань, впровадження мініінвазивних технологій, застосування сучасної ад'ювантної та неоад'ювантної хіміотерапії за схемою FOLFIRINOX, рання активація пацієнтів відповідно до ERAS протоколу. Професором Marco Del Chiaro (USA) представлено доповідь про можливості розширених хірургічних втручань при пухлинному ураженні суміжних судин підшлункової залози. За даними автора, резекція та реконструкція брижової вени для забезпечення радикальності панкреатектомії на сьогодні є стандартом лікування пацієнтів з ураженням ворітної/верхньої брижової вени. Резекція перипанкреатичних артерій залишається дискусійним питанням, проте останні дослідження продемонстрували переваги виживання пацієнтів, які перенесли резекцію артерії, порівняно з паліативними процедурами. Розмір та біологія пухлини, а не тип залученої судини, відіграють основну прогностичну роль і повинні бути прийняті до уваги при визначенні резектабельності. V. Korshak (Ukraine) було представлено

методам хірургічного лікування захворювань підшлункової залози, які були подані на 54-й зустрічі Європейського клубу панкреатологів у Києві. Активна участь українських вчених була відзначена всіма учасниками зустрічі, при цьому керівництво Європейського клубу панкреатологів та наші міжнародні партнери особливо наголосили на високому рівні та якій організації конгресу в сьогоднішніх складних обставинах.

Література:

1. 54th European Pancreatic Club (EPC) meeting. *Pancreatology*. 2022. Vol. 22, Suppl. 1. P. S1-S120.

дослідження ефективності розширених панкреатектомій при раку підшлункової залози. Наявність саркопенії достовірно ($p=0,0005$) збільшує кількість післяопераційних ускладнень на 28,4% та впливає на виникнення післяопераційних панкреатичних нориць ($p=0,0017$). Розширені резекції підшлункової залози за своїми результатами можна порівняти зі стандартними. Розроблена тактика дозволила достовірно знизити рівень післяопераційних ускладнень та летальності. Стандартом хірургічного лікування гострого некротичного панкреатиту сьогодні є комбіноване використання мініінвазивних технологій за принципом «step-up approach». У лікуванні хронічного панкреатиту поряд із загальноприйнятими хірургічними втручаннями широко використовуються ендоскопічні мініінвазивні технології.

УДК 616.37-002(4) (063)

doi: 10.33149/vkr.2022.04.03

RU **Новости европейской хирургической панкреатологии (по материалам 54-й встречи Европейского Клуба панкреатологов, Киев, 22–25 июня 2022 г.)**

И. В. Хомяк¹, А. В. Ротар², Н. Б. Губергриц³

¹Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А. А. Шалимова, Киев, Украина

²Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

³Многопрофильная клиника «Инто Сана», Одесса, Украина

Ключевые слова: Европейский Клуб панкреатологов, хирургическое лечение, острый некротический панкреатит, хронический панкреатит, опухоль поджелудочной железы

22–25 июня 2022 г. в Киеве состоялась 54-я встреча Европейского Клуба панкреатологов (виртуальная). Во встрече участвовали более 2000 делегатов из 59 стран. Были представлены более 300 устных и постерных докладов. Итоги достижений в хирургическом лечении злокачественных новообразований поджелудочной железы были представлены в лекции О. Usenko (Ukraine). Ключевыми компонентами эффективного хирургического лечения таких пациентов являются изменение парадигмы диссекции лимфатических узлов, использование новых хирургических приемов при выполнении оперативных вмешательств, внедрение миниинвазивных технологий,

применение современной адьювантной и неадьювантной химиотерапии по схеме FOLFIRINOX, ранняя активизация пациентов в соответствии с ERAS протоколом. Профессором Marco Del Chiaro (USA) представлен доклад о возможностях расширенных хирургических вмешательств при поражении опухолевым ростом смежных сосудов поджелудочной железы. По данным автора, резекция и реконструкция брыжеечной вены для обеспечения радикальности панкреатэктомии на сегодняшний день являются стандартом лечения пациентов с поражением воротной/верхней брыжеечной вены. Резекция перипанкреатических артерий остается дискуссионным вопросом, однако последние исследования продемонстрировали преимущества выживаемости пациентов, перенесших резекцию артерии, по сравнению с паллиативными процедурами. Размер и биология опухоли, а не тип вовлеченного сосуда, играют основную прогностическую роль и должны быть приняты во внимание при определении резектабельности. V. Kopchak (Ukraine) представлено исследование эффективности расширенных панкреатэктомий при раке поджелудочной железы. Наличие саркопении достоверно ($p=0,0005$) увеличивает количество послеоперационных осложнений на 28,4% и достоверно влияет на возникновение послеоперационных панкреатических свищей ($p=0,0017$). Расширенные резекции поджелудочной железы по своим результатам сравнимы со стандартными. Разработанная тактика позволила достоверно снизить уровень послеоперационных осложнений и летальности. Стандартом хирургического лечения острого некротического панкреатита на сегодняшний день является комбинированное использование миниинвазивных технологий по принципу «step-up approach». В лечении хронического панкреатита наряду с общепринятыми хирургическими вмешательствами широко используются эндоскопические миниинвазивные технологии.

EN **News of European surgical pancreatology (based on the materials of the 54th meeting of the European Pancreatic Club, Kyiv, June 22–25, 2022)**

I. V. Khomiak¹, O. V. Rotar², N. B. Gubergits³

¹Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation, Kyiv, Ukraine

²Bukovina State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

³“Into-Sana” Multifield Clinic, Odessa, Ukraine

Key words: European Pancreatic Club, surgical treatment, acute necrotizing pancreatitis, chronic pancreatitis, pancreatic tumor

The 54th meeting of the European Pancreatic Club (online) was held in Kyiv (Ukraine) on June 22–25, 2022. The meeting was attended by more than 2000 delegates from 59 countries. More than 300 oral and poster presentations were presented. In his lecture, O. Usenko (Ukraine) talked about the progress made in the surgical treatment of malignant neoplasms of the pancreas. The key components of effective surgical treatment of such patients are: a change in the paradigm of lymph node dissection; the use of new surgical techniques when performing surgical interventions; the introduction of mini-invasive technologies; the use of modern adjuvant and neoadjuvant chemotherapy according to the FOLFIRINOX scheme; and early activation of patients in accordance with the ERAS protocol. Professor Marco Del Chiaro (USA) gave a report on the possibility of extended surgeries in cases of tumor growth affecting adjacent pancreatic vessels. According to the author, the standard of care for patients with portal/superior mesenteric vein lesions today is resection and reconstruction of the mesenteric vein to make sure a radical pancreatectomy is done. Resection of the peripancreatic arteries is still a controversial topic, but recent studies have shown that patients who get arterial resection live longer than those who get palliative care. When deciding if a tumor can be removed, the size and nature of the tumor are more important than the type of blood vessel that is involved. V. Kopchak (Ukraine) presented a study of the effectiveness of an extended pancreatectomy in pancreatic cancer. Sarcopenia significantly ($p=0.0005$) increases the number of postoperative complications by 28.4% and significantly affects the occurrence of postoperative pancreatic fistulas ($p=0.0017$). Extended pancreatic resections are comparable in their results to standard ones. With the new strategies, the number of complications and deaths after surgery were cut down by a lot. Nowadays, the standard way to treat acute necrotizing pancreatitis with surgery is to use a combination of mini-invasive techniques called the “step-up approach.” Endoscopic mini-invasive technologies are widely used in the treatment of chronic pancreatitis along with conventional surgeries.

Поширеність первинно безбольового хронічного панкреатиту: систематичний огляд і метааналіз

F. A. Bhullar¹, M. Faghih¹, V. S. Akshintala¹, A. I. Ahmed¹, K. Lobner³, E. Afghani^{1,2}, A. E. Phillips⁴, P. A. Hart⁵, M. L. Ramsey⁵, B. L. Bick⁶, L. Kuhlmann^{7,8}, A. M. Drewes^{7,8}, D. Yadav⁴, S. S. Olesen^{7,8}, V. K. Singh^{1,2}, від імені P-QST Consortium

¹Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA

²Pancreatitis Center, Department of Medicine, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA

³William H. Welch Medical Library, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA

⁴Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Department of Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

⁵Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, Ohio, USA

⁶Division of Gastroenterology and Hepatology, Indiana University Medical Center, Indiana, USA

⁷Centre for Pancreatic Diseases and Mech-Sense, Department of Gastroenterology and Hepatology, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark

⁸Department of Clinical Medicine, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark

Стаття опублікована в журналі *Pancreatology*. 2022. Vol. 22, No 1. P. 20–29.

Ключові слова: абдомінальний біль, хронічний панкреатит, цукровий діабет, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, кальцифікація підшлункової залози

1. Вступ

Хронічний панкреатит (ХП) — прогресуюче запально-фіброзне захворювання екзокринної частини підшлункової залози (ПЗ), що призводить до болю у животі, а також симптомів та ознак цукрового діабету (ЦД) та зовнішньосекреторної недостатності ПЗ (ЗНПЗ). Хоча біль у животі є найпоширенішим симптомом у пацієнтів із ХП, про який повідомляють у 60–94% випадків [74], існують пацієнти, у яких біль відсутній.

Наскільки нам відомо, перші звіти про безбольовий ХП були опубліковані в 1948 р. [24, 50], у них повідомлялося, що 10–15% з невеликих когорт пацієнтів з ХП мали безбольове захворювання. «Безбольові» пацієнти з ХП найчастіше виявляються випадково, коли їм проводять візуалізацію черевної порожнини з інших причин і виявляють виражені морфологічні ознаки ХП, такі як кальцифікація та/або помірні або виражені зміни проток. Інші хворі мають ознаки та симптоми ЦД та/або ЗНПЗ, що потребує візуалізації черевної порожнини, під час якої виявляються певні морфологічні ознаки ХП. Це чітко показано в недавньому дослідженні, у якому оцінювалися ознаки та симптоми, що стали основою діагнозу безбольового ХП у 74 пацієнтів [5]. Тоді як ЦД, що вперше виник, стеаторея і втрата маси тіла були зареєстровані у 20, 19 і 16 відповідно, 51% пацієнтів не повідомляли про будь-які симптоми, і у них безбольовий ХП був діагностований випадково.

Існує безліч причин, через які важливо встановити поширеність безбольового ХП. При випадковому виявленні пацієнта з безбольовим ХП клініцисти можуть не проводити періодичне спостереження цих пацієнтів щодо розвитку ускладнень, таких як ЦД і ЗНПЗ. Хоча ризик розвитку аденокарциноми ПЗ (АПЗ) серед пацієнтів з безбольовим ХП не був визначений кількісно, він, ймовірно, вищий, ніж у загальній популяції, і за станом цих пацієнтів слід спостерігати на предмет ознак та симптомів злоякісного новоутворення. Нарешті, вивчення та порівняння пацієнтів з безбольовим та больовим ХП може допомогти покращити наше розуміння ноцицептивних шляхів при ХП та дозволити розробити більш цілеспрямовані методи лікування [23, 44].

Нашою основною **метою** було проведення систематичного огляду для визначення поширеності безбольового ХП. Нашою вторинною метою було визначити поширеність кальцифікації, ЦД, ЗНПЗ та АПЗ, а також спектр етіології у пацієнтів з безбольовим ХП.

2. Матеріали та методи

2.1. Дизайн дослідження та збір даних

Ми впровадили систематичний підхід до пошуку та перегляду відповідної літератури, дотримуючись рекомендацій щодо переважних елементів звітності для систематичних оглядів та метааналізів (PRISMA) [65]. Ми запросили три бази даних (MEDLINE (PubMed), Embase та Web of Science) з відповідних дат їх

створення до 15 вересня 2020 р., використовуючи комбінацію контрольованої лексики та термінів з довідним текстом для відповідних статей.

Статті були завантажені у програмне забезпечення для систематичного огляду (Covidence, Veritas Health Innovation, Мельбурн, Австралія) та згодом перевірені. Посилання на всі релевантні статті, які не були проіндексовані у вказаних вище електронних базах даних, були піддані ручному пошуку (ланцюжок цитування) для виявлення додаткових статей. Для пошуку статей було реалізовано прямий і зворотний ланцюжок. Статті вважалися недоступними, якщо всебічний пошук за запитами на міжбібліотечний абонемент та пошук авторів вручну за фондами медичних бібліотек не увінчався успіхом.

Стратегія включала дворівневий процес: перегляд назв та анотацій, за якими йшли повнотекстові статті. Два автори (FAB і AA) незалежно один від одного переглядали та рецензували реферати та повнотекстові статті. Розбіжності розв'язувалися третім рецензентом (MF) чи обговоренням з урахуванням консенсусу.

2.2. Вилучення даних

Дані про характеристики та ускладнення ХП були отримані незалежно двома авторами (FAB та MF). Розбіжності розв'язувалися третім рецензентом чи консенсусом між двома рецензентами.

2.3. Первинне визначення безбольового ХП

Ми визначили первинний безбольовий ХП як захворювання у пацієнтів, які ніколи не скаржилися на біль у животі або не мали епізоду гострого панкреатиту. Раніше це було описано R. W. Ammann et al. [3] як «особлива клінічна категорія, яка проявляється стеатореєю, ЦД, жовтяницею або кальцинозом». Ми розширили це визначення, включивши до нього пацієнтів без болю, у яких ХП випадково діагностували за допомогою поперечної візуалізації, проведеної для оцінки інших скарг. Ми виключили дослідження, у яких безбольовий ХП класифікували як випадок, коли стан болю перейшов у стан повного припинення болю, що часто називають «вигоранням» [46, 80]. Виключено пацієнтів з рецидивуючим гострим панкреатитом, які не відчують болю у проміжках між нападами. ХП було визначено згідно з авторами кожного відповідного дослідження.

2.4. Критерії включення

Усі дослідження, у яких повідомлялося про поширеність болю при ХП, спочатку були піддані скринінгу. Статті включалися для повнотекстового огляду, якщо в них повідомлялося не менше ніж про 10 послідовних дорослих (старше 18 років) пацієнтів з безбольовим ХП.

2.5. Критерії виключення

Критерії виключення включали: (1) рандомізовані контрольовані дослідження, оскільки в них переважно включалися пацієнти з больовим ХП; (2) систематичні огляди, оглядові статті, звіти про випадки, кореспонденція та редакційні статті; (3) дані, що дублюються, з раніше опублікованих статей; (4) дослідження, які повідомляють про переважання больового або безбольового ХП, але не того й іншого одночасно; (5) дослідження, які повідомляють про непослідовну

або обрану когорту пацієнтів (наприклад, включення тільки алкогольного ХП).

2.6. Оцінка ризику систематичної помилки

Ми використовували інструмент, розроблений D. Hoy et al., який був адаптований спеціально для оцінки ризику систематичної помилки у дослідженнях поширеності (FAB та MF) [38]. Цей інструмент складається з дев'яти пунктів, що оцінюють зовнішню та внутрішню валідність, які можна звести до однієї числової оцінки (0–9). Оцінка від 0 до 3, від 4 до 6 та від 7 до 9 вказує на низький, помірний та високий ризик систематичної помилки відповідно.

2.7. Статистичний аналіз

Неоднорідність між дослідженнями оцінювали з використанням статистичного показника I^2 . Статистичний показник I^2 поділяється на низький (<25%), середній (25–50%) та високий (>75%). Ми використовували модель випадкових ефектів для врахування відмінностей у поширеності у різних дослідженнях та отримали об'єднані оцінки з 95% довірчими інтервалами (ДІ). Подальші підгрупи та метарегресійний аналіз були заплановані та виконані там, де це було можливо. Систематична помилка публікації оцінювалася за допомогою лійкоподібного графіка та критерію M. Egger [22]. Усі аналізи проводилися за допомогою показника R (3.6.2, R Foundation, Відень, Австрія), а рисунки були отримані з використанням пакета metaprop (Viechtbauer 2010). Результати вважалися статистично значущими, якщо значення p становило менше за 0,05.

3. Результати

За допомогою нашої стратегії пошуку виявлено 5057 досліджень у період з 1 січня 1900 р. по 15 вересня 2020 р. 3386 досліджень не відповідали критеріям включення, унаслідок чого 237 досліджень було піддано повнотекстовому огляду. Усього в остаточний аналіз було включено 42 дослідження (рис. 1).

Детальна інформація про 42 дослідження надана в табл. 1. Ці дослідження були опубліковані в період з 1948 р. по 2020 р. і проводилися в 15 країнах, включаючи США ($n=9$), Індію ($n=7$), Японію ($n=6$), Італію ($n=5$), Китай ($n=4$), Німеччину ($n=3$), Великобританію ($n=2$), Францію ($n=2$), Мексику ($n=2$), Південну Африку ($n=1$), Уганду ($n=1$), Данію ($n=1$), Сінгапур ($n=1$), Угорщину ($n=1$) та Україну ($n=1$). Ризик систематичної помилки був класифікований як низький у 38 дослідженнях та помірний у 4 дослідженнях.

Усього спостерігалися 14 277 пацієнтів з ХП, серед яких у 1569 був зареєстрований безбольовий перебіг. Сукупна поширеність такого перебігу становила 12% (95% ДІ 10–15%) зі значенням I^2 94% ($p<0,01$) (рис. 2). Було проведено 11 досліджень, у яких повідомлялося про наявність кальцифікації у пацієнтів з безбольовим ХП [5, 24, 26, 33, 41, 50, 56, 61, 70, 73, 79]. Серед 164 пацієнтів з безбольовим ХП у 147 спостерігалася кальцифікація ПЗ, унаслідок чого загальна поширеність кальцифікації становила 96% (95% ДІ 73–100%) з I^2 84% ($p=0,07$) (рис. 3). Додаткові характеристики пацієнтів з безбольовим ХП, включаючи середній вік на момент встановлення діагнозу, стать, расу та статус куріння, у більшості досліджень не повідомлялися.



Рис. 1. Стратегія пошуку PRISMA.

Було проведено 12 досліджень, у яких оцінювали пацієнтів на наявність ЦД з використанням перорального тесту толерантності до глюкози ($n=7$), критеріїв Американської діабетичної асоціації ($n=1$), та 4 дослідження, у яких не повідомлялися використовувані діагностичні критерії ЦД [5, 24, 26, 33, 34, 41, 42, 50, 56, 68, 73, 79]. З 199 пацієнтів з безбольовим ХП у 101 спостерігався ЦД, що відповідало поширеності 51% (95% ДІ 32–70%) з I^2 81% ($p=0,23$) (рис. 4А). Дані із ЗНПЗ були доступні у 8 дослідженнях, що включали 158 пацієнтів з безбольовим ХП [5, 24, 34, 41, 42, 50, 56, 79]. Поширеність ЗНПЗ у пацієнтів з безбольовим ХП становила 47% (95% ДІ 15–81%) з I^2 91% ($p=0,02$) (рис. 4В). У 6 дослідженнях ЗНПЗ визначали за наявністю стеатореї та/або за прямим або непрямим функціональним тестом ПЗ, включаючи секретин-панкреозиміновий тест (СПТ), вимірювання фекального жиру, фекальної еластази 1 та тест Лунда [5, 34, 41, 42, 50, 56]. У двох дослідженнях не повідомлялося про діагностичні критерії ЗНПЗ [24, 79].

Було проведено 9 досліджень ($n=225$), у яких повідомлялося про етіологію безбольового ХП [1, 5, 8, 34, 41, 46, 56, 61, 68]. Алкогольна, ідіопатична/генетична та інша етіологія пояснювали причину безбольового ХП у 73 (32,4%), 128 (56,9%) та 20 (8,9%) пацієнтів відповідно.

Було проведено 2 дослідження за участю 188 пацієнтів без болю, у яких повідомлялося про 4 (2,1%)

пацієнтів з АПЗ [5, 32]. I. Nao et al. [32] повідомили про 4 випадки АПЗ після медіани спостереження 8 років, тоді як A. Amodio et al. [5] не повідомили про випадки АПЗ протягом середнього періоду спостереження 2,9 року.

3.1. Аналіз підгрупи

Ми провели підгруповий та метарегресійний аналіз незалежних змінних, щоб виявити можливе джерело неоднорідності ($I^2=94\%$). Було проаналізовано географічне положення на різних континентах, рік публікації та систематичну помилку дослідження. Дослідження, проведені в Африці, показали більш високу оцінку поширеності безбольового ХП порівняно з іншими континентами. Однак метарегресійний аналіз показав, що ні географічне положення ($p=0,07$), ні рік публікації ($p=0,55$), ні систематична помилка дослідження ($p=0,26$) не мали значного зв'язку з оцінкою поширеності безбольового ХП. Тест Eggers не показав систематичної помилки публікації ($p=0,90$).

4. Обговорення

Наскільки ми знаємо, це перший систематичний огляд, присвячений оцінці поширеності первинно безбольового ХП. Ми виявили, що приблизно у кожного десятого пацієнта із ХП захворювання перебігає без болю. Ми також виявили, що серед пацієнтів з безбольовим ХП у 96% випадків спостерігалися кальцифікації, у 51% – ЦД, у 47% – ЗНПЗ та у 57% – генетична етіологія або ХП був ідіопатичним.

Таблиця 1. Характеристика досліджень та оцінка ризику систематичної помилки

Автор	Рік	Країна	Період дослідження	Діагностичні критерії	Число пацієнтів	Чоловіків, n (%)	Безбольовий ХП, n (%)	Ризик рівня систематичної помилки*
E. E. Gambill et al. [24]	1948	США	1939–1943	Не повідомлялося	39	28 (71,8)	8 (20,5)	Низький
S. N. Maimon et al. [50]	1948	США	Не повідомлялося	Візуалізація ознак кальцифікації у «безбольових» пацієнтів; клінічний діагноз у 2, що залишилися	20	12 (60)	3(15)	Низький
J. B. Gross et al. [31]	1958	США	1956	Кальцифікація ПЗ, ЦД та стеаторея спостерігаються у поєднанні	75	63 (84)	4 (5,33)	Низький Помірний
J. L. Owens Jr et al. [61]	1958	США	1940–1957	Виявлення осіб із кальцинозом ПЗ із переглядом медичних записів	32	20 (62,5)	3 (9,38)	Низький
A. G. Shaper et al. [73]	1964	Уганда	1958–1962	Ретроспективне виявлення пацієнтів із кальцинозом ПЗ із переглядом медичних карт	36	28 (77,8)	18 (50)	Низький Помірний
H. Sarles et al. [70]	1965	Франція	Не повідомлялося	Критерії Марсельського симпозиуму	100	93 (93)	7(7)	Низький
J. Gastard et al. [26]	1973	Франція	Не повідомлялося	Хірургічні; рентгенограма черевної порожнини (кальцинати) чи поєднання кількох патологічних станів (ЦД, стеаторея, рентгенологічні ознаки)	263	263 (100)	9 (3,42)	Низький
O. James et al. [41]	1974	Великобританія	1968–1973	Критерії Марсельського симпозиуму (групи 3 та 4)	107	71 (66,4)	8 (7,48)	Низький
K. Hatayama et al. [33]	1978	Японія	1960–1977	Модифікація критеріїв, запропонованих Японською асоціацією хвороб ПЗ	89	62 (70)	7 (7,87)	Низький
I. Vantini et al. [79]	1978	Італія	1970–1977	Рентгенологічні ознаки кальцифікації ПЗ та/або хірургічні та гістологічні дані	132	117 (88,6)	8 (6,07)	Низький
J. S. Aldrete et al. [2]	1979	США	1968–1977	Хірургічні чи автопсійні або рентгенологічні ознаки кальцифікації ПЗ	101	Не повідомлялося	17 (16,8)	Низький
P. C. Vornman et al. [9]	1980	Південна Франція	Не повідомлялося	Клінічний анамнез та ЕРХПГ	47	Не повідомлялося	7 (14,9)	Низький
I. Uscanga et al. [78]	1985	Мексика	1960–1981	≥1 з наступного: рентгенологічні ознаки кальцифікації ПЗ (n=58), аномалії протоки ПЗ при ЕРХПГ (n=34) та операційна біопсія або автопсія (n=46 та n=17 відповідно)	74	51 (68,9)	12 (16,2)	Низький

Автор	Рік	Країна	Період дослідження	Діагностичні критерії	Число пацієнтів	Чоловіків, n (%)	Безбольовий ХП, n (%)	Ризик рівня систематичної помилки*
H. Miyake et al. [56]	1987	Японія	1965–1984	Гістологічні дані, кальцифікація ПЗ при візуалізації, результати ЕРХПГ (Кембриджські критерії) та/або екзокринна дисфункція ПЗ від помірної до тяжкої	125	94 (75,2)	19 (15,2)	Низький
D. H. Pipalia et al. [63]	1987	Індія	1973–1986	Рентгенологічні ознаки кальцифікації ПЗ (n=54) та ЕРХПГ (n=1)	55	43 (78,2)	23 (41,8)	Низький
T. Hayakawa et al. [34]	1989	Японія	1978–1981	Рентгенологічні ознаки кальцифікації ПЗ, гістологічне підтвердження чи наявність ЗНПЗ	155	127 (81,9)	29 (18,7)	Низький
G. Montalto et al. [58]	1990	Італія	1979–1984	Рентгенологічні ознаки кальцифікації ПЗ (n=15); типові порушення при вірсунгографії (n=17); ЗНПЗ (n=7); хірургічно/гістологічно (n=3). КТ та УЗД також використовувалися у дослідженні для діагностики та виявлення ускладнень	42	30 (71,4)	4 (9,52)	Низький
G. Robles-Diaz et al. [68]	1990	Мексика	1975–1987 (крім 1981)	≥1 з наступного: рентгенологічні ознаки кальцифікації ПЗ, аномалії проток ПЗ при ЕРХПГ та гістологічні дані. У період дослідження (1975–1980 рр.) діагноз встановлювали переважно за ознаками кальцифікації ПЗ на оглядових знімках черевної порожнини. У другому періоді дослідження: оглядові знімки черевної порожнини (n=56), ЕРХПГ (n=17), КТ (n=12) та гістологічно (n=6)	150	124 (82,7)	9 (6)	Низький
S. T. Chari et al. [14]	1992	Індія	1987–1989	≥1 з наступного: рентгенологічні ознаки кальцифікації ПЗ, підтверджені УЗД, ознаки при ЕРХПГ (Кембриджські критерії), клінічні ознаки УЗД з екзокринною недостатністю ПЗ	200	157 (78,5)	34 (17)	Низький
W. M. Mehta et al. [54]	1992	Великобританія	1978–1989	Ретроспективний пошук діагностичних кодів МКХ-9 з наступним переглядом медичної документації	28	28 (100)	1 (3,57)	Помірний
P. G. Lankisch et al. [46]	1993	Німеччина	Не повідомлялося	Клінічний анамнез та принаймні один аномальний результат СПТ, виконаного більш ніж через 3 місяці після останнього больового нападу. Аналіз фекального жиру (n=335) виконували одночасно із СПТ та оглядовою рентгенографією черевної порожнини (n=286). Виконані УЗД (n=270), КТ (n=43) та ЕРХПГ (n=126)	335	260 (77,6)	24 (7,16)	Низький

Автор	Рік	Країна	Період дослідження	Діагностичні критерії	Число пацієнтів	Чоловіків, n (%)	Безбольовий ХП, n (%)	Ризик рівня систематичної помилки*
G. Cavallini et al. [13]	1998	Італія	1971–1995	Клінічні симптоми, пов'язані з підвищенням активності панкреатичних ферментів, та інструментальні дані, типові для захворювання (Кембриджський бал ЕРХПГ ≥ 3 ; кальцифікація ПЗ при УЗД/КТ; розширена та/або нерівномірна головна протока ПЗ при УЗД/КТ; неоднорідність при УЗД)	715	630 (88,1)	22 (3,08)	Низький
M. R. Lankisch et al. [45]	2001	США	1976–1982	≥ 4 досягається при використанні такої бальної системи: 4 – кальцифікація ПЗ; 4 – типові гістологічні зміни; 3 – характерні дані ЕРХПГ; 2 – ЗНПЗ; 2 – напади панкреатиту та/або хронічний біль у верхній частині живота; 1 – ЦД	372	243 (65,3)	60 (16,1)	Низький
T. Kamisawa et al. [43]	2004	Японія	1976–2003	≥ 1 з наступного: кальцифікація ПЗ на КТ або УЗД (n=82); гістологічні зміни (n=47); хірургічно (n=37); розтин (n=10); нерівномірне розширення або звуження панкреатичної протоки за даними ЕРХПГ (n=160) та патологічно низька концентрація бікарбонату у поєднанні або зі зниженням продукції ферментів, або зі зниженням обсягу секреції за результатами секретинного тесту (n=38)	182	162 (89)	93 (51,1)	Низький
P. K. Garg et al. [25]	2004	Китай, Індія, Японія, Сингапур	Не повідомлялося	≥ 1 із наступних: зміни проток при ЕРХПГ; позитивний секретинний тест; кальцифікація ПЗ; аномалії ЕУЗД	2167	1485 (68,5)	273 (12,6)	Низький
V. Balakrishnan et al. [6]	2008	Індія	2005–2007	Клінічна, структурна чи функціональна аномалія ПЗ. Наявність кальцифікації ПЗ або нерівності проток/атрофії паренхіми за даними УЗД, КТ, МРТ, МРХПГ, ЕРХПГ чи ЕУЗД	1033	733 (71,0)	62 (6)	Низький
D. K. Bhasin et al. [8]	1999–2004	Індія	1999–2004	Клінічні, біохімічні та рентгенологічні дослідження. Ознаки кальцифікації ПЗ на рентгенограмі черевної порожнини та/або УЗД, та/або КТ черевної порожнини, та/або характерні зміни проток на МРХПГ та/або ЕРХПГ	155	101 (65,2)	7, (4,52)	Низький
J. G. D'Haese et al. [17]	2014	Німеччина	Не повідомлялося	Зразки тканин ПЗ з переглядом медичної документації	295	Не повідомлялося	54 (18,3)	Помірний

Автор	Рік	Країна	Період дослідження	Діагностичні критерії	Число пацієнтів	Чоловіків, n (%)	Безбольовий ХП, n (%)	Ризик рівня систематичної помилки*
S. N. Camara et al. [11]	2015	Китай	2008–2011	Клінічні та лабораторні дослідження (екзокринна функція ПЗ). УЗД, КТ, МРТ, МРХПГ, ЕУЗД та ЕРХПГ. Ангіографію та магнітно-резонансну ангіографію проводили як до, так і після операції	142	92 (64,8)	38 (26,8)	Низький
S. S. Olesen et al. [60]	2016	Данія	2010–2015	Люнебурзькі критерії	136	118 (69,4)	23 (17)	Низький
A. Masamune et al. [52]	2017	Японія	2011	Діагностичні критерії раннього ХП (ДСЕСР): клінічні ознаки (рецидивуючий біль у верхній частині живота, патологічні рівні ферментів ПЗ в сироватці крові або сечі, порушена екзокринна функція ПЗ і тривале вживання алкоголю у великих кількостях, еквівалентне або перевищує 80 г чистого етанолу на добу) та результати візуалізації раннього ХП на ЕУЗД або ЕРХПГ	151	86 (57)	15 (10)	Низький
Á. Szücs et al. [76]	2017	Угорщина	2012–2014	Класифікація M-ANNHEIM	218	Не повідомлялося	68 (31,2)	Низький
G. Capurso et al. [12]	2017	Італія	2015	Класифікація M-ANNHEIM & TIGAR-O	16	8 (50)	4 (25)	Низький
A. K. Jha et al. [42]	2017	Індія	2000–2013	Клінічна, структурна чи функціональна аномалія ПЗ. Захворювання великих проток: дилатація та нерівномірність проток та/або кальцифікація ПЗ при візуалізації та наявності клінічних симптомів. Ураження дрібних проток: паренхіматозні та протокові зміни на ЕУЗД (критерії Роузмонта)	139	116 (83,5)	9 (6,47)	Низький
L. Hao et al. [32]	2017	Китай	2000–2013	≥1 з наступного: гістологічні ознаки; кальцифікація ПЗ, підтверджена простою рентгенографією, УЗД органів черевної порожнини, КТ або ехоендоскопією; та помірні або виражені ураження проток ПЗ за результатами ЕРХПГ або МРХПГ (Кембриджська класифікація)	1656	1152 (69,6)	114 (7)	Низький
J. D. Machado et al. [49]	2017	США	1977–2006	Діагностичний індекс Мейо	89	50 (56)	20 (22,5)	Низький
S. J. Schwarzenberg et al. [72]	2019	США	2000–2014	Або ЕРХПГ (Кембриджська класифікація), або МРХПГ, КТ, або ЕУЗД (≥5 критеріїв або кальцифікації), або гістологічні ознаки ХП	572	584 (55) (усі пацієнти в дослідженні)	79 (13,8)	Низький

Автор	Рік	Країна	Період дослідження	Діагностичні критерії	Число пацієнтів	Чоловіків, n (%)	Безбольовий ХП, n (%)	Ризик рівня систематичної помилки*
M. Hirth et al. [35]	2019	Німеччина/Україна	1998–2007	Класифікація M-ANNHEIM	693	Не повідомлялося	94 (13,6)	Низький
Y. Hori et al. [37]	2019	США	2013–2015	Ухвалені критерії результатів КТ, МРТ або МРХПГ, ЕРХПГ (Кембриджська класифікація), ЕУЗД (наявність 5 ознак або критеріїв Роузмонта), гістологічні ознаки або їх комбінація	499	303 (60,7)	74 (14,8)	Низький
Y. Liu et al. [47]	2019	Китай	2010–2013	Азіатсько-Тихоокеанський консенсус	1314	831 (63,2)	88 (6,7)	Низький
S. Agarwal et al. [1]	2020	Індія	1998–2019	Діагностичні критерії клініки Мейо	747	672 (90)	44 (5,9)	Низький
A. Amodio et al. [5]	2020	Італія	2010–2016	Рекомендації UEG, що базуються на фактичних даних, 2017 р.	781	50 (6,6) («безбольова» група)	74 (9,5)	Низький

* Адаптовано з D. Nou et al. ЕРХПГ — ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія; КТ — комп'ютерна томографія; УЗД — ультразвукове дослідження; ЕУЗД — ендоскопічне ультразвукове дослідження; МКХ — Міжнародна класифікація хвороб; МРТ — магнітно-резонансна томографія; МРХПГ — магнітно-резонансна холангіопанкреатографія; UEG — United European Gastroenterology.

Значна поширеність кальцифікації ПЗ, ймовірно, пояснюється тим фактом, що наявність кальцифікації на рентгенограмах черевної порожнини та/або виявлена при хірургічному втручанні/автопсії, особливо до поширення КТ, була необхідна для встановлення діагнозу ХП. Ми виявили, що приблизно у кожного другого пацієнта з безбольовим ХП є ЦД або АПЗ. У більшості досліджень дані про початок та періоди спостереження для оцінки розвитку функціональних порушень, таких як ЦД та ЗНПЗ, або не повідомлялися, або були обмежені. Можливо, що у більшості цих пацієнтів розвинулися б функціональні порушення, якби вони спостерігалися протягом тривалого часу [56, 59]. ХП може бути неочевидним, коли діагностується або ЦД, що виник уперше, або АПЗ. A. Amodio et al. повідомили, що у 72% пацієнтів з безбольовим ХП було діагностовано ЦД або до, або під час встановлення діагнозу ХП [5].

Слід розглянути необхідність проведення візуалізації органів черевної порожнини у пацієнтів з вперше виявленим ЦД, у яких також спостерігається втрата маси тіла, є супутня ЗНПЗ та/або очевидний фактор ризику панкреатиту.

Генетичне тестування у дослідженнях, зазначених у цьому систематичному огляді, було мізерним [5], оскільки більшість із цих досліджень були проведені до відкриття генетичної основи панкреатиту в 1996 р. Етіологія ХП була пов'язана з генетичними причинами або ХП був ідіопатичним у 56,9% пацієнтів із безбольовим перебігом захворювання. Потрібні подальші дослідження, щоб визначити, чи

можуть мутації у певних генах схильності до панкреатиту з більшою ймовірністю призводити до безбольового ХП. Можуть бути й інші фактори ризику ХП у пацієнтів без болю, включаючи системний червоний вовчак [82] та судинні захворювання [4, 29]. Якби була наявна кореляція із судинним захворюванням, можна було б очікувати, що «безбольові» пацієнти були б старшими, ніж ті, у кого був больовий ХП. Явним недоліком досліджень, включених до нашого систематичного огляду, була обмеженість даних про вік пацієнтів на момент встановлення діагнозу безбольового ХП.

A. Amodio et al. [5] повідомили про середній вік 61 рік, тоді як T. Kamisawa et al. [43] повідомили про вищу поширеність безбольового ХП в осіб старше за 60 років порівняно з особами молодше від 60 років (73 проти 39%). M. Hirth et al. підтвердили це, але з меншою різницею, повідомивши про поширеність безбольового ХП у літніх та нелітніх пацієнтів 21% та 12% відповідно, але не вказали вікові межі для цих двох категорій пацієнтів [35].

Невідомо, чому ХП може бути безбольовим, оскільки залучення інтрапанкреатичних нервів є характерною рисою захворювання [20]. Повідомлялося про відмінності больової чутливості у дорослих на популяційному рівні [75]. Варіанти генів, які кодують потенціалзалежні натрієві канали, що беруть участь у передачі ноцицептивних сигналів, можуть пояснювати варіабельне сприйняття болю [15, 19]. Відомо, що гени потенціалзалежних альфа-субодиниць 9 (SCN9A) і 10 (SCN10A) натрієвих каналів кодують

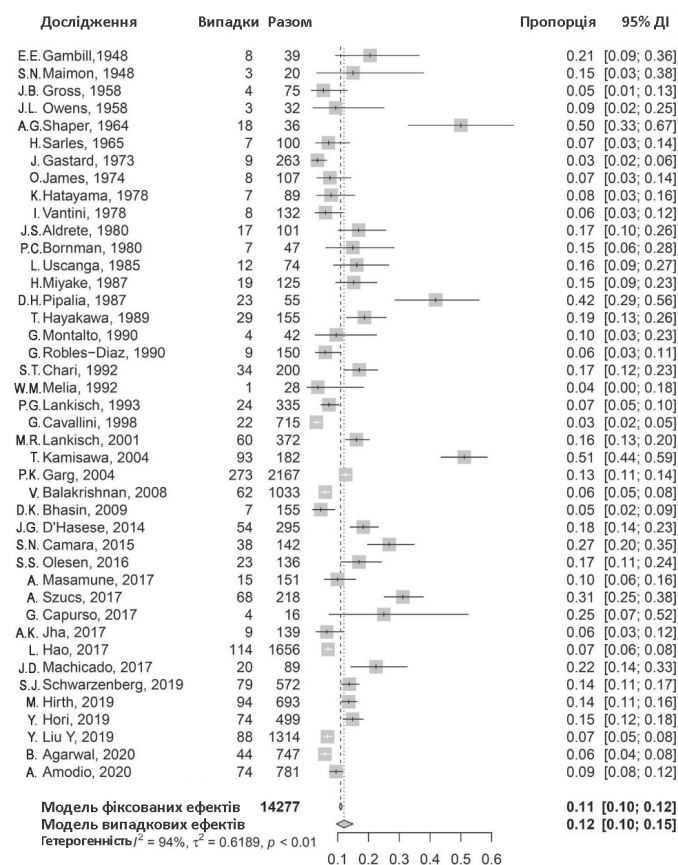


Рис. 2. Форест-плот поширеності безбольового ХП.

натрієві канали типів 1.7 і 1.8 відповідно, а мутації цих генів призводять до зниження або відсутності чутливості до болю [19, 21]. Було показано, що SCN10A присутні, серед багатьох інших, у травному тракті, жовчному міхурі та екзокринній частині ПЗ [27]. Дослідження, що оцінює «гіпоалгетичне» запальне захворювання кишечника, продемонструвало значно більшу поширеність однонуклеотидного поліморфізму гена SCN10A (rs6795970) порівняно з пацієнтами з «негіпоалгетичним» запальним захворюванням кишечника [28]. Необхідні подальші дослідження, щоб зрозуміти роль цих та інших варіантів мутацій генів, що впливають на сприйняття болю у безбольових пацієнтів.

ХП, особливо спадковий/генетично обумовлений, є доведеним фактором ризику АПЗ. Попередні дослідження, які оцінюють пацієнтів зі спадковим ХП, повідомляли про частоту АПЗ у 19–54% до 7-го десятиліття життя у таких пацієнтів [51, 55, 66, 81]. Це викликає особливе занепокоєння щодо хворих з безбольовим ХП, оскільки у них захворювання зазвичай діагностується в більш пізньому віці, вони можуть страждати на ХП протягом десятиліть і мати інші фактори ризику не тільки ХП, але й злоякісних новоутворень, такі як куріння. Складно зробити будь-які висновки про зв'язок АПЗ та безбольового ХП, оскільки опублікованих даних дуже мало. Незважаючи на існуючі недоліки скринінгу АПЗ у пацієнтів з ХП, майбутні дослідження повинні будуть визначити, чи повинна відрізнятися частота скринінгу у різних пацієнтів з ХП залежно від етіології, тривалості захворювання,

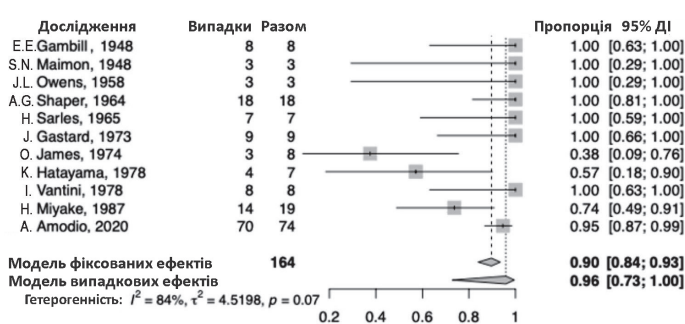


Рис. 3. Форест-плот досліджень, що повідомляють про поширеність кальцифікацій при безбольовому ХП.

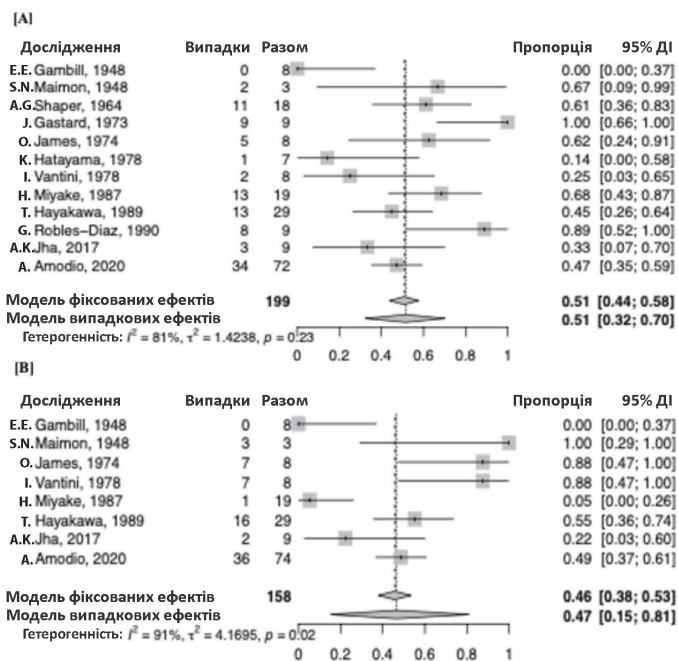


Рис. 4. Форест-плот досліджень, що повідомляють про поширеність (А) ЦД (12 досліджень) і (В) ЗНПЗ (8 досліджень) при безбольовому ХП.

наявності функціональних порушень та наявності таких симптомів, як біль.

Важливо наголосити на перевагах або недоліках застосування інвазивних методів лікування, таких як ендоскопія та/або хірургія, у цих пацієнтів. Рекомендації виступають проти ендоскопії, оскільки ризики у «безбольових» пацієнтів перевищують переваги [18]. Невідомо, чи можуть інвазивні методи лікування запобігти розвитку або прогресуванню ЦД та/або ЗНПЗ у цих пацієнтів. Дослідження, яке порівнює хірургію та ендоскопію, показало, що у пацієнтів, рандомізованих до групи хірургічного втручання, спостерігалася затримка прогресування ЗНПЗ протягом середнього періоду спостереження 6,6 року [10]. Однак розмір вибірки у цьому дослідженні був невеликим і не враховував багато показників, що впливають на розвиток ЗНПЗ. У пізнішому дослідженні ESCAPE, проведеному Dutch Pancreatitis Group [40] та S. Maartense et al. [48], не виявили впливу хірургічного втручання на розвиток ЗНПЗ. Існує менша кількість досліджень, у яких оцінювався вплив ендоскопічних втручань на прогресування ЦД. Недавнє дослідження показало, що раннє ендоскопічне втручання дозволяє відстрочити початок ЦД у пацієнтів з

ідіопатичним ХП протягом 6–7 років спостереження. Автори не виявили користі від ендоскопічного втручання у пацієнтів із раніше існуючим ЦД, який часто зустрічається у пацієнтів із ХП. Однак терміни спостереження недостатні для розвитку ЦД, особливо у хворих на ідіопатичний ХП [77]. Інвазивна терапія може бути потрібна пацієнтам з безбольовим ХП, у яких розвиваються структурні ускладнення, такі як дистальні біліарні стриктури [7] або панкреатоплевральні нориці [30, 57, 64].

Сильні сторони нашого дослідження включають участь експерта із систематичного огляду (KL), який допоміг з виявленням та оцінкою досліджень, а також тривалий період огляду (включення тривалого періоду, протягом якого виконувались дослідження) для гарантування того, що ми охопили всі початкові звіти про безбольовий ХП та виключили дослідження з повторними пацієнтами. Ще однією перевагою нашого дослідження було обмеження включення досліджень, у яких повідомлялося про послідовну когорту пацієнтів, оскільки це з більшою ймовірністю виявляло б пацієнтів з безбольовим ХП та мало б ширшу узагальнюваність для клінічної практики.

Відсутність єдиних діагностичних критеріїв ХП у дослідженнях, включених до цього систематичного огляду, є загальним обмеженням. Однак у більшості цих досліджень використовувалася наявність кальцифікації ПЗ, яка залишається найбільш загальною ознакою морфологічною ознакою для діагностики ХП. Це було очевидно у різних діагностичних критеріях ХП, введених протягом багатьох років, включаючи рекомендації Американської панкреатичної асоціації [16], критерії Марсельського симпозиуму [69], Кембриджську класифікацію [71] та інші рекомендації групи з Японії [36], Швейцарії [3] та Німеччини [53]. Іншим обмеженням є те, що багато пацієнтів на ранній стадії ХП не відчувають болю і не мають ускладнень ХП, таких як ЦД або ЗНПЗ. Це може призвести до зниження оцінки поширеності. Тоді як 93% досліджень, включених до цього систематичного огляду, мали низький ризик систематичної помилки, між дослідженнями спостерігалася висока статистична гетерогенність ($I^2=94\%$). Щоб усунути це обмеження, ми використали модель випадкових ефектів, провели підгруповий та метарегресійний аналіз, а також оцінили систематичну помилку публікації. Незважаючи на ретельну оцінку, не було виявлено жодного

фактора, який би непропорційно сприяв неоднорідності, що спостерігається. Комбінація факторів (наприклад, характеристики пацієнтів), ймовірно, пояснює неоднорідність [39]. Однак ми не змогли оцінити специфічні характеристики пацієнтів, такі як вік, стать, статус куріння та етіологія ХП, через обмеженість доступних даних. Іншим обмеженням є те, що точкова поширеність (за даними перехресних досліджень) часто нижча, ніж оцінки кумулятивної/довічної поширеності (за даними когортних досліджень) для клінічних змінних, включаючи біль, гострий панкреатит, ЦД, ЗНПЗ та АПЗ. У нашому дослідженні ця відмінність найбільш важлива для АПЗ, оскільки було знайдено лише два дослідження, у яких повідомлялося про поширеність АПЗ у точці/періоді при безбольовому ХП, що може призвести до недооцінки справжньої кумулятивної поширеності. Хоча також можливо, що біль та/або гострий панкреатит можуть розвинути після встановлення діагнозу безбольового ХП, повідомлялося, що це відбувається лише у 0–3,6% пацієнтів протягом середнього періоду спостереження 16–60 місяців [5, 34, 37]. Існує також можливість систематичної помилки спогадів у людей з хронічним болем. Однак ця ймовірність, мабуть, невелика, враховуючи, що біль, і особливо хронічний біль, нелегко відокремити від больового досвіду даного пацієнта. Попередні дослідження показали, що поточний біль, включаючи максимальну інтенсивність болю, може залежати від спогадів про больові епізоди у людей без болю [62] та у людей з хронічним болем [67]. Ми спробували забезпечити, щоб у вибраних дослідженнях повідомлялося про певну безбольову когорту ХП, тобто про пацієнтів, у яких раніше не було гострого панкреатиту або болю в животі панкреатичного типу. Існує ймовірність того, що у деяких пацієнтів у цих дослідженнях може спостерігатися «вигорання» болю [80], яке може бути помилково класифіковано як безбольовий ХП.

Отже, приблизно 1 з 10 пацієнтів має безбольовий ХП, причому в більшості випадків пов'язаний з генетичною етіологією або ідіопатичний. Необхідні подальші дослідження цієї популяції пацієнтів, щоб зрозуміти патогенез та тактику лікування ускладнень ХП, а також патофізіологію ноцицепції.

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

Література:

1. Agarwal S., Sharma S., Gunjan D., Singh N., Kaushal K., Poudel S., et al. Natural course of chronic pancreatitis and predictors of its progression. *Pancreatol. 2020*. Vol. 20, No 3. P. 347–355.
2. Aldrete J. S., Jimenez H., Halpern N. B. Evaluation and treatment of acute and chronic pancreatitis. A review of 380 cases. *Ann. Surg.* 1980. Vol. 191, No 6. P. 664–671.
3. Ammann R. W. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis. *Pancreas.* 1997. Vol. 14, No 3. P. 215–221.
4. Ammann R., Sulser H. Senile chronic pancreatitis; a new nosologic entity? Studies in 38 cases. Indications of a vascular origin and relationship to the primarily painless chronic pancreatitis. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1976. Vol. 106, No 13. P. 429–437.
5. Amodio A., De Marchi G., de Pretis N., Crino S. F., D'Onofrio M., Gabbriellini A., et al. Painless chronic pancreatitis. *Dig. Liver Dis.* 2020. Vol. 52, No 11. P. 1333–1337.
6. Balakrishnan V., Unnikrishnan A. G., Thomas V., Choudhuri G., Veeraraju P., Singh S. P., et al. Chronic pancreatitis. A prospective nationwide study of 1,086 subjects from India. *JOP.* 2008. Vol. 9, No 5. P. 593–600.

7. Barthet M., Bernard J. P., Duval J. L., Affriat C., Sahel J. Biliary stenting in benign biliary stenosis complicating chronic calcifying pancreatitis. *Endoscopy*. 1994. Vol. 26, No 7. P. 569–572.
8. Bhasin D. K., Singh G., Rana S. S., Chowdry S. M., Shafiq N., Malhotra S., et al. Clinical profile of idiopathic chronic pancreatitis in north India. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. Vol. 7, No 5. P. 594–599.
9. Bornman P. C., Marks I. N., Girdwood A. H., Clain J. E., Narunsky L., Clain D. J., et al. Is pancreatic duct obstruction or stricture a major cause of pain in calcific pancreatitis? *Br. J. Surg.* 1980. Vol. 67, No 6. P. 425–428.
10. Cahen D. L., Gouma D. J., Laramee P., Nio Y., Rauws E. A., Boermeester M. A., et al. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2011. Vol. 141, No 5. P. 1690–1695.
11. Camara S. N., Ramdany S., Zhao G., Gou S. M., Xiong J. X., Yang Z. Y., et al. Etiology, pathology, management, and prognosis of chronic pancreatitis in Chinese population: a retrospective study. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2015. Vol. 35, No 3. P. 384–389.
12. Capurso G., Archibugi L., Pasquali P., Aceti A., Balducci P., Bianchi P., et al. Prevalence of chronic pancreatitis: results of a primary care physician-based population study. *Dig. Liver Dis.* 2017. Vol. 49, No 5. P. 535–539.
13. Cavallini G., Frulloni L., Pederzoli P., Talamini G., Bovo P., Bassi C., et al. Long-term follow-up of patients with chronic pancreatitis in Italy. *Scand. J. Gastroenterol.* 1998. Vol. 33, No 8. P. 880–889.
14. Chari S. T., Mohan V., Jayanthi V., Snehathatha C., Malathi S., Viswanathan M., et al. Comparative study of the clinical profiles of alcoholic chronic pancreatitis and tropical chronic pancreatitis in Tamil Nadu, south India. *Pancreas*. 1992. Vol. 7, No 1. P. 52–58.
15. Coates M. D., Vrana K. E., Ruiz-Velasco V. The influence of voltage-gated sodium channels on human gastrointestinal nociception. *Neuro. Gastroenterol. Motil.* 2019. Vol. 31, No 2. P. e13460.
16. Conwell D. L., Lee L. S., Yadav D., Longnecker D. S., Miller F. H., Morteale K. J., et al. American pancreatic association practice guidelines in chronic pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas*. 2014. Vol. 43, No 8. P. 1143–1162.
17. D'Haese J. G., Hartel M., Demir I. E., Hinz U., Bergmann F., Buchler M. W., et al. Pain sensation in pancreatic diseases is not uniform: the different facets of *pancreatic pain*. *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, No 27. P. 9154–9161.
18. Dominguez-Munoz J. E., Drewes A. M., Lindkvist B., Ewald N., Czako L., Rosendahl J., et al. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2018. Vol. 18, No 8. P. 847–854.
19. Dr Bennett David L. H., Woods C. G. Painful and painless channelopathies. *Prof. Lancet. Neurol.* 2014. Vol. 13, No 6. P. 587–599.
20. Drewes A. M., Bouwense S. A. W., Campbell C. M., Ceyhan G. O., Delhaye M., Demir I. E., et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2017. Vol. 17, No 5. P. 720–731.
21. Duan G., Xiang G., Zhang X., Yuan R., Zhan H., Qi D. A single-nucleotide polymorphism in SCN9A may decrease postoperative pain sensitivity in the general population. *Anesthesiology*. 2013. Vol. 118, No 2. P. 436–442.
22. Egger M., Davey Smith G., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997. Vol. 315, No 7109. P. 629–634.
23. Faghih M., Phillips A. E., Kuhlmann L. F., Afghani E., Drewes A. M., Yadav D., et al. Pancreatic QST differentiates chronic pancreatitis patients into distinct pain phenotypes independent of psychiatric comorbidities. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2022. Vol. 20, No 1. P. 153–161.
24. Gambill E. E., Pugh D. G. Pancreatic calcification; study of clinical and roentgenologic data on 39 cases. *Arch. Intern. Med.* 1948. Vol. 81, No 3. P. 301–315.
25. Garg P. K., Tandon R. K. Survey on chronic pancreatitis in the Asia-Pacific region. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004. Vol. 19, No 9. P. 998–1004.
26. Gastard J., Joubaud F., Farbos T., Loussouarn J., Marion J., Pannier M., et al. Etiology and course of primary chronic pancreatitis in Western France. *Digestion*. 1973. Vol. 9, No 5. P. 416–428.
27. Gautron L., Sakata I., Udit S., Zigman J. M., Wood J. N., Elmquist J. K. Genetic tracing of Nav1.8-expressing vagal afferents in the mouse. *J. Comp. Neurol.* 2011. Vol. 519, No 15. P. 3085–3101.
28. Gonzalez-Lopez E., Imamura Kawasawa Y., Walter V., Zhang L., Koltun W. A., Huang X., et al. Homozygosity for the SCN10A polymorphism rs6795970 is associated with hypoalgesic inflammatory bowel disease phenotype. *Front. Med.* 2018. Vol. 5. P. 324.
29. Goulston S. J., Gallagher N. D. Chronic painless pancreatitis. *BMJ*. 1962. Vol. 3, No 3. P. 252–254.
30. Gregg J. A., Carr-Locke D. L., Gallagher M. M. Importance of common bile duct stricture associated with chronic pancreatitis: diagnosis by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Am. J. Surg.* 1981. Vol. 141, No 2. P. 199–203.
31. Gross J. B. Some recent developments pertaining to pancreatitis. *Ann. Intern. Med.* 1958. Vol. 49, No 4. P. 796–819.
32. Hao L., Zeng X. P., Xin L., Wang D., Pan J., Bi Y. W., et al. Incidence of and risk factors for pancreatic cancer in chronic pancreatitis: a cohort of 1656 patients. *Dig. Liver Dis.* 2017. Vol. 49, No 11. P. 1249–1256.
33. Hatayama K. A clinical investigation of chronic pancreatitis-comparative study between alcoholic pancreatitis and non-alcoholic pancreatitis. *Gastroenterol. Jpn.* 1978. Vol. 13, No 2. P. 127–139.
34. Hayakawa T., Kondo T., Shibata T., Sugimoto Y., Kitagawa M. Chronic alcoholism and evolution of pain and prognosis in chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1989. Vol. 34, No 1. P. 33–38.
35. Hirth M., Haortel N., Weiss C., Hardt P., Gubergrits N., Ebert M. P., et al. Clinical course of chronic

- pancreatitis in elderly patients. *Digestion*. 2019. Vol. 100, No 3. P. 152–159.
36. Homma T., Harada H., Koizumi M. Diagnostic criteria for chronic pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *Pancreas*. 1997. Vol. 15, No 1. P. 14–15.
 37. Hori Y., Vege S. S., Chari S. T., Gleeson F. C., Levy M. J., Pearson R. K., et al. Classic chronic pancreatitis is associated with prior acute pancreatitis in only 50% of patients in a large single-institution study. *Pancreatology*. 2019. Vol. 19, No 2. P. 224–229.
 38. Hoy D., Brooks P., Woolf A., Blyth F., March L., Bain C., et al. Assessing risk of bias in prevalence studies: modification of an existing tool and evidence of inter-rater agreement. *J. Clin. Epidemiol.* 2012. Vol. 65, No 9. P. 934–939.
 39. Imrey P. B. Limitations of meta-analyses of studies with high heterogeneity. *JAMA Netw. Open*. 2020. Vol. 3, No 1. P. e1919325.
 40. Issa Y., Kempeneers M. A., Bruno M. J., Fockens P., Poley J. W., Ahmed Ali U., et al. Effect of early surgery vs endoscopy-first approach on pain in patients with chronic pancreatitis: the ESCAPE randomized clinical trial. *J. Am. Med. Assoc.* 2020. Vol. 323, No 3. P. 237–247.
 41. James O., Agnew J. E., Bouchier I. A. Chronic pancreatitis in England: a changing picture? *Br. Med. J.* 1974. Vol. 2, No 5909. P. 34–38.
 42. Jha A. K., Goenka M. K., Goenka U. Chronic pancreatitis in Eastern India: experience from a tertiary care center. *Indian J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 36, No 2. P. 131–136.
 43. Kamisawa T., Yoshiike M., Egawa N., Nakajima H., Tsuruta K., Okamoto A., et al. Chronic pancreatitis in the elderly in Japan. *Pancreatology*. 2004. Vol. 4, No 3–4. P. 223–228.
 44. Kuhlmann L., Olesen S. S., Gronlund D., Olesen A. E., Phillips A. E., Faghni M., et al. Patient and disease characteristics associate with sensory testing results in chronic pancreatitis. *Clin. J. Pain.* 2019. Vol. 35, No 9. P. 786–793.
 45. Lankisch M. R., Imoto M., Layer P., DiMaggio E. P. The effect of small amounts of alcohol on the clinical course of chronic pancreatitis. *Mayo Clin. Proc.* 2001. Vol. 76, No 3. P. 242–251.
 46. Lankisch P. G., Lohr-Happe A., Otto J., Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion*. 1993. Vol. 54, No 3. P. 148–155.
 47. Liu Y., Wang D., Guo H. L., Hao L., Wang T., Zhang D., et al. Risk factors and nomogram for diabetes mellitus in idiopathic chronic pancreatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 35, No 2. P. 343–352.
 48. Maartense S., Ledebor M., Bemelman W. A., Ringers J., Frolich M., Masclee A. A. Effect of surgery for chronic pancreatitis on pancreatic function: pancreatico-jejunostomy and duodenum-preserving resection of the head of the pancreas. *Surgery*. 2004. Vol. 135, No 2. P. 125–130.
 49. Machicado J. D., Chari S. T., Timmons L., Tang G., Yadav D. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2018. Vol. 18, No 1. P. 39–45.
 50. Maimon S. N., Kirsner J. B., Palmer W. L. Chronic recurrent pancreatitis: a clinical study of 20 cases. *Arch. Intern. Med.* 1948. Vol. 81, No 1. P. 56–72.
 51. Maisonneuve P., Lowenfels A. B. Risk factors for pancreatic cancer: a summary review of meta-analytical studies. *Int. J. Epidemiol.* 2015. Vol. 44, No 1. P. 186–198.
 52. Masamune A., Kikuta K., Nabeshima T., Nakano E., Hirota M., Kanno A., et al. Nationwide epidemiological survey of early chronic pancreatitis in Japan. *J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 52, No 8. P. 992–1000.
 53. Mayerle J., Hoffmeister A., Werner J., Witt H., Lerch M. M., Mossner J. Chronic pancreatitis-definition, etiology, investigation and treatment. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2013. Vol. 110, No 22. P. 387–393.
 54. Melia W. M., Sims M. M., Whitehouse D. P., Cowan G. O. Chronic pancreatitis in the British army 1978–1989. *J. Roy. Army Med. Corps.* 1992. Vol. 138, No 3. P. 126–128.
 55. Midha S., Sreenivas V., Kabra M., Chattopadhyay T. K., Joshi Y. K., Garg P. K. Genetically determined chronic pancreatitis but not alcoholic pancreatitis is a strong risk factor for pancreatic cancer. *Pancreas*. 2016. Vol. 45, No 10. P. 1478–1484.
 56. Miyake H., Harada H., Kunichika K., Ochi K., Kimura I. Clinical course and prognosis of chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1987. Vol. 2, No 4. P. 378–385.
 57. Molinuevo J. L., Moitinho E., Font M. C., Cirera I., Navarro S., Rodriguez Roisin R., et al. Massive pleural effusion secondary to pancreatic-pleural fistula as first manifestation of chronic pancreatitis. Report of three cases. *Med. Clin.* 1997. Vol. 109, No 6. P. 222–224.
 58. Montalto G., Carroccio A., Soresi M., Ficano L., Notarbartolo A. Chronic pancreatitis in Sicily. Preliminary reports. *Ital. J. Gastroenterol.* 1990. Vol. 22, No 1. P. 33–35.
 59. Mullhaupt B., Truninger K., Ammann R. Impact of etiology on the painful early stage of chronic pancreatitis: a long-term prospective study. *Z. Gastroenterol.* 2005. Vol. 43, No 12. P. 1293–1301.
 60. Olesen S. S., Poulsen J. L., Broberg M. C. H., Madzak A., Drewes A. M. Opioid treatment and hypoalbuminemia are associated with increased hospitalisation rates in chronic pancreatitis outpatients. *Pancreatology*. 2016. Vol. 16, No 5. P. 807–813.
 61. Owens Jr J. L., Howard J. M. Pancreatic calcification: a late sequel in the natural history of chronic alcoholism and alcoholic pancreatitis. *Ann. Surg.* 1958. Vol. 147, No 3. P. 326–338.
 62. Pallegama R. W., Ariyasinghe S., Perera E. D., Treede R. D. Influence of catastrophizing and personality traits on recalled ratings of acute pain experience in healthy young adults. *Pain. Med.* 2017. Vol. 18, No 1. P. 49–60.
 63. Pipalia D. H., Naik S. R., Ratnam V. J., Plumber S. T., Bapat R. D., Bhandarkar S. D. Chronic calcific pancreatitis (C.C.P.) in western Maharashtra (experience of 55 cases). *J. Postgrad. Med.* 1987. Vol. 33, No 4. P. 201–205.
 64. Prasad B. N., Hira H. S., Behera D., Jindal S. K. Massive pleural effusion, pseudocysts and

- pancreatico-pleural fistula with asymptomatic pancreatic disease. *Indian J. Chest. Dis. Allied Sci.* 1991. Vol. 33, No 3. P. 149–153.
65. PRISMA Group, Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D. G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009. Vol. 6, No 7. P. e1000097.
 66. Raimondi S., Lowenfels A. B., Morselli-Labate A. M., Maisonneuve P., Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010. Vol. 24, No 3. P. 349–358.
 67. Rasmussen C. D. N., Holtermann A., Jorgensen M. B. Recall bias in low back pain among workers: effects of recall period and individual and work-related factors. *Spine.* 2018. Vol. 43, No 12. P. E727–733.
 68. Robles-Diaz G., Vargas F., Uscanga L., Fernandez-del Castillo C. Chronic pancreatitis in Mexico city. *Pancreas.* 1990. Vol. 5, No 4. P. 479–483.
 69. Sarles H., Adler G., Dani R., Frey C., Gullo L., Harada H., et al. The pancreatitis classification of Marseilles-Rome 1988. *Scand. J. Gastroenterol.* 1989. Vol. 24, No 6. P. 641–642.
 70. Sarles H., Sarles J. C., Camatte R., Muratore R., Gaini M., Guien C., et al. Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis, and chronic pancreatitis. *Gut.* 1965. Vol. 6, No 6. P. 545–559.
 71. Sarner M., Cotton P. B. Classification of pancreatitis. *BMJ.* 1984. Vol. 25, No 7. P. 756–759.
 72. Schwarzenberg S. J., Uc A., Zimmerman B., Wilschanski M., Wilcox C. M., Whitcomb D. C., et al. Chronic pancreatitis: pediatric and adult cohorts show similarities in disease progress despite different risk factors. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2019. Vol. 68, No 4. P. 566–573.
 73. Shaper A. G. Aetiology of chronic pancreatic fibrosis with calcification seen in Uganda. *BMJ.* 1964. Vol. 1, No 5398. P. 1607–1609.
 74. Singh V. K., Yadav D., Garg P. K. Diagnosis and management of chronic pancreatitis: a review. *J. Am. Med. Assoc.* 2019. Vol. 322, No 24. P. 2422–2434.
 75. Skovbjerg S., Jorgensen T., Arendt-Nielsen L., Ebstrup J. F., Carstensen T., Graven-Nielsen T. Conditioned pain modulation and pressure pain sensitivity in the adult Danish general population: the DanFunD study. *J. Pain.* 2017. Vol. 18, No 3. P. 274–284.
 76. Szucs A., Marjai T., Szentesi A., Farkas N., Parniczky A., Nagy G., et al. Chronic pancreatitis: multicentre prospective data collection and analysis by the Hungarian Pancreatic Study Group. *PLoS One.* 2017. Vol. 12, No 2. P. e0171420.
 77. Talukdar R., Reddy D. N., Tandan M., Gupta R., Lakhtakia S., Ramchandani M., et al. Impact of ductal interventions on diabetes in patients with chronic pancreatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021. Vol. 36, No 5. P. 1226–1234.
 78. Uscanga L., Robles-Diaz G., Sarles H. Nutritional data and etiology of chronic pancreatitis in Mexico. *Dig. Dis. Sci.* 1985. Vol. 30, No 2. P. 110–113.
 79. Vantini I., Piubello W., Cavallini G., Enderle A., Benini L., Scuro L. A. Chronic pancreatitis in north-east Italy: a clinical and pathological study. *Acta Hepato-Gastroenterol.* 1978. Vol. 25, No 2. P. 130–135.
 80. Vipperla K., Kanakis A., Slivka A., Althouse A. D., Brand R. E., Phillips A. E., et al. Natural course of pain in chronic pancreatitis is independent of disease duration. *Pancreatol.* 2021. Vol. 21, No 3. P. 649–657.
 81. Vujasinovic M., Dugic A., Maisonneuve P., Aljic A., Berggren R., Panic N., et al. Risk of developing pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis. *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9, No 11. P. 3720.
 82. Wang Q., Shen M., Leng X., Zeng X., Zhang F., Qian J. Prevalence, severity, and clinical features of acute and chronic pancreatitis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.* 2016. Vol. 36, No 10. P. 1413–1419.

УДК 616.37-002.2-036.2

doi: 10.33149/vkp.2022.04.04

UA Поширеність первинно безбольового хронічного панкреатиту: систематичний огляд і метааналіз

F. A. Bhullar¹, M. Faghih¹, V. S. Akshintala¹, A. I. Ahmed¹, K. Lobner³, E. Afghani^{1,2}, A. E. Phillips⁴, P. A. Hart⁵, M. L. Ramsey⁵, B. L. Bick⁶, L. Kuhlmann^{7,8}, A. M. Drewes^{7,8}, D. Yadav⁴, S. S. Olesen^{7,8}, V. K. Singh^{1,2}, від імені P-QST Consortium

¹Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA

²Pancreatitis Center, Department of Medicine, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA

³William H. Welch Medical Library, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA

⁴Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Department of Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

⁵Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, Ohio, USA

⁶Division of Gastroenterology and Hepatology, Indiana University Medical Center, Indiana, USA

⁷Centre for Pancreatic Diseases and Mech-Sense, Department of Gastroenterology and Hepatology, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark

⁸Department of Clinical Medicine, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark

Стаття опублікована у журналі *Pancreatol.* 2022. Vol. 22, No 1. P. 20–29.

Ключові слова: абдомінальний біль, хронічний панкреатит, цукровий діабет, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, кальцифікація підшлункової залози

Обґрунтування/мета. Хоча біль є переважним симптомом хронічного панкреатиту (ХП), у частини пацієнтів може спостерігатися безбольовий перебіг захворювання. Цей систематичний огляд спрямовано на

визначення поширеності первинно безбольового ХП. **Методи.** У базах даних MEDLINE (PubMed), EMBASE та Web of Science Core Collection було проведено пошук опублікованих досліджень до 15 вересня 2020 р., які включали щонайменше 10 послідовних пацієнтів із ХП та в яких повідомлялося про кількість випадків безбольового ХП. Також реєструвалися наявність в анамнезі рецидивуючого гострого панкреатиту і, крім того, наявність у пацієнтів з безбольовим ХП зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, цукрового діабету та аденокарциноми підшлункової залози. Для визначення об'єднаних оцінок поширеності з 95% довірчими інтервалами (95% ДІ) використовувалася модель випадкових ефектів.

Результати. З 5057 виявлених та перевірених досліджень до остаточного аналізу було включено 42 повнотекстові статті. Загалом до цих публікацій було включено 14 277 пацієнтів з ХП, серед яких 1569 мали безбольовий ХП. Сукупна поширеність безбольового ХП становила 12% (95% ДІ 10–15%). Серед багатьох досліджень, у яких повідомлялося про кальциноз (n=11), цукровий діабет (n=12), зовнішньосекреторну недостатність підшлункової залози (n=8) і рецидивуючий гострий панкреатит в анамнезі (n=14), зведені оцінки поширеності становили 96% (95% ДІ 73–100%), 51% (95% ДІ 32–70%) та 47% (95% ДІ 15–81%) відповідно. Алкогольна, ідіопатична/генетична та інша етіологія вважалися причиною безбольового ХП у 32,4%, 56,9% та 8,9% пацієнтів відповідно.

Висновок. Приблизно у кожного десятого пацієнта з ХП первинне безболісне захворювання здебільшого пов'язане з ідіопатичною/генетичною етіологією. Необхідні подальші дослідження задля визначення оптимального ведення таких пацієнтів.

УДК 616.37-002.2-036.2

doi: 10.33149/vkr.2022.04.04

RU Распространенность первично безболевого хронического панкреатита: систематический обзор и метаанализ

F. A. Bhullar¹, M. Faghih¹, V. S. Akshintala¹, A. I. Ahmed¹, K. Lobner³, E. Afghani^{1,2}, A. E. Phillips⁴, P. A. Hart⁵, M. L. Ramsey⁵, B. L. Bick⁶, L. Kuhlmann^{7,8}, A. M. Drewes^{7,8}, D. Yadav⁴, S. S. Olesen^{7,8}, V. K. Singh^{1,2}, от имени P-QST Consortium

¹Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA

²Pancreatitis Center, Department of Medicine, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA

³William H. Welch Medical Library, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA

⁴Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Department of Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

⁵Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, Ohio, USA

⁶Division of Gastroenterology and Hepatology, Indiana University Medical Center, Indiana, USA

⁷Centre for Pancreatic Diseases and Mech-Sense, Department of Gastroenterology and Hepatology, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark

⁸Department of Clinical Medicine, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark

Статья опубликована в журнале *Pancreatology*. 2022. Vol. 22, No 1. P. 20–29.

Ключевые слова: абдоминальная боль, хронический панкреатит, сахарный диабет, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, кальцификация поджелудочной железы

Обоснование/цель. Хотя боль является преобладающим симптомом хронического панкреатита (ХП), у части пациентов может наблюдаться безболевого течение заболевания. Этот систематический обзор был направлен на определение распространенности первично безболевого ХП.

Методы. В базах данных MEDLINE (PubMed), EMBASE и Web of Science Core Collection был проведен поиск опубликованных исследований до 15 сентября 2020 г., которые включали не менее 10 последовательных пациентов с ХП и в которых сообщалось о количестве случаев безболевого ХП. Также регистрировалось наличие в анамнезе рецидивирующего острого панкреатита и, кроме того, наличие у пациентов с безболевым ХП внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, сахарного диабета и аденокарциномы поджелудочной железы. Для определения объединенных оценок распространенности с 95% доверительными интервалами (95% ДИ) использовалась модель случайных эффектов.

Результаты. Из 5057 выявленных и проверенных исследований в окончательный анализ были включены 42 полнотекстовые статьи. Всего в эти публикации были включены 14 277 пациентов с ХП, среди которых 1569 имели безболевого ХП. Совокупная распространенность безболевого ХП составила 12% (95% ДИ 10–15%). Среди множества исследований, в которых сообщалось об кальцинозе (n=11), сахарном диабете (n=12), внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (n=8) и рецидивирующем остром панкреатите в анамнезе (n=14), сводные оценки распространенности составили 96% (95% ДИ 73–100%), 51% (95% ДИ 32–70%) и 47% (95% ДИ 15–81%) соответственно. Алкогольная, идиопатическая/генетическая и другая этиология считались причиной безболевого ХП у 32,4%, 56,9% и 8,9% пациентов соответственно.

Заключение. Примерно у каждого десятого пациента с ХП первичное безболевого заболевание в большинстве случаев связано с идиопатической/генетической этиологией. Необходимы дальнейшие исследования для определения оптимального ведения таких пациентов.

EN Prevalence of primary painless chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis

F. A. Bhullar¹, M. Faghih¹, V. S. Akshintala¹, A. I. Ahmed¹, K. Lobner³, E. Afghani^{1,2}, A. E. Phillips⁴, P. A. Hart⁵, M. L. Ramsey⁵, B. L. Bick⁶, L. Kuhlmann^{7,8}, A. M. Drewes^{7,8}, D. Yadav⁴, S. S. Olesen^{7,8}, V. K. Singh^{1,2}, on behalf of the P-QST Consortium

¹Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA

²Pancreatitis Center, Department of Medicine, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA

³William H. Welch Medical Library, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA

⁴Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Department of Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

⁵Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, Ohio, USA

⁶Division of Gastroenterology and Hepatology, Indiana University Medical Center, Indiana, USA

⁷Centre for Pancreatic Diseases and Mech-Sense, Department of Gastroenterology and Hepatology, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark

⁸Department of Clinical Medicine, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark

Pancreatology. 2022. Vol. 22, No 1. P. 20–29.

Key words: abdominal pain, chronic pancreatitis, diabetes, exocrine insufficiency, pancreatic calcifications

Background/objectives. While pain is the predominant symptom of chronic pancreatitis (CP), a subset of patients may experience a painless course. This systematic review aimed to determine the prevalence of primary painless CP.

Methods. MEDLINE (PubMed), EMBASE and Web of Science Core Collection databases were searched for published studies through September 15, 2020 that included at least 10 consecutive patients with CP and which reported the number with painless CP. The presence of a history of recurrent acute pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma in the painless CP patients was also recorded. A random effects model was used to determine pooled prevalence estimates with 95% confidence intervals (95% CI).

Results. Among the 5057 studies identified and screened, 42 full-text articles were included in the final analysis. There were a total of 14,277 patients with CP among whom 1569 had painless CP. The pooled prevalence of painless CP was 12% (95% CI 10–15%). Among a subset of studies that reported on calcifications (n=11), diabetes mellitus (n=12), exocrine pancreatic insufficiency (n=8) and history of recurrent acute pancreatitis (n=14), the pooled prevalence estimates were 96% (95% CI 73–100%), 51% (95% CI 32–70%), and 47% (95% CI 15–81%), respectively. Alcohol, idiopathic/genetic and other etiologies were attributed to be the cause of painless CP in 32.4%, 56.9% and 8.9% patients, respectively.

Conclusion. Approximately one in ten patients with CP have primary painless disease with the majority being attributable to an idiopathic/genetic etiology. Further research is needed to determine the optimal management of these patients.

Первинна і вторинна зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Бєляєва¹, Т. Л. Можина², В. С. Рахметова³

¹Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

²Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна

³Медичний університет Астана, Казахстан

Ключові слова: підшлункова залоза, первинна і вторинна зовнішньосекреторна панкреатична недостатність, хронічний панкреатит, патогенез, фізіологія

Згідно з науково обґрунтованими рекомендаціями з діагностики та лікування хронічного панкреатиту (ХП) Об'єднаної Європейської гастроентерологічної асоціації (НаPanEU), під зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози (ЗНПЗ) розуміють недостатню секрецію панкреатичних ферментів (ацинарна функція) та/або бікарбонату натрію (дуктальна функція). Основними причинами ЗНПЗ є зменшення обсягу панкреатичної паренхіми, обструкція основної панкреатичної протоки, зниження стимуляції екзокринної тканини підшлункової залози (ПЗ) та інактивація панкреатичних ферментів [31].

Дуже важливо розрізнити первинну та вторинну ЗНПЗ, тому що патогенетичний варіант панкреатичної недостатності суттєво впливає на стратегію лікування.

Первинна ЗНПЗ являє собою панкреатичну недостатність, що розвинулася внаслідок зменшення обсягу функціонуючої тканини ПЗ і характерна для пацієнтів, які страждають на ХП або інші захворювання, включаючи тяжкий гострий панкреатит, рак ПЗ, муковісцидоз, часткову або тотальну резекцію ПЗ, панкреатектомію [32].

Вторинна ЗНПЗ розвивається внаслідок обструкції основної панкреатичної протоки, зниження стимуляції ПЗ чи інгібування її екзокринної функції на тлі ендокринних пухлин або фармакологічного лікування [32].

У табл. 1 вказані основні причини виникнення ЗНПЗ, при цьому в першому рядку наведено етіологію первинної ЗНПЗ. Усі інші причини та патогенетичні механізми характерні для вторинної ЗНПЗ [2].

ХП є найчастішою причиною ЗНПЗ, і у групі пацієнтів з ХП екзокринна функція ПЗ знижується на 50–80% порівняно зі здоровими волонтерами [25]. Через 10 років від початку ХП майже половина пацієнтів має ознаки ЗНПЗ (рис. 1). Іншими відносно типовими станами, за яких розвивається ЗНПЗ унаслідок зменшення обсягу функціонуючої паренхіми ПЗ, є рак ПЗ, перенесена резекція ПЗ у дорослих [30] або муковісцидоз у дітей [17].

Таблиця 1. Патолофізіологія ЗНПЗ при різних захворюваннях (П. Я. Григор'єв, Е. П. Яковенко, 2001 [2])

Патолофізіологія	Хвороби, синдроми
<i>Внутрішньопорожнинне травлення</i>	
Зниження продукції панкреатичних ферментів та бікарбонатів*	ХП, рак ПЗ, муковісцидоз, резекція ПЗ та ін.
Інактивація панкреатичних ферментів у кишці	Гастронома, мікробна контамінація тонкої кишки
Швидкий транзит кишкового вмісту; зниження концентрації ферментів унаслідок розведення	Постгастрорезекційний синдром, мікробна контамінація тонкої кишки, постхолестектомічний синдром, хвороба Менетріє
Порушення змішування ферментів із харчовим хімузом	Дуодено- та гастростаз, інтестинальна псевдообструкція, синдром подразненого кишечника
Порушення продукції секретину, холецистокініну	Структурні ушкодження слизової оболонки тонкої кишки
Дефіцит жовчних кислот у тонкій кишці	Біліарна обструкція та холестатичні хвороби печінки, мікробна контамінація тонкої кишки
<i>Пристінкове травлення</i>	
Атрофія ентероцитів	Хвороба Крона, глютенва ентеропатія. Саркоїдоз. Лімфома
<i>Порушення відтоку лімфи з кишечника</i>	
Обструкція лімфатичних проток	Лімфома, туберкульоз, карциноїд, лімфангіоектазія
<i>Поєднані</i>	
Цукровий діабет. Гіпертиреоз. Амілоїдоз. ВІЛ-інфекція	

Примітка: * — первинна ЗНПЗ.

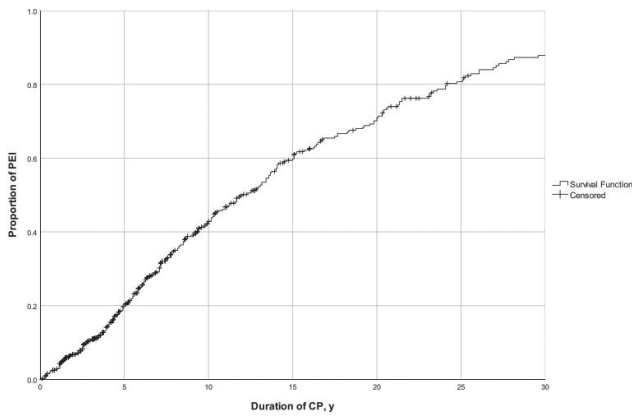


Рис. 1. Відсоток розвитку ЗНПЗ після діагностики ХП [26].

У нещодавньому проведеному метааналізі визначено частоту ЗНПЗ при раку ПЗ, а також ризик ЗНПЗ залежно від локалізації пухлини. У метааналіз включено 11 досліджень; в 7 з них наведені дані про поширеність ЗНПЗ і ще в 7 дослідженнях аналізувався вплив замісної терапії ферментами ПЗ при прогресуючому раку ПЗ. Узагальнена поширеність ЗНПЗ при раку ПЗ становила 72% (95% довірчий інтервал 55–86%), цей показник статистично вірогідно зростає при локалізації пухлини в головці ПЗ (відносний ризик 3,36, 1,07–10,54; $p=0,04$). Поширеність ЗНПЗ при прогресуючому раку ПЗ є відносно стійкою, а корекція ЗНПЗ може поліпшити результати цих хворих [22].

Майже 90% пацієнтів, які відновлюються після перенесеного гострого некротизуючого панкреатиту, також страждають на ЗНПЗ, при цьому розвиток ЗНПЗ строго корелює зі ступенем тяжкості некрозу ПЗ [9]. Крім того, ЗНПЗ розвивається на ранній стадії гострого панкреатиту; зокрема патологічні значення фекальної еластази 1 зафіксовані у 12% пацієнтів із середньотяжким або тяжким перебігом гострого панкреатиту, при цьому її рівень вірогідно залежав від етіології захворювання [31, 35].

Крім аналізу патогенезу первинної панкреатичної недостатності, необхідно зупинитися на вторинній панкреатичній недостатності, і насамперед на гепатогенній (біліогенній) недостатності. Своєчасне, тобто одночасне з хімузом і панкреатичним секретом, надходження жовчі до дванадцятипалої кишки (ДПК) є необхідною умовою нормального травлення. Жовч містить кон'югати жовчних кислот, які беруть участь у процесі міцелування та стабілізації жовчі; кон'югати жовчних кислот відіграють важливу роль в емульгуванні жирів, тобто в їхній підготовці для дії панкреатичної ліпази; жовчні кислоти активують панкреатичні ферменти, беруть участь в активації холецистокінін-панкреозиміну; вони не тільки емульгують жири, але й прискорюють всмоктування в тонкій кишці жирних кислот та моногліцеридів [1]. Ось чому при дефіциті жовчі на висоті травлення в ДПК розвивається так звана панкреатична біліогенна недостатність, пов'язана з недостатнім емульгуванням жирів, активацією холецистокініну. Концентрація жовчних кислот у кишечнику знижується при тяжких

захворюваннях печінки, особливо холестатичних, механічній жовтяниці, підвищених втратах жовчі з калом. Особливо значні втрати жовчних кислот спостерігаються після резекції клубової кишки. При синдромі надмірного бактеріального росту з бактеріальним обсіменінням верхніх відділів тонкої кишки відбувається мікробна декон'югація та всмоктування жовчних кислот, що призводить до зменшення їхнього пулу, який бере участь в емульгуванні жирів [6]. Ось чому при вищевказаних захворюваннях панкреатична ліпаза не може повною мірою реалізувати свою дію, і формується патогенез, а потім і клініка панкреатичної недостатності. У разі захворювань печінки це гепатогенна недостатність, але клінічні прояви її практично такі самі, як і за первинної зовнішньосекреторної недостатності ПЗ.

Звернемося до біліогенної панкреатичної недостатності. У її основі також дефіцит жовчних кислот у просвіті кишки або асинхронізм їх надходження до цього просвіту (наприклад, після холецистектомії, при гіпотонії жовчного міхура).

Однак цим патогенез ЗНПЗ при біліарній патології не обмежується. Серед функцій жовчного міхура є функція регулювання тиску в ДПК. При скороченні жовчний міхур виконує роль своєрідного насоса, що впливає на тиск у дуоденальному просвіті. При гіпомоториці жовчного міхура або після холецистектомії насосна функція жовчного міхура різко знижується або втрачається, що призводить до дискоординації гастродуоденальної моторики, посилення дуоденостазу, дуоденогастрального та дуоденогастроєзофагального рефлюксів. Усі ці дисгармонічні явища призводять до формування біліарної диспепсії, що посилює диспептичні явища, характерні для біліарного ХП, коли поєднуються первинна та біліогенна панкреатична недостатність.

Патогенез панкреатичної недостатності при порушеннях жовчоутворення та жовчовиділення є складним і багатокомпонентним, включає цілу низку перехресуваних, тісно пов'язаних одне з одним патогенетичних «кілець» (рис. 2).

При холестазі знижується активність панкреатичної ліпази, розвиваються стеаторея та інші клінічні прояви панкреатичної недостатності. Накопичення неперетравлених нутрієнтів у просвіті кишки сприяє посиленню пропульсії, тобто перистальтики зі спазмом гладких м'язів кишки та болем. Крім того, накопичення неперетравлених нутрієнтів у кишці призводить до надмірного бактеріального росту. Мікробній контамінації тонкої кишки сприяє зниження бактеріостатичної дії жовчних кислот (рис. 2). Надмірний бактеріальний ріст у кишці, зі свого боку, є причиною пошкодження мембранних ферментів мікробними токсинами та порушення мембранного травлення. Мальабсорбція посилює процеси накопичення неперетравлених нутрієнтів у кишці, транслокації кишкової мікрофлори та підвищує ризик бактеріальних ускладнень. З іншого боку, мікробна контамінація кишки призводить до ранньої декон'югації жовчних кислот, а отже, до ще більшого зниження їхньої ролі в перетравленні жирів. Зниження поверхневого натягу на межі рідина/газ сприяє надмірному

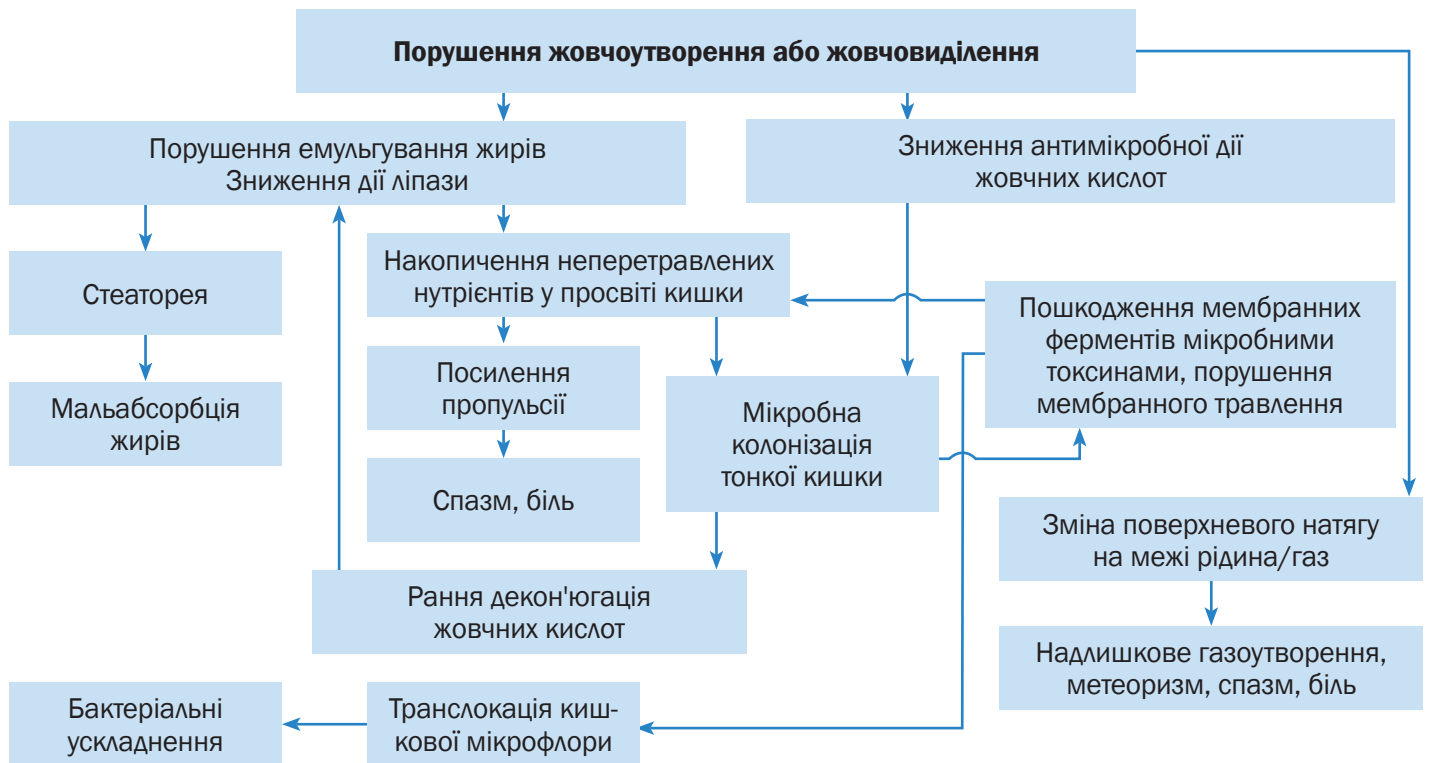


Рис. 2. Патогенез гепатогенної, біліогенної та ентерогенної панкреатичної недостатності, мікробної контамінації тонкої кишки при холестази та порушенні жовчовиділення (О. О. Белоусова, 2004 [1], з доповненнями Н. Б. Губергіц).

газоутворенню, тобто метеоризму, розвитку дистензійних болів та посиленню абдомінального болю взагалі (рис. 2).

При постхолецистектомічному синдромі (ПХЕС) ще ймовірнішим, ніж при жовчнокам'яній хворобі, є розвиток та прогресування ЗНПЗ (рис. 3). Справа в тому, що за ПХЕС «включаються» одночасно кілька механізмів її формування. При дисфункції сфінктера Одді, папілостенозі, що характерні для жовчнокам'яної хвороби та ПХЕС, розвивається асинхронізм надходження хімусу та жовчі в ДПК. Це є основою для біліогенної панкреатичної недостатності. Через секреторну хологенну діарею, синдром надлишкового бактеріального росту в кишечнику формується ентерогенна панкреатична недостатність. За наявності вторинного біліарного цирозу печінки виражений холестаз призводить до гепатогенної ЗНПЗ. І, нарешті, біліарний ХП, що діагностується у більшості хворих на ПХЕС, — причина первинного зниження продукції ферментів ПЗ. У результаті панкреатична недостатність різного ступеня є практично в усіх випадках ПХЕС.

Звернемося до гастрогенної панкреатичної недостатності та розглянемо насамперед фізіологічні взаємини між шлунковою та панкреатичною секрецією. Головний зв'язок — це те, що хлористоводнева кислота, надходячи в невеликій кількості зі шлунка в ДПК, контактує з І-клітинами дуоденальної слизової оболонки, стимулюючи продукцію ними секретину. Секретин, зі свого боку, є потужним інтестинальним гормоном, відповідальним за гідрокінетичну функцію ПЗ, тобто за продукцію нею бікарбонатів та забезпечення необхідного обсягу панкреатичного секрету. Крім того, секретин стимулює холерез.

Узагалі шлункова, панкреатична секреція, продукція та екскреція жовчі тісно пов'язані між собою [4].

Пояснюється це цілою низкою причин. Так, гастрин і холецистокінін відносяться до одного сімейства гастроінтестинальних гормонів і мають деякі загальні детермінанти, а рецептори до холецистокініну реагують і на гастрин. Отже, при змінах рівня гастрину в крові з великою ймовірністю змінюється моторика жовчного міхура та сфінктера Одді, а різна біліарна патологія нерідко поєднується з порушеннями шлункової секреції та моторики гастродуоденальної зони. Крім того, холецистокінінові рецептори реагують і на соляну кислоту. Узагалі виділяють три типи холецистокінінових рецепторів. ССК-А-рецептори беруть участь у нутритивній стимуляції вивільнення холецистокініну, тобто стимулюються жирами хімусу; ССК-В-рецептори беруть участь у секреції панкреатичних ферментів при зрошенні порожнини ДПК розчинами соляної кислоти та деяких амінокислот; ССК-Г-рецептори тропні до гастрину [4].

При низькій шлунковій секреції, тобто дисгармонії, зменшується продукція не тільки соляної кислоти та пепсину, а й шлункової ліпази. Шлункова ліпаза гідролізує довголанцюгові тригліцериди в широкому діапазоні рН 2,2–6,0. 10–20% тригліцеридів у їжі, продукти гідролізу яких швидко всмоктуються у тонкій кишці та включаються до метаболізму організму, ресинтезуються в ентероцитах, переносяться у вигляді хіломікронів та транспортуються лімфотоком. На відміну від панкреатичної ліпази, шлункова ліпаза є коліпазонезалежною і не вимагає обов'язкового емульгування жирів хімусу жовчю. Зрозуміло, що при низькій шлунковій секреції, яка неминує супроводжується дефіцитом шлункової ліпази, гідроліз жиру не може бути повноцінним, тому потрібно незвичайне напруження з боку печінки для посиленої продукції жовчі та з боку ПЗ, щоб компенсувати дефіцит ліпази. Узагалі

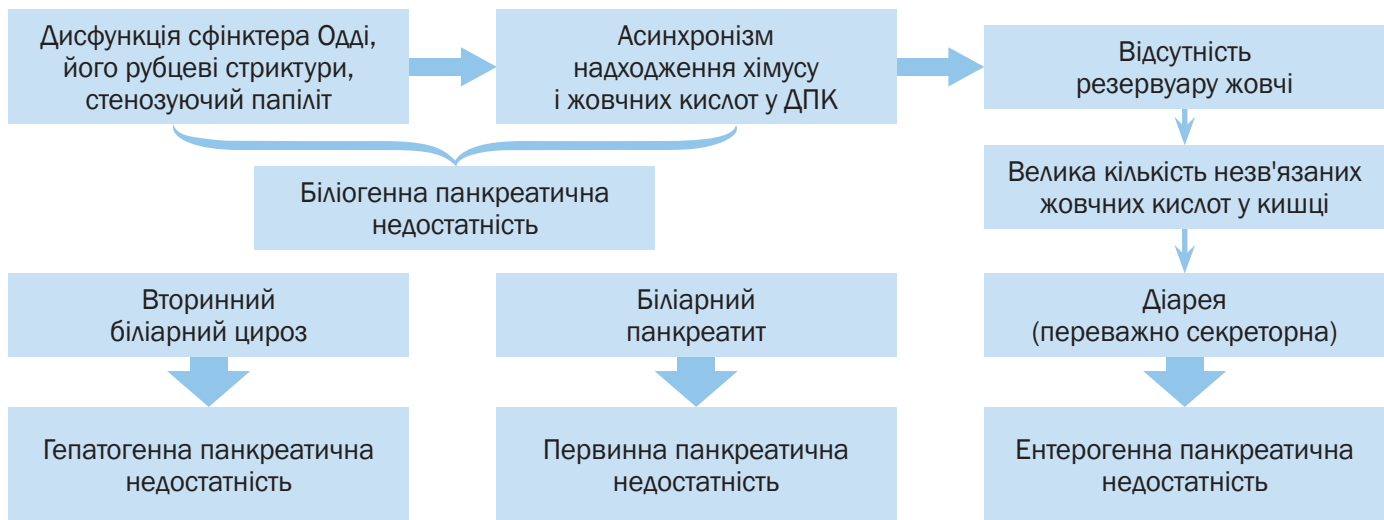


Рис. 3. Патогенез первинної і вторинної панкреатичної недостатності при ПХЕС.

недостатність шлункового травлення часто спочатку компенсується на наступних етапах асиміляції харчових речовин. Доказом цього служать хворі на перніціозну анемію і хворі, які перенесли резекцію шлунка, у яких шлункова ахілія може не супроводжуватися помітними розладами травлення [4].

Однак постійне напруження з боку ПЗ поступово призводить до її виснаження та зниження панкреатичної секреції. Основна причина гастрогенної панкреатичної недостатності — недостатня секретинова стимуляція ПЗ. Після резекції шлунка має значення асинхронізм надходження в ДПК хімусу, панкреатичного секрету і жовчі. Важливо, що за низької шлункової секреції ДПК і тонка кишка легко піддаються мікробній контамінації, що, зі свого боку, порушує всмоктування, змінює рН у просвіті кишки. Ці фактори також перешкоджають реалізації дії панкреатичних ферментів, навіть якщо вони продукуються у нормальній кількості.

Особливий варіант гастрогенної панкреатичної недостатності розвивається при гіперацидних станах. У цих ситуаціях спостерігається надмірна секретинова стимуляція ПЗ, яка рано чи пізно призводить до виснаження панкреатичної секреції. Крім того, гіперацидність часто поєднується з формуванням пептичних виразок шлунка або ДПК з папілітом, унаслідок чого утруднюється відтік панкреатичного секрету. Ці два напрями є основними у патогенезі ХП при гіперацидних станах. Слід врахувати ще ту обставину, що при гіперацидності частіше формується гастроєзофагеальний рефлюкс, а з ним і печія. При ацидифікації ДПК відбувається інактивація ліпази, преципітація жовчних кислот, що призводить до гастрогенної панкреатичної недостатності. ХП, що формується на тлі гіперацидності, як було сказано вище, поступово призводить і до первинної панкреатичної недостатності, зниження секреції бікарбонатів, а це, зі свого боку, посилює ацидифікацію ДПК, сприяє зниженню ефективності ферментних препаратів. У цих ситуаціях слід призначати кислотостійкі препарати.

Панкреатичні ферменти беруть участь не тільки у порожнинному, але й у мембранному травленні, оскільки вони адсорбуються на мембрані щіткової

облямівки ентероцитів. Недостатність мембранного травлення розвивається як при дефіциті ферментів ПЗ, так і при нестачі власних кишкових ферментів при патологічних змінах слизової оболонки тонкої кишки.

Запально-дистрофічні та атрофічні зміни в слизовій оболонці ДПК при хронічному дуоденіті та інших захворюваннях з ураженням слизової оболонки ДПК можуть призвести до недостатньої активації панкреатичних протеаз у зв'язку з дефіцитом утворення в ній ентерокинази, а також обмежують можливість вироблення у дуоденальній слизовій оболонці під впливом продуктів гідролізу харчових речовин холецистокініну-панкреозиміну, що стимулює вироблення панкреатичних травних ферментів (дуоденогенна панкреатична недостатність) [5].

Попадання в товсту кишку залишків недостатньо перетравленої їжі у зв'язку з дефіцитом панкреатичних ферментів стимулює проліферацію в ній бактеріальної флори, за рахунок якої відбувається їх розщеплення (дисбіоз товстої кишки) з можливим наступним ретроградним проникненням відповідної бактеріальної флори в тонку кишку (що в нормі містить незначну кількість мікроорганізмів) через баугінієву заслінку. Формуванню цекоілеального рефлюксу сприяє підвищення тиску в порожнині товстої кишки у зв'язку зі скупченням у ній газоподібних продуктів розщеплення недостатньо засвоєної їжі. Синдром надмірного обмінення бактеріальною флорою тонкої кишки може спостерігатися і за значного зниження шлункової секреції (гастрити, резекція шлунка). Продукти бактеріального розщеплення недостатньо засвоєної їжі (індол, скатол, фенол, крезол, сірководень, вуглекислий газ, водень, аміак тощо) та ендотоксини бактерій можуть посилювати перистальтичну активність кишечника з прискоренням пасажу по ньому їжі, що зменшує час контакту панкреатичних ферментів з харчовими речовинами у ділянці порожнинного та мембранного травлення. У результаті погіршується їх перетравлення (ентерогенна панкреатична недостатність). Важливу роль у патогенезі цієї недостатності відіграє зниження рН у просвіті кишки при синдромі надмірного бактеріального росту, через що наявні в цьому просвіті

панкреатичні ферменти (як власні, так і ті, що надійшли з ферментними препаратами) частково або навіть повністю інактивуються. Продукти бактеріального розщеплення їжі в кишечнику можуть призводити до органічних змін його слизової оболонки (дистрофія, запалення), унаслідок чого може погіршуватися всмоктування кінцевих продуктів розщеплення харчових речовин під впливом ферментів ПЗ та тонкої кишки. Цьому також сприяють утворювані надлишково при бактеріальному обсіменінні початкових відділів тонкої кишки декон'юговані жовчні кислоти, які справляють шкідливу дію на її слизову оболонку. У зв'язку з порушенням гідролізу жирів порушується всмоктування жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К). На ґрунті дефіциту вітаміну D та надмірного виведення кальцію можуть розвиватися остеопороз, з'являтися болі в кістках [5].

Прикладом дуодено- та ентерогенної панкреатичної недостатності може бути целиакія. У хворих з целиакією знижується не тільки зовнішньосекреторна функція ПЗ, але й скорочувальна функція жовчного міхура. Ці порушення пояснюють зниженням секреції секретину, холецистокініну-панкреозиміну та інших кишкових гормонів слизової оболонки ДПК та тонкої кишки. Так, визначення ферментів ПЗ у дуоденальному вмісті після гормональної стимуляції панкреозиміном показало, що швидкість секреції амілази, ліпази та трипсину у хворих на целиакію з синдромом порушеного всмоктування III ступеня знижена більше ніж у два рази порівняно з нормою [7]. При цьому спостерігали уповільнену секрецію ферментів ПЗ, у результаті якої ферменти надходять у просвіт кишки асинхронно з хімусом. У результаті порушення регуляції знижується швидкість гідролізу компонентів хімусу та підвищується осмотичний тиск у порожнині кишки. Порушення кишкового травлення, що виникають, посилюються зниженням продукції ферментів. Унаслідок дефіциту жовчних кислот у просвіті кишки приєднуються механізми біліогенної панкреатичної недостатності. Зі свого боку, неабсорбовані в тонкій кишці жирні кислоти з довгим вуглецевим ланцюгом гальмують всмоктування води та натрію, що призводить до діареї [7].

У просвіті тонкої кишки у хворих на целиакію з'являється велика кількість умовно-патогенної, симбіотної мікрофлори та грибів. Бактеріальне обсіменіння викликає у 69% хворих появу в проксимальному відділі тонкої кишки вільних жовчних кислот та зменшення частки кон'югованих жовчних кислот. Передчасна бактеріальна декон'югація жовчних кислот з утворенням вільних жовчних кислот, що мають детергентні властивості, також робить свій внесок у порушення асиміляції жирів, натрію і води, посилюючи діарею [4].

Значення ентерогенної панкреатичної недостатності при целиакії підтверджено цілою низкою робіт [13, 27]. При цьому панкреатична недостатність є однією з причин недостатньої ефективності аглютенної дієти при целиакії.

Безумовно, ентерогенна панкреатична недостатність у поєднанні з мальабсорбцією розвивається не тільки при атрофічному дуоденіті та целиакії, але й

при інших захворюваннях тонкої кишки. При резекціях тонкої кишки, крім описаних вище механізмів ентерогенної панкреатичної недостатності, мають значення зменшення поверхні абсорбції ферментів ПЗ та асинхронізм пасажу хімусу, жовчних кислот та панкреатичних ферментів [30]. При поєднанні ентерогенної недостатності та мальабсорбції, характерному для захворювань тонкої кишки, розвиваються численні симптоми мальасиміляції харчових речовин, тобто трофологічної недостатності.

При запальних захворюваннях товстої кишки може формуватися панкреатична недостатність. Причому у цьому випадку вона найчастіше є первинною, тобто пов'язана з розвитком панкреатиту. Доведено, що при неспецифічному виразковому коліті та хворобі Крона панкреатит зазвичай перебігає субклінічно, тобто без вираженого больового синдрому, але з поступовим зниженням функції ПЗ. Причинами розвитку ХП при запальних захворюваннях товстої кишки можуть бути панкреотоксичні лікарські впливи (лікарський панкреатит може розвинути унаслідок прийому 5-аміносаліцилатів, сульфасалазину, кортикостероїдів, азатиоприну, 6-меркаптопурину); дуоденопанкреатичний рефлюкс або обструкція фатерового соска у разі ураження ДПК при хворобі Крона; ХП може бути аутоімунним, як позакишковий прояв патології товстої кишки. Крім того, слід враховувати підвищений ризик жовчнокам'яної хвороби при хворобі Крона через порушення ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот. І тут можливий розвиток біліарного ХП. Крім первинної панкреатичної недостатності, при хворобі Крона нерідко приєднується ентерогенна панкреатична недостатність, патогенез якої описаний вище [36]. М. Barthelet et al. довели, що показники фекальної панкреатичної еластази 1 знижено у 30% хворих із запальними захворюваннями товстої кишки, а у пацієнтів з наявністю гострого панкреатиту в анамнезі частота її зниження досягає 50% [8]. Частота виявлення аутоантитіл у ПЗ у таких хворих — 22%, а частота змін проток за результатами магнітно-резонансної холангіопанкреатографії при зниженні показників фекальної еластази 1 — 20%. При автопсії зміни ПЗ знаходять у 38–53% випадків запальних захворювань товстої кишки [8]. Таким чином, у хворих з неспецифічним виразковим колітом та хворобою Крона слід проводити фекальний еластазний тест навіть за відсутності клінічних проявів ХП, та у разі зниження результатів цього тесту призначати замісну ферментну терапію.

Судинна панкреатична недостатність розвивається при хронічній абдомінальній ішемії переважно внаслідок атеросклерозу черевного відділу аорти та її гілок, а також при порушенні відтоку лімфи з кишечнику (при лімфомі, туберкульозі, карциноїді, лімфангіектазії тонкої кишки). При хронічному абдомінальному ішемічному синдромі зазвичай поєднуються панкреатична недостатність та мальабсорбція, тому що при цьому настають не тільки атрофія та фіброз ПЗ, а й атрофія слизової оболонки тонкої кишки [3].

Частота різних варіантів вторинної ЗНПЗ вивчена ще в низці досліджень, крім наведених вище. Навіть у

пацієнтів з незміненою секреторною активністю ПЗ ЗНПЗ може бути спричинена обструкцією головної панкреатичної протоки внаслідок доброякісних або злоякісних захворювань [1, 3]. Зниження ендогенної стимуляції здатне викликати або сприяти розвитку ЗНПЗ при целиакії, цукровому діабеті, запальних захворюваннях кишечника, а також після перенесеного хірургічного втручання на органах шлунково-кишкового тракту [15, 16, 37]. ЗНПЗ діагностують майже у 50% хворих на інсулінозалежний цукровий діабет та у 30–50% пацієнтів з інсулінонезалежним цукровим діабетом [28, 34, 40], вона обумовлена переважно атрофією екзокринної паренхіми [33]. У дослідженнях, у яких взяли участь випадково обрані пацієнти, дані про яких отримували з реєстрів, та використовувалися менш чутливі методики оцінки функції ПЗ, зафіксовано відносно незначну поширеність ЗНПЗ: вона становила 26% при інсулінозалежному та 12% при інсулінонезалежному цукровому діабеті [20, 21, 31].

Порушення функції ПЗ часто спостерігається після часткової або тотальної гастректомії [12, 14, 18] і є наслідком різних причин, таких як недостатнє подібнення поживних речовин, порушення випорожнення шлунка, іннервація ПЗ та асинхронізм, що виникає при пасажі хімусу [23, 24], нестача амілази, ліпази чи інших протеаз [30]. У хворих на ВІЛ може розвиватися ЗНПЗ [38], тоді як зв'язок між ЗНПЗ та іншими станами, такими як синдром подразненого кишечника, залишається менш вивченим (див. вище) [29]. Соматостатинома [10] та введення соматостатину [11, 19, 35, 39] здатні інгібувати екзокринну секрецію ПЗ та зумовлювати розвиток вторинної ЗНПЗ [32]. ЗНПЗ також виникає у пацієнтів з тяжкою білковою недостатністю. До рідкісних причин ЗНПЗ відносять синдроми Швахмана — Даймонда та Йохансона — Бліззарда, синдром вродженого дефіциту ферментів,

наприклад трипсиногену або ентеропептидази (ентерокинази), а також ізольований дефіцит амілази, ліпази або інших протеаз [31].

Складний патогенез ЗНПЗ після операцій на шлунково-кишковому тракті (не тільки після гастректомії, резекції тонкої кишки, патогенез якої описаний вище), він включає [12]:

— Зміна фізіології шлунка:

- порушення фундальної релаксації внаслідок зникнення антрофундального та дуоденофундального рефлексів;
- відсутність стимульованої панкреатичної секреції через недостатнє розслаблення дна шлунка.

— Зміна фізіології ДПК:

- зниження холецистокінін-опосередкованої стимуляції панкреатичної секреції внаслідок резекції ДПК.

— Зміна фізіології ПЗ:

- резекція та поширені захворювання ПЗ асоційовані зі зниженням екзокринної панкреатичної секреції;
- пов'язана з порушеннями функції шлунка та ДПК.

— Зміни травлення:

- анатомічна реконструкція призводить до виникнення асинхронізму між випорожненням шлунка та біліопанкреатичною секрецією;
- унаслідок резекції дистальних відділів шлунка у просвіт тонкої кишки можуть потрапляти великі частинки їжі, що погано піддаються перетравленню.

Таким чином, патогенез ЗНПЗ є складним та багатокомпонентним. Лікаряю важливо проаналізувати патогенез ЗНПЗ у кожного конкретного пацієнта, щоб не тільки призначити замісну ферментну терапію, але й врахувати інші необхідні напрями лікування (антисекреторні засоби, корекція складу кишкової мікробіоти тощо).

Література:

1. Белоусова Е. А. Причины, механизмы и методы терапии абдоминальной боли и нарушенной пищеварения при билиарной дисфункции. *Фарматека*. 2004. № 13. С. 45–52.
2. Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Рекомендации к назначению ферментных препаратов при синдроме нарушенного пищеварения и всасывания. *Леч. врач*. 2001. № 5–6. С. 48–50.
3. Губрегриц Н. Б., Зубов А. Д., Агапова Н. Г., Мороз Т. В., Лукашевич Г. М., Загоренко Ю. А. Ишемическая панкреатопатия. *Мистецтво лікування*. 2006. № 4. С. 21–27.
4. Коротько Г. Ф. Постпрандиальная секреция поджелудочной железы. Монография. 2019. 128 с.
5. Линевский Ю. В., Линевская К. Ю., Воронин К. А. Синдром мальассимиляции и его лечение у больных хроническим панкреатитом. *Мистецтво лікування*. 2006. № 4. С. 13–18.
6. Парфенов А. И. Синдром нарушенного пищеварения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008. № 7. С. 76–81.

7. Парфенов А. И. Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии. *Анахарсис*. 2007. № 376.
8. Barthet M., Lesavre N., Desplats S., Panuel M., Gasmi M., Bernard J. P., Dagorn J. C., Grimaud J. C. Frequency and characteristics of pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease. *Pancreatology*. 2006. Vol. 6, No 5. P. 464–471.
9. Boreham B., Ammori B. J. A prospective evaluation of pancreatic exocrine function in patients with acute pancreatitis: correlation with extent of necrosis and pancreatic endocrine insufficiency. *Pancreatology*. 2003. Vol. 3, No 4. P. 303–308.
10. Brelan D., Tenner S. Diarrhoea due to pancreatic diseases. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2012. Vol. 26, No 5. P. 623–631.
11. Creutzfeldt W., Lembcke B., Fölsch U. R., Schleser S., Koop I. Effect of somatostatin analogue (SMS 201-995, Sandostatin) on pancreatic secretion in humans. *Am. J. Med*. 1987. Vol. 82, No 5B. P. 49–54.

12. Domínguez-Muñoz J. E. Pancreatic enzyme replacement therapy: exocrine pancreatic insufficiency after gastrointestinal surgery. *HPB (Oxford)*. 2009. Vol. 11, Suppl. 3. P. 3–6.
13. Evans K. E., Leeds J. S., Morley S., Sanders D. S. Pancreatic insufficiency in adult celiac disease: do patients require long-term enzyme supplementation? *Dig. Dis. Sci.* 2010. Vol. 55, No 10. P. 2999–3004.
14. Friess H., Böhm J., Müller M. W., Glasbrenner B., Riepl R. L., Malfertheiner P., Büchler M. W. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency. *Am. J. Gastroenterol.* 1996. Vol. 91, No 2. P. 341–347.
15. Frulloni L., Falconi M., Gabbrielli A., Gaia E., Graziani R., Pezzilli R., Uomo G., Andriulli A., Balzano G., Benini L., Calculli L. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig. Liver Dis.* 2010. Vol. 42, Suppl. 6. P. S381–406.
16. Frulloni L., Scattoni C., Katsotourchi A. M., Amodio A., Gabbrielli A., Zamboni G., Benini L., Vantini I. Exocrine and endocrine pancreatic function in 21 patients suffering from autoimmune pancreatitis before and after steroid treatment. *Pancreatology*. 2010. Vol. 10, No 2–3. P. 129–133.
17. Gibson-Corley K. N., Meyerholz D. K., Engelhardt J. F. Pancreatic pathophysiology in cystic fibrosis. *J. Pathol.* 2016. Vol. 238, No 2. P. 311–320.
18. Gullo L., Costa P. L., Ventrucci M., Mattioli S., Viti G., Labò G. Exocrine pancreatic function after total gastrectomy. *Scand. J. Gastroenterol.* 1979. Vol. 14, No 4. P. 401–407.
19. Gullo L., Pezzilli R., Ancona D., Labate A. M., Barbara L. Effect of octreotide, a long-acting somatostatin analogue, on plasma amino acid uptake by the pancreas. *Pancreas*. 1991. Vol. 6, No 6. P. 668–672.
20. Hardt P. D., Hauenschild A., Nalop J., Marzeion A. M., Jaeger C., Teichmann J., Bretzel R. G., Hollenhorst M., Kloer H. U.; S2453112/S2453113 Study Group. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. *Pancreatology*. 2003. Vol. 3, No 5. P. 395–402.
21. Icks A., Haastert B., Giani G., Rathmann W. Low fecal elastase-1 in type I diabetes mellitus. *Z. Gastroenterol.* 2001. Vol. 39, No 10. P. 823–830.
22. Iglesia D., Avci B., Kiriukova M., Panic N., Bozhychko M., Sandru V., de-Madaria E., Capurso G. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol. J.* 2020. Vol. 8, No 9. P. 1115–1125.
23. Keller J., Aghdassi A. A., Lerch M. M., Mayerle J. V., LAYER P. Tests of pancreatic exocrine function - clinical significance in pancreatic and non-pancreatic disorders. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2009. Vol. 23, No 3. P. 425–439.
24. Keller J., Franke A., Storr M., Wiedbrauck F., Schirra J.; German Society for Neurogastroenterology and Motility; German Society for Digestive and Metabolic Diseases]. Klinisch relevante Atemtests in der gastroenterologischen Diagnostik — Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität sowie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen [Clinically relevant breath tests in gastroenterological diagnostics—recommendations of the German Society for Neurogastroenterology and Motility as well as the German Society for Digestive and Metabolic Diseases]. *Z. Gastroenterol.* 2005. Vol. 43, No 9. P. 1071–1090. German.
25. Keller J., LAYER P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut*. 2005. Vol. 54, Suppl. 6. P. vi1–28.
26. Kempeneers M. A., Ahmed Ali U., Issa Y., van Goor H., Drenth J. P. H., van Dullemen H. M., van Hooft J. E., Poen A. C., van Veldhuisen S. L., Besselink M. G., van Santvoort H. C., Bruno M. J., Boermeester M. A.; Dutch Pancreatitis Study Group. Natural course and treatment of pancreatic exocrine insufficiency in a nationwide cohort of chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2020. Vol. 49, No 2. P. 242–248.
27. Kunovský L., Dítě P., Jabandžiev P., Eid M., Poredská K., Vaculová J., Sochorová D., Janeček P., Tesaříková P., Blaho M., Trna J., Hlavsa J., Kala Z. Causes of exocrine pancreatic insufficiency other than chronic pancreatitis. *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10, No 24. P. 5779.
28. Lankisch P. G., Manthey G., Otto J., Koop H., Talaulicar M., Willms B., Creutzfeldt W. Exocrine pancreatic function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Digestion*. 1982. Vol. 25, No 3. P. 211–216.
29. Leeds J. S., Hopper A. D., Sidhu R., Simmonette A., Azadbakht N., Hoggard N., Morley S., Sanders D. S. Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 8, No 5. P. 433–438.
30. Löhr J. M. Exocrine Pancreatic Insufficiency, 2nd ed.; UNIMED: Bremen, Germany, 2014.
31. Löhr J. M., Domínguez-Muñoz E., Rosendahl J., Besselink M., Mayerle J., Lerch M. M., Haas S., Akisik F., Kartalis N., Iglesias-Garcia J., Keller J., Boermeester M., Werner J., Dumonceau J. M., Fockens P., Drewes A., Ceyhan G., Lindkvist B., Drenth J., Ewald N., Hardt P., de Madaria E., Witt H., Schneider A., Manfredi R., Brøndum F. J., Rudolf S., Bollen T., Bruno M.; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol. J.* 2017. Vol. 5, No 2. P. 153–199.
32. Löhr J. M., Oliver M. R., Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterol. J.* 2013. Vol. 1, No 2. P. 79–83.
33. Löhr M., Klöppel G. Pathologie des Pankreas beim chronischen Typ 1 Diabetes mellitus: B-Zell-Gehalt, exokrine Atrophie und Angiopathie [Pathology of the pancreas in chronic type 1 diabetes mellitus: B-cell content, exocrine atrophy and angiopathy]. *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.* 1987. Vol. 71. P. 114–119. German.
34. el Newihi H., Dooley C. P., Saad C., Staples J., Zeidler A., Valenzuela J. E. Impaired exocrine pancreatic function in diabetics with diarrhea and peripheral neuropathy. *Dig. Dis. Sci.* 1988. Vol. 33, No 6. P. 705–710.

35. Pezilli R. Chronic pancreatitis: maldigestion, intestinal ecology and intestinal inflammation. *World J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 15, No 14. P. 1673–1676.
36. Pezilli R. Exocrine pancreas involvement in celiac disease: a review. *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* 2014. Vol. 8, No 3. P. 167–172.
37. Pezilli R., Andriulli A., Bassi C., Balzano G., Cantore M., Delle Fave G., Falconi M.; Exocrine Pancreatic Insufficiency collaborative (EPIc) Group. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian Association for the Study of the Pancreas. *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19, No 44. P. 7930–7946.

УДК 616.37-008.64

doi: 10.33149/vkr.2022.04.05

UA Первинна і вторинна зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляєва¹, Т. Л. Можина², В. С. Рахметова³

¹Багатопрфільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

²Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна

³Медичний університет Астана, Казахстан

Ключові слова: підшлункова залоза, первинна і вторинна зовнішньосекреторна панкреатична недостатність, хронічний панкреатит, патогенез, фізіологія

Згідно з науково обґрунтованими рекомендаціями з діагностики та лікування хронічного панкреатиту Об'єднаної Європейської гастроентерологічної асоціації (НаPanEU), під зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози (ЗНПЗ) розуміють недостатню секрецію панкреатичних ферментів (ацинарна функція) та/або натрію бікарбонату (дуктальна функція). Основними причинами ЗНПЗ є зменшення обсягу панкреатичної паренхіми, обструкція основної панкреатичної протоки, зниження стимуляції екзокринних відділів підшлункової залози (ПЗ) та інактивація панкреатичних ферментів.

Первинна ЗНПЗ є панкреатичною недостатністю, що розвивається внаслідок зменшення обсягу функціонуючої тканини ПЗ, вона характерна для пацієнтів, хворих на хронічний панкреатит або інші захворювання, включаючи тяжкий гострий панкреатит, рак ПЗ, муковісцидоз, часткову або тотальну резекцію ПЗ. Вторинна ЗНПЗ розвивається внаслідок обструкції основної панкреатичної протоки, зниження стимуляції ПЗ або інгібування її екзокринної функції на тлі ендокринних пухлин або фармакологічного лікування.

ЗНПЗ описана при хронічному панкреатиті, гострому некротизуючому панкреатиті, раку ПЗ, целіакії, цукровому діабеті, запальних захворюваннях кишечника, після операцій на шлунково-кишковому тракті, виконання часткової або тотальної гастректомії, на тлі значної білкової недостатності. До рідкісних причин ЗНПЗ відносять синдром Швахмана — Даймонда, синдром Йохансона — Білзарда та вроджений дефіцит ферментів.

38. Price D. A., Schmid M. L., Ong E. L., Adjukiewicz K. M., Peaston B., Snow M. H. Pancreatic exocrine insufficiency in HIV-positive patients. *HIV Med.* 2005. Vol. 6, No 1. P. 33–36.
39. Saif M. W., Larson H., Kaley K., Shaib W. Chronic octreotide therapy can induce pancreatic insufficiency: a common but under-recognized adverse effect. *Expert Opin. Drug Saf.* 2010. Vol. 9, No 6. P. 867–873.
40. Vacca J. B., Henke W. J., Knight W. A. The exocrine pancreas in diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.* 1964. Vol. 61. P. 242–247.

Важливо аналізувати тип ЗНПЗ у кожного пацієнта з метою підбору необхідного лікування, призначення не лише замісної ферментної терапії, а також антисекреторних препаратів, корекції мікробіоти.

УДК 616.37-008.64

doi: 10.33149/vkr.2022.04.05

RU Первичная и вторичная внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, Т. Л. Можина², В. С. Рахметова³

¹Многопрофильная клиника «Инто Сана», Одесса, Украина

²Центр здорового сердца доктора Крахмаловой, Харьков, Украина

³Медицинский университет Астана, Казахстан

Ключевые слова: поджелудочная железа, первичная и вторичная внешнесекреторная панкреатическая недостаточность, хронический панкреатит, патогенез, физиология

Согласно научно обоснованным рекомендациям по диагностике и лечению хронического панкреатита Объединенной Европейской гастроэнтерологической ассоциации (НаPanEU), под внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (ВНПЖ) понимают недостаточную секрецию панкреатических ферментов (ацинарная функция) и/или бикарбоната натрия (дуктальная функция). Основными причинами ВНПЖ являются уменьшение объема панкреатической паренхимы, обструкция основного панкреатического протока, снижение стимуляции экзокринных отделов поджелудочной железы (ПЖ) и инактивація панкреатических ферментов. Первичная ВНПЖ представляет собой панкреатическую недостаточность, развившуюся вследствие уменьшения объема функционирующей ткани ПЖ, она характерна для пациентов, страдающих хроническим панкреатитом или другими заболеваниями, включая тяжелый острый панкреатит, рак ПЖ, муковисцидоз, частичную или тотальную резекцию ПЖ. Вторичная ВНПЖ развивается вследствие обструкции основного панкреатического протока, снижения стимуляции ПЖ или ингибирования ее экзокринной функции на фоне эндокринных опухолей или фармакологического лечения.

ВНПЖ описана при хроническом панкреатите, некротизирующем остром панкреатите, раке ПЖ, целиакии, сахарном диабете, воспалительных заболеваниях кишечника, после операций на желудочно-кишечном тракте, выполнения частичной или тотальной гастрэктомии, на фоне выраженной белковой недостаточности. К редким причинам ВНПЖ относят синдром Швахмана — Даймонда, синдром Йохансона — Близзарда и врожденный дефицит ферментов.

Важно анализировать тип ВНПЖ у каждого пациента для подбора необходимого лечения, назначения не только заместительной ферментной терапии, но и антисекреторных препаратов, коррекции микробиоты.

EN Primary and secondary exocrine pancreatic insufficiency

N. B. Gubergrits¹, N. V. Byelyayeva¹, T. L. Mozhyina², V. S. Rahmetova³

¹“Into Sana” Multifield Clinic, Odessa, Ukraine

²Dr. Krakhmalova Center of the Healthy Heart, Kharkiv, Ukraine

³Medical University Astana, Kazakhstan

Key words: pancreas, primary and secondary exocrine pancreatic insufficiency, chronic pancreatitis, pathogenesis, physiology

According to the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU), exocrine pancreatic insufficiency (EPI) refers to an insufficient secretion of pancreatic enzymes (acinar function) and/or sodium bicarbonate (ductal function). Loss of pancreatic parenchyma, obstruction of the main pancreatic duct, decreased stimulation of the exocrine pancreas, and inactivation of pancreatic enzymes are the main causes of EPI. The primary EPI results from a loss of functioning pancreatic tissue and is observed in patients with chronic pancreatitis and other diseases, including severe acute pancreatitis, pancreatic carcinoma, cystic fibrosis, and partial or total surgical resection of the pancreas. The secondary EPI results from obstruction of the major pancreatic duct, decreased stimulation of the pancreas, or inhibition of exocrine function by endocrine tumors or pharmacological treatment.

EPI has also been reported in chronic pancreatitis, necrotising acute pancreatitis, pancreatic cancer, in celiac disease, diabetes mellitus, inflammatory bowel disease, after gastrointestinal surgery, partial or total gastrectomy, and in evident protein deficiency. Rare causes of EPI include Shwachman — Diamond syndrome, Johanson — Blizzard syndrome, and congenital enzyme deficiency. It is important to analyze the type of EPI in each patient to administer the proper treatment. In addition to enzyme replacement therapy, antisecretory drugs and microbiota correction may be used.

Мультисистемні ефекти біорегуляційних препаратів у комплексному лікуванні пацієнтів із екскреторною недостатністю підшлункової залози на тлі первинного остеоартрозу

Л. С. Бабінець, І. М. Галабіцька

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

Ключові слова: первинний остеоартроз, екскреторна недостатність підшлункової залози, біорегуляційні препарати, лікування, коморбідність

Остеоартроз (ОА) — це хронічна артропатія, що характеризується ураженням і руйнуванням суглобового хряща і поєднується з іншими суглобовими змінами, зокрема з гіпертрофією кісткової тканини. Клінічними проявами захворювання є біль, що поступово розвивається, посилюється або починається при фізичному навантаженні, скутість тривалістю менше 30 хвилин після початку фізичної активності, періодично — припухлість суглоба [2, 7].

Незважаючи на сучасні успіхи фармакології та тріумф доказової медицини у багатьох галузях лікарського мистецтва, лікування ОА досі залишається складною та невирішеною проблемою. Основним недоліком базисної терапії є те, що призначене лікування є симптоматичним, полегшує біль, але суттєво не гальмує прогресування захворювання, тобто не впливає на прогноз [8, 13]. Крім того, застосування симптоматичних засобів часто супроводжується небажаними ефектами, які потребують активного лікування. Це погіршує схильність хворих до лікування. Особливою когортою пацієнтів є хворі з коморбідністю ОА та захворюваннями шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що супроводжуються екскреторною недостатністю підшлункової залози (ЕНПЗ), тому що препарати, які застосовуються для базисного лікування ОА, мають виражений токсичний вплив на органи ШКТ, і це сприяє загостренню коморбідної гастроентерологічної патології та прогресуванню ЕНПЗ [5, 12, 14].

Мета дослідження: оцінити вплив запропонованої схеми комплексного лікування із включенням біорегуляційних препаратів (БРП) на параметри суглобової і травної функцій за умов коморбідності ОА із ЕНПЗ біліарного генезу.

Матеріали і методи. Було обстежено 60 пацієнтів з первинним ОА у коморбідності із ЕНПЗ біліарного

генезу поза загостренням хронічного некаменевого холециститу, функціональних захворювань жовчного міхура і жовчовидільної системи. Середній вік хворих становив $(56,34 \pm 7,03)$ року (від 27 до 74 років); жінок було 31 (51,7%), а чоловіків — 29 (48,3%). Контрольну групу становили 30 здорових людей. Критеріями виключення були онкологічні захворювання, гострі патології та загострення хронічних патологій життєво важливих органів, тяжкий цукровий діабет, цукровий діабет 1-го типу, активні виразки шлунку та дванадцятипалої кишки, вірусні гепатити та цироз печінки, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, муковісцидоз.

Матеріали клінічного дослідження розглянуто на засіданні комісії з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського. Робота проведена відповідно до Кодексу етики Гельсінської декларації. Усі пацієнти підписали інформаційну згоду про участь у дослідженні.

Діагноз ОА встановлювали на підставі діагностичних критеріїв Міжнародного товариства досліджень ОА (Osteoarthritis Research Society International (OARSI), 2019), Американської колегії ревматологів (American College of Rheumatology (ACR), 2020) та Європейської протиревматичної ліги (European League Against Rheumatism (EULAR), 2017). Дослідження суглобів включало огляд, пальпацію, об'єктивну оцінку болю у спокої та при рухах за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). Симптоми ОА оцінювали також за індексами Лекена, WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index). Рентгенологічне обстеження виконувалось за допомогою рентгенологічного обладнання КРД-50 Індіак-02 та РУМ-20-2П2. Рентгенологічні стадії ОА оцінювали за класифікацією J. H. Kellgren та J. S. Lawrens.

Для оцінки ЕНПЗ визначали вміст фекальної α -еластази методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми BIOSERV ELASTASE 1-ELISA. Також для визначення наявності та глибини зниження екзокринної функції підшлункової залози (ПЗ) і супутнього ентероколіту проводили оцінку копрограми за 5-бальною шкалою, де як один бал враховували такі патологічні ознаки: наявність у калі неперетравлених залишків м'ясої 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 в кишечнику; наявність грибів, найпростіших і гельмінтів та їх продуктів.

Також визначали біохімічні показники: білірубін, аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспартатамінотрансфераза (АсАТ). Білірубін визначали колориметричним методом. Рівні АлАТ та АсАТ визначали за методом Райтмана — Френкеля.

Усіх пацієнтів було розподілено на дві групи, зіставні за віком, статтю, перебігом коморбідної патології та отримуваним лікуванням. 1-ша група (n=28) отримувала курс препаратів базисної терапії, а саме нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), хондропротектори та/або хондростимулятори, гепатопротектори, ферментні препарати (панкреатин) за вимогою. 2-га група (n=32) додатково отримувала курс лікування комплексними БРП: БРП гепатотрофної дії Хепель по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 2 тижнів, потім по 1 таблетці двічі на добу протягом 2 тижнів, потім по 1 таблетці 1 раз на добу протягом 2 тижнів; БРП артротрофної дії Цель Т 2,0 мл внутрішньом'язово через день №10 з переходом на пероральне застосування по 3 таблетки протягом 1 тижня, потім по 1 таблетці двічі на добу протягом 1 тижня, потім по 1 таблетці 1 раз на добу протягом 1 тижня; БРП для припинення запалення Траумель С 2,2 мл внутрішньом'язово через день №10, чергуючи з препаратом Цель Т, з переходом на пероральне застосування препарату по 3 таблетки протягом 1 тижня, потім по 1 таблетці двічі на добу протягом 1 тижня, потім по 1 таблетці 1 раз на добу протягом 1 тижня. Таблетки приймали під язик до повного розсмоктування за 15 хвилин до прийому їжі або через 30 хвилин після прийому їжі. Визначення рівня досліджуваних параметрів проводили до і після лікування (через 6 тижнів від початку лікування).

Відповідність розподілу даних клінічного дослідження закону нормального розподілу перевіряли за допомогою критерію Шапіро — Уїлка та тестом Левайна. Для опису даних у нормальному розподілі використовували середнє арифметичне та стандартну помилку ($M \pm m$). Оскільки дані, отримані в результаті клінічного дослідження, мали відхилення від нормального розподілу варіаційного ряду, для порівняння груп використовували непараметричні статистичні методи: U-критерій Манна — Уїтні (для незалежних груп) і критерій Вілкоксона (для залежних груп). Використано програмно-математичний

комплекс для персонального комп'ютера Microsoft Excel 2016 (Microsoft) та комп'ютерні програми для статистичного аналізу та обробки даних STATISTICA® 8.0.

Результати досліджень. Було проаналізовано вплив запропонованих методик лікування на основні індекси, що характеризують перебіг первинного ОА (табл. 1). Встановили статистично достовірне зниження вираженості больового суглобового синдрому за індексами шкали ВАШ у спокої та під час рухів у обох досліджуваних групах ($p < 0,05$), проте у 2-й групі лікувальний ефект був вагомим ($p < 0,05$), що свідчить про позитивний вплив застосування запропонованих БРП на вираженість больового суглобового синдрому у пацієнтів з первинним ОА у поєднанні із ЕНПЗ біліарного генезу. Також було вивчено вплив запропонованих методик лікування на індекс WOMAC за болем, скутістю, функціональною недостатністю та сумарно. Виявлено статистично достовірний позитивний вплив запропонованих методик лікування на перебіг первинного ОА у обох досліджуваних групах за індексами WOMAC ($p < 0,05$), проте у 2-й групі лікувальний ефект був вагомим ($p < 0,05$), що свідчить про ефективність запропонованої схеми лікування на перебіг первинного ОА. При аналізі впливу запропонованих методик лікування на альгофункціональний індекс Лекена було виявлено статистично достовірну позитивну динаміку в обох досліджуваних групах після лікування ($p < 0,05$) із більш вагомою динамікою параметрів у групі із використанням БРП ($p < 0,05$). Це довело ефективність і доцільність застосування запропонованої комплексної терапії пацієнтів із ОА на тлі ЕНПЗ.

При аналізі показників функціональної спроможності ПЗ (табл. 2) під впливом досліджуваних програм лікування встановили статистично достовірне погіршення функції травлення за рівнем фекальної α -еластази та бального показника копрограми ($p < 0,05$) у 1-й групі, що свідчить про негативні побічні впливи препаратів, які застосовуються для лікування первинного ОА, на травну функцію ШКТ у пацієнтів з первинним ОА у поєднанні із ЕНПЗ біліарного генезу. Аналіз показників ЕНПЗ у 2-й групі після лікування не показав статистично достовірного підвищення рівня фекальної α -еластази ($p < 0,05$) після лікування щодо своєї групи до лікування, проте спостерігалася статистично достовірною різниця даного показника між досліджуваними групами після лікування ($p < 0,05$). Це довело позитивний панкреатотрофний ефект запропонованого комплексного лікування із включенням БРП, яке нівелює токсичні впливи препаратів, що застосовуються для лікування первинного ОА. За бальним показником копрограми було виявлено статистично достовірне зниження бального показника у 2-й групі після лікування, що свідчить про покращення травної функції при застосуванні запропонованого комплексного лікування пацієнтів з первинним ОА у поєднанні із ЕНПЗ біліарного генезу та про доцільність застосування запропонованого курсу біорегуляційної терапії у когорті досліджуваних пацієнтів.

Таблиця 1. Динаміка суглобових індексів первинного ОА під впливом досліджуваних програм лікування

Індекс ОА	Група порівняння				
	Контроль (n=30)	1-ша група (n=28)		2-га група (n=32)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Індекс ВАШ, спокій, мм	1,11±0,12	27,01±2,97 $p_{1-2} < 0,05$	19,41±2,58 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	27,49±1,78 $p_{1-4} < 0,05$ $p_{4-5} < 0,05$	16,21±1,17 $p_{1-5} < 0,05$ $p_{3-5} < 0,05$
Індекс ВАШ, рухи, мм	2,12±0,43	38,97±3,89 $p_{1-2} < 0,05$	31,59±1,95 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	39,11±3,45 $p_{1-4} < 0,05$ $p_{4-5} < 0,05$	28,45±1,22 $p_{1-5} < 0,05$ $p_{3-5} < 0,05$
Індекс WOMAC, біль, бали	0,79±0,09	17,01±1,78 $p_{1-2} < 0,05$	11,59±1,21 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	17,41±1,55 $p_{1-4} < 0,05$ $p_{4-5} < 0,05$	10,12±1,34 $p_{1-5} < 0,05$ $p_{3-5} < 0,05$
Індекс WOMAC, скутість, бали	0,12±0,02	5,67±0,83 $p_{1-2} < 0,05$	4,19±0,12 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	5,59±0,81 $p_{1-4} < 0,05$ $p_{4-5} < 0,05$	3,59±0,15 $p_{1-5} < 0,05$ $p_{3-5} < 0,05$
Індекс WOMAC, функціональна недостатність, бали	1,15±0,03	43,69±3,68 $p_{1-2} < 0,05$	38,12±2,76 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	43,29±3,12 $p_{1-4} < 0,05$ $p_{4-5} < 0,05$	35,18±2,43 $p_{1-5} < 0,05$ $p_{3-5} < 0,05$
Індекс WOMAC, сумарний, бали	2,38±0,05	73,67±4,99 $p_{1-2} < 0,05$	63,75±3,99 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	74,31±4,71 $p_{1-4} < 0,05$ $p_{4-5} < 0,05$	60,12±3,10 $p_{1-5} < 0,05$ $p_{3-5} < 0,05$
Індекс Лекена, бали	0,21±0,04	6,79±0,97 $p_{1-2} < 0,05$	5,13±1,02 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	6,55±1,03 $p_{1-4} < 0,05$ $p_{4-5} < 0,05$	4,47±0,58 $p_{1-5} < 0,05$ $p_{3-5} < 0,05$

Примітки: p_{1-2} , p_{1-3} , p_{1-4} , p_{1-5} — статистично достовірна відмінність груп стосовно групи контролю; p_{2-3} , p_{4-5} — статистично достовірна відмінність стосовно своєї групи після лікування; p_{3-5} — статистично достовірна відмінність між досліджуваними групами після лікування.

Таблиця 2. Динаміка показників функції ПЗ під впливом досліджуваних програм лікування

Показник функції ПЗ	Група порівняння				
	Контроль (n=30)	1-ша група (n=28)		2-га група (n=32)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Фекальна α -еластаза, мкг/г	215,7±5,32	151,54±2,69 $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$	173,41±1,68 $p_{4-5} < 0,05$	160,71±2,75 $p_{1-4} < 0,05$ $p_{4-5} < 0,05$	182,19±1,97 $p_{1-5} < 0,05$ $p_{3-5} < 0,05$
Копрограма, бали	0,86±0,03	4,91±0,08 $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$	3,98±0,05 $p_{4-5} < 0,05$	4,95±0,07 $p_{1-4} < 0,05$ $p_{4-5} < 0,05$	2,71±0,05 $p_{1-5} < 0,05$ $p_{3-5} < 0,05$

Примітки: p_{1-2} , p_{1-3} , p_{1-4} , p_{1-5} — статистично достовірна відмінність груп стосовно групи контролю; p_{2-3} , p_{4-5} — статистично достовірна відмінність стосовно своєї групи після лікування; p_{3-5} — статистично достовірна відмінність між досліджуваними групами після лікування.

При аналізі змін біохімічних показників функції печінки (табл. 3) під впливом запропонованих комплексних методик лікування було виявлено статистично достовірне погіршення усіх досліджуваних показників у 1-й групі після лікування ($p < 0,05$), що свідчить про гепатотоксичний ефект препаратів, що застосовуються для лікування первинного ОА. У 2-й групі після лікування біохімічні печінкові показники статистично достовірно не змінилися ($p < 0,05$), проте у порівнянні між досліджуваними групами після лікування біохімічні показники у 2-й

групі були статистично достовірно кращими, ніж у 1-й групі ($p < 0,05$). Це довело позитивний ефект запропонованого комплексного лікування із включенням БПР щодо функції печінки і нівелювання гепатотоксичного впливу препаратів базисної терапії первинного ОА.

Обговорення. Розвиток побічних реакцій при застосуванні базисної терапії ОА залишається актуальною проблемою сучасної медицини. Рациональне лікування ОА на сучасному рівні є комплексним і має включати застосування медикаментозних

Таблиця 3. Динаміка біохімічних показників функції печінки під впливом досліджуваних програм лікування.

Біохімічний показник	Група порівняння				
	Контроль (n=30)	1-ша група (n=28)		2-га група (n=32)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Білірубін, мкмоль/л	11,14±0,12	28,31±1,31 $p_{1-2} < 0,05$	21,65±1,28 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	27,99±1,35 $p_{1-4} < 0,05$ $p_{4-5} < 0,05$	17,05±1,42 $p_{1-5} < 0,05$ $p_{3-5} < 0,05$
АлАТ, мккат/л	0,13±0,01	0,68±0,03 $p_{1-2} < 0,05$	0,89±0,01 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	0,67±0,02 $p_{1-4} < 0,05$ $p_{4-5} < 0,05$	0,28±0,02 $p_{1-5} < 0,05$ $p_{3-5} < 0,05$
АсАТ, мккат/л	0,18±0,01	0,75±0,03 $p_{1-2} < 0,05$	0,99±0,01 $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	0,72±0,02 $p_{1-4} < 0,05$ $p_{4-5} < 0,05$	0,42±0,03 $p_{1-5} < 0,05$ $p_{3-5} < 0,05$

Примітки: p_{1-2} , p_{1-3} , p_{1-4} , p_{1-5} — статистично достовірна відмінність груп стосовно групи контролю; p_{2-3} , p_{4-5} — статистично достовірна відмінність стосовно своєї групи після лікування; p_{3-5} — статистично достовірна відмінність між досліджуваними групами після лікування.

і немедикаментозних методів. Найбільш широко застосовуються НПЗП, які мають симптоматичну і патогенетичну дію, зменшуючи вираженість больового і запального суглобового синдромів [4, 11]. Головним недоліком НПЗП є частий розвиток побічних ефектів, особливо з боку ШКТ та серцево-судинної системи [5, 14]. До того ж деякі дослідження показують негативний вплив НПЗП на метаболізм суглобового хряща. Основною негативною рисою усіх НПЗП є високий ризик розвитку побічних реакцій з боку органів травлення. У 30–40% пацієнтів, які приймають НПЗП, відзначають диспепсичні розлади, у 10–20% — ерозії і виразки шлунку та дванадцятипалої кишки, у 2–5% — кровотечі та перфорації [1, 6, 10]. Медикаментозні ураження печінки вивчаються вже понад 60 років, вони становлять близько 10% від усіх побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів, у США є причиною 2,5–3,0% усіх випадків гострої форми жовтяниці (в Європі цей показник дещо вищий і сягає 3,0–4,0%). Практично усі сучасні НПЗП (незалежно від циклооксигеназної селективності) мають гепатотоксичний вплив різного ступеня. Токсичний ефект щодо печінки виявляється у 1,0–5,0% пацієнтів; при цьому серйозні (клінічно виражені) гепатотоксичні реакції відзначаються значно рідше — 1–2 випадки на 10 тис. хворих на рік, які регулярно приймають НПЗП. Незважаючи на те, що відносний ризик клінічно значущого ураження печінки внаслідок застосування НПЗП відносно невисокий, наслідки НПЗП-індукованого ушкодження печінки можуть бути дуже серйозними (зокрема розвиваються фульмінантна печінкова недостатність і гепаторенальний синдром) [3, 9].

Тому пошук альтернативних терапевтичних методик є надзвичайно актуальною проблемою сучасної медицини, що потребує подальших досліджень. Саме цій проблемі присвячено дане дослідження. Важливим висновком є не тільки отримані позитивні артротрофні ефекти, але і гармонізуючий вплив на функціональну спроможність печінки і ПЗ, що сприятиме покращенню якості життя пацієнтів із коморбідним остеоартрозним ураженням суглобів і порушенням екзокринної функції ПЗ і печінки.

Висновки

1. Додаткове застосування запропонованої схеми біорегуляційної терапії препаратами артротрофної, гепатотрофної дії і для припинення запалення у базисному комплексному лікуванні пацієнтів з первинним ОА на тлі ЕНПЗ біліарного генезу сприяло статистично достовірному регресу прогресування первинного ОА за основними суглобовими індексами (ВАШ, WOMAC, Лекена) у порівнянні з такими групами базисної терапії ($p < 0,05$).

2. Було виявлено статистично достовірне погіршення функції травлення за рівнем фекальної α -еластази, бального показника копрограми і печінкових біохімічних параметрів ($p < 0,05$) у групі пацієнтів, які отримували базисну терапію ОА, що довело наявність негативних побічних ефектів даної терапії. Включення додаткового курсу препаратів біорегуляційної дії сприяло статистично достовірному покращенню екзокринної функції ПЗ за рівнями фекальної α -еластази і бального показника копрограми ($p < 0,05$), а також позитивному гепатотрофному ефекту лікування на відміну від такого у групі стандартної базисної терапії ОА.

Література:

- Alimoradian A., Samimi F., Aslfalah H., Latifi S. A., Salehi M., Khodaei M., Amri J. Piroxicam reduces acute and chronic pain response in type 1 diabetic rats. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2021. Vol. 32, No 6. P. 1041–1046.
- American College of Rheumatology. Osteoarthritis Guideline Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee, 2020. URL: <https://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Clinical-Practice-Guidelines> (дата звернення: 14.08.2022).

3. 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.
4. 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.
5. Babinets L. S., Sasyk H. M., Halabitska I. M., Mykuliak V. R. Possibilities of complex rehabilitation of patients with type 2 diabetes and concomitant chronic pancreatitis in ambulatory practice. *Acta Balneologica*. 2021. Vol. 1, No 163. P. 33–38.
6. Babinets L. S., Zemlyak O. S., Halabitska I. M., Sasyk H. M., Onufryk Z. Ya. Dependence of pancreas functional capacity at chronic pancreatitis on endotoxemia and other metabolic factors. *Wiadomosci lekarskie*. 2021. Vol. 74, No 4. P. 869–874.
7. 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.
8. Dahlhamer J. M., Lucas J., Zelaya C., Nahin R., Mackey S., DeBar L., Kerns R., Von Korff M., Porter L., Helmick C. Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults – United States, 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2018. Vol. 67, No 36. P. 1001–1006.
9. Dandah O., Najafzadeh M., Isreb M., Linforth R., Tait C., Baumgartner A., Anderson D. Aspirin and ibuprofen, in bulk and nanoforms: Effects on DNA damage in peripheral lymphocytes from breast cancer patients and healthy individuals. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2018. Vol. 826. P. 41–46.
10. Guma A., Akhtar S., Najafzadeh M., Isreb M., Baumgartner A., Anderson D. Ex vivo/in vitro effects of aspirin and ibuprofen, bulk and nano forms, in peripheral lymphocytes of prostate cancer patients and healthy individuals. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2021. Vol. 861. P. 503306.
11. Mahesh G., Kumar K. A., Reddanna P. Overview on the discovery and development of anti-inflammatory drugs: Should the focus be on synthesis or degradation of pge2? *Journal of Inflammation Research*. 2021. Vol. 4. P. 253–263.
12. Parkoohi P. I., Amirzadeh K., Mohabbati V., Abdollahifard G. Satisfaction with chronic pain treatment. *Anesthesiology and Pain Medicine*. 2015. Vol. 5, No 4. P. e23528.
13. Sakellariou G., Conaghan P. G., Zhang W., Bijlsma J. W., Boyesen P., D'Agostino M. A., Doherty M., Fodor D., Kloppenburg M., Miese F., Naredo E. EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2017. Vol. 76, No 9. P. 1484–1494.
14. Selvanathan J., Pham C., Nagappa M., Peng P. W., Englesakis M., Espie C. A., Morin C. M., Chung F. Cognitive behavioral therapy for insomnia in patients with chronic pain – a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Medicine Reviews*. 2021. Vol. 60. P. 101460.

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

doi: 10.33149/vkr.2022.04.06

UA Мультисистемні ефекти біорегуляційних препаратів у комплексному лікуванні пацієнтів із ескреторною недостатністю підшлункової залози на тлі первинного остеоартрозу

Л. С. Бабінець, І. М. Галабіцька

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

Ключові слова: первинний остеоартроз, ескреторна недостатність підшлункової залози, біорегуляційні препарати, лікування, коморбідність

Особливою когортою пацієнтів є хворі з коморбідністю остеоартрозу (ОА) та захворюваннями шлунково-кишкового тракту, що супроводжуються ескреторною недостатністю підшлункової залози (ЕНПЗ), тому що препарати, які застосовуються для базисного лікування ОА, мають виражений токсичний ефект на органи шлунково-кишкового тракту, і це сприяє загостренню коморбідної гастроентерологічної патології та прогресуванню ЕНПЗ.

Мета дослідження: оцінити вплив запропонованої схеми комплексного лікування із включенням біорегу-

ляційних препаратів на параметри суглобової і травної функцій за умов коморбідності ОА із ЕНПЗ біліарного генезу.

Матеріали і методи. Було обстежено 60 пацієнтів з первинним ОА у коморбідності із ЕНПЗ біліарного генезу поза загостренням хронічного некаменевого холециститу, функціональних захворювань жовчного міхура і жовчовидільної системи. Усіх пацієнтів було розподілено на дві групи. 1-ша група (n=28) отримувала курс препаратів базисної терапії. 2-га група (n=32) додатково отримувала курс лікування комплексними біорегуляційними препаратами: Хепель, Цель Т, Траумель С. Визначення рівня досліджуваних параметрів проводили до і після лікування (через 6 тижнів від початку лікування).

Результати дослідження. Було виявлено статистично достовірне погіршення функції травлення за рівнем фекальної α -еластази, бального показника копрограми і печінкових біохімічних параметрів ($p < 0,05$) у групі пацієнтів базисної терапії ОА, що довело наявність негативних побічних ефектів даної терапії. Включення додаткового курсу препаратів біорегуляційної дії сприяло статистично достовірному покращенню екзокринної функції підшлункової залози за рівнями фекальної α -еластази і бального показника копрограми ($p < 0,05$), а також позитивному гепатотрофному ефекту

лікування на відміну від такого у групі стандартної базисної терапії ОА.

Висновок. Додаткове застосування запропонованої схеми біорегуляційної терапії препаратами артротрофної, гепатотрофної дії і для припинення запалення у базисному комплексному лікуванні пацієнтів з первинним ОА на тлі ЕНПЗ біліарного генезу сприяло статистично достовірному регресу первинного ОА за основними суглобовими індексами (ВАШ, WOMAC, Лекена), у порівнянні з такими групи базисної терапії ($p < 0,05$).

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

doi: 10.33149/vkr.2022.04.06

RU **Мультисистемные эффекты биорегуляционных препаратов в комплексном лечении пациентов с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы на фоне первичного остеоартроза**

Л. С. Бабинец, И. М. Галабицкая

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

Ключевые слова: первичный остеоартроз, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, биорегуляционные препараты, комплексное лечение, коморбидность

Особой когортой пациентов являются больные с коморбидностью остеоартроза (ОА) и заболеваниями желудочно-кишечного тракта, сопровождающимися внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (ВНПЖ), так как препараты, применяемые для базисного лечения ОА, оказывают выраженный токсический эффект на органы желудочно-кишечного тракта, и это способствует обострению коморбидной гастроэнтерологической патологии и прогрессированию ВНПЖ.

Цель исследования: оценить влияние предложенной схемы комплексного лечения с включением биорегуляционных препаратов на параметры суставной и пищеварительной функций при коморбидности ОА и ВНПЖ билиарного генеза.

Материалы и методы. Было обследовано 60 пациентов с первичным ОА в коморбидности с ВНПЖ билиарного генеза вне обострения хронического некаменного холецистита, функциональных заболеваний желчного пузыря и желчевыделительной системы. Все пациенты были распределены на две группы. 1-я группа ($n=28$) получала курс препаратов базисной терапии. 2-я группа ($n=32$) дополнительно получала курс лечения комплексными биорегуляционными препаратами: Хепель, Цель Т, Траумель С. Определение уровня исследуемых параметров проводили до и после лечения (через 6 недель от начала лечения).

Результаты исследования. Было выявлено статистически достоверное ухудшение функции пищеварения по уровню фекальной α -эластазы, бального показателя копрограммы и печеночных биохимических параметров ($p < 0,05$) в группе пациентов, полу-

чавших базисную терапию ОА, что доказало наличие негативных побочных эффектов данной терапии. Включение дополнительного курса препаратов биорегуляционного действия способствовало статистически достоверному улучшению экзокринной функции поджелудочной железы по уровням фекальной α -эластазы и бального показателя копрограммы ($p < 0,05$), а также положительному гепатотрофному эффекту лечения в отличие от такового в группе стандартной базисной терапии ОА.

Вывод. Дополнительное применение предложенной схемы биорегуляционной терапии препаратами артротрофного, гепатотрофного действия и для прекращения воспаления в базисном комплексном лечении пациентов с первичным ОА на фоне ВНПЖ билиарного генеза способствовало статистически достоверному регресу первичного ОА по основным суставным индексам (ВАШ, WOMAC, Лекена), по сравнению с таковыми в группе базисной терапии ($p < 0,05$).

EN **Multisystem effects of bioregulatory drugs in the complex treatment of patients with exocrine pancreatic insufficiency and primary osteoarthritis**

L. S. Babinets, I. M. Halabitska

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

Key words: primary osteoarthritis, exocrine pancreatic insufficiency, bioregulatory drugs, complex treatment, comorbidity

A special cohort of patients is represented by those with comorbidity of osteoarthritis (OA) and diseases of the gastrointestinal tract, accompanied by exocrine pancreatic insufficiency (EPI), since the drugs used for the basic treatment of OA have a pronounced toxic effect on the gastrointestinal tract organs, which contributes to the exacerbation of comorbid gastroenterological pathology and the EPI progression.

The aim of the study is to assess the effect of the proposed scheme of complex treatment with the inclusion of bioregulatory drugs on the indices of articular and digestive functions in the comorbidity of OA and EPI of biliary origin.

Materials and methods. We examined 60 patients with primary OA in comorbidity with EPI of biliary origin without exacerbation of chronic non-stone cholecystitis, functional diseases of the gallbladder and biliary system. All patients were divided into two groups. Group 1 ($n=28$) received a course of basic therapy. Group 2 ($n=32$) was additionally administered a course of treatment with complex bioregulatory drugs: Hepeel, Zeel T, and Traumeel S. The level of the studied indices was determined before and after treatment (6 weeks after the start of treatment).

Results. In the group of patients receiving basic OA therapy, there was a statistically significant deterioration in digestive function in terms of fecal α -elastase, coprogram score, and liver biochemical indices ($p < 0,05$), demonstrating the negative side effects of this therapy. In comparison

to the standard basic OA therapy group, the additional course of bioregulatory drugs resulted in a statistically significant improvement in exocrine pancreatic function in terms of fecal α -elastase and coprogram score ($p < 0.05$), as well as a positive hepatotrophic effect of treatment.

Conclusion. Additional administration of the proposed scheme of bioregulatory therapy with drugs of arthro-

trophic, hepatotrophic, and anti-inflammatory effects in the basic complex treatment of patients with primary OA against the background of EPI of biliary origin contributed to statistically significant regression of primary OA according to the main articular indices (VAS, WOMAC, and Lequesne index), as compared with those in the basic therapy group ($p < 0.05$).

Сироваткові біомаркери болю при хронічному панкреатиті

J. L. Saloman^{1,2,3}, G. Tang⁴, K. M. Stello¹, K. E. Hall¹, X. Wang⁴, S. AlKaade⁵, P. A. Banks⁶, R. E. Brand¹, D. L. Conwell⁷, G. A. Cote⁸, C. E. Forsmark⁹, T. B. Gardner¹⁰, A. Gelrud¹¹, M. D. Lewis¹², S. Sherman¹³, A. Slivka¹, D. C. Whitcomb^{1,2,14}, D. Yadav¹, від імені NAPS consortium

¹Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, School of Medicine, University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA

²Pittsburgh Center for Pain Research, School of Medicine, University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA

³Department of Neurobiology, School of Medicine, University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA

⁴Department of Biostatistics, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

⁵Saint Louis University, Saint Louis, Missouri, USA

⁶Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

⁷The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, Ohio, USA

⁸Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina, USA

⁹Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, University of Florida, Gainesville, Florida, USA

¹⁰Section of Gastroenterology and Hepatology, Geisel School of Medicine at Dartmouth, Lebanon, New Hampshire, USA

¹¹Department of Internal Medicine, Miami Cancer Institute, Gastro Health, Miami, Florida, USA

¹²Department of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA

¹³Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, USA

¹⁴Departments of Cell Biology & Physiology, and Human Genetics, University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Стаття опублікована в журналі *Pancreatology*. 2021. Vol. 21, No 8. P. 1411–1418.

Ключові слова: біомаркери болю, сироватка крові, хронічний панкреатит, інтенсивність болю, частота болю

1. Вступ

Хронічний панкреатит (ХП) — фіброзно-запальне захворювання, при якому близько 90% пацієнтів скаржаться на біль [16]. Для необструктивних випадків ХП існує безліч медичних та психосоціальних варіантів лікування болю [11], але в клініці відсутні діагностичні інструменти, якими можна було б керуватися при ухваленні рішення. У випадках порушення прохідності проток підшлункової залози (наприклад, камені, стриктури) або рефрактерного болю показано ендоскопічне або хірургічне втручання, проте тривалість полегшення болю сильно варіює та є непередбачуваною [2, 7, 10, 12, 40]. Лікарі покладаються на метод «сходів» Всесвітньої організації охорони здоров'я, спочатку розроблений для знеболювання при раку підшлункової залози. Проходячи через зумовлений порядок лікування, пацієнти, можливо, повинні спробувати кілька неефективних методів лікування, перш ніж отримають ефективне, що продовжує їх страждання. Здатність ідентифікувати біологічні механізми та призначати відповідне лікування може швидше принести полегшення пацієнтам. Для пацієнтів, які отримують медикаментозне лікування, лікарські препарати не завжди ефективні та можуть викликати низку небажаних побічних ефектів [26]. Лише від однієї до двох третин пацієнтів, які зрештою зазнають інвазивних процедур знеболювання

(наприклад, ендоскопія, хірургія), повідомляють про значне зменшення болю [2, 7, 10]. Таким чином, розуміння біологічних сигнальних механізмів, які сприяють виникненню різних підтипів болю при ХП, має життєво важливе значення для ідентифікації та розробки таргетних методів лікування.

Дослідницькі групи, які фенотипували біль своїх пацієнтів, виявили різні особливості болю у популяції пацієнтів із ХП [27, 28, 36, 42]. Їхня увага була зосереджена на тяжкості або частоті больових епізодів. Сильний та постійний біль є незалежним предиктором якості життя [24, 27]. Моделі ХП на тваринах використовувалися для відтворення інтенсивного болю, що триває [31]. Повторна ін'єкція аналога холецистокініну — церулеїну призводить до зниження спонтанної активності та механічної алодинії верхньої частини живота [32, 37]. Дибутиліну дихлорид (DBTC) являє собою токсичну речовину, що виділяється жовчаними протоками та протоками підшлункової залози. Внутрішньовенне введення DBTC викликає панкреатит, що пов'язаний з абдомінальною механічною алодинією, а також гіперчутливістю до тепла [6, 38, 39]. Протокова інфузія тринітробензолсульфокислоти (TNBS) також викликає панкреатит і призводить до механічної алодинії, знерухомленості, ноцифенсивної поведінки, що електрично викликається, і зменшення довільного бігу всередині колеса [4,

18, 23, 29, 45, 50, 51]. Як спонтанна, так і індукована «больова» поведінка безпосередньо пов'язана зі змінами цитокінів, хемокінів та пептидів, що беруть участь у ноцицепції. У підшлунковій залозі відбувається активація фактора росту нервів (NGF); застосування анти-NGF усуває як механічну алодинію, так і ноцифенсивну поведінку, викликану електрикою [45, 47, 50]. Біль при експериментальному панкреатиті також пов'язаний з активацією проноцицептивних нейропептидів (пептид, споріднений з геном кальцитоніну (CGRP), та субстанція P) та цитокінів (фактор некрозу пухлини альфа (TNF α), інтерлейкін (IL) 1 β , IL-6, нейротрофічний фактор головного мозку (BDNF) та трансформуючий фактор росту бета 1 (TGF β 1)) у сенсорних нейронах [18, 23, 29, 32, 39, 45]. Більш того, нейтралізації TGFP1, IL-1 β або IL-6 достатньо для ослаблення експериментального болю, пов'язаного з панкреатитом [38, 46, 51].

Ці передбачувані біомаркери болю, пов'язані з експериментальним болем при панкреатиті, були підтверджені у клінічних дослідженнях шляхом аналізу тканин підшлункової залози та панкреатичного соку. Зокрема, підвищена експресія CGRP, субстанції P та фракталкіну в нейрональних волокнах, що іннервують тканину підшлункової залози, корелює з вираженістю болю та ступенем невриту [1, 5, 9]. Уміст цитокінів, IL-8, NGF та BDNF підвищений у підшлунковій залозі пацієнтів з ХП з болем [9, 15, 52]. Отримання тканини підшлункової залози є дорогим та інвазивним; крім того, отримання екстрапанкреатичної нервової тканини неможливе. Тому дослідники намагалися розробити біомаркери з мінімально інвазивними біозразками, такими як сироватка крові, які можна було б легко протестувати в рамках звичайного візиту до клініки. Показники низки цитокінів і хемокінів, протестованих у цьому дослідженні, підвищені чи знижені у сироватці крові пацієнтів із ХП [20]. Наприклад, рівні IL-6, TNF α , фракталкіну, моноцитарного хемоатрактантного білка 1 (MCP1), TGFP1 та NGF були підвищені у сироватці крові хворих на ХП порівняно зі здоровими особами [19, 34, 35, 41, 49]. Хоча це молекули, пов'язані з ноцицепцією, у дослідженнях не проводилося різниці між відсутністю та наявністю болю в досліджуваній популяції. Однак в одному недавньому дослідженні повідомлялося, що показники IL-1 β , IL-8 та MCP1 значно вищі у сироватці крові пацієнтів з ХП з болем порівняно з пацієнтами без болю [30]. Хоча це важливий крок на шляху до ідентифікації біомаркерів болю при ХП, у жодному з попередніх досліджень не вивчалася велика кількість потенційних мішеней та не проводилась стратифікація пацієнтів за підтипом болю. Основні цілі цього пілотного дослідження полягали в тому, щоб визначити, чи виявляються передбачувані біомаркери, ідентифіковані в тканині підшлункової залози, і в крові, а також чи є специфічні маркери для болю з різною характеристикою.

2. Матеріал та методи

2.1. Північноамериканські дослідження панкреатиту (NAPS2)

NAPS2 є серією з трьох досліджень (початкове, продовження і валідація, допоміжне), призначених

для характеристики складних факторів, пов'язаних з рецидивуючим гострим панкреатитом і ХП [42–44]. У NAPS2 проспективно включалися пацієнти з ХП з 26 центрів США в період з 2000 р. по 2014 р. ХП діагностувався на підставі візуалізації або гістологічної картини [12]. Візуалізуючі дослідження включали ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію, магнітно-резонансну холангіопанкреатографію, комп'ютерну томографію або ендоскопічне ультразвукове дослідження. Збір даних NAPS2: дані були зібрані в дослідженнях NAPS2 з використанням двох анкет, одна з яких заповнювалася пацієнтами за допомогою координатора клінічного дослідження, а інша — лікарем-дослідником [42–44]. Анкета для пацієнтів включала демографічні дані, інформацію про фактори ризику, особистий та сімейний анамнез, клінічні симптоми, госпіталізацію та відвідування відділень невідкладної допомоги, використання лікарських препаратів та якість життя. Анкета для лікаря документувала фенотип захворювання, включаючи етіологію та фактори ризику, екзокринну та ендокринну недостатність підшлункової залози, результати візуалізуючих досліджень, методи лікування та їхню передбачувану ефективність. Учасники дослідження також надали зразок крові для дослідних цілей. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на проведення будь-яких процедур дослідження. Усі дослідження були схвалені інституційною наглядовою радою в кожній установі, що брала участь. *Відповідні дані NAPS для дослідження.* Для поточного дослідження використовувалися два конкретні типи даних з опитувальників NAPS2: демографічні дані та характеристика болю. На підставі відповідей пацієнта на запитання про наявність болю протягом року, що передують включенню в дослідження, та вибору одного з п'яти заздалегідь заданих варіантів болю [42] у поточному дослідженні ми відібрали пацієнтів за такими категоріями: відсутність болю (N=19), легкий/інтермітуючий (N=20), легкий/постійний (N=20), тяжкий/інтермітуючий (N=20) та тяжкий/постійний (N=20) біль. Зразки сироватки крові пацієнтів із ХП використовували для аналізу експресії передбачуваного біомаркера болю. Усі дані та зразки сироватки крові були знеособлені.

2.2. Біологічний аналіз

Передбачувані біомаркери (n=15) були обрані на основі попередніх літературних даних (табл. 1). Більшість показників було виміряно з використанням мультиплексної платформи Meso Scale Discovery, що дозволяє одночасно вимірювати від 1 до 8 показників. CGRP та субстанцію P вимірювали окремо з використанням наборів ELISA (Cayman Chemical) за допомогою пристрою для зчитування мікропланшетів Thermofisher. Концентрації розраховували за допомогою програмного забезпечення для зчитування мікропланшетів SkanIT (Thermofisher). Усі аналізи проводилися відповідно до інструкцій виробників та включали стандарти для побудови калібрувальної кривої, мали великі діапазони виявлення (0,1 пг/мл — 0,1 мг/мл). Позитивний і негативний (тільки розріджувач) контроль включався в кожен 96-лунковий планшет. Усі зразки запускали у двох послідовностях.

Усі експериментатори, які проводили збір даних, були засліплені, а закодовані зразки були рандомізовані за планшетами.

Таблиця 1. Коефіцієнт внутрішньокласової кореляції (ICC) між технічними репліками для цільової експресії.

Ціль	ICC
IL-1 β	0,923
IL-2	0,917
IL-4	0,624
IL-6	0,937
IL-8	0,998
IL-10	0,498
IFN γ	0,983
TNF α	0,977
MCP1	0,997
TGF β 1	0,929
NGF	0,981
BDNF	0,976
Фракталкін	0,956
Субстанція P	0,997
CGRP	0,998

2.3. Статистичний аналіз

Подібно до багатьох досліджень цитокінів, вимірювання рівнів цитокінів зазнавало негативного впливу пропущених значень через межі виявлення. Усі маркери мали технічні дублікати. Коефіцієнти внутрішньокласової кореляції (ICC) для цих маркерів у логарифмічному масштабі в межах динамічних діапазонів використовувалися для оцінки відтворюваності. Статистичний аналіз виконувався за допомогою SAS/STAT версії 9.4 та R версії 3.4. Дослідницький кластерний аналіз: для цього аналізу всі маркери цитокінів були перетворені на логарифмічну шкалу з основою 2, а відсутні значення маркерів цитокінів були замінені найменшим спостережним значенням у межах їх динамічних діапазонів мінус невелике значення, 5% діапазону. Ієрархічна кластеризація через евклідову відстань використовувалася для угруповання пацієнтів з ХП та маркерів цитокінів, а відповідна теплова карта використовувалася для опису того, як маркери цитокінів були візуально пов'язані з результатами болю. Дерево класифікації та регресії (CART) використовувалося для визначення підгруп пацієнтів, які були поділені відповідно до показників цитокінів з однорідними результатами болю. Згенероване дерево було скорочено до дерева з найменшою помилкою перехресної перевірки. *Кількісний аналіз.* Маркери з поодинокими відсутніми значеннями розглядалися як кількісні маркери. Середнє значення технічних повторів було розраховано та перетворено на логарифмічну шкалу з основою 2. Значення log₂ порівнювалися між групами результатів болю за допомогою дисперсійного аналізу. *Якісний аналіз.* Маркери зі значною кількістю пропущених значень вважалися якісними. Середнє значення технічних повторів було розраховано і перетворено на

логарифмічну шкалу з основою 2. Зв'язок між якісними маркерами та результатами болю (включаючи як тяжкість болю, так і перебіг болю з плином часу) оцінювався за допомогою окремих критеріїв Пірсона χ^2 -квадрат. Оскільки це було попереднє пілотне дослідження, наведені некориговані значення p .

3. Результати

3.1. Передбачувані біомаркери закономірності болю вірогідно виявляються за допомогою аналізів MSD та ІФА

Демографічна інформація когорти, що включена в поточне дослідження, наведена в табл. 2.

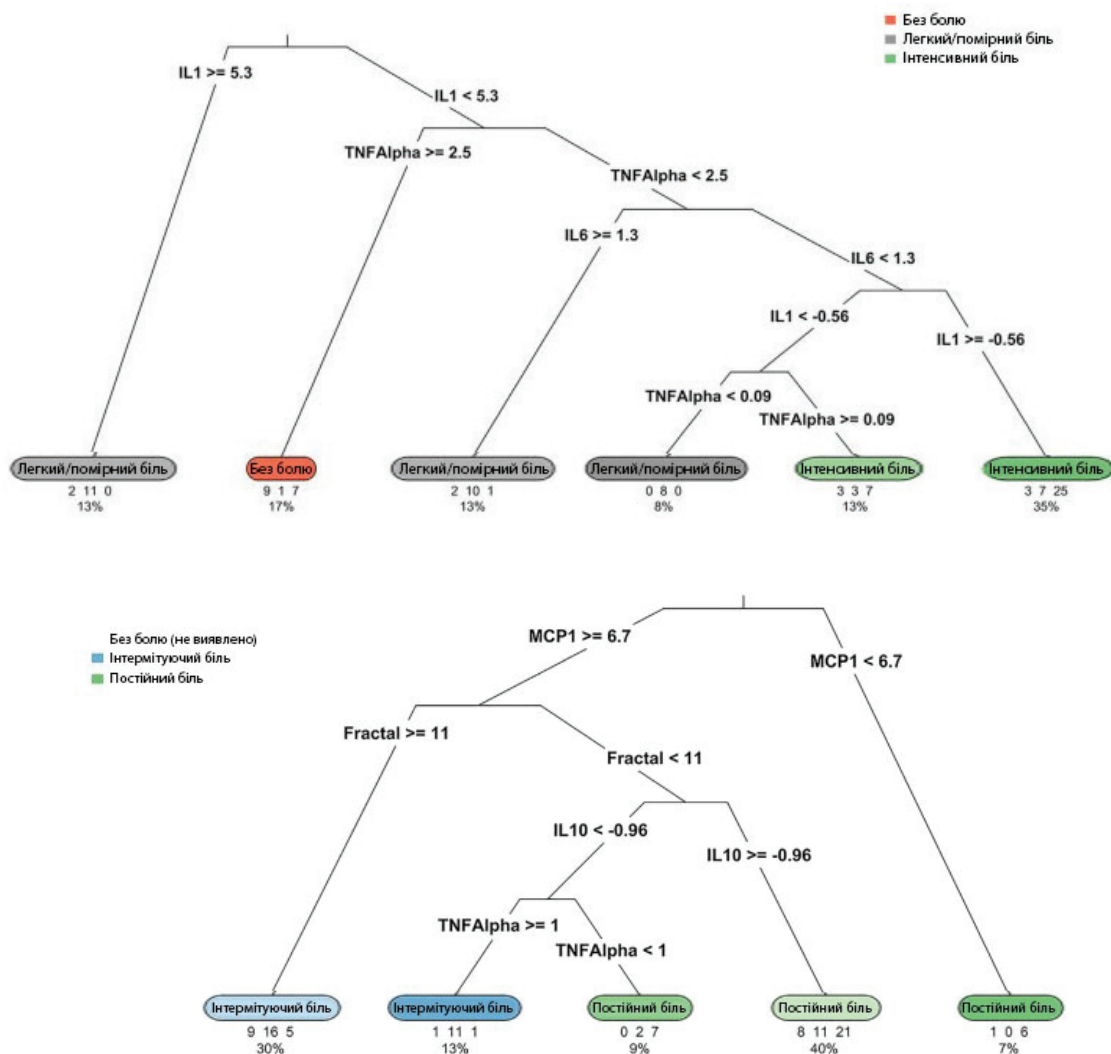
Незважаючи на широкий діапазон вимірювань використовуваних методів, деякі вимірювання опинилися за межами діапазону вимірювань. Це переважало у вимірюваннях IL-2 (65%), IL-4 (24%), IL-8 (45%), BDNF (21%) та CGRP (19%). Рівні, що виходять за межі діапазону вимірювань, не були характерними для IL-1 β (1%), IL-6 (5%), IL-10 (8%), MCP1 (2%), TGF β (1%) або субстанції P (2%). Не було таких значень для TNF α , IFN γ , NGF та фракталкіну. Надійність технічних повторів була високою для більшості мішеней з ICC вище за 0,9, крім IL-4 і IL-10 (табл. 1).

3.2. Проведений аналіз передбачає, що унікальні маркери різняться залежно від особливостей болю

Щоб визначити, чи об'єднуються пацієнти природним чином у підгрупи на основі рівнів експресії біомаркерів, ми провели дослідницький аналіз. Неконтрольований ієрархічний підхід до кластеризації дозволив виявити три основні кластери (рис. 1). Кластер пацієнтів з високими рівнями MCP1, IL-6, TNF α , IL-1 β та IL-2 складався з більш високої частки пацієнтів з постійним болем. Цікаво, що пацієнти з нижчими рівнями цих маркерів, але вищими рівнями IL-8, IL-4 та CGRP зазвичай потрапляли до категорії інтенсивного болю. Для подальшого вивчення цих даних та визначення діапазонів експресії біомаркерів, які можуть розділяти підгрупи пацієнтів, ми провели аналіз CART, який є системою класифікації, що ідентифікує однорідні підгрупи в наборі даних. Пацієнти з інтенсивним болем були непропорційно (25/35, 71%) більш схильні до помірної експресії IL-1 β (від -0,56 до 5,3), нижчого рівня TNF α (<2,5) та IL-6 (<1,3) порівняно з 40% серед усіх пацієнтів (рис. 2A). Цікаво, що три різні профілі цитокінів/хемокінів були непропорційно (13/16=81%) пов'язані з фенотипом постійного болю (рис. 2B). Зокрема, пацієнти з нижчим рівнем MCP1 (<6,7), вищим MCP1 і нижчим рівнем фракталкіну (<11) або нижчим рівнем IL-10 (<-0,96) і нижчим рівнем TNF α (<1) з більшою ймовірністю повідомляли про свій біль як про постійний.

3.3. Унікальне зниження рівня сироваткових біомаркерів відрізняє інтенсивний та постійний біль

Для цитокінів, хемокінів та пептидів, визначених як кількісні маркери, ми порівняли експресію між різними закономірностями болю, окремо аналізуючи тяжкість та тимчасовий характер. Пацієнти з інтенсивним болем демонстрували вірогідно нижчі рівні TNF α ($p=0,04$) і мали тенденцію до нижчих рівнів IL-6 ($p=0,07$) та субстанції P ($p=0,06$) порівняно з відсутністю або помірним болем (табл. 3). Цікаво, що аналогічний аналіз, який порівнює експресію між



А

В

Рис. 2. Дерево класифікації та регресії (CART). А) Дерево, що показує ймовірність відсутності болю у пацієнтів, легкого/помірного болю або інтенсивного болю, передбаченого рівнями експресії вибраних маркерів. Цифри під листям відносяться до кількості спостережень на цьому аркуші, що належать до класу відсутності болю, слабого/помірного болю та інтенсивного болю відповідно. В) Дерево, що показує ймовірність того, що пацієнти матимуть періодичний або постійний біль, що прогнозується рівнями експресії вибраних маркерів. Цифри під листям відносяться до кількості спостережень у цьому аркуші, що належать до класу інтермітуючого та постійного болю відповідно. Відсотки під цифрами відносяться до відсотка спостережень у аркуші. Порогові значення для рівнів експресії окремих маркерів наведені у логарифмічній шкалі 2.

4. Обговорення

Більшість пацієнтів з ХП повідомляють про біль у тій чи іншій формі, проте залишається невідомим, чи можуть бути конкретні біологічні сигнальні механізми пов'язані з конкретними закономірностями болю. У цьому дослідженні передбачувани біомаркери закономірності болю були обрані з урахуванням двох критеріїв. По-перше, вони беруть участь у регуляції ноцицепції та хронічного болю. По-друге, повідомлялося про їх зміну в тканині/соку підшлункової залози або сироватці крові у пацієнтів з ХП. Тут ми показуємо, що всі обрані мішені можуть бути успішно та надійно виміряні у зразках сироватки крові із банку з використанням нашої платформи. Використовуючи дослідний кластерний аналіз, ми визначили потенційні профілі експресії, що більш характерні для пацієнтів, які повідомляють про

інтенсивний біль, та окремі профілі, які більше пов'язані з постійним боєм. Початковий прогноз полягав у тому, що частота або тяжкість болю корелюватимуть з активацією циркулюючих білків, що беруть участь у ноцицепції та запаленні. Однак наші кількісні аналізи підтвердили, що у пацієнтів з інтенсивним або постійним боєм рівень TNF α був нижчим. Крім того, у цих пацієнтів спостерігалася тенденція до зниження рівня цитокинів, хемокінів та нейропептидів, включаючи IL-6, фракталкін та субстанцію Р. Хоча надійний профіль біомаркерів, заснований лише на характері болю, не був вираженим у цьому невеликому пілотному дослідженні, поява кількох тенденцій передбачає, що цей тип профілювання може бути ключовим компонентом ідентифікації сигнальних механізмів, специфічних для типу болю.

Таблиця 3. Розподіл кількісних маркерів за вираженістю болю

Маркери	Без болю	Легкий/помірний біль	Виражений біль	р-значення*
Фракталкін	10,9 (1,2)	10,3 (1,6)	10,4 (1,5)	0,34
IL-1 β	1,9 (2,6)	2,0 (3,4)	1,3 (2,0)	0,30
IL-6	2,2 (3,4)	2,6 (4,2)	0,7 (2,9)	0,07
IL-10	0,2 (1,5)	-0,2 (1,9)	0,0 (1,9)	0,93
MCP1	8,7 (1,6)	8,7 (1,8)	8,3 (1,1)	0,21
TNF α	2,6 (2,0)	2,2 (2,5)	1,4 (1,9)	0,04
TGF β 1	14,6 (0,7)	14,7 (0,5)	14,8 (0,5)	0,21
IFNg	-4,8 (2,5)	-4,5 (2,3)	-4,5 (2,3)	0,65
NGF	-6,2 (1,4)	-6,4 (1,1)	-6,1 (1,4)	0,57
Субстанція Р	5,0 (0,6)	4,9 (0,7)	4,7 (0,5)	0,06

Примітки: дані наведені як середнє значення за шкалою log₂ (стандартне відхилення); * — р-значення з дисперсійного аналізу.

Таблиця 4. Розподіл кількісних маркерів за перебігом болю за часом

Маркери	Без болю	Інтермітуючий біль	Постійний біль	р-значення*
Фракталкін	10,9 (1,2)	10,5 (1,8)	10,2 (1,2)	0,09
IL-1 β	1,9 (2,6)	1,9 (3,0)	1,4 (2,6)	0,47
IL-6	2,2 (3,4)	1,5 (3,8)	1,8 (3,7)	0,83
IL-10	0,2 (1,5)	0,1 (2,0)	-0,2 (1,8)	0,43
MCP1	8,7 (1,6)	8,6 (1,6)	8,3 (1,5)	0,26
TNF α	2,6 (2,0)	2,1 (2,4)	1,6 (2,1)	0,08
TGF β 1	14,6 (0,7)	14,7 (0,5)	14,8 (0,5)	0,22
IFNg	-4,8 (2,5)	-4,2 (2,4)	-4,7 (2,2)	0,94
NGF	-6,2 (1,4)	-6,1 (1,3)	-6,4 (1,3)	0,49
Субстанція Р	5,0 (0,6)	4,8 (0,6)	4,7 (0,5)	0,16

Примітки: дані наведені як середнє значення за шкалою log₂ (стандартне відхилення); * — р-значення з дисперсійного аналізу.

4.1. Частота та тяжкість є незалежними характеристиками болю

Частота і тяжкість болю є двома ключовими характеристиками, які враховують гастроентерологи, думаючи про біль при ХП. Однак частота та тяжкість не залежать одна від одної. У когорті NAP2 лише 3,7% пацієнтів повідомляють про постійний інтенсивний біль, тоді як 4,6% повідомляють про слабкий або помірний біль і 44,2% повідомляють про легкий або помірний постійний біль з епізодами інтенсивного болю [42]. У підгрупі цього дослідження ми спробували максимізувати шанси виявлення відмінностей

Таблиця 5. Розподіл якісних маркерів за вираженістю болю

Маркери	Статус	Без болю	Легкий/помірний біль	Виражений біль	р-значення*
IL-2	Нижче за PB	11 (17)	22 (34)	31 (48)	0,09
	Вище за PB	8 (23)	18 (51)	9 (26)	
IL-4	Нижче за PB	4 (17)	8 (33)	12 (50)	0,54
	Вище за PB	15 (20)	32 (43)	28 (37)	
IL-8	Нижче за PB	8 (18)	20 (44)	17 (38)	0,76
	Вище за PB	11 (20)	20 (37)	23 (43)	
BDNF	Нижче за PB	4 (19)	8 (38)	9 (43)	0,96
	Вище за PB	15 (19)	32 (41)	31 (40)	
CGRP	Нижче за PB	4 (20)	11 (55)	5 (25)	0,25
	Вище за PB	15 (19)	29 (37)	35 (44)	

Примітки: дані наведені як середнє значення за шкалою log₂ (стандартне відхилення); * — критерій хі-квадрат Пірсона; PB — рівень виявлення.

Таблиця 6. Розподіл якісних маркерів за тривалістю болю

Маркери	Статус	Без болю	Легкий/помірний біль	Виражений біль	р-значення*
IL-2	Нижче за PB	11 (17)	26 (41)	27 (42)	0,09
	Вище за PB	8 (23)	14 (40)	13 (37)	
IL-4	Нижче за PB	4 (17)	12 (50)	8 (33)	0,54
	Вище за PB	15 (20)	28 (37)	32 (43)	
IL-8	Нижче за PB	8 (18)	16 (36)	21 (47)	0,76
	Вище за PB	11 (20)	24 (44)	19 (35)	
BDNF	Нижче за PB	4 (19)	6 (29)	11 (52)	0,96
	Вище за PB	15 (19)	34 (44)	29 (37)	
CGRP	Нижче за PB	4 (20)	7 (35)	9 (45)	0,25
	Вище за PB	15 (19)	33 (42)	31 (39)	

Примітки: дані наведені як середнє значення за шкалою log₂ (стандартне відхилення); * — критерій хі-квадрат Пірсона; PB — рівень виявлення.

шляхом навмисного балансування груп: 50% пацієнтів з постійним болем повідомили про нього як про інтенсивний, а 50% повідомили про нього як про легкий. Цікаво, що наш дослідний ієрархічний кластерний аналіз виявив підгрупу пацієнтів із високими рівнями IL-2, IL-6, IL-1 β та MCP1. У цей кластер входили переважно пацієнти з постійним слабким/помірним больовим синдромом. Ті, у кого була вища експресія CGRP, IL-4 та IL-8, але низька експресія IL-2, IL-6, IL-1 β та MCP1, зазвичай страждали від постійного болю. Залишається незрозумілим, чи є інші захворювання або життєві чинники спільними для

пацієнтів у кожному кластері. Також неясно, що відрізняє пацієнтів з однаковим профілем болю у випадках, коли кластерний аналіз відносить їх до різних кластерів.

4.2. Зниження рівня циркулюючих цитокінів та хемокинів може асоціюватися з посиленням болю

У недавньому дослідженні S. M. Robinson et al. також використовували платформу Meso Scale Discovery для вимірювання рівня запальних цитокінів у пацієнтів з ХП (включаючи тих, хто тестувався у цьому дослідженні). Автори виявили, що підвищений рівень IL-1 β , IL-8 і MCP1, які належать до прозапальних цитокінів і хемокинів, пов'язаний зі зниженням якості життя [30]. Грунтуючись на цих даних, ми припустили, що побачимо підвищені рівні показників, які пов'язані з болем і, можливо, з різними закономірностями болю. Хоча нам вдалося успішно виявити всі передбачувані показники, насправді відбулося зниження рівня кількох маркерів, пов'язаних або з постійним, або з сильним болем. Незважаючи на несподіванку, це не є безпрецедентним, оскільки зниження рівня цитокінів у сироватці крові було пов'язане з посиленням болю за інших станів. Зниження рівня IFN γ , IL- β , IL-2 та IL-4 передбачає посилення болю при раку [14], а рівні MCP1 та IL-4 знижуються у пацієнтів з хронічним болем у попереку [3]. Особливе значення для цього дослідження має те, що рівні IL-6 та IL-1 β значно знижені у моделі ХП на тваринах [48]. Одним із можливих пояснень зниження рівня циркулюючих нейроімунних медіаторів у пацієнтів з інтенсивним болем є те, що імунні клітини, які секретують ці білки, інфільтрували та накопичувалися у місці ушкодження [13, 17, 48]. Це підтверджується вираженими біохімічними змінами в тканинах та соку підшлункової залози, які обернено корелюють з рівнями в сироватці крові. Друга можливість полягає в тому, що пацієнти з постійним або інтенсивним болем можуть більше не відчувати болю, що виникає через периферичну стимуляцію або триваюче нейрогенне запалення; цілком можливо, що відбулося зрушення у бік механізмів центральної нервової системи. Аналіз циркулюючих імунних клітин, рентгенологічні (наприклад, позитронно-емісійна томографія, магнітно-резонансна томографія) та нейрофізіологічні дослідження можуть допомогти інтерпретувати біомаркери болю при ХП та додатково з'ясувати нейроімунні механізми, що лежать в основі цього болю.

4.3. Нейропептиди та біль при ХП

CGRP та субстанція Р є нейропептидами, що беруть участь в ініціації запальних реакцій, сенсibiлізації периферичних нервів та болю. Як у пацієнтів з ХП, так і у тварин з моделями панкреатиту експресія субстанції Р та CGRP підвищена у спинномозкових сенсорних аферентах, що іннервують підшлункову залозу [1, 9, 22, 39, 45]. CGRP, що вивільняється як сенсорними нейронами, так і ендотеліальними клітинами, викликає вазодилатацію та нейрогенне запалення. Таким чином, цілком ймовірно, що біль при ХП у пацієнтів із підвищеним рівнем CGRP у сироватці крові може мати переважно запальний характер. Також можливо, що ці пацієнти мають системні наслідки, що стосуються інших органів. Як травма, так і

запалення призводять до локального збільшення вироблення та вивільнення нейропептидів, однак коли ушкодження настільки серйозне, що нервові волокна сильно пошкоджені (зникають), локальне джерело субстанції Р втрачається. Таким чином, специфічне зниження вмісту субстанції Р може вказувати на серйозне ушкодження нервів та втрату волокон. Якщо це так, то прогнозується, що пацієнти цієї підгрупи повідомлятимуть про більшу кількість нейропатичних больових симптомів. На жаль, у нас немає таких даних щодо цієї когорти, але ми знаємо з інших популяцій з ХП, що у пацієнтів із сильним болем підвищена кількість невритів та ушкоджень нервів [8]. Також можливо, що системне зниження відображає локальне збільшення, тому субстанція Р накопичується в місці ушкодження та інтерналізується після зв'язування з нейрокініновими рецепторами [25]. Таким чином, пептид використовується і розщеплюється в тканинах з більшою швидкістю і не потрапляє у кровотік.

4.4. Обмеження

Оскільки це було попереднє дослідження, розмір вибірки був невеликим. Незважаючи на деякі якісні тенденції, ми не мали достатньої можливості для виявлення біологічно та клінічно значущих ефектів. Важливо відзначити, що існує кілька обмежуючих факторів, які можуть модулювати рівні циркулюючих ноцицептивних білків і впливати на наші результати. Біологічні вимірювання були надійними та відтворюваними для більшості аналізів, за винятком IL-2, IL-4 та IL-10. Зниження надійності вимірювань регуляторних (IL-2) та протизапальних (IL-4, IL-10) цитокінів може бути пов'язане з нижчими рівнями цих аналітів у цій популяції пацієнтів. Це не є несподіваним, оскільки у пацієнтів з іншими типами хронічного поширеного болю значно знижені рівні сироваткових IL-4 та IL-10 [3]. Крім того, IL-2 має короткий період напіввиведення і має антигіпералгезивну дію [21, 33]. Отже, вимірювання рівня IL-2 можна розглядати як свого роду негативний контроль. Відповідно до цього погляду, у групах з постійним та інтенсивним болем було найбільше пацієнтів з невизначеним рівнем IL-2. Щодо пацієнтів, які страждають на інтермітуючий або епізодичний біль, неясно, чи були їх біологічні зразки зібрані під час періоду болю або без болю. Декілька пацієнтів без болю демонстрували високу експресію деяких ноцицептивних/запальних білків, незважаючи на відсутність болю, пов'язаного з ХП. Це може бути обумовлено низкою причин, включаючи супутній запальний або больовий синдром, не пов'язаний із панкреатитом. Крім того, якщо біль адекватно лікується сучасними терапевтичними засобами, пацієнти можуть повідомляти про відсутність болю, незважаючи на ноцицептивну патологію, що зберігається. У популяціях з болем при ХП спостерігався підвищений розкид розподілу для кількох цілей, що тестуються. Це свідчить, що у популяції пацієнтів із болем при ХП існують певні підгрупи. Ці підгрупи болю можуть мати підвищену експресію специфічних білків та можуть отримати користь від таргетної терапії. Однак із поточних результатів стає ясно, що

закономірності болю недостатньо для ідентифікації біологічно значущих комплексів змін. З урахуванням того, що біль може виникати через безліч причин та сигнальних механізмів, а також проявлятися по-різному у кожної людини, відсутність додаткової клінічної, пов'язаної із захворюванням та психосоціальної інформації є основним обмеженням цього дослідження. Іншими словами, частота і тяжкість болю недостатні як окремі ознаки стратифікації підтипів болю в популяції пацієнтів з ХП.

5. Висновок

Ідентифікація біомаркерів болю має велике значення. Вони можуть виявити нові терапевтичні цілі, а можуть і дозволити здійснювати спрямоване терапевтичне управління. Впровадження персоналізованого медичного підходу до знеболювання може прискорити досягнення полегшення болю за допомогою безпосереднього впливу на конкретні основні механізми. У міру того як збираються нові когорти ХП, важливо включати більш повні та

механістичні дані фенотипування. Доступність цієї додаткової інформації покращить нашу здатність інтерпретувати рівні циркулюючих білків. Біль при ХП може включати як вісцеральний, так і соматичний біль, а також різні механізми, зокрема пошкодження нервів, тканин та запальну сигналізацію. Розуміння того, чи є сенсibilізація нервової системи і наскільки вона поширена (периферична або центральна), також може вплинути на відповідь на терапію. Додавання сенсорного тестування та оцінки відчуття болю може дати вказівку на те, чи є механізми, що лежать в основі, насамперед ноцицептивними або нейропатичними за своєю природою. Подальші дослідження, що поєднують біологічні вимірювання та більш докладні дані про пацієнтів, можуть привести до розробки моделі, яка передбачає відповідь на різні знеболювальні втручання.

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

Література:

- Buchler M., Weihe E., Friess H., et al. Changes in peptidergic innervation in chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1992. Vol. 7. P. 183–192.
- Cahen D. L., Gouma D. J., Nio Y., et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. P. 676–684.
- Capossela S., Pavlicek D., Bertolo A., Landmann G., Stoyanov J. V. Unexpectedly decreased plasma cytokines in patients with chronic back pain. *J. Pain Res.* 2018. Vol. 11. P. 1191–1198.
- Cattaruzza F., Johnson C., Leggit A., et al. Transient receptor potential ankyrin 1 mediates chronic pancreatitis pain in mice. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2013. Vol. 304. P. G1002–1012.
- Ceyhan G. O., Deucker S., Demir I. E., et al. Neural fractalkine expression is closely linked to pain and pancreatic neuritis in human chronic pancreatitis. *Lab. Invest.* 2009. Vol. 89. P. 347–361.
- Chen Q., Vera-Portocarrero L. P., Ossipov M. H., Vardanyan M., Lai J., Porreca F. Attenuation of persistent experimental pancreatitis pain by a bradykinin b2 receptor antagonist. *Pancreas*. 2010. Vol. 39. P. 1220–1225.
- Clarke B., Slivka A., Tomizawa Y., et al. Endoscopic therapy is effective for patients with chronic pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. Vol. 10. P. 795–802.
- Demir I. E., Schorn S., Schremmer-Danninger E., et al. Perineural mast cells are specifically enriched in pancreatic neuritis and neuropathic pain in pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *PLoS One*. 2013. Vol. 8. P. e60529.
- Di Sebastiano P., di Mola F. F., Di Febbo C., et al. Expression of interleukin 8 (IL-8) and substance P in human chronic pancreatitis. *Gut*. 2000. Vol. 47. P. 423–428.
- Dite P., Ruzicka M., Zboril V., Novotny I. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 2003. Vol. 35. P. 553–558.
- Drewes A. M., Bouwense S. A. W., Campbell C. M., et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2017. Vol. 17. P. 720–731.
- Drewes A. M., Kempeneers M. A., Andersen D. K., et al. Controversies on the endoscopic and surgical management of pain in patients with chronic pancreatitis: pros and cons! *Gut*. 2019. Vol. 68. P. 1343–1351.
- Emmrich J., Weber I., Nausch M., et al. Immunohistochemical characterization of the pancreatic cellular infiltrate in normal pancreas, chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Digestion*. 1998. Vol. 59. P. 192–198.
- Fazzari J., Sidhu J., Motkur S., et al. Applying serum cytokine levels to predict pain severity in cancer patients. *J. Pain Res.* 2020. Vol. 13. P. 313–321.
- Friess H., Zhu Z. W., di Mola F. F., et al. Nerve growth factor and its high-affinity receptor in chronic pancreatitis. *Ann. Surg.* 1999. Vol. 230. P. 615–624.
- Gardner T. B., Kennedy A. T., Gelrud A., et al. Chronic pancreatitis and its effect on employment and health care experience: results of a prospective American multicenter study. *Pancreas*. 2010. Vol. 39. P. 498–501.
- Goecke H., Forssmann U., Uguccioni M., et al. Macrophages infiltrating the tissue in chronic pancreatitis express the chemokine receptor CCR5. *Surgery*. 2000. Vol. 128. P. 806–814.
- Hughes M. S., Shenoy M., Liu L., Colak T., Mehta K., Pasricha P. J. Brain-derived neurotrophic factor is upregulated in rats with chronic pancreatitis and mediates pain behavior. *Pancreas*. 2011. Vol. 40. P. 551–556.
- Kamath M. G., Pai C. G., Kamath A., Kurien A. Monocyte chemoattractant protein-1, transforming growth factor-beta 1, nerve growth factor, resistin and hyaluronic acid as serum markers: comparison between recurrent acute and chronic pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.: HBPD INT.* 2016. Vol. 15. P. 209–215.

20. Komar H. M., Hart P. A., Cruz-Monserrate Z., Conwell D. L., Lesinski G. B. Local and systemic expression of immunomodulatory factors in chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2017. Vol. 46. P. 986–993.
21. Lin E., Calvano S. E., Lowry S. F. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery*. 2000. Vol. 127. P. 117–126.
22. Liu L., Shenoy M., Pasricha P. J. Substance P and calcitonin gene related peptide mediate pain in chronic pancreatitis and their expression is driven by nerve growth factor. *JOP*. 2011. Vol. 12. P. 389–394.
23. Liu L., Zhu Y., Noe M., Li Q., Pasricha P. J. Neuronal transforming growth factor beta signaling via SMAD3 contributes to pain in animal models of chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018. Vol. 154. P. 2252–2265, e2252.
24. Machicado J. D., Amann S. T., Anderson M. A., et al. Quality of life in chronic pancreatitis is determined by constant pain, disability/unemployment, current smoking, and associated co-morbidities. *Am. J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 112. P. 633–642.
25. Nathan J. D., Patel A. A., McVey D. C., et al. Capsaicin vanilloid receptor-1 mediates substance P release in experimental pancreatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2001. Vol. 281. P. G1322–1328.
26. Nusrat S., Yadav D., Bielefeldt K. Pain and opioid use in chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2012. Vol. 41. P. 264–270.
27. Olesen S. S., Juel J., Nielsen A. K., Frokjaer J. B., Wilder-Smith O. H., Drewes A. M. Pain severity reduces life quality in chronic pancreatitis: implications for design of future outcome trials. *Pancreatology*. 2014. Vol. 14. P. 497–502.
28. Olesen S. S., Kuhlmann L., Novovic S., et al. Association of multiple patient and disease characteristics with the presence and type of pain in chronic pancreatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 35. P. 326–333.
29. Quan-Xin F., Fan F., Xiang-Ying F., et al. Resolvin D1 reverses chronic pancreatitis-induced mechanical allodynia, phosphorylation of NMDA receptors, cytokines expression in the thoracic spinal dorsal horn. *BMC Gastroenterol.* 2012. Vol. 12. P. 148.
30. Robinson S. M., Rasch S., Beer S., et al. Systemic inflammation contributes to impairment of quality of life in chronic pancreatitis. *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9. P. 7318.
31. Saloman J. L., Albers K. M., Cruz-Monserrate Z., et al. Animal models: challenges and opportunities to determine optimal experimental models of pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreas*. 2019. Vol. 48. P. 759–779.
32. Schwartz E. S., Christianson J. A., Chen X., et al. Synergistic role of TRPV1 and TRPA1 in pancreatic pain and inflammation. *Gastroenterology*. 2011. Vol. 140. P. 1283–1291, e1281–1282.
33. Song P., Zhao Z. Q., Liu X. Y. Expression of IL-2 receptor in dorsal root ganglion neurons and peripheral antinociception. *Neuroreport*. 2000. Vol. 11. P. 1433–1436.
34. Sri Manjari K., Nallari P., Vidyasagar A., Jyothy A., Venkateshwari A. Plasma TGF-beta1, MMP-1 and MMP-3 levels in chronic pancreatitis. *Indian J. Clin. Biochem.* 2012. Vol. 27. P. 152–156.
35. Talar-Wojnarowska R., Gasiorowska A., Smolarz B., Romanowicz-Makowska H., Kulig A., Malecka-Panas E. Clinical significance of interleukin-6 (IL-6) gene polymorphism and IL-6 serum level in pancreatic adenocarcinoma and chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2009. Vol. 54. P. 683–689.
36. Teo K., Johnson M. H., Drewes A. M., Windsor J. A. A comprehensive pain assessment tool (COMPAT) for chronic pancreatitis: development, face validation and pilot evaluation. *Pancreatology*. 2017. Vol. 17. P. 706–719.
37. Terada Y., Fujimura M., Nishimura S., et al. Contribution of TRPA1 as a downstream signal of proteinase-activated receptor-2 to pancreatic pain. *J. Pharmacol. Sci.* 2013. Vol. 123. P. 284–287.
38. Vardanyan M., Melemedjian O. K., Price T. J., et al. Reversal of pancreatitis-induced pain by an orally available, small molecule interleukin-6 receptor antagonist. *Pain*. 2010. Vol. 151. P. 257–265.
39. Vera-Portocarrero L. P., Lu Y., Westlund K. N. Nociception in persistent pancreatitis in rats: effects of morphine and neuropeptide alterations. *Anesthesiology*. 2003. Vol. 98. P. 474–484.
40. Weber A., Schneider J., Neu B., et al. Endoscopic stent therapy for patients with chronic pancreatitis: results from a prospective follow-up study. *Pancreas*. 2007. Vol. 34. P. 287–294.
41. Welle S., Jozefowicz R., Statt M. Failure of dehydroepiandrosterone to influence energy and protein metabolism in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990. Vol. 71. P. 1259–1264.
42. Whitcomb D. C., Yadav D., Adam S., et al. Multicenter approach to recurrent acute and chronic pancreatitis in the United States: the North American Pancreatitis Study 2 (NAPS2). *Pancreatology*. 2008. Vol. 8. P. 520–531.
43. Wilcox C. M., Sandhu B. S., Singh V., et al. Racial differences in the clinical profile, causes, and outcome of chronic pancreatitis. *Am J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 111. P. 1488–1496.
44. Wilcox C. M., Yadav D., Ye T., et al. Chronic pancreatitis pain pattern and severity are independent of abdominal imaging findings. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 13. P. 552–560, quiz e528–559.
45. Winston J. H., He Z. J., Shenoy M., Xiao S. Y., Pasricha P. J. Molecular and behavioral changes in nociception in a novel rat model of chronic pancreatitis for the study of pain. *Pain*. 2005. Vol. 117. P. 214–222.
46. Xu C., Shen J., Zhang J., et al. Recombinant interleukin-1 receptor antagonist attenuates the severity of chronic pancreatitis induced by TNBS in rats. *Biochem. Pharmacol.* 2015. Vol. 93. P. 449–460.
47. Xu G. Y., Winston J. H., Shenoy M., Yin H., Pendyala S., Pasricha P. J. Transient receptor potential vanilloid 1 mediates hyperalgesia and is up-regulated in rats with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007. Vol. 133. P. 1282–1292.
48. Xue J., Sharma V., Hsieh M. H., et al. Alternatively activated macrophages promote pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis. *Nat. Commun.* 2015. Vol. 6. P. 7158.
49. Yasuda M., Ito T., Oono T., et al. Fractalkine and TGF-beta1 levels reflect the severity of chronic pancreatitis in humans. *World J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14. P. 6488–6495.

50. Zhu Y., Colak T., Shenoy M., et al. Nerve growth factor modulates TRPV1 expression and function and mediates pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2011. Vol. 141. P. 370–377.
51. Zhu Y., Colak T., Shenoy M., et al. Transforming growth factor beta induces sensory neuronal hyperexcitability, and contributes to pancreatic pain and

hyperalgesia in rats with chronic pancreatitis. *Mol. Pain*. 2012. Vol. 8. P. 65.

52. Zhu Z. W., Friess H., Wang L., Zimmermann A., Buchler M. W. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is upregulated and associated with pain in chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2001. Vol. 46. P. 1633–1639.

УДК: 616.37-002.2-009.7-074/-078

doi: 10.33149/vkp.2022.04.07

UA Сироваткові біомаркери болю при хронічному панкреатиті

J. L. Saloman^{1, 2, 3}, G. Tang⁴, K. M. Stello¹, K. E. Hall¹, X. Wang⁴, S. AlKaade⁵, P. A. Banks⁶, R. E. Brand¹, D. L. Conwell⁷, G. A. Cote⁸, C. E. Forsmark⁹, T. B. Gardner¹⁰, A. Gelrud¹¹, M. D. Lewis¹², S. Sherman¹³, A. Slivka¹, D. C. Whitcomb^{1, 2, 14}, D. Yadav¹, від імені NAPS consortium

¹Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, School of Medicine, University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA

²Pittsburgh Center for Pain Research, School of Medicine, University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA

³Department of Neurobiology, School of Medicine, University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA

⁴Department of Biostatistics, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

⁵Saint Louis University, Saint Louis, Missouri, USA

⁶Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

⁷The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, Ohio, USA

⁸Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina, USA

⁹Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, University of Florida, Gainesville, Florida, USA

¹⁰Section of Gastroenterology and Hepatology, Geisel School of Medicine at Dartmouth, Lebanon, New Hampshire, USA

¹¹Department of Internal Medicine, Miami Cancer Institute, Gastro Health, Miami, Florida, USA

¹²Department of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA

¹³Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, USA

¹⁴Departments of Cell Biology & Physiology, and Human Genetics, University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Стаття опублікована у журналі *Pancreatology*. 2021. Vol. 21, No 8. P. 1411–1418.

Ключові слова: біомаркери болю, сироватка крові, хронічний панкреатит, інтенсивність болю, частота болю

Мета: Хронічний панкреатит (ХП) пов'язаний з виснажливим рефрактерним болем. Різні підтипи болю при ХП були охарактеризовані раніше залежно від тяжкості (відсутність, легкий, помірний, тяжкий) та характеру перебігу (відсутність, інтермітуючий, постійний), але немає інструментів, заснованих на механізмах розвитку, для керування болем. Це попереднє дослідження було розроблено, щоб визначити, чи можуть бути виявлені потенційні біомаркери болю у сироватці

крові пацієнтів та чи пов'язані вони з конкретними закономірностями болю.

Методи: Цитокіни, хемокіни та пептиди, пов'язані з ноцицепцією та болем, вимірювали у зразках сироватки крові пацієнтів із ХП (N=99), включених до Північно-американських досліджень панкреатиту. Застосовували неконтрольований ієрархічний кластерний аналіз на основі профілю біомаркерів у крові хворих на ХП. Дерево класифікації та регресії використовували для оцінки того, чи можуть ці біомаркери передбачати наслідки болю.

Результати: Ієрархічний кластерний аналіз виявив підгрупу пацієнтів з переважно постійним, слабким та помірним болем, у яких спостерігалися підвищені рівні інтерлейкіну β (IL- β), інтерлейкіну 6 (IL-6), інтерлейкіну 2 (IL-2), фактору некрозу пухлини альфа (TNF α) та хемоатрактантного білка 1 моноцитів (MCP1), тоді як пацієнти з більш високим рівнем інтерлейкіну 4 (IL-4), інтерлейкіну 8 (IL-8) та пептиду, спорідненого гену кальцитоніну (CGRP), з більшою ймовірністю мали тяжкий біль. Цікаво, що аналіз кожного окремого біомаркера показав, що у пацієнтів з постійним болем було знижено рівень циркулюючого TNF α та фракталкіну. У пацієнтів з інтенсивним болем спостерігалось значне зниження рівня TNF α , а також тенденція до зниження рівнів IL-6 та субстанції P.

Обговорення: Спостереження, отримані у цьому дослідженні, показують, що унікальні болючі відчуття в популяції пацієнтів з ХП можуть бути пов'язані з різними біохімічними ознаками. Ці дані вказують на те, що подальший аналіз, заснований на поєднанні біохімічних змін та докладного фенотипування болю, може бути використаний для розробки точних підходів до лікування болю у пацієнтів із ХП.

УДК: 616.37-002.2-009.7-074/-078

doi: 10.33149/vkp.2022.04.07

RU Сывороточные биомаркеры боли при хроническом панкреатите

J. L. Saloman^{1, 2, 3}, G. Tang⁴, K. M. Stello¹, K. E. Hall¹, X. Wang⁴, S. AlKaade⁵, P. A. Banks⁶, R. E. Brand¹, D. L. Conwell⁷, G. A. Cote⁸, C. E. Forsmark⁹, T. B. Gardner¹⁰, A. Gelrud¹¹, M. D. Lewis¹², S. Sherman¹³, A. Slivka¹, D. C. Whitcomb^{1, 2, 14}, D. Yadav¹, от имени NAPS consortium

¹Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, School of Medicine, University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA

²Pittsburgh Center for Pain Research, School of Medicine, University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA

³Department of Neurobiology, School of Medicine, University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA

⁴Department of Biostatistics, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

⁵Saint Louis University, Saint Louis, Missouri, USA

⁶Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

⁷The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, Ohio, USA

⁸Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina, USA

⁹Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, University of Florida, Gainesville, Florida, USA

¹⁰Section of Gastroenterology and Hepatology, Geisel School of Medicine at Dartmouth, Lebanon, New Hampshire, USA

¹¹Department of Internal Medicine, Miami Cancer Institute, Gastro Health, Miami, Florida, USA

¹²Department of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA

¹³Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, USA

¹⁴Departments of Cell Biology & Physiology, and Human Genetics, University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Статья опубликована в журнале *Pancreatology*. 2021. Vol. 21, No 8. P. 1411–1418.

Ключевые слова: биомаркеры боли, сыворотка крови, хронический панкреатит, интенсивность боли, частота боли

Цели: Хронический панкреатит (ХП) связан с изнуряющей рефрактерной болью. Различные подтипы боли при ХП были охарактеризованы ранее в зависимости от тяжести (отсутствие, легкая, умеренная, тяжелая) и характера течения (отсутствие, интермиттирующая, постоянная), но нет инструментов, основанных на механизмах развития, для управления болью. Это предварительное исследование было разработано, чтобы определить, могут ли быть обнаружены потенциальные биомаркеры боли в сыворотке крови пациентов и связаны ли они с конкретными закономерностями боли.

Методы: Цитокины, хемокины и пептиды, связанные с ноцицепцией и болью, измеряли в образцах сыворотки крови пациентов с ХП (N=99), включенных в Североамериканские исследования панкреатита. Применялся неконтролируемый иерархический кластерный анализ на основе профиля биомаркеров в крови больных ХП. Дерево классификации и регрессии использовали для оценки того, могут ли эти биомаркеры предсказывать последствия боли.

Результаты: Иерархический кластерный анализ выявил подгруппу пациентов с преимущественно постоянной, слабой и умеренной болью, у которых наблюдались повышенные уровни интерлейкина 1β (IL-1β), интерлейкина 6 (IL-6), интерлейкина 2 (IL-2), фактора некроза опухоли альфа (TNFα) и хемоаттрактантного белка 1 моноцитов (MCP1), в то время как пациенты с более высоким уровнем интерлейкина 4 (IL-4), интерлейкина 8 (IL-8) и пептида, родственного гену кальцитонина (CGRP), с большей вероятностью имели тяжелую боль. Интересно, что анализ каждого отдельного биомаркера показал, что у пациентов с постоянной болью был снижен уровень циркулирующего TNFα и фракталкина. У пациентов с интенсивной болью наблюдалось значительное снижение уровня TNFα, а также тенденция к снижению уровней IL-6 и субстанции P.

Обсуждение: Наблюдения, полученные в этом исследовании, показывают, что уникальные болевые ощущения в популяции пациентов с ХП могут быть связаны с различными биохимическими признаками. Эти данные показывают, что дальнейший анализ, основанный на сочетании биохимических изменений и подробного фенотипирования боли, может быть использован для разработки точных подходов к лечению боли у пациентов с ХП.

EN Serum biomarkers for chronic pancreatitis pain patterns

J. L. Saloman^{1, 2, 3}, G. Tang⁴, K. M. Stello¹, K. E. Hall¹, X. Wang⁴, S. AlKaade⁵, P. A. Banks⁶, R. E. Brand¹, D. L. Conwell⁷, G. A. Cote⁸, C. E. Forsmark⁹, T. B. Gardner¹⁰, A. Gelrud¹¹, M. D. Lewis¹², S. Sherman¹³, A. Slivka¹, D. C. Whitcomb^{1, 2, 14}, D. Yadav¹, the NAPS consortium

¹Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, School of Medicine, University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA

²Pittsburgh Center for Pain Research, School of Medicine, University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA

³Department of Neurobiology, School of Medicine, University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA

⁴Department of Biostatistics, Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

⁵Saint Louis University, Saint Louis, Missouri, USA

⁶Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

⁷The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, Ohio, USA

⁸Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina, USA

⁹Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, University of Florida, Gainesville, Florida, USA

¹⁰Section of Gastroenterology and Hepatology, Geisel School of Medicine at Dartmouth, Lebanon, New Hampshire, USA

¹¹Department of Internal Medicine, Miami Cancer Institute, Gastro Health, Miami, Florida, USA

¹²Department of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA

¹³Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, USA

¹⁴Departments of Cell Biology & Physiology, and Human Genetics, University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Pancreatology. 2021. Vol. 21, No 8. P. 1411–1418.

Key words: pain biomarkers, serum, chronic pancreatitis, pain severity, pain frequency

Objectives: Chronic pancreatitis (CP) is associated with debilitating refractory pain. Distinct subtypes of CP pain have been previously characterized based on severity (none, mild-moderate, severe) and temporal (none, intermittent, constant) nature of pain, but no mechanism-based tools are available to guide pain management. This exploratory study was designed to determine if potential pain biomarkers could be detected in patient serum and whether they associate with specific pain patterns.

Methods: Cytokines, chemokines, and peptides associated with nociception and pain were measured in legacy

serum samples from CP patients (N=99) enrolled in the North American Pancreatitis Studies. The unsupervised hierarchical cluster analysis was applied to cluster CP patients based on their biomarker profile. Classification and regression tree was used to assess whether these biomarkers can predict pain outcomes.

Results: The hierarchical cluster analysis revealed a subset of patients with predominantly constant, mild-moderate pain exhibited elevated interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-2 (IL-2), tumor necrosis factor alpha (TNF α), and monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1) whereas patients with higher interleukin-4 (IL-4), interleukin-8 (IL-8) and calcitonin gene related peptide (CGRP) were more likely to have

severe pain. Interestingly, analyses of each individual biomarker revealed that patients with constant pain had reduced circulating TNF α and fractalkine. Patients with severe pain exhibited a significant reduction in TNF α as well as trends towards lower levels of IL-6 and substance P.

Discussion: The observations from this study indicate that unique pain experiences within the chronic pancreatitis population can be associated with distinct biochemical signatures. These data indicate that further hypothesis-driven analyses combining biochemical measurements and detailed pain phenotyping could be used to develop precision approaches for pain management in patients with chronic pancreatitis.

Медичний детектив: пошук причини гострого рецидивуючого панкреатиту

Н. Б. Губергриц¹, Т. Л. Можина², Н. В. Бєляєва¹

¹Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

²Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна

Ключові слова: гострий рецидивуючий панкреатит, синдром Жильбера, дисплазія сполучної тканини, біліарний сладж, діагностика

*Кому ми довіряємо, не будучи знайомими?
Хто залишається непомітним, куди б не прийшов?
Хто полює в самій гушавині натовпу?
Шерлок Холмс, телесеріал «Шерлок»*

Головні герої нашої розповіді, з одного боку, непомітні та непримітні, з іншого боку, їх можна побачити та розглянути, якщо придивитися. Часом для викриття винуватців треба стати справжнім детективом, щоб проаналізувати ланцюжок подій, відокремити зерна від половини та знайти справжню причину того, що відбувається.

Клінічний випадок

У березні 2020 р. мати із 14-річним сином звернулася на консультативний прийом до проф. Н. Б. Губергриц у зв'язку з відсутністю за місцем проживання дитячого панкреатолога. Курація пацієнта на усіх етапах проводилася разом із педіатром. Занепокоєння у мами викликали низька маса тіла (48 кг), невеликий зріст (162 см) дитини, схильність до запорів (спороження кишечника 1 раз на 3–4 дні), поганий апетит, періодичний свербіж шкірних покривів, швидка стомлюваність, послаблення кишечника після прийому молочних продуктів. Найбільше занепокоєння батьків викликали перенесені два епізоди гострого панкреатиту (ГП).

Згідно з амбулаторною картою, вагітність та перші місяці життя дитини перебігали без особливостей. З 7-місячного віку відмічено відставання у фізичному розвитку; у 12 місяців дитина важила 8200 г. У 2008 р. у зв'язку з виявленням симптомів гідроцефалії проведено магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку, діагностовано помірно виражену зовнішню гідроцефалію, мальформацію Арнольда — Кіарі 1-го ступеня, об'ємні утворення не виявлені. При проведенні ехоенцефалографії зафіксовано ознаки помірно вираженого гіпертензивно-лікворного синдрому. Дитина консультована в медико-генетичному центрі, де визначено генотип 46 XY, виявлено часткову інверсію 9-ї хромосоми (9 p11q11), яка є варіантом норми. Згодом спостерігалася у педіатра з діагнозом «Дисплазія сполучної тканини (ДСТ), недиференційований фенотип. Вторинна ферментопатія. Дискінезія жовчовивідних шляхів». Неодноразово проводилося визначення хлоридів поту: періодично їх

значення (67,9–100,7 мекв/л) перевищували верхню межу або відповідали проміжному рівню (38,4–45,4 мекв/л), одноразово отримано нормальний результат (10 мекв/л). Батьки не давали згоди на виявлення мутацій гена *CFTR*. У 2012 р. у зв'язку з конституційним синдромом, що зберігався, проведена іригографія, діагностована доліхосигма без ознак запально-неопластичної патології. Уперше визначено рівень глікозаміногліканів (ГАГ) у сечі, відзначено підвищення досліджуваного показника до 303,5 ОД (норма — до 200 ОД), рівні оксипроліну та креатиніну в сечі відповідали нормі.

У вересні 2019 р. на тлі загального благополуччя раптово з'явився різкий абдомінальний біль, що супроводжувався багаторазовим блюванням з'їденою їжею, різкою загальною слабкістю. З діагнозом ГП дитину госпіталізовано до відділення реанімації. На тлі збережених показників клінічного аналізу крові, печінкових та ниркових проб, рівня глікемії та електrolітів діагностовано гіперамілаземію (906 ОД/л при нормі до 100 ОД/л) та гіперамілазурію (760 ОД/л при нормі до 120 ОД/л). При проведенні ургентного ультразвукового дослідження (УЗД) відзначені ознаки панкреатиту, тоді як зміни з боку печінки, жовчного міхура (ЖМ), селезінки, нирок не виявлені. Ендоскопічно підтверджено поверхневий гастродуоденіт, дуоденогастральний рефлюкс (ДГР). На тлі консервативної терапії стан хлопчика покращився, стабілізувалися показники альфа-амілази в крові та сечі, нормалізувалася УЗД-картина підшлункової залози (ПЗ), але зберігалися явища стеатореї.

На початку 2020 р. на тлі загального благополуччя з'явилися різкі болі в животі, багаторазове блювання з'їденою їжею, розвинулася виражена загальна слабкість. З діагнозом ГП дитина знову була госпіталізована до відділення реанімації та інтенсивної терапії. У клінічному аналізі крові виявлено абсолютний лейкоцитоз ($14,3 \cdot 10^9$ /л) зі зсувом лейкоцитарної формули вліво при збереженні рівня ШОЕ,

показників гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів. Функціональна активність печінки та нирок, рівень електролітів відповідали нормі. Зафіксовано незначну гіперглікемію (6,9 ммоль/л), гіперамілаземію (1040 ОД/л), гіперліпаземію (75 МО/л), гіперамілазурию (20 000 ОД/л) з УЗД-ознаками ГП та розширенням вірсунгіанової протоки до 2,8 мм, наявністю помірної кількості вільної рідини в черевній порожнині за відсутності змін з боку печінки, ЖМ, селезінки, серця. Ендоскопічно діагностовано поверхневий локальний гастрит, ДГР. Консервативна терапія (октреотид, фізіологічний розчин, 5% розчин декстрази, Стерофундин, цефепім, Контрикал, Омес) дозволила стабілізувати стан дитини. Після виписки зі стаціонару батьки дали згоду на проведення МРТ органів черевної порожнини з холангіографією (рис. 1), під час якої не виявлено патологічних змін з боку печінки, холедоха, але в ЖМ виявлено пристінкову суспензію.

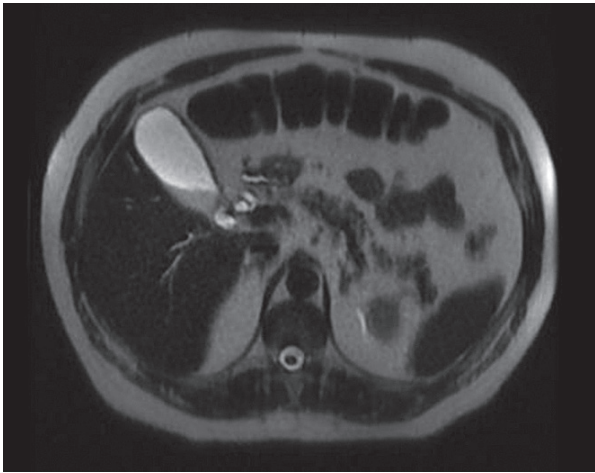


Рис. 1. МРТ органів черевної порожнини (01.02.2020) пацієнта В., 2006 р. народження (власне спостереження). Опис у тексті.

ПЗ мала звичайні розміри та структуру, рівні контури, вірсунгіанова протока не розширена. Відзначено неоднорідність не збільшеної в розмірах селезінки (10,5×5,6 см) за рахунок наявності кістозного утворення, розташованого в передньому полюсі, розміром 0,9×1,1×1,0 см. Розміри селезінки не змінені, регіонарні лімфатичні вузли не збільшені. Сформульовано висновок щодо кісти селезінки, МРТ-ознак суспензії в ЖМ.

В анамнезі життя тривале спостереження у стоматолога, ортодонта з приводу карієсу, темного кольору зубної емалі, порушення прикусу. Туберкульоз, тифи, малярію, венеричні захворювання, дизентерію, вірусні гепатити, ВІЛ, гемотрансфузії мама дитини заперечує. Алергологічний анамнез не обтяжений. Спадковий анамнез обтяжений хронічним гастродуоденітом (мати пробанда), хронічним панкреатитом (ХП) (дідуся). Рідний молодший брат пацієнта, 8 років, росте та розвивається відповідно до віку, не має значних проблем зі здоров'ям.

Під час об'єктивного огляду на момент звернення (2020 р.) — загальний стан дитини відносно задовільний, статура за чоловічим типом, зниженого харчування (індекс маси тіла — 18,29 кг/м²). Шкірні

покриви та видимі слизові оболонки чисті, сухі, ділянки «мармурової» шкіри, субіктеричність склер. Відзначені явища дисморфії: диспластичні вушні раковини, сандалеподібна щілина між I та II пальцями обох стоп, лійкоподібна деформація грудної клітки, гіпермобільність променево-зап'ясткових та п'ястково-фалангових суглобів, зубна емаль темного кольору з множинними поздовжніми коричневими смугами, непропорційно сильно розвинені верхні ікла, нерівний зубний ряд. Периферичних набряків немає. Температура тіла — 36,5 °С. Пальпуються периферичні лімфатичні вузли (пахвові, пахові) — розміром до 1 см, безболісні, не спаяні з прилеглими тканинами. Аускультативно у легенях везикулярне дихання, тони серця гучні, діяльність ритмічна, систолічний шум на верхівці та легеневої артерії, без проведення. Частота серцевих скорочень — 66 ударів на 1 хвилину, пульс — 66 ударів на 1 хвилину, задовільних якостей, ритмічний. Артеріальний тиск на правій руці відповідав такому на лівій і становив 110/60 мм рт. ст. Язик вологий, обкладений білим нальотом, з відбитками зубів по краях. Живіт в обсязі не збільшений, симетричний, при поверхневій пальпації — м'який, безболісний. При глибокій пальпації відмічена болючість у проекції головки та тіла ПЗ, у зонах Шоффара та Губергріца — Скульського, відрізки товстої кишки трохи спазмовані, чутливі. Симптоми Кера, Ортнера, подразнення очеревини негативні. Печінка не виступає з підребер'я, еластичної консистенції, безболісна. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з обох боків.

Лабораторне обстеження виявило незначне підвищення рівня загального білірубіну (до 30 мкмоль/л) за рахунок непрямой фракції за незмінних показників аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, глутамілтранспептидази, лужної фосфатази. Показники ліпідограми відповідали нормативним значенням, припущення про виражену гіпертригліцеридемію (як можливу причину рецидивуючого ГП) не підтвердилося. Двічі відзначено підвищення концентрацій загальної амілази (120 та 145 ОД/л) та панкреатичної амілази (70 та 75 ОД/л) крові з подальшою нормалізацією цих показників на фоні прийому панкреатичних ферментів. Рівень фекальної еластази відповідав нормі (361,14 мкг/г), як і вміст хлоридів у поті (45,9 мекв/л). Виключені гельмінтози — антигени аскарид, опісторхіса, ехінокока, токсоплазм, токсокар у калі не виявлені.

Проведено УЗД органів черевної порожнини (рис. 2), зміни з боку печінки, холедоха, внутрішньо-печінкових жовчних проток були відсутні. ЖМ розташовувався в типовому місці, на момент дослідження частково скорочений (5,0×1,7 см, об'єм 3,5 см³), мав фізіологічний перегин у ділянці шийки, без потовщення його стінок.

У ЖМ виявлено ехонегативний вміст, що заповнював третину його порожнини. Судини воріт печінки, печінкові вени не змінені; лімфатичні вузли не візуалізувалися, вільної рідини в черевній порожнині не виявлено. ПЗ оглянута на всьому протязі, розміри її відповідали нормі (головка — 17 мм, тіло — 9 мм, хвіст — 18 мм); орган мав чіткі та рівні

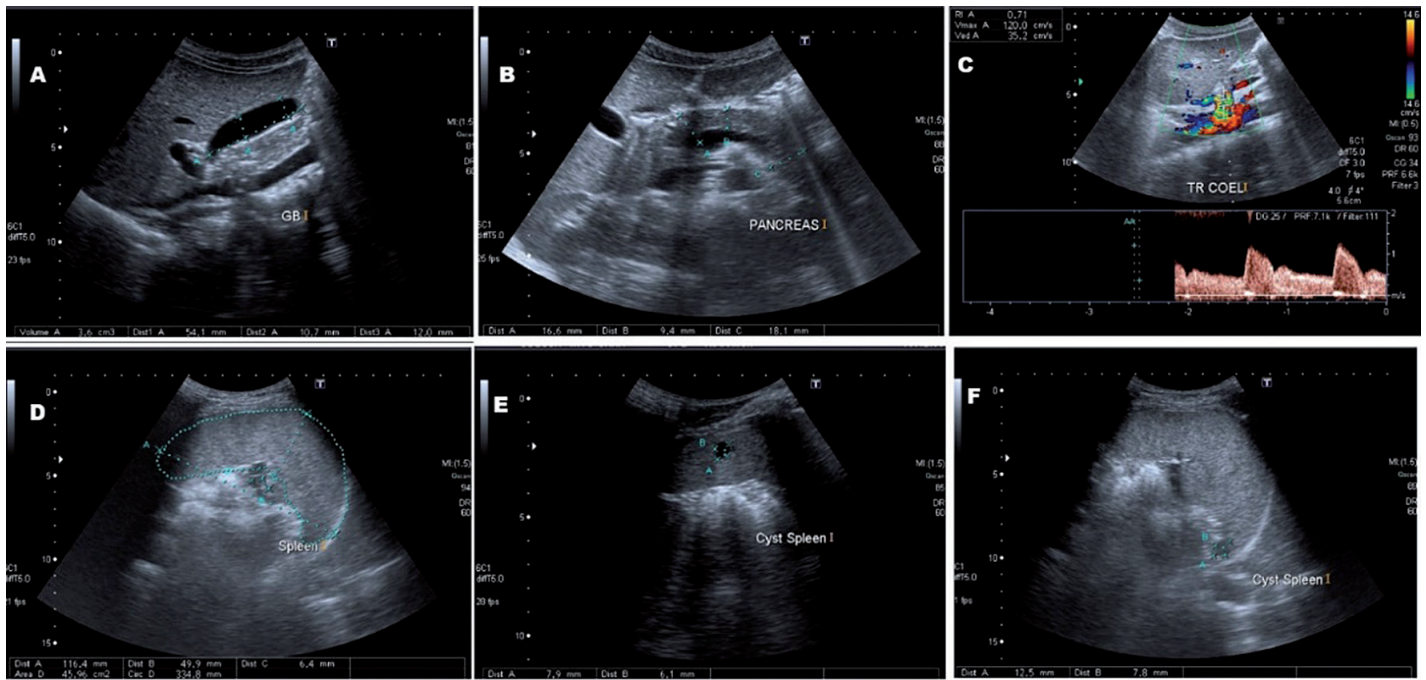


Рис. 2. УЗД органів черевної порожнини пацієнта В., 2006 р. народження (власне спостереження). А — ЖМ, В — ПЗ, С — кровотік у воротах печінки, D — селезінка, E, F — кіста селезінки. Опис у тексті.

контури, відзначена дифузна неоднорідність та підвищена ехогенність ПЗ, вірсунгіанова протока не візуалізувалась. Селезінка дещо збільшена у розмірі (11,6×5,0 см, площа 46 см²) за рахунок наявності у нижньому полюсі простої солітарної кісти 8×6 мм; селезінкова вена не розширена. Сформульовано висновок про біліарний сладж у частково скороченому ЖМ, дифузні зміни ПЗ, незначну гіперплазію та кісти селезінки, підвищену пневматизацію кишечника. Виконано ехокардіографію: виявлено додаткові хорди лівого шлуночка, подовжений евстахіїв клапан, пролапс передньої стулки мітрального клапана 1-го ступеня без гемодинамічно значущої регургітації, зворотне закидання крові на трикуспідальному клапані 1-го ступеня (рис. 3).

З метою виключення ішемічного панкреатиту виконано дуплексне дослідження черевної аорти та її гілок для виключення можливих аномалій великих судин черевної порожнини внаслідок ДСТ: порушення прохідності судин та зміни їхньої геометрії, розмірів, просвіту та стінок (рис. 4).

Лінійна швидкість кровотоку в черевному стовбурі, верхній та нижній брижових артеріях, ниркових венах відповідала нормативним значенням. Сформульовано висновок щодо нормальної швидкості кровотоку та відсутності УЗД-ознак стенозування вищенаведених судин, аортomezenterіального пінцета.

На підставі скарг, даних анамнезу хвороби та життя, результатів об'єктивного огляду та

лабораторно-інструментальних досліджень сформульовано такий ймовірний діагноз.

Основний діагноз. Спадковий гострий рецидивуючий панкреатит (?) на тлі ДСТ. Дискінезія жовчовивідних шляхів за гіпотонічним типом, біліарний сладж у ЖМ. Синдром Жильбера (?).

Супутній діагноз. ДСТ, недиференційований тип із синдромом лікворогемодинамічних порушень, астеничним, клапанним, торакодіафрагмальним, вісцеральним (недостатність кардіального відділу шлунка, ДГР, доліхосигма), стоматологічним, косметичним синдромами. Проста кіста селезінки малих розмірів. Мальформація Арнольда — Кіарі 1-го ступеня.

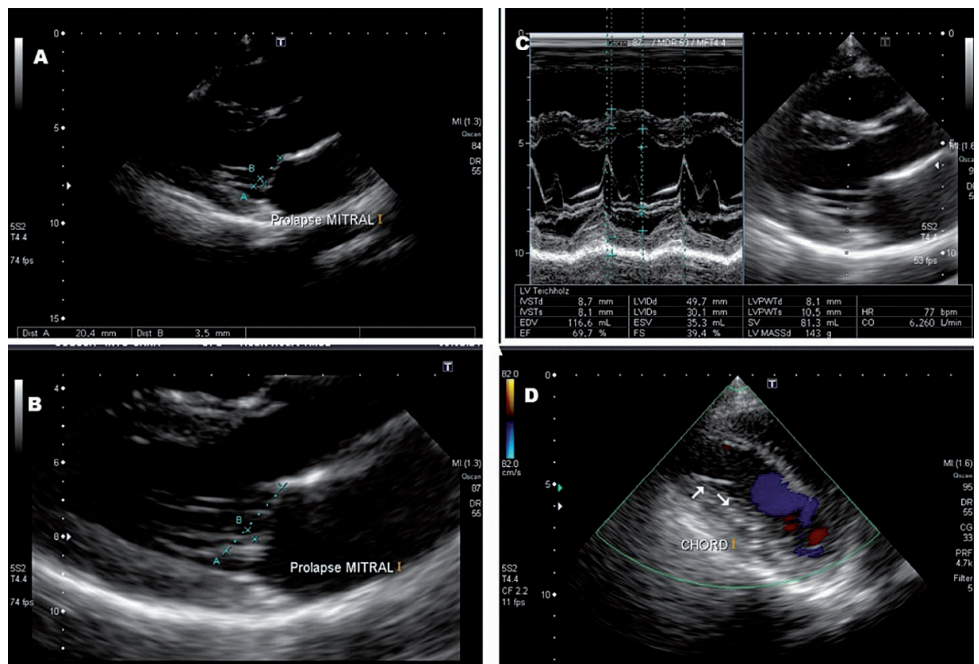


Рис. 3. Ехокардіографія пацієнта В., 2006 р. народження (власне спостереження). А, В, С — пролапс мітрального клапана 1-го ступеня, D — додаткові хорди лівого шлуночка. Опис у тексті.

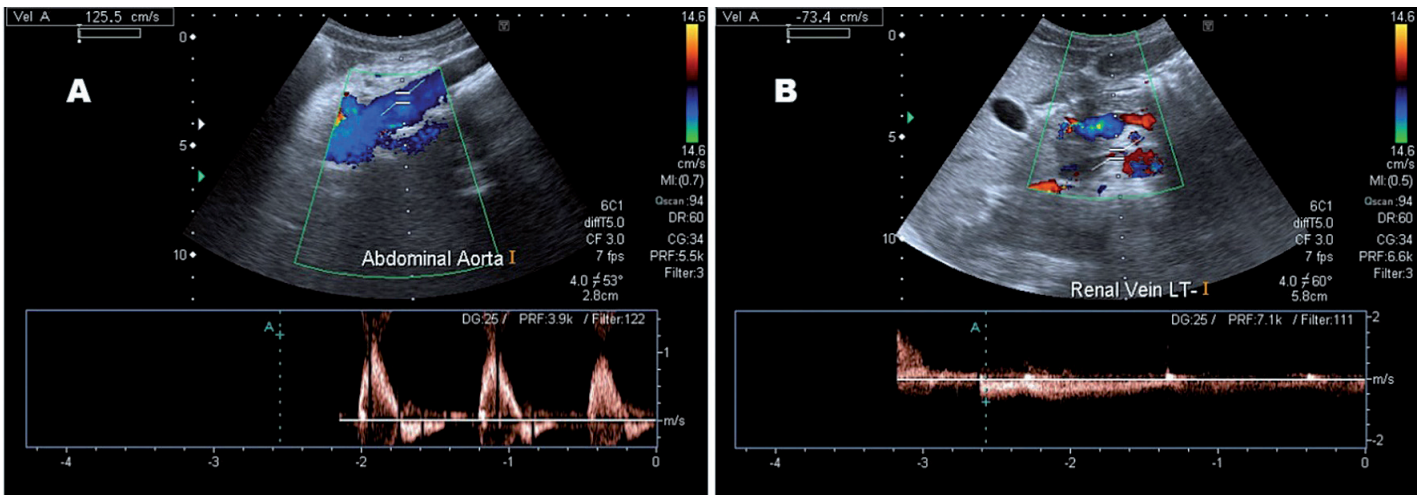


Рис. 4. УЗД черевного відділу аорти пацієнта В., 2006 р. народження (власне спостереження). А – абдомінальна частина аорти, В – ліва ниркова вена. Опис у тексті.

Огляд літератури

I. ДСТ

ДСТ визначають як генетично детермінований стан, який характеризується дефектами волокнистих структур та основної речовини сполучної тканини (СТ), що зумовлює порушення формування органів і систем, має прогресивний перебіг, що визначає особливості виникнення асоційованої патології, зміни фармакокінетики та фармакодинаміки лікарських засобів [5]. Це визначення підкреслює можливість клінічної маніфестації генетичних дефектів СТ у будь-якому віці згідно з часовими закономірностями генної експресії.

Патофізіологія. Домінуючим чинником, відповідальним за формування ДСТ, вважається мутація генів, відповідальних за синтез і катаболізм різних структурних білків СТ чи ферментів, що беруть участь у цих процесах [5]. Зміна волокнистих структур (колагенових, еластичних, ретикулярних волокон) та основної речовини екстрацелюлярного матриксу призводить до зміни її численних функцій, зокрема опорної. У складі основної речовини переважають ГАГ та протеоглікани (ПОГ). За своєю структурою ГАГ надзвичайно неоднорідні, що обумовлено різним ступенем їх сульфатування (за винятком гіалуринової кислоти) і вмістом у позаклітинному матриксі, на клітинних поверхнях [37, 39]. ПОГ, складні позаклітинні макромолекули, складаються з основного мультидоменного білка, до якого приєднані один або кілька ланцюгів ГАГ (рис. 5). На сьогодні відомо близько 50 різних генів ПОГ, але кількість білків, які вони представляють, значно більша через альтернативний сплайсинг [37]. Цей набір генів та білків відповідає за численні структурні та функціональні властивості тваринних клітин та позаклітинного матриксу. Переважна більшість ПОГ здійснює свою фізіологічну дію в екстрацелюлярному просторі або як структурні елементи, або як ліганди різних факторів росту білків, цитокінів, хемокінів, морфогенів; вони здатні регулювати розвиток ембріона, активувати запальну відповідь у присутності патогенів або у відповідь на ушкодження, міжклітинну взаємодію [37]. Ланцюги ГАГ є основним компонентом ПОГ, надаючи їм специфічні біохімічні властивості. ПОГ, що містять

хондроїтину сульфат, розташовуються, зазвичай, у позаклітинному матриксі та СТ; гепарансульфатні локалізуються на позаклітинній або базальній мембрані [43]. СТ є складною структурною багатофункціональною системою, що об'єднує в одне ціле різні тканини й органи. Метаболічні процеси, що відбуваються у СТ, зумовлюють процеси адаптації організму, стабільність різних систем організму.

Класифікація. Незважаючи на майже 40-річну історію вивчення ДСТ, класифікація цієї патології залишається однією з найбільш дискусійних проблем [2, 3, 5, 8, 27]. Сьогодні практикуючі фахівці використовують класифікацію МКХ-10, тоді як у наукових колах перевагу надають класифікації Нью-Йоркської асоціації кардіологів, заснованій на вказівці дефектних генів та генетичних порушень [5]. Сучасні рекомендації передбачають поділ ДСТ на диференційований та недиференційований тип залежно від генетичного підтвердження наявних змін СТ.

Позаклітинний матрикс

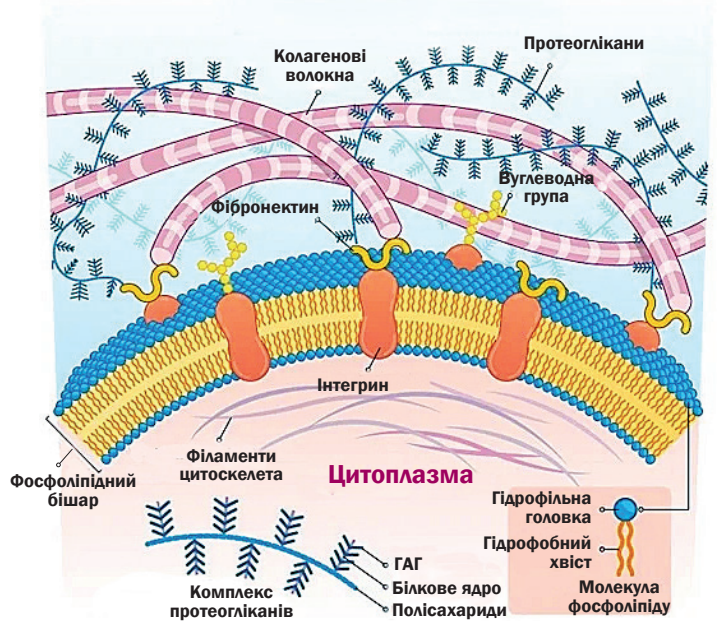


Рис. 5. Розташування й будова ПОГ (за Р. Surat, 2020 [43]).

Диференційована ДСТ та патологія шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Дефекти формування ГАГ та їх прикріплення до ядерного білка ПОГ призводять до виникнення як досить рідкісних захворювань СТ, так і більш поширених дисплазій. Відомо близько 27 різних генетичних захворювань, пов'язаних із мутаціями генів, що кодує ГАГ [8, 33]. Наприклад, мутації гена, що кодує колаген II типу, призводять до формування захворювань, відомих як колагеноз II типу [38, 40]. У низці робіт аналізувався вплив ДСТ на стан ШКТ у пацієнтів із синдромом Мак-Кьюна — Олбрайта (фіброзно-кістозна дисплазія кісткової тканини, пігментація шкірних покривів та ендокринні порушення): доведено взаємозв'язок з розвитком гамартомних поліпів у всіх органах травної трубки [23, 50], поліпами шлунка й внутрішньопротоковими папілярними муцинозними неоплазіями ПЗ [22, 36, 49]. Наголошується на значущості волокон екстрацелюлярного матриксу в реалізації адекватної моторної функції товстої кишки при хворобі Гіршпрунга [16]. Перебіг синдрому Елерса — Данлоса пов'язаний з розвитком функціональної диспепсії, синдрому подразненого кишечника [20], шлунково-кишковими кровотечами, перфорацією шлунка або дванадцятипалої кишки, розривом інтраабдоминальних органів [28].

Активно обговорюється роль ГАГ, ПОГ як регуляторів ракових клітин та їх можливий терапевтичний потенціал [46]. Показано, що ДСТ асоціюється з наявністю диспластичних стигм у сечостатевої системі (57,6%), ШКТ (42,4%), формуванням кіст у різних органах (75,8%) порівняно з пацієнтами без явищ ДСТ [51]. З урахуванням пластичних, морфогенетичних та захисних функцій СТ, а також тісних взаємин між епітелієм, стромою та особливостями репаративних процесів у слизовій оболонці шлунка висловлюється припущення про вплив ДСТ на канцерогенез шлунка [51], печінки [13].

Недиференційована ДСТ та патологія ШКТ. Недиференційована ДСТ часто супроводжується розвитком серцево-судинних та екстракардіальних (венозна недостатність, трахеобронхіальна дискінезія, нефроптоз, гастроінтестинальна патологія) змін [32]. Високий ступінь колагенізації органів травлення дозволяє припустити появу різноманітних змін у ШКТ при ДСТ. Генетично обумовлені дефекти колагенових та еластичних волокон визначають індивідуальний прогноз та впливають на перебіг захворювань органів травлення [2]. До диспластико-залежних змін ШКТ відносять недостатність кардії, гастроезофагеальний рефлюкс, ДГР, гастроптоз, перигини та деформацію ЖМ, доліхосигму [2]. Захворювання верхнього відділу ШКТ, асоційовані з ДСТ, перебігають на тлі виражених порушень моторики стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки [7]. Гіпоацидність частіше розвивається за наявності гастроптозу, деформації грудної клітки (ймовірність середньої сили — 23%), біліарний варіант формується за наявності ДГР та деформації ЖМ (ймовірність середньої сили — 30%), рефлюксний — при зниженні маси тіла <66,5 кг (ймовірність середньої

сили — 18%) [11]. ДСТ асоційована з аномаліями вен (збільшення гемороїдальних вузлів, варикозне розширення вен нижніх кінцівок), рефлюксами у ШКТ, аномаліями скелета [6].

Ураження зубів при ДСТ зазвичай пов'язують з дефіцитом фібриліну, білка, що наділяє м'які тканини еластичними властивостями. Нестача фібриліну призводить до зміни скелета лицьової частини голови, формування високого та вузького піднебіння, схильності до розвитку патології скронево-нижньощелепних зчленувань, захворювань пародонту, гіпоплазії коренів зубів [18]. Захворювання шлунка та дванадцятипалої кишки у дітей-диспластиків часто поєднуються з карієсом (86%), реактивними змінами ПЗ (62%), аномаліями будови ЖМ (42%), хронічним колітом (30%), синдромом подразненого кишечника [3]. Недиференційована ДСТ супроводжується гастроезофагеальним рефлюксом та ДГР (72%), дискінезією жовчовивідних шляхів (53–82%), порушенням моторики кишечника (61%) [3, 26]. ДСТ у хворих на целіакію часто поєднується з порушенням роботи сфінктерного апарату верхніх відділів ШКТ, біліарного тракту та підвищенням астенізації [9]. Патологія ПЗ при ДСТ не описана, але припускають, що вона може бути пов'язана з недостатністю α_1 -антитрипсину [12].

Діагностика. Крім виявлення фенотипових проявів ДСТ велика увага приділяється збору генеалогічного анамнезу, при якому найбільш значущими вважаються наявність у родичів відхилень з боку опорно-рухового апарату, серцево-судинної системи, ШКТ [2]. Біохімічними маркерами ДСТ є концентрації вільного та пептидозв'язаного гідроксипроліну в крові, сечі, шлунковому соку, слині. Зниження концентрації вільного гідроксипроліну в 2 рази свідчить про пригнічення розпаду колагену в СТ, тоді як зростання співвідношення рівня пептидозв'язаного гідроксипроліну щодо вільного трактують як порушення фібрилогенезу у пошкоджених тканинах [5]. Іншими лабораторними маркерами обміну колагену, глікопротеїнів при ДСТ є ГАГ, фракції сіалових кислот, фукоза, маноза [5].

Терапія. Сучасні стандарти лікування ДСТ передбачають підбір адекватної рухової активності, модифікацію режиму дня та відновлювальну терапію (лікувальна фізкультура, масаж, фізіотерапія). Велика увага приділяється раціоналізації дієти. З метою поповнення запасів хондроїтину сульфату рекомендують вживати їжу, багату на білок, а також продукти, збагачені речовинами, що беруть участь у метаболізмі СТ: вітамінами (С, Е, В₆, Р, D), макро- та мікроелементами (магній, кальцій, мідь, марганець, цинк, селен, сірка) [5].

II. Синдром Жильбера

Синдром Жильбера зумовлений зниженням активності печінкового ферменту уридиндифосфат-глюкуронілтрансферзи, який кодується геном *UGT1A1* [19, 47]. Типовим клінічним проявом вважається епізодичне виникнення жовтяниці, що супроводжується підвищенням рівня некон'югованого (вільного, непрямого) білірубину в сироватці крові [47].

Етіопатогенез. Етіопатогенетична сутність синдрому Жильбера полягає в порушенні процесів

кон'югації білірубину. У нормі, після надходження в гепатоцит і зв'язування з лігандом вільний (непрямий, некон'югований) білірубін надходить у просвіт гладкого ендоплазматичного ретикулуму, де і відбувається його зв'язування з глюкуроною кислотою (ГК) і перетворення на глюкуронід білірубину (прямий, кон'югований білірубін), завдяки чому останній стає водорозчинним та екскретується з жовчю в тонку кишку [47]. Процес зв'язування білірубину з ГК відбувається під впливом есенціального ферменту трансмембранного білка UGT1A1, локалізованого в гладкому ендоплазматичному ретикулумі. Цей фермент має два зв'язувальні сайти, один з яких призначений для зв'язування білірубину, інший — для з'єднання з ГК, що утворюється з уридиндифосфоглюкуронової кислоти [19]. Важливою особливістю цих сайтів є їхня локалізація — вони розташовуються на люмінальній поверхні мембрани ендоплазматичного ретикулуму. Таке розташування дозволяє транспортувати білірубін та ГК з цитозолу у просвіт ендоплазматичного ретикулуму. Саме фермент UGT1A1 каталізує перетворення білірубину на моноглюкуронід, а потім на диглюкуронід. Останній надходить у цитоплазму за допомогою специфічного трансмембранного транспортера, звідки диглюкуронід білірубину виводиться у жовчні каналці та видаляється з гепатоциту [19, 47]. При синдромі Жильбера відбувається мутація у промоторній ділянці гена UGT1A1, що призводить до синтезу ферменту зі зниженою функціональною активністю на 10–35%. Унаслідок недостатньої активності уридиндифосфоглюкуронової кислоти кон'югація непрямих білірубину сповільнюється, що призводить до зростання його концентрації у крові [19]. Зростання сироваткової концентрації некон'югованого білірубину супроводжується накопиченням останнього в різних тканинах, зокрема в еластичній СТ.

Діагностика. Діагноз синдрому Жильбера ґрунтується на виявленні легкої або помірної непрямой гіпербілірубінемії без гемолізу та збереження функціональних проб печінки та її УЗД-характеристик [24, 47]. Досить типовим є випадкове виявлення підвищення рівня загального білірубину за рахунок некон'югованої фракції під час обстеження з іншого приводу. Раніше остаточний діагноз синдрому Жильбера встановлювався за результатами позитивної голодової проби, сьогодні підтвердити даний діагноз можна за допомогою генетичного аналізу та виявлення найчастішого поліморфізму гена UGT1A1 — A(TA)₅TAA, A(TA)₇TAA або A(TA)₈TAA генотипу [24, 47].

Синдром Жильбера та жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ). Спочатку висловлювалася думка про абсолютну доброякісність цього стану, проте протягом кількох десятиліть накопичувалися відомості про високий ризик розвитку ЖКХ у носіїв мутації UGT1A1. В одній із робіт підкреслюється розвиток різної гепатобілярної патології у 15% дітей із синдромом Жильбера [42]. За даними E. Costa, у 16% гетерозигот та 60% гомозигот за UGT1A1 розвивається ЖКХ, що у 4 випадках стало причиною розвитку ГП [17]. У роботі G. Vale et al., що виконали аналіз генетичного матеріалу 1621 пацієнта та підтвердили

синдром Жильбера у 1191 обстеженого, холелітіаз діагностовано у 8,9% хворих, у 1,4% випадків виявлено потовщення стінки ЖМ; при цьому камені в ЖМ дещо частіше утворювалися у чоловіків (9,0%) порівняно з представницями слабкої статі (7,1%) [14]. Схильність хворих на синдром Жильбера до холелітолітазу зафіксована в інших роботах [30, 45]. Носіння мутантної алелі UGT1A1 визнано фактором ризику формування ЖКХ у хворих на муковісцидоз [48], сфероцитоз і серпоподібно-клітинну анемію [19]. У пацієнтів із синдромом Жильбера часто виявляють різноманітні стигми ДСТ, діагностують недиференційований тип ДСТ, візуалізують складні чи конкременти у ЖМ [29].

III. Панкреатит у дітей

Клінічна картина, перебіг та прогресування запального процесу в ПЗ у дітей відрізняються від такого у дорослих. На думку дитячих гастроентерологів, типовий для дорослих симптомокомплекс панкреатиту у педіатричній практиці буває досить рідко [1, 10]. Як правило, має місце патологія ПЗ реактивного характеру щодо первинного захворювання гастроудоденальної зони та пов'язана з розладом панкреатичної секреції, кровообігу, підвищенням тиску в протоковій системі, дуоденостазом [1, 10].

Дефініції та діагностичні критерії. Сучасні погляди на виникнення та перебіг панкреатиту у дітей наведені у практичному керівництві, підготовленому Європейським панкреатологічним клубом (ЕРС) у співдружності з Угорською групою з вивчення панкреатиту (HPSG) та регламентуючому нюанси діагностики, лікування панкреатиту у дітей [35]. Відповідно до положень керівництва ЕРС/HPSG (2018), представники педіатричної популяції можуть страждати на ГП, гострий рецидивуючий панкреатит (ГРП) та ХП [35]. Діагноз ГП встановлюється на підставі наявності як мінімум двох із трьох таких критеріїв:

- абдомінальний біль;
- рівень сироваткової ліпази або сироваткової амілази в ≥ 3 рази перевищує верхню межу нормативних значень;
- типові ознаки ГП за даними візуалізуючих досліджень [35].

Ознаками ГП у підлітків може бути дифузний, епігастральний, персистуючий абдомінальний біль, тоді як у немовлят та дітей переддошкольного віку про виникнення захворювання свідчать нудота, дратівливість, здуття живота [35].

ГРП у дітей діагностують на підставі як мінімум двох гострих атак протягом одного року або ≥ 3 атак протягом життя пацієнта без будь-яких ознак ХП. При цьому між атаками больовий синдром може повністю розрішуватися (щонайменше один місяць без болю з моменту діагностування ГП) з нормалізацією рівнів амілази, ліпази в сироватці крові перед виникненням наступного епізоду ГП незалежно від часового інтервалу між атаками ГП [35]. Ймовірність розвитку другої атаки у пацієнтів із ГП становить 10–35% [21], а трансформація ГП в ГРП у дітей відбувається в середньому протягом п'яти місяців [44].

Під ХП розуміють необоротний запальний процес у ПЗ, що викликає зміни паренхіми ПЗ та

порушення її функцій; для підтвердження діагнозу необхідна наявність документального підтвердження гістологічних, морфологічних змін або зниження екзокринної чи ендокринної функції ПЗ [35].

Етіологія. Причини розвитку панкреатиту у дітей надзвичайно різноманітні (аномалії ПЗ, медикаментозний панкреатит, системні захворювання, травма, генетична схильність, інфекції/паразитози, метаболічна патологія, аутоімунний панкреатит), проте найбільш поширеною причиною запалення ПЗ є біліарна патологія [35]. Рекомендується виключити муковісцидоз, визначивши рівень хлоридів у поті (*GRADE 2C, повна згода*), а після виникнення першого епізоду ідіопатичного ГП на тлі обтяженого сімейного анамнезу з ГП або ХП – виконати секвенування генів *PRSS1, CPA1, SPINK1, CT* протеазно-антипротеазної системи для виключення можливого спадкового панкреатиту та муковісцидозу. Також пропонується виключити носійство патогенної гібридної алелі *CEL* [35].

Патогенез біліарного панкреатиту. Головним механізмом формування біліарного панкреатиту є біліарно-панкреатичний рефлюкс – закидання жовчі в протоки ПЗ із подальшою її затримкою в панкреатичному дереві. Вивільнення зв'язаних жовчних кислот та активація панкреатичних ферментів у протоковій системі ПЗ призводить до порушення цілісності захисного бар'єра, пошкодження паренхіми органа з подальшим розвитком панкреатиту [1, 32, 34, 35].

Високий секреторний тиск у панкреатичній протоці порівняно із загальною жовчною протокою перешкоджає рефлюксу жовчі в протокову систему ПЗ. Пусковим механізмом розвитку біліарного панкреатиту можуть стати як функціональні порушення (гіпертонус сфінктера Одді, диссинергізм функціонування сфінктерного апарату головної панкреатичної протоки та дистальних відділів жовчних шляхів), так і органічна патологія (згустки замазкоподібної жовчі, дрібні конкременти). Найбільш типовою є ситуація, коли конкременти із ЖМ, загальної жовчної протоки або елементи біліарного сладжу, потрапляючи

в ампулу фатерового сосочка, створюють перешкоду для відтоку жовчі та панкреатичного секрету (рис. 6). Спазм, що розвивається навколо мікрокальцифікату або конкременту, лише посилює ступінь біліарної гіпертензії та обтяжує перебіг панкреатиту.

Діагностика. Відповідно до рекомендацій EPC/HPSG, візуалізуючим дослідженням першої черги є трансабдомінальне УЗД (*GRADE 1B*) [35]. При тяжкому перебігу захворювання показано проведення комп'ютерної томографії із контрастуванням (*GRADE 1C*). Поява клінічної симптоматики некрозу ПЗ є основою для проведення комп'ютерної томографії чи МРТ органів черевної порожнини з контрастним підсиленням [35]. Передбачається проведення ендоскопічного УЗД при підозрі на біліарний, аутоімунний панкреатит, а також лікування локальних ускладнень, таких як псевдокісти, обмежений некроз стінки (*GRADE 2C*) [35]. Доцільність ендоскопічного УЗД у дітей підтримується іншими авторами [25, 31, 41]. МРТ-холангіографія можлива за наявності обґрунтованої підозри на пошкодження основної панкреатичної протоки, аномалії біліарного тракту (*GRADE 2C*) [35].

Терапія. Ведення дітей з ГП, згідно з протоколом EPC/HPSG, передбачає замісну інфузійну терапію з використанням розчинів декстрози, кристалоїдів, анальгетичну підтримку, раннє ентеральне харчування та антибіотикотерапію при розвитку інфекційних ускладнень, холангіту, інфікованого панкреатичного некрозу [35]. Підтримуюча терапія при ГРП, ХП полягає в призначенні замісної ферментної терапії (ЗФТ) за наявності ознак екзокринної недостатності. Вважається, що діти до 4 років повинні отримувати 1000 ОД ліпази/кг маси тіла на один прийом їжі, дітям старше 4 років призначають 1000–2500 ОД ліпази/кг маси тіла, підліткам – 40 000–50 000 ОД ліпази на один прийом їжі [35]. При перекусі використовується половинна доза ферментів (*GRADE 1C*). Рекомендується розглянути доцільність призначення ЗФТ дітям і підліткам, які страждають на ХП, а також при затримці росту, недостатній масі тіла, клінічних проявах

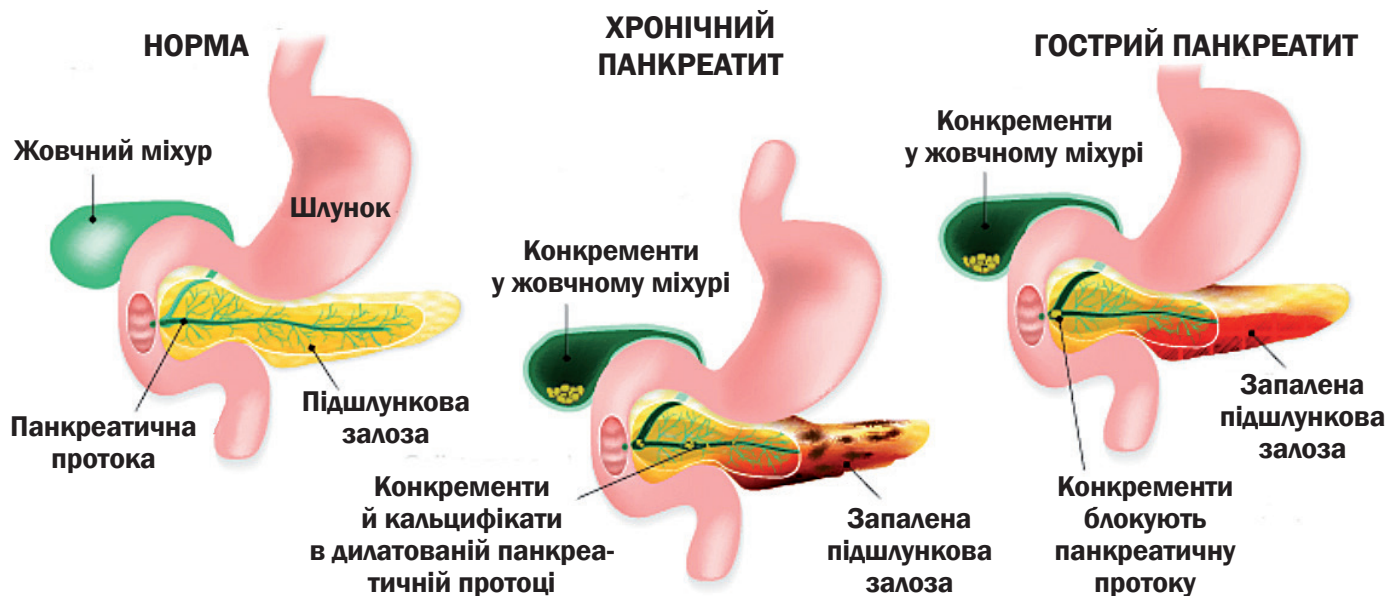


Рис. 6. Особливості виникнення біліарного панкреатиту у дітей (за Boston Children's Hospital [15]).

екзокринної недостатності, що зберігаються (GRADE 1C). Експерти EPC/HPSG передбачають можливість призначення кислотосупресивних препаратів (інгібіторів протонної помпи, блокаторів H_2 -рецепторів) за наявності ознак тяжкої мальабсорбції, незважаючи на адекватні дози ЗФТ (GRADE 1C) [35].

Остаточний діагноз та тактика ведення пацієнта

У пацієнта підтверджено синдром Жильбера (виявлено ген *UGT1A1*, відповідальний за розвиток пігментного гепатозу) та непереносимість лактози (виявлено поліморфізм 13910 С/Т гена лактози у гетерозиготній формі). Виключено спадковий та ідіопатичний панкреатит, муковісцидоз, автоімунний панкреатит та α_1 -антитрипсинову недостатність — відповідно не виявлено мутації генів *PRSS1* (ген катіонного трипсиногену), *SPINK1* (ген інгібітору серинової протеази Kazal), *CFTR* (трансмембранний регулятор провідності), рівні IgG4 та α_1 -антитрипсину відповідали нормі. Пацієнт консультований у медико-генетичному центрі, де підтверджено діагноз недиференційованої ДСТ, синдрому Жильбера.

Отримані дані трактували так: спочатку, на тлі недиференційованої ДСТ, у пацієнта сформувалися передумови для порушення моторної функції ШКТ, неспроможності сфінктерного апарату та дискінезії біліарного тракту (рис. 7).

Мутація гена *UGT1A1* та розвиток синдрому Жильбера спільно зумовили уповільнення пасажу жовчі та формування біліарного сладжу. У сукупності ці дві патології стали основними чинниками розвитку гострого рецидивуючого біліарного панкреатиту. Персистування дискінезії жовчовивідних шляхів, посилення утворення мікрокальцинатів у жовчі зумовили рецидив епізоду гострого біліарного панкреатиту (рис. 7).

На нашу думку, а також з урахуванням рекомендацій EPC/HPSG (2018), у цій ситуації показано проведення ендоскопічного УЗД, однак у жодній з клінік



Рис. 7. Схематичне зображення етіопатогенезу гострого рецидивуючого біліарного панкреатиту у пацієнта В., 2006 р. народження (власне спостереження).

нашої країни немає необхідного обладнання для виконання зазначеного дослідження у дітей та підлітків віком до 18 років. Тому ми змушені обмежитись результатами наведених лабораторно-інструментальних досліджень, консультацій суміжних фахівців у формулюванні остаточного діагнозу.

Основний діагноз. Гострий рецидивуючий біліарний панкреатит без екзокринної недостатності ПЗ, стадія нестійкої ремісії, асоційований з ДСТ (недиференційований тип), синдромом лікворегодинамічних порушень у поєднанні з астеничним, клапанним, торакодіафрагмальним, вісцеральним (недостатність кардіального відділу шлунка, ДГР, доліхосигма), стоматологічним, косметичним синдромами і синдромом Жильбера. ЖКХ, стадія формування мікрочисталів (біліарного сладжу), дисфункція ЖМ за гіпотонічним типом.

Супутний діагноз. Лактозна недостатність. Проста кіста селезінки малих розмірів. Мальформація Арнольда — Кіари 1-го ступеня.

З метою зниження літогенних характеристик жовчі пацієнту рекомендовано тривалий прийом урсодезоксихолевої кислоти (Холудексан) із розрахунку 10 мг/кг; для нормалізації функціонального стану печінки використовували комбінований рослинний препарат, що містить сухі екстракти листя артишоку, плодів розторопші плямистої, кореневища куркуми (Енгілен). Застосовували максимально просту схему прийому препаратів: Холудексан призначали по 300 мг вранці та ввечері протягом 3 місяців, чергуючи з Енгіленом — по 1 капсулі 1 раз на добу протягом 3 тижнів курсами протягом 6 місяців. Нормалізація жовчовиділення на фоні прийому Холудексану, Енгілену дозволила домогтися самостійного спорожнення кишечника без використання додаткових проносних засобів. У період атак ГП передбачали парентеральне введення пантопрозолу (Улсепан), після усунення загострення біліарного панкреатиту передбачали короткий курс перорального застосування цього інгібітора протонної помпи. Абдомінальний біль, спазм сфінктера Одді, гіпертензію в протоковій системі ПЗ усували за допомогою селективного міотропного спазмолітика мебеверину (Дуспаталін) курсами по 4 тижні. Віддавали перевагу пролонгованій формі випуску — капсулам, що дозволило використовувати максимально зручну для пацієнта схему прийому: по 1 капсулі вранці та ввечері. З метою підтримки фізіологічного метаболізму СТ використовували нутрицевтики, що містять магній (Магнерот), селен (Селцинк плюс), цинк (Цинкіт) та комплекс вітамінів групи В (Нейровітан). З огляду на відставання у фізичному розвитку, низьку масу тіла, зниження апетиту, для покращення всмоктування поживних речовин та призначених нутрицевтиків рекомендували короткий курс прийому ферментного препарату (Креон 10 000), незважаючи на незмінні результати тесту фекальної еластази 1.

Завершити подання цього клінічного випадку можна словами одного із відомих героїв книги «Все про Мумі-тролів», створеної фінською письменницею Туве Янссон: «Ставтеся до загадкових посилок з великою ретельністю — ви ніколи не знаєте, що може бути всередині!»

Література:

1. Бельмер С. В., Разумовский А. Ю., Хавкин А. И., Корниенко Е. А., Приворотский В. Ф. Заболевания поджелудочной железы у детей. Москва: Медпрактика-М, 2019. 528 с.
2. Зернова Е. С., Кравцов Ю. А., Яворская М. В. Особенности клинического течения дисплазии соединительной ткани у детей раннего возраста. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2017. № 4. С. 21–25.
3. Иванова И. И., Гнусаев С. Ф., Апенченко Ю. С., Капустина Л. В., Герасимов Н. А., Солдатова И. А. Особенности проявлений заболеваний пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани. *Вопросы современной педиатрии*. 2012. № 11 (5). С. 50–55.
4. Ильченко А. А. Билиарный панкреатит. *Рус. мед. журн.* 2012. № 15. С. 803.
5. Мартынов А. И., Нечаева Г. И., Акатова Е. В., Вершинина М. В., Викторова И. А., Громова О. А., Дрокина О. В., Друк И. В., Дубилей Г. С., Ильиных А. А., Кудинова Е. Г., Лисиченко О. В., Логинова Е. Н., Лялюкова Е. А., Нагаева Т. А., Надей Е. В., Плотникова О. В., Пономарева Д. А., Семенкин А. А., Смольнова Т. Ю., Степура О. Б., Суворова А. В., Трошин И. Ю., Шупина М. И., Яковлев В. М. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018. № 13 (1–2). С. 137–209.
6. Коновалова Т. А. Особенности дисплазии соединительной ткани у больных синдромом раздраженного кишечника. *Новости медицины и фармации*. 2010. № 313.
7. Коржов И. С. Особенности заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тюмень, 2007.
8. Нечаева Г. И., Яковлев В. М., Конев В. П., Друк И. В., Морозов С. Л. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. *Лечащий врач*. 2008. № 2.
9. Орешко Л. С., Семенова Е. А. Диагностика дисплазии соединительной ткани у больных целиакией. *Медицинский алфавит*. 2018. № 3 (30). С. 50–56.
10. Полещук Л. А. Панкреатиты у детей: современные аспекты этиологии, патогенеза и диагностики. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010. № 4. С. 58–65.
11. Рожкова М. Ю., Нечаева Г. И., Лялюкова Е. А., Куликова О. М. Роль проявлений дисплазии соединительной ткани в развитии вариантов нарушения желудочной кислотности. *Терапия*. 2018. № 6. С. 91–96.
12. Хорунжая В. С. Значение генетически детерминированной патологии в развитии и течении хронических панкреатитов. *Новости медицины и фармации*. 2013. № 451.
13. Baghy K., Tátrai P., Regős E., Kovalszky I. Proteoglycans in liver cancer. *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22, No 1. P. 379–393.
14. Bale G., Avanthi U. S., Padaki N. R., Sharma M., Duvvur N. R., Vishnubhotla V. R. Incidence and risk of gallstone disease in Gilbert's syndrome patients in Indian population. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2018. Vol. 8, No 4. P. 362–366.
15. Boston Children's Hospital. Pancreatitis in Children/ Symptoms & Causes. URL: <https://www.childrenshospital.org/conditions-and-treatments/conditions/p/pancreatitis/symptoms-and-causes> (дата звернення: 22.08.2022).
16. Bruhin-Feichter S., Meier-Ruge W., Martucciello G., Bruder E. Connective tissue in gut development: a key player in motility and in intestinal desmosis. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2012. Vol. 22, No 6. P. 445–459.
17. Costa E., Pinto R., Vieira E., Polo S., Sarmiento A. M., Oliveira I., Pimenta R., Dos Santos R., Barbot J. Influencia del síndrome de Gilbert en los valores de bilirrubina sérica y presencia de litiasis vesicular en pacientes con hemólisis crónica congénita [Influence of Gilbert's syndrome on serum bilirubin levels and gallstone formation in children with chronic hemolytic disease]. *An. Esp. Pediatr.* 2002. Vol. 57, No 6. P. 529–533.
18. De Coster P. J., Martens L. C. Symptomatologie dentaire associée aux anomalies du tissu conjonctif [Dental symptomatology associated with connective tissue anomalies]. *Rev. Belge. Med. Dent.* (1984). 2004. Vol. 59, No 3. P. 187–202.
19. Erlinger S., Arias I. M., Dhumeaux D. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences. *Gastroenterology*. 2014. Vol. 146, No 7. P. 1625–1638.
20. Fikree A., Chelimsky G., Collins H., Kovacic K., Aziz Q. Gastrointestinal involvement in the Ehlers-Danlos syndromes. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2017. Vol. 175, No 1. P. 181–187.
21. Fonseca Sepúlveda E. V., Guerrero-Lozano R. Acute pancreatitis and recurrent acute pancreatitis: an exploration of clinical and etiologic factors and outcomes. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2019. Vol. 95, No 6. P. 713–719.
22. Gaujoux S., Pasmant E., Silve C., Mehseu-Cetre N., Coriat R., Rouquette A., Douset B., Prat F., Leroy K. McCune Albright syndrome is a genetic predisposition to intraductal papillary and mucinous neoplasms of the pancreas associated pancreatic cancer in relation with GNAS somatic mutation — a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019. Vol. 98, No 50. P. e18102.
23. Grob F., Zacharin M. McCune Albright syndrome: gastrointestinal polyps and platelet dysfunction over 12 years. *Horm. Res. Paediatr.* 2020. Vol. 93, No 1. P. 40–45.
24. Huang M. J., Chen Y. C., Huang Y. Y., Yang S. S., Chen P. L., Huang C. S. Effect of UDP-glucuronosyltransferase 1A1 activity on risk for developing Gilbert's syndrome. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2019. Vol. 35, No 7. P. 432–439.
25. Kadyada S. P., Thapa B. R., Dhaka N., Bhatia A., Meenon J. Role of diagnostic endoscopic ultrasound in idiopathic acute pancreatitis and acute recurrent pancreatitis in children. *Pancreas*. 2019. Vol. 48, No 3. P. 350–355.

26. Kondrashova V. G., Kolpakov I. Y., Vdovenko V. Y., Gromadska V. M., Boyarskiy V. G., Grytsenko T. V., Pleskach O. Y., Stepanova Y. I. Peculiarities of gastrointestinal disease concomitant to heart connective tissue dysplasia in children born from persons exposed to ionizing radiation in childhood after the ChNPP accident. *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2014. Vol. 19. P. 287–297.
27. Konovalov P. V., Mitrofanova L. B., Gorshkov A. N., Ovsyannikov F. A. Morphological features of the myometrium in connective tissue dysplasia in women with uterine inertia. *Arkh. Patol.* 2015. Vol. 77, No 5. P. 18–25.
28. Kulas Søbørg M. L., Leganger J., Rosenberg J., Burcharth J. Increased need for gastrointestinal surgery and increased risk of surgery-related complications in patients with Ehlers — Danlos syndrome: a systematic review. *Dig Surg.* 2017. Vol. 34, No 2. P. 161–170.
29. Kurilovich S. A., Nemtsova E. G., Kruchinina M. V., Maximov V. N. Features of Gilbert's syndrome in patients with different genotypes UGT1A1. *Eksp. Klin. Gastroenterol.* 2016. Vol. 9. P. 32–37.
30. Marschall H. U., Krawczyk M., Grünhage F., Katsika D., Einarsson C., Lammert F. Gallstone disease in Swedish twins is associated with the Gilbert variant of UGT1A1. *Liver Int.* 2013. Vol. 33, No 6. P. 904–908.
31. Nabi Z., Reddy D. N. Advanced therapeutic gastrointestinal endoscopy in children — today and tomorrow. *Clin. Endosc.* 2018. Vol. 51, No 2. P. 142–149.
32. Nechaeva G. I., Lialiuikova E. A., Rozhkova M. Iu. Connective tissue dysplasia: the main gastrointestinal manifestations. *Eksp. Klin. Gastroenterol.* 2010. Vol. 6. P. 66–69.
33. Paganini C., Costantini R., Superti-Furga A., Rossi A. Bone and connective tissue disorders caused by defects in glycosaminoglycan biosynthesis: a panoramic view. *FEBS J.* 2019. Vol. 286, No 15. P. 3008–3032.
34. Pallagi P., Madácsy T., Varga Á., Maléth J. Intracellular Ca²⁺ signalling in the pathogenesis of acute pancreatitis: recent advances and translational perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, No 11. P. 4005.
35. Párniczky A., Abu-El-Hajja M., Husain S., Lowe M., Oracz G., Sahin-Tóth M., Szabó F. K., Uc A., Wilschanski M., Witt H., Czako L. EPC/HPSG evidence-based guidelines for the management of pediatric pancreatitis. *Pancreatol.* 2018. Vol. 18, No 2. P. 146–160.
36. Parvanescu A., Cros J., Ronot M., Hentic O., Grybek V., Couvelard A., Levy P., Chanson P., Ruszniewski P., Sauvanet A., Gaujoux S. Lessons from McCune-Albright syndrome-associated intraductal papillary mucinous neoplasms: GNAS-activating mutations in pancreatic carcinogenesis. *JAMA Surg.* 2014. Vol. 149, No 8. P. 858–862.
37. Pomin V. H., Mulloy B. Glycosaminoglycans and proteoglycans. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018. Vol. 11, No 1. P. 27.
38. Savarirayan R., Bompadre V., Bober M. B., Cho T. J., Goldberg M. J., Hoover-Fong J., Irving M., Kamps S. E., Mackenzie W. G., Raggio C., Spencer S. S. Skeletal Dysplasia Management Consortium. Best practice guidelines regarding diagnosis and management of patients with type II collagen disorders. *Genet. Med.* 2019. Vol. 21, No 9. P. 2070–2080.
39. Scott R. A., Panitch A. Glycosaminoglycans in biomedicine. *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.* 2013. Vol. 5, No 4. P. 388–398.
40. Seppälä J., Bernardi R. C., Haataja T. J. K., Hellman M., Pentikäinen O. T., Schulten K., Permi P., Yläne J., Pentikäinen U. Skeletal dysplasia mutations effect on human filamins' structure and mechanosensing. *Sci Rep.* 2017. Vol. 7, No 1. P. 4218.
41. Singh S. K., Srivastava A., Rai P., Yachha S. K., Poddar U. Yield of endoscopic ultrasound in children and adolescent with acute recurrent pancreatitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018. Vol. 66, No 3. P. 461–465.
42. Sood V., Lal B. B., Sharma S., Khanna R., Siloliya M. K., et al. Gilbert's syndrome in children with unconjugated hyperbilirubinemia — an analysis of 170 cases. *Indian J. Pediatr.* 2021. Vol. 88, No 2. P. 154–157.
43. Surat P. Structure and Function of Proteoglycans, 2020. URL: <https://www.news-medical.net/life-sciences/Structure-and-Function-of-Proteoglycans.aspx> (дата звернення: 22.08.2022).
44. Sweeny K. F., Lin T. K., Nathan J. D., Denson L. A., Husain S. Z., Hornung L., Thompson T., Abu-El-Hajja M. Rapid progression of acute pancreatitis to acute recurrent pancreatitis in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2019. Vol. 68, No 1. P. 104–109.
45. Tsezou A., Tzetis M., Giannatou E., Spanos I., Roma E., Fretzayas A., Kanavakis E., Kitsiou-Tzeli S. Gilbert syndrome as a predisposing factor for cholelithiasis risk in the Greek adult population. *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* 2009. Vol. 13, No 1. P. 143–146.
46. Vitale D., Kumar Katakam S., Greve B., Jang B., Oh E. S., Alaniz L., Götte M. Proteoglycans and glycosaminoglycans as regulators of cancer stem cell function and therapeutic resistance. *FEBS J.* 2019. Vol. 286, No 15. P. 2870–2882.
47. Wagner K. H., Shiels R. G., Lang C. A., Seyed Khoei N., Bulmer A. C. Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2018. Vol. 55, No 2. P. 129–139.
48. Wasmuth H. E., Keppeler H., Herrmann U., Schirin-Sokhan R, Barker M., Lammert F. Coinheritance of Gilbert syndrome-associated UGT1A1 mutation increases gallstone risk in cystic fibrosis. *Hepatology.* 2006. Vol. 43, No 4. P. 738–741.
49. Wood L. D., Noë M., Hackeng W., Brosens L. A., Bhaijee F., Debeljak M., Yu J., Suenaga M., Singhi A. D., Zaher A., Boyce A. Patients with McCune-Albright syndrome have a broad spectrum of abnormalities in the gastrointestinal tract and pancreas. *Virchows Arch.* 2017. Vol. 470, No 4. P. 391–400.
50. Zacharin M., Bajpai A., Chow C. W., Catto-Smith A., Stratakis C., Wong M. W., Scott R. Gastrointestinal polyps in McCune Albright syndrome. *J. Med. Genet.* 2011. Vol. 48, No 7. P. 458–461.
51. Zil'ber V. S. Stomach cancer in patients with systemic non-differentiated connective tissue dysplasia. *Klin. Med. (Mosk).* 2014. Vol. 92, No 3. P. 69–73.

UA Медичний детектив: пошук причини гострого рецидивуючого панкреатиту

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

¹Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

²Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна

Ключові слова: гострий рецидивуючий панкреатит, синдром Жильбера, дисплазія сполучної тканини, біліарний сладж, діагностика

Знайти причину виникнення основного недугу іноді досить складно, часом треба перетворитися на детектива, щоб серед безлічі фактів знайти справжнього «винуватця» захворювання. У цій статті ми представляємо клінічний випадок гострого рецидивуючого панкреатиту у хлопчика віком 14 років. Непростий діагностичний шлях почався з ретельного огляду, аналізу анамнезу хвороби і життя, які свідчили про наявність явних ознак синдрому дисплазії сполучної тканини недиференційованого типу у поєднанні з синдромом лікворогемодинамічних порушень. Всебічне лабораторне і ретельне інструментальне обстеження (неодноразові ендоскопічні огляди верхніх відділів травного тракту, ультразвукові дослідження, магнітно-резонансні томографії), аналіз положень педіатричного посібника ЕРС/НПСГ (2018) стали підставою для додаткового обстеження. Проведені генетичні аналізи дозволили виключити муковісцидоз, спадкові чинники гострого панкреатиту, а також побудувати наступний етіопатологічний ланцюг розвитку гострого панкреатиту у цієї дитини. На тлі недиференційованого типу дисплазії сполучної тканини сформувалися патологічні зміни у шлунково-кишковому тракті (неспроможність сфінктерів, уповільнення моторики, біліарна дисфункція, деформація жовчного міхура), які у поєднанні з наслідками синдрому Жильбера (уповільнення пасажа і підвищення літогенності жовчі, біліарний сладж) спровокували напад гострого біліарного панкреатиту, а потім зумовили появу його рецидивів. Підбір адекватної медикаментозної терапії дозволив стабілізувати стан дитини і, сподіваємося, запобігти появі рецидивів гострого біліарного панкреатиту.

RU Медицинский детектив: поиск причины острого рецидивирующего панкреатита

Н. Б. Губергриц¹, Т. Л. Можина², Н. В. Беляева¹

¹Многопрофильная клиника «Инто Сана», Одесса, Украина

²Центр здорового сердца доктора Крахмаловой, Харьков, Украина

Ключевые слова: острый рецидивирующий панкреатит, синдром Жильбера, дисплазия соединительной ткани, билиарный сладж, диагностика

Найти причину основного недуга иногда достаточно не просто, порой надо превратиться в настоящего детектива, чтобы среди множества фактов найти истинного «виновника» заболевания. В этой статье мы представляем клинический случай острого рецидивирующего панкреатита у мальчика в возрасте 14 лет. Непростой диагностический путь начался с тщательного осмотра, анализа анамнеза болезни и жизни, которые свидетельствовали о наличии явных признаков синдрома дисплазии соединительной ткани недифференцированного типа в сочетании с синдромом ликворогемодинамических нарушений. Всестороннее лабораторное и тщательное инструментальное обследование (неоднократные эндоскопические осмотры верхних отделов пищеварительного тракта, ультразвуковые исследования, магнитно-резонансные томографии), анализ положений педиатрического руководства ЕРС/НПСГ (2018) явились основанием для дополнительного обследования. Проведенные генетические анализы позволили исключить муковисцидоз, наследственные причины острого панкреатита, а также выстроить следующую этиопатологическую цепочку развития острого панкреатита у данного ребенка. На фоне недифференцированного типа дисплазии соединительной ткани сформировались патологические изменения в желудочно-кишечном тракте (несостоятельность сфинктеров, замедление моторики, билиарная дисфункция, деформация желчного пузыря), которые в сочетании с последствиями синдрома Жильбера (замедление пассажа и повышение литогенности желчи, билиарный сладж) спровоцировали приступ острого билиарного панкреатита, а затем обусловили появление его рецидивов. Подбор адекватной медикаментозной терапии позволил стабилизировать состояние ребенка и, надеемся, предотвратить появление рецидивов острого билиарного панкреатита.

EN Medical detective: searching for the cause of acute recurrent pancreatitis

N. B. Gubergrits¹, T. L. Mozhyzna², N. V. Byelyayeva¹

¹“Into Sana” Multifield Clinic, Odessa, Ukraine

²Dr. Krakhmalova Center of the Healthy Heart, Kharkiv, Ukraine

Key words: acute recurrent pancreatitis, Gilbert’s syndrome, connective tissue dysplasia, biliary sludge, diagnosis

Searching for the cause of the underlying disease is sometimes quite difficult as you have to turn into a real detective to find the true “culprit” of the disease. In this article, we present a clinical case of acute recurrent pancreatitis in a 14-year-old boy. The complicated diagnostic path began with an examination and analysis of the anamnesis of disease and life, which revealed the signs of connective tissue dysplasia syndrome, undifferentiated type, combined with a syndrome of cerebrospinal fluid disorder. Comprehensive laboratory and instrumental examination (repeated endoscopic examinations of the upper digestive tract, ultrasound, and magnetic resonance imaging), and analysis of the

pediatric guideline EPC/HPSG (2018) were the basis for additional examination. The genetic analysis allowed us to exclude cystic fibrosis and hereditary causes of acute pancreatitis, as well as to track the following etiopathological chain of acute pancreatitis onset in this patient. Pathological changes in the gastrointestinal tract occurred against the background of connective tissue dysplasia syndrome, undifferentiated type (failure of

sphincters, slow motility, biliary dysfunction, and gallbladder deformation). Along with the consequences of Gilbert's syndrome (slowing down of passage, increased bile lithogenicity, and biliary sludge), this caused acute biliary pancreatitis and its relapses. The administration of adequate drug therapy made it possible to stabilize the patient's condition and, hopefully, prevent the recurrence of acute biliary pancreatitis.

До 90-річчя від дня народження доктора медичних наук, професора, академіка НАМН України Г. В. Бондаря

Ю. В. Думанський¹, В. Ф. Чехун¹, В. Г. Бондар², О. В. Бондар², Р. С. Чистяков²

¹Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна

²Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Час швидкоплинний. Вже минуло 8 років, як немає з нами Григорія Васильовича Бондаря, але почуття втрати з кожним днем все сильніше.

Григорій Васильович Бондар народився 22 квітня 1932 р. у с. Андрієво-Клевцове, нині Іскра, у звичайній родині. Батько — Бондар Василь Іванович — працював на каолійному заводі, мати — Єлизавета Петрівна — займалася домашнім господарством. Дідусь та бабуся були селянами. Дитинство забрала війна, напередодні якої Григорій Бондар встиг закінчити лише 1-й клас. Батько був призваний до армії та відправлений до Сибіру з евакуйованим заводом. Потрібно було допомагати сім'ї, і Григорію доводилося працювати майже однаково з дорослими. Після окупації пішов навчатися одразу до 5-го класу. Екстерном довелося опанувати шкільну програму за кілька років.

На вимогу батька, у 15-річному віці разом зі своєю старшою сестрою Анастасією вступив до Сталінської фельдшерсько-акушерської школи. Навчався із задоволенням, займався легкою атлетикою, волейболом, брав участь у драматичному гуртку. Після закінчення училища працював фельдшером у своїх рідних краях та навчався у середній вечірній школі.

З 1951 по 1957 р. Григорій Бондар — студент Сталінського медичного інституту. Будучи студентом 3-го курсу, захопився хірургією, багато часу проводив на нічних чергуваннях, за будь-якої можливості асистував в операціях, уважно стежив за роботою відомих хірургів — професорів А. І. Чаругіна, І. М. Матяшина, А. М. Ганичкіна, переймаючи їх досвід та навчаючись у них.

Лікарська праця Григорія Васильовича Бондаря розпочалася на посаді хірурга поліклінічного відділення у невеликому містечку, невдовзі він був переведений до обласної клінічної лікарні ім. Калініна ординатором, а за 2 роки призначений завідувачем хірургічного відділення цієї лікарні. Вже тоді практично весь свій час він віддавав роботі, одночасно курирував хірургічну службу шести районів області, часто надавав екстрену допомогу щодо санавіації. При цьому активно займався хірургічною роботою, асистував та виконував самостійно операції на шлунку,



Рис. 1. Григорій Васильович Бондар.

стравоході, товстій кишці, підшлунковій залозі, органах сечовидільної системи. Це був початок становлення Григорія Васильовича як фахівця високої кваліфікації. Один із його пацієнтів написав книгу «Усім смертям на зло», прообразом основного персонажа якої був Григорій Васильович Бондар. За цим сюжетом було знято документальний фільм Київською кіностудією. Назва книги стала девізом всього життя Григорія Васильовича Бондаря. Призначенням для нього в роботі було — жити і допомагати іншим, рятуючи їх від хвороби.

Набуваючи досвіду в хірургічній роботі, майбутній академік вже тоді займався науковими розробками. У 30-річному віці Григорія Васильовича було прийнято на посаду асистента кафедри загальної хірургії медичного інституту.

У 1966 р. він успішно захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за темою «Створення штучного сечового міхура з прямої кишки». Далі його обирають на посаду доцента кафедри хірургічних хвороб стоматологічного факультету (зав. кафедрою, д-р мед. наук, проф. О. М. Бурцев).

Слід зауважити, що онкологія, як спеціальність, викладалася тоді у розділі хірургічних хвороб. Проте, у зв'язку зі зростанням онкозахворюваності, виникла потреба у перегляді навчальної програми для студентів та необхідність викладати онкологію як самостійну дисципліну. У 1967 р. в Донецькому медичному інституті було організовано курс онкології, який пізніше трансформували у самостійну структуру.

Керівником курсу онкології було призначено канд. мед. наук, доцента Бондаря Григорія Васильовича. Клінічною базою став Донецький обласний онкологічний диспансер, в якому, крім обов'язкової роботи, почала швидко розвиватися експериментальна хірургія. У побудованому на території диспансеру виварії розроблялись та виконувались експериментальні хірургічні втручання, потім нові розроблені способи на шлунково-кишковому тракту, сечовому міхурі, пройшовши апробацію, впроваджувались у повсякденну практику. Григорій Васильович брав активну участь у розробці винаходів, виконанні оперативних втручань разом із співробітниками та активно залучав студентів. Результати експериментальних досліджень і клінічних спостережень широко висвітлювалися у журнальних статтях, доповідалися на з'їздах та конференціях, відображалися у раціоналізаторських пропозиціях та авторських свідоцтвах на винахід, неодноразово представлялися на ВДНГ у Москві.

Під керівництвом Г. В. Бондаря вперше у Донецьку були захищені дисертації за фахом «Онкологія»: «Внутрішньочеревна передня резекція прямої кишки при раку з безшовним анастомозом» (Л. В. Зайцева, 1971), «Вибір способу операції при ускладненому перебігу раку прямої кишки» (С. В. Асеева, 1974), «Оцінка ефективності ектирпації прямої кишки з перитонізацією промежнинної рани» (Ю. І. Яковець, 1975).

Результатом експериментальних і клінічних спостережень Григорія Васильовича Бондаря на той час стала його дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук «Використання прямої кишки у відновлювальній хірургії сечового міхура» (1973). Ця робота стосувалася лікування важкого контингенту хворих, які часто отримували відмову у радикальному лікуванні і приречені були внаслідок цього на інвалідність.

У 1974 р. Григорію Васильовичу Бондарю було присвоєно вчений ступінь доктора медичних наук, у 1976 р. він отримав вчене звання професора.

Поступове накопичення досвіду лікування хворих, викладання предмета онкології та збільшення онкозахворюваності водночас стали передумовою розширення навчальної бази для студентів.

19 серпня 1975 р. у Донецькому медичному інституті ім. М. Горького було організовано кафедру онкології, керівником якої по праву став професор Григорій Васильович Бондар. Цією кафедрою він керував протягом усього подальшого життя.

Кафедра онкології з 1999 р. по 2014 р. була опорною в Україні. Співробітниками кафедри під керівництвом Г. В. Бондаря були розроблені програми з онкології для студентів 4, 5, 6-го курсів медичних інститутів та для інтернів; програма з паліативної

медицини та за Болонською системою навчання студентів. Усі вони були затверджені Міністерством освіти України.

За редакцією д-ра мед. наук, проф. Г. В. Бондаря видано 5 підручників з онкології для студентів, інтернів та практичних лікарів. Вперше в Україні видано підручник із паліативної медицини.

За ініціативою «шефа», як його називали усі учні, на гроші, зароблені на комуністичному суботнику у 1987 р., було збудовано та здано в експлуатацію нові корпуси Донецького обласного онкологічного диспансеру. З'явилася можливість відкрити нові лікувальні та діагностичні відділення, облаштувати клініку сучасним обладнанням і технологіями, розширити лікувальну базу навчання студентів та інтернів.

Авторитет професора Г. В. Бондаря як вченого та хірурга сприяв залученню керованих ним колективів кафедри та базової онкологічної установи до участі у Всесоюзних кооперованих дослідженнях, організованих тоді ще Всесоюзним онкологічним центром СРСР.

У 1992 р. онкологічному диспансеру було надано статус Донецького обласного протипухлинного центру. Генеральним директором по праву було призначено д-ра мед. наук, проф. Г. В. Бондаря. Сьогодні онкологічний центр носить ім'я свого засновника, академіка НАМН України Григорія Васильовича Бондаря.

Обласний протипухлинний центр під його керівництвом мав найбільший в Україні досвід лікування хворих із злоякісними пухлинами (щорічно проліковувалося 16–18 тис. пацієнтів; з них 8–9 тис. виконували хірургічні втручання).

За безпосередньою участю Григорія Васильовича (500–600 хірургічних втручань кожного року) було розроблено нові методики операцій. Спосіб стравохідно-тонкокишкового анастомозу, запропонований Г. В. Бондарем, багато років залишається найбільш надійним у відновлювальній хірургії травного тракту. Із застосуванням розроблених у клініці способів резекції шлунку з формуванням антрального жому, з огортанням малої кривизни привідною петлею тонкої кишки, субкардіальної резекції, включенням у процес травлення дванадцятипалої кишки, отримані найбільш ефективні безпосередні, віддалені та функціональні результати.

Основним пріоритетом роботи Григорія Васильовича була первинно-відновлювальна хірургія, зокрема при ускладнених формах раку, із застосуванням розробленого у клініці дуплікатурного анастомозу. У проктологічних відділеннях, де професор Г. В. Бондар оперував майже кожен день, широко використовувалися варіанти сфінктерозберігаючих операцій при раку прямої кишки, що дало можливість звести до мінімуму випадки інвалідизації з приводу черевно-проміжної ектирпації.

Під керівництвом Григорія Васильовича було розроблено та впроваджено у практику методи формування штучного сечового міхура з прямої, сліпої та тонкої кишок, органозберігаючі операції на нирці, показання до паліативної нефректомії та метастазектомії. Знайшло широке застосування використання катетеризації міхурової артерії при проведенні регіонарної хіміотерапії.

Професор Г. В. Бондар велику увагу приділяв і торакальній онкології. Їм була впроваджена методика внутрішньоартеріальної та ендолімфатичної хіміотерапії, що використовується зокрема при кардіоезофагеальному раку, при раку стравоходу, при метастатичному плевриті. У клініці активно застосовувались бронхопластичні операції, зокрема бронхоангіопластичні з резекцією магістральних судин кореня легені та середостіння, також запропоновані модифікації операцій Льюїса та Гарлока, інвагінаційний стравохідно-шлунковий анастомоз, причому з роздільною адаптацією слизової оболонки стравоходу та шлунку; муфтоподібний стравохідний тонкокишковий анастомоз.

Усе це дозволило вже наприкінці 1990-х років вирішити як проблему неспроможності швів анастомозу, так і отримати хороші функціональні результати, можливість харчуватися хворим природним шляхом вже у ранньому післяопераційному періоді.

Активна діяльність лікувального закладу під керівництвом Григорія Васильовича дозволила збільшити частку комбінованих циторедуктивних операцій, абдоміномедіастинальних лімфодиссекцій при раку стравоходу, легень та кардіоезофагеальної ділянки.

З 2002 р. у клініці почало працювати відділення лапароскопічної хірургії, з 2009 р. виконуються малоінвазивні хірургічні втручання із застосуванням ультразвукової навігації: радіочастотна термоабляція пухлин паренхіматозних органів, у мамологічному відділенні вдосконалюються способи внутрішньоартеріальної селективної поліхіміотерапії, використовуються хіміотерапевтичні модифікатори в лікуванні хворих на рак молочної залози, застосовується магнітотерапія.

Взагалі, головним напрямком діяльності академіка Г. В. Бондаря та протипухлинного центру, яким він керував, було широке застосування органозберігаючих реконструктивно-пластичних хірургічних втручань, поліпшення найближчих та віддалених результатів лікування, а його девізом завжди було збереження якості життя хворих як однієї з вимог сучасної онкології. «Хворого треба повернути до звичного способу життя, активної трудової діяльності» (Г. В. Бондар, «Здоров'я України», 2002).

Григорій Васильович уважно стежив за розвитком науки і техніки, досягненнями вчених інших галузей. Так, з 2004 р. у нашій клініці він почав активно застосовувати методику високочастотного «зварювання живих тканин», запропоновану академіком Б. Є. Патоном, що дозволило значно підвищити ефективність та надійність гемостазу, забезпечити абластичність операцій та скоротити їх тривалість.

У 1992 р. за ініціативи Г. В. Бондаря у Донецькому медичному інституті було створено спеціалізовану раду із захисту дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата та доктора медичних наук за фахом «Онкологія».

Григорій Васильович був науковим консультантом для 12 дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук та керівником 29 праць на здобуття наукового ступеня кандидата медичних

наук. Дослідження були присвячені питанням лікування та реабілітації хворих на рак шлунку, товстої кишки, молочної залози, сечового міхура, матки; раннього виявлення злоякісних пухлин; діагностики доброякісних уражень лімфатичних вузлів у дітей в умовах промислового регіону; питанням активності ферментів обміну попередників ДНК при пухлинному зростанні у людини. У всіх дисертаційних роботах їх автори відображали позитивні результати лікування хворих, зокрема з ускладненими формами перебігу хвороби, поширеним місцевим процесом, пацієнтів похилого віку, які мають різні інтеркурентні захворювання.

Григорій Васильович Бондар — автор понад 800 друкованих наукових праць, йому належить понад 400 винаходів, що знайшли широке застосування у практичній діяльності не тільки клініки, де працював Григорій Васильович, а і багатьох лікувальних закладів України та за кордоном. За редакцією доктора медичних наук, професора, академіка НАМН України Г. В. Бондаря видано 18 монографій, одна з яких — «Переможемо рак разом» — для широкого кола читачів.

У 1994 р. Г. В. Бондаря обрано членом-кореспондентом АМН України. З 2002 р. Г. В. Бондар — академік НАМН України.

У 2002 р. до 70-річного ювілею д-ру мед. наук, професору Г. В. Бондарю за його багаторічну працю, досягнення в науці та практичній роботі надане найвище звання — Герой України.

За рекомендацією д-ра мед. наук, проф. Г. В. Бондаря у 2002 р. організовано кафедру онкології, променевих методів діагностики та лікування на факультеті післядипломної освіти для покращення ранньої діагностики онкологічних захворювань і підвищення онкоуважності лікарів практичної охорони здоров'я. Цій кафедрі цього року виконується вже 20 років.

За пропозицією академіка Г. В. Бондаря у Донецькому медичному університеті ім. М. Горького з 2007 р. почав видаватись науково-практичний журнал «Новоутворення», який у 2008 р. був внесений до переліку спеціалізованих видань ДАК України.

Донецький протипухлинний центр під керівництвом Г. В. Бондаря брав участь в інтеграційному проекті «Розробка методології системної оцінки та прогнозування канцерогенної безпеки для населення Донбасу та Кузбасу». За розробку нових методів діагностики і лікування онкологічних хворих Григорію Васильовичу було присвоєно звання Заслуженого діяча науки і техніки України. У 1998 р. професор Г. В. Бондар нагороджений дипломом Європарламенту.

За самовіддану, натхненну та сумлінну працю, за наукові розробки в лікуванні онкологічних хворих академік Г. В. Бондар був нагороджений багатьма державними та відомчими нагородами. У 1980 р. йому вручили грамоту Президії Верховної Ради, у 1986 р. він був нагороджений двома срібними та однією бронзовою медаллю ВДНГ СРСР та України. У 2005 р. Григорія Васильовича визнано лауреатом загальноукраїнського рейтингу професійних досягнень «Лідер України».

Г. В. Бондар — повний кавалер ордена «За Заслуги», у 2012 р. йому вручили Орден Князя Ярослава Мудрого V ступеня.

У 2008 р. професор Г. В. Бондар був нагороджений Орденом святого Володимира I ступеня, золоту медаллю «За наукові досягнення» НАМН України, Почесною грамотою Міністерства охорони здоров'я України.

У 2009 р. Григорію Васильовичу присуджено Державну премію України в галузі науки і техніки.

Доктора медичних наук, професора, академіка НАМН України Григорія Васильовича Бондаря визнано організатором школи онкологів Донбасу, вченим зі світовим ім'ям, блискучим хірургом. Десятками тисяч годин, проведених ним біля операційного столу, врятовано багато людей. Не шкодуючи сил і здоров'я, він присвятив своє життя порятунку хворих від страшної недуги, будучи прикладом для всіх нас у своїй самовідданій праці.

27 січня 2014 р. Григорія Васильовича Бондаря не стало.

У нашій пам'яті він залишиться як видатний учений, відповідальний і грамотний керівник, відмінний хірург і досвідчений лікар, сильна і мудра Людина з особливою обдарованістю та любов'ю до своєї рідної землі і людей. Людина з великою відкритою душею.

Відтак, життя, наукова і педагогічна діяльність професора Григорія Васильовича Бондаря є яскравим прикладом працьовитості, відповідальності, обов'язку, самовіддачі, і ми схиляємо голову перед пам'яттю Великого Вченого і Вчителя і пишаємося тим, що нам довелося бути його сучасниками.

ЕТЮДИ (спогади)

Усім смертям на зло

О. В. Кайряк, Донецький національний медичний університет, Україна

Вступаючи до медінституту, твір я писала на вільну тему. Писала про Лікаря, який поставив на ноги Людину, яка пожертвувала своїм здоров'ям заради врятування життя зміні шахтарів. Тоді я й не підозрювала, що працюватиму і навчатимусь у того, з кого «списаний» образ Владиславом Тітовим, — у Григорія Васильовича Бондаря.

Йому були притаманні риси характеру, які досить рідко бувають у наших сучасників. Він нікого не боявся і ніколи не «заносив хвосту» посадовцям. Завжди чинив так, як йому казала совість.

У нашому відділенні отримувала хіміотерапію мати високопосадовця. Якимось чиновник зважився її відвідати вдень, а не ввечері, як завжди. Появі чиновника передували почет угодників, які «витягли» Шефа з операційної. Тривала важка комбінована операція на шлунку, тканини дифузно кровоточили, тому що хворий мав цироз печінки. Чиновник запізнився. Його оточення розосередилося по ключових постах: хтось біля ліфта, хтось біля входних дверей у відділення, з напівпоклоном тримаючись за ступку. Шеф скам'янів. Він сидів за столиком чергової медсестри, стиснувши руки у «замок». Поверхня столу була білою, і такий самий

колір мали кісточки пальців Шефа. Раптом ривком підвівся і мовчки пішов коридором до сходів. Санітарки потім розповідали, що він піднімався, переступаючи кілька щаблів — вгору, в операційну. Операція завершилася успішно. За два тижні пацієнта виписали додому. Диспансером повзли чутки, що перед високопосадовцем Шеф вибачився і пояснив ситуацію, а угодників просто послав.

До людей — як здорових, так і хворих — Шеф ставився незалежно від їх соціального статусу. Якимось узимку до центру приїхали його земляки — у валянках, зношених кожухах та тілогрійках. Шеф зустрів їх біля входу, обійняв кожного та повів до себе. Вони називали його Гришею, адже знали його ще пацаном. Так само Шеф зустрічав Миколу Амосова та Бориса Патона — бо вони теж були його друзями.

Унікальна професійна і зорова пам'ять дозволяли йому тримати руку на пульсі установи. У старому диспансері (на Смолянці) він знав усіх хворих, у новому (на Запоревальній), коли кількість ліжок-місць зросла до 700, знав дві третини. З ним радилися, у нього вчилися. І зараз, коли у нього неможливо запитати поради, задаю собі запитання: як би Шеф вчинив у ситуації, що склалася? Іноді він сниться своїм учням і щось нагадує. Напевно, ТАМ він спілкується з Більротом і Пироговим, сперечається з Ерліхом і Мечниковим. А тисячі ЖИВИХ із вдячністю його згадують — усім смертям на зло.

Справжній професор

Н. Б. Губергріц, Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

Працюючи багато років у Донецькому національному медичному університеті, я сприймала Григорія Васильовича Бондаря як найвищий та незаперечний авторитет. По роботі я стикалася з ним рідко, тому що не є онкологом. Але ті рідкісні епізоди професійної взаємодії, які все ж таки були, залишили у моїй пам'яті незабутній слід.

Кілька разів Григорій Васильович запрошував мене на консультації до пацієнтів, які мають патологію печінки або розлад органів травлення після оперативних втручань. Кожне запрошення було для мене подією. Дуже приємно, коли всесвітньо відомий академік запрошував мене, тоді молодого доктора медичних наук, на консультацію. Тепер я розумію, що Григорій Васильович робив те, що вважав за потрібне хворому, не зважаючи на посади і звання консультантів, а керуючись лише своїми уявленнями про кваліфікацію консультанта. Я й досі пишаюся вибором Григорія Васильовича.

Мені завжди приділялася велика увага. Уточнювали, коли мені буде зручно приїхати, надсилали машину. Мене вели до кабінету Григорія Васильовича, де він мене зустрічав. Якщо професор був зайнятий, мене просили почекати, пропонували чай. Григорій Васильович розмовляв зі мною з повагою, враховував мою думку, хоча я почувала себе піщинкою порівняно з генієм. Ці зустрічі залишили у мене враження про справжнього професора як у професійному, так і людському відношенні.



Рис. 2. Донецький митець Г. В. Отрешко. Професори Донецького національного медичного університету — заслужені діячі науки. Зліва направо: О. Я. Губергріц (терапевт), А. Ф. Греджев (хірург), Г. П. Кондратенко (мікробіолог), В. М. Богославський — сидить (хірург), М. Л. Куш (дитячий хірург), М. О. Торсуєв (дерматовенеролог), Л. Г. Завгородній (хірург), К. Т. Овнатянян (хірург), Р. В. Богославський (хірург).

Ще одна подія вразила мене і зміцнила думку про абсолютну екстраординарність Григорія Васильовича. Через місяць після смерті мого діда, відомого професора-терапевта (це було за кілька років до описаних

вище подій), до мене звернувся донецький художник Георгій Максимович Отрешко. Виявилось, що Григорій Васильович замовив йому написати картину, де були би зображені донецькі професори-медики — заслужені діячі науки. Ідея полягала у тому, щоб закарбувати колег для збереження у пам'яті нащадків. Художник не лише попросив у мене фотографії діда, а й розпитував про його характер і життя. Далеко не кожен професор має бажання замовляти власним коштом картину із зображенням колег, які вже померли (до речі, зображення самого Григорія Васильовича на картині немає) (рис. 2).

Ось такі спогади залишилися у мене про Григорія Васильовича Бондаря. Ось таким повинен бути справжній професор, академік. І я відчуваю задоволення, що у професійному відношенні маю можливість взаємодіяти з сином та онуком Григорія Васильовича, які працюють зараз в Одесі, — професором-хірургом В. Г. Бондарем та молодим доктором медичних наук, онкологом О. В. Бондарем.

Вважаю, що мені пощастило хоч трохи поспілкуватися з геніальною шляхетною людиною — Григорієм Васильовичем Бондарем.

Вважаю, що мені пощастило хоч трохи поспілкуватися з геніальною шляхетною людиною — Григорієм Васильовичем Бондарем.

УДК 616-006.6Бондарь(092С2)

doi: 10.33149/vkr.2022.04.09

UA До 90-річчя від дня народження доктора медичних наук, професора, академіка НАМН України Г. В. Бондаря

Ю. В. Думанський¹, В. Ф. Чехун¹, В. Г. Бондар², О. В. Бондар², Р. С. Чистяков²

¹Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна

²Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Григорій Васильович Бондар народився 22 квітня 1932 р. у с. Андрієво-Клевцове, нині Іскра, у звичайній родині. На вимогу батька, у 15-річному віці вступив до Сталінської фельдшерсько-акушерської школи. Після закінчення училища працював фельдшером у рідних краях та навчався у середній вечірній школі.

З 1951 по 1957 р. Григорій Бондар — студент Сталінського медичного інституту. Будучи студентом 3-го курсу, захопився хірургією, багато часу проводив на нічних чергуваннях, за будь-якої можливості асистував в операціях, уважно стежив за роботою відомих хірургів. Лікарська робота Григорія Васильовича Бондаря роз-

почалася на посаді хірурга поліклінічного відділення у невеликому містечку, невдовзі він був переведений до обласної клінічної лікарні ім. Калініна ординатором, а за 2 роки призначений завідувачем хірургічного відділення цієї лікарні. Набуваючи досвіду в хірургічній роботі, майбутній академік вже тоді займався науковими розробками. У 30-річному віці Григорія Васильовича було прийнято на посаду асистента кафедри загальної хірургії медичного інституту.

У 1966 р. він успішно захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. Далі його обирають на посаду доцента кафедри хірургічних хвороб стоматологічного факультету. У 1967 р. в Донецькому медичному інституті було організовано курс онкології, який пізніше трансформували в самостійну структуру.

Керівником курсу онкології було призначено канд. мед. наук, доцента Бондаря Григорія Васильовича. Клінічною базою став Донецький обласний онкологічний диспансер. Результатом експериментальних та клінічних спостережень Григорія Васильовича Бондаря на той час стала його дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук (1973). У 1976 р. він отримав вчене звання професора.

19 серпня 1975 р. у Донецькому медичному інституті ім. М. Горького було організовано кафедру онкології,

керівником якої по праву став професор Григорій Васильович Бондар. Цією кафедрою він керував протягом усього подальшого життя.

У 1994 р. Г. В. Бондаря було обрано членом-кореспондентом АМН України. З 2002 р. Г. В. Бондар — академік НАМН України. У 2002 р. до 70-річного ювілею д-ру мед. наук, професору Г. В. Бондарю за його багаторічну працю, досягнення в науці та практичній роботі присвоєно найвище звання — Герой України.

Взагалі, головним напрямком діяльності академіка Г. В. Бондаря та протипухлинного центру, яким він керував, було широке застосування органозберігаючих реконструктивно-пластичних хірургічних втручань, поліпшення найближчих та віддалених результатів лікування, а його девізом завжди було збереження якості життя хворих як однієї з вимог сучасної онкології.

Матеріал про академіка Г. В. Бондаря доповнено спогадами О. В. Кайряк та Н. Б. Губергриц.

УДК 616-006.6Бондарь(092С2)

doi: 10.33149/vkr.2022.04.09

RU К 90-летию со дня рождения доктора медицинских наук, профессора, академика НАМН Украины Г. В. Бондаря

Ю. В. Думанский¹, В. Ф. Чехун¹, В. Г. Бондарь², А. В. Бондарь², Р. С. Чистяков²

¹Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины, Киев, Украина

²Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Григорий Васильевич Бондарь родился 22 апреля 1932 г. в с. Андреево-Клевцово, ныне Искра, в обычной семье. По требованию отца, в 15-летнем возрасте поступил в Сталинскую фельдшерско-акушерскую школу. После окончания училища работал фельдшером в родных краях и учился в средней вечерней школе.

С 1951 по 1957 г. Григорий Бондарь — студент Сталинского медицинского института. Будучи студентом 3-го курса, увлекся хирургией, много времени проводил на ночных дежурствах, при любой возможности ассистировал в операциях, внимательно следил за работой известных хирургов. Врачебная работа Григория Васильевича Бондаря началась в должности хирурга поликлинического отделения в небольшом городке, вскоре он был переведен в областную клиническую больницу им. Калинина ординатором, а через 2 года назначен заведующим хирургическим отделением этой больницы. Приобретая опыт в хирургической работе, будущий академик уже тогда занимался научными разработками. В 30-летнем возрасте Григорий Васильевич был принят на должность ассистента кафедры общей хирургии медицинского института.

В 1966 г. он успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Затем его избирают на должность доцента кафедры хирургических болезней стоматологического факультета. В 1967 г. в Донецком медицинском институте был организован курс онкологии, который позже трансформировался в самостоятельную структуру.

Руководителем курса онкологии был назначен канд. мед. наук, доцент Бондарь Григорий Васильевич. Клинической базой стал Донецкий областной онкологический диспансер. Результатом экспериментальных и клинических наблюдений Григория Васильевича Бондаря к тому времени стала его диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук (1973). В 1976 г. он получил ученое звание профессора.

19 августа 1975 г. в Донецком медицинском институте им. М. Горького была организована кафедра онкологии, руководителем которой по праву стал профессор Григорий Васильевич Бондарь. Этой кафедрой он руководил всю дальнейшую жизнь.

В 1994 г. Г. В. Бондарь был избран членом-кореспондентом АМН Украины. С 2002 г. Г. В. Бондарь — академик НАМН Украины. В 2002 г. к 70-летию юбилею д-ру мед. наук, профессору Г. В. Бондарю за его многолетний труд, достижения в науке и практической работе присвоено высшее звание — Герой Украины.

В целом, главным направлением деятельности академика Г. В. Бондаря и противоопухолевого центра, которым он руководил, было широкое применение органосохраняющих реконструктивно-пластических хирургических вмешательств, улучшение ближайших и отдаленных результатов лечения, а его девізом всегда было сохранение качества жизни больных как одного из требований современной онкологии.

Материал об академике Г. В. Бондаре дополнен воспоминаниями О. В. Кайряк и Н. Б. Губергриц.

EN On the 90th anniversary of the birth of G. V. Bondar, Doctor of Medical Sciences, Professor, and Academician of the National Academy of Sciences of Ukraine

Yu. V. Dumansky¹, V. F. Chekhun¹, V. G. Bondar², O. V. Bondar², R. S. Chistyakov²

¹R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Grigory Vasilyevich Bondar was born on April 22, 1932, into an ordinary family in the village of Andreevo-Klevtsovo (now Iskra). At the request of his father, he went to the Stalin Medical and Obstetric School when he was 15 years old. After graduating from college, he worked as a paramedic in his native land and studied at a secondary evening school.

From 1951 to 1957, Grigory Bondar was a student at the Stalin Medical Institute. As a 3rd year student, he became interested in surgery, spent a lot of time on night duty, assisted in operations whenever possible, and closely followed the work of famous surgeons. Grigory Vasilyevich Bondar started his medical career as a surgeon in a polyclinic department in a small town. He was transferred to the regional clinical hospital n. a. Kalinin as an intern soon. Two years later, he was appointed head of the surgical department of this hospital. Gaining experience in surgical work, the future academician was already engaged in scientific

research. At the age of 30, Grigory Vasilievich was accepted as an assistant in the Department of General Surgery of the Medical Institute.

In 1966, he successfully defended his thesis to get the degree of Candidate of Medical Sciences. Then he was elected to the post of associate professor in the Department of Surgical Diseases of the School of Dentistry. In 1967, the Donetsk Medical Institute set up a course in oncology, which was later turned into a separate unit.

Associate Professor Grigory Vasilievich Bondar was appointed the head of that oncology course. The Donetsk regional oncological dispensary became the clinical base. Grigory Vasilyevich Bondar's dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences, which he got in 1973, was the result of the experiments and clinical observations he had done up to that point. In 1976, he received the academic title of professor.

On August 19, 1975, the Department of Oncology was established at the Donetsk Medical Institute n. a. M. Gorky.

Professor Grigory Vasilyevich Bondar was head of this department for the rest of his life.

In 1994, the Academy of Medical Sciences of Ukraine made G. V. Bondar a corresponding member. Since 2002, G. V. Bondar was an academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. On the occasion of his 70th birthday in 2002, Doctor of Medical Sciences, Professor G. V. Bondar, was given the highest title, Hero of Ukraine, for all the work he had done over the years and his achievements in science and practice.

In general, Academician G. V. Bondar and his antitumor center did most of their work by using organ-preserving reconstructive plastic surgery on a large scale to improve the immediate and long-term results of treatment. His motto has always been to preserve the quality of life of patients, which is one of the requirements of modern oncology.

The material about Academician G. V. Bondar is supplemented by the memoirs by O. V. Kayryak and N. B. Gubergrits.



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

Вигорання у медиків: управління основними тригерами на основі доказів

О. М. Труш

ТОВ «РЕДБІЗ», Київ, Україна

Ключові слова: синдром професійного вигорання, чинники, тригери, діагностика, лікування

Головне не в тому, щоб розставляти пріоритети у своєму розкладі, а в плануванні своїх пріоритетів.

Стивен Кови (Stephen Covey)

Дана стаття написана із величезною повагою та подякою колегам-медикам «на передовій» — у прямому та переносному сенсі, а також впевненістю, що тільки відчуваючи плече один одного, ми зможемо дати достойну відповідь на існуючі та нові виклики.

Масові катастрофи призводять до значних проблем зі здоров'ям та ускладнюють надання медичної допомоги — як під час пандемії COVID-19, так і війни, що триває. У сучасних умовах вигорання (психологічна реакція на стрес, пов'язаний з роботою) зустрічається настільки часто, що його називають кризою епідемією, яка під час суспільних криз набуває майже всеохоплюючий характер [18, 32]. Виконаний нами огляд літератури має на меті виділити ті критичні тригери вигорання, які піддаються модифікації більшою мірою, ніж інші.

Вигорання — більше, ніж втома?

Найбільш болючий момент у висвітленні цієї теми — те, що першопричини проблеми лежать переважно у організаційній та соціально-економічній площині, а вирішення, особливо в умовах воєнного часу, доводиться шукати на рівні особистісних стратегій подолання стресу. Єдине, що може дещо заспокоїти, — універсальний характер цього явища. Так, у начебто благополучних країнах медики теж перевантажені та не мають змоги надавати повноцінну допомогу через брак ресурсів та економію коштів [22].

Хоча вигорання спостерігають серед представників різних професій та соціальних груп (спортсмени, батьки малолітніх дітей, родичі хронічно хворих тощо), лікарям притаманні характерні особливості. Так, починаючи з вищої школи, вони привчаються ігнорувати власні фізичні, емоційні та духовні потреби на користь пацієнта [1]. Надмірне робоче навантаження із ненормованим графіком нерідко прогресує по мірі руху по службових сходах, тож, на відміну від інших професійних сфер, у медицині більш освічені та досвідчені працюють більше. Довгі періоди розлуки з сім'єю та друзями також можуть викликати серйозне напруження у стосунках, що важко виправити при домінуванні суспільних мотивів над

приватними. Необхідність для пацієнта сплачувати з власної кишені (fee-for-service model) за кожне втручання та радитись щодо цього із родичами психологічно обтяжує лікаря [2]. Професійне безсилля на цьому тлі може мати серйозні емоційні наслідки та підживлювати розчарування в роботі.

Нестача засобів індивідуального захисту (костюмів та масок під час COVID-19, бронезилетів у воєнний час) є додатковим викликом та маркером суспільного ставлення, що може емоційно пригнічувати. Чи їхати на виклик під час обстрілів? Наскільки можна обмежувати потреби власної сім'ї, допомагаючи іншим? Де межа у власному виснаженні, за якою медик приносить більше шкоди, аніж користі?

Не менш важливе питання: чи припустимо у обставинах, що склалися, ігнорувати формальні адміністративні вимоги? Адже цифровізація ускладнює ведення медичної документації, що вже займає близько половини робочого часу лікаря [1]. Опитування дитячих онкологів у США свідчить, що ведення електронних медичних записів є другою за поширеністю причиною вигорання [29]. Спільні рішення та підтримка колег в умовах, що склалися, потрібні як ніколи, проте нормальне професійне спілкування дуже обмежене ще з часів пандемії [37].

Нормальна реакція на аномальні умови

Останніми роками для пояснення значної частини феномена професійного вигорання з'явилася концепція «моральної травми» [16, 19]. Термін описує погіршення психічного стану лікаря, який змушений йти на компроміс із совістю у рамках організаційних вимог та внаслідок втрати професійної автономії.

Серед експертів переважає думка, що вигорання — це не прояв особистісних вад, а нормальна біологічно опосередкована реакція на дисфункціональне середовище [28]. Задіяні індивіди дедалі сильніше напружують симпатико-адреналову вісь, аж поки, вичерпавши внутрішній ресурс, завмирають і врешті-решт переходять у парасимпатично опосередкований захисний режим.

Синдром професійного вигорання визнається протягом десятиліть і описується Всесвітньою організацією охорони здоров'я як професійне явище (згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 11-го перегляду), що є наслідком хронічного стресу на робочому місці, яким не вдається успішно керувати [31]. У нещодавно сформульованому на міжнародному рівні консенсусному визначенні вигорання пояснюють як виснаження «через тривалий вплив проблем, пов'язаних з роботою» [30]. Вигорання характеризується відчуттям хронічної втоми, посиленням негативізму чи цинізму і зниженням професійної ефективності. Воно часто спричинене дисбалансом між вимогами та здатністю працівника їм відповідати.

Вигорання пов'язане з потенційною шкодою для працівника, включаючи фізичні прояви стресу, безсоння та високі показники депресії, зловживання психоактивними речовинами, самогубства. Велике опитування лікарів США, під час якого 54% повідомили про симптоми професійного вигорання, продемонструвало зв'язок між професійним вигоранням і втомою та серйозними медичними помилками [35]. У метааналізі 47 досліджень за участю 42 473 лікарів показано, що вигорання пов'язане з подвійною ймовірністю участі в інцидентах з наслідками для безпеки пацієнтів [26].

До традиційних чинників синдрому емоційного вигорання в українських медиків додалися ті, що спричинені наймасштабнішою на європейському континенті війною XXI сторіччя — російсько-українською, яка розпочалася 24 лютого 2022 р. На науково-практичній конференції «Війна і люди — як зберегти психічне здоров'я» (25–26 травня 2022 р.) доктор медичних наук, професор Олег Чабан у своїй доповіді звернув увагу на особливі випробування для психіки людей через сприйняття українцями війни як цілком абсурдної ситуації. Формування «колективних емоцій» негативного характеру, виникнення паніки та страху, які охоплюють значну частину суспільства, на рівні кожного окремого індивіда мають більшу вагу та здатні спричинити посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). За літературними даними [6], генетичну схильність до розвитку ПТСР мають 40% популяції. Автори дослідження стану психічного здоров'я населення країн, які пережили військові дії на території своєї країни [25], наводять дані, що 10% постраждалих від травматичних подій мають серйозні проблеми із психічним здоров'ям, а ще 10% мають розлади поведінки, що порушують працездатність. Найбільш поширеними проявами психічних порушень є депресія, тривога та психосоматичні проблеми, такі як безсоння, біль в животі, біль в спині. Поширеність посттравматичних розладів серед постраждалого від війни населення корелює із рівнем жорстокості та тероризму, якому воно було піддано країною-агресором. Так, серед населення Афганістану (війна, що на момент дослідження авторами тривала 5 років) поширеність посттравматичної депресії становила 67,7%, тривоги — 72,2%, ПТСР — 42%, а серед населення Балкан (збройний конфлікт в Косово, 1998 р.) симптоми ПТСР виявлялися у 17,1%. Російсько-українська війна 2022 р.

відбувається в умовах небаченої жорстокості та терору цивільного населення, а також інформаційно-психологічного впливу з боку ворога, тому загальний рівень негативного впливу на психічне здоров'я населення, зокрема медиків, є чи не найбільшим з часів Другої світової війни.

Згідно з оприлюдненими міністром охорони здоров'я В. Ляшко даними, понад 2,2 тис. медиків покинуло країну (станом на 10 червня 2022 р.), 12 лікарів загинуло, 47 — тяжко поранені. Станом на середину червня 2022 р. публічна інформація щодо руйнувань медичних закладів наводить цифри про пошкодження понад 600 лікарень і про повне знищення 118 лікувально-профілактичних закладів. Надання медичної допомоги одночасно великій кількості поранених, робота в умовах загрози власному життю, розриву логістичних ланцюгів, перебоїв у постачанні ліків, браку медичного та немедичного персоналу, в стані фізичного та психоемоційного виснаження на тлі пов'язаного із війною стресу стають додатковими та вагомими чинниками синдрому емоційного виснаження медиків.

Як діагностують вигорання?

Загальноприйнятий інструмент для оцінки цього феномену було розроблено спеціально для медичних працівників, і він залишається майже незмінним з 1981 р. [14]. Опитувальник Маслача (Maslach Burnout Inventory — Human Services Survey, MBI-HSS), про який йде мова, складається із 22 запитань та дозволяє оцінити 3 компоненти: емоційне виснаження, деперсоналізацію і неефективність або невизнання особистих досягнень. Було підраховано, що MBI використовується у 88% усіх публікацій про вигорання [3].

Проте розробники MBI радять використовувати MBI-HSS як дослідницький, а не діагностичний інструмент. Вони схильні розглядати розвиток симптомів як безпороговий континуум, не фіксуючи номінальне розходження із будь-яким нормативом. Тільки щодо високого ступеню вигорання автори наводять високі оцінки за підшкалами емоційного виснаження (≥ 27) і деперсоналізації (≥ 10) у поєднанні із низькими оцінками за підшкалою неефективності або невизнання особистих досягнень (≤ 33). Існують також модифіковані опитувальники, розроблені на основі сучасного переосмислення симптомів [10, 30].

Деякі експерти застерігають щодо занадто широкої немотивованої підміни синдромом вигорання такої нозологічної форми, як депресія. Гіпердіагностика даного синдрому може призвести до катастрофічної нездатності виявити та належним чином лікувати тяжку депресію та схильність до самогубства [13, 36]. Тож практичним інструментом для скринінгу є Індекс благополуччя (Well-Being Index — WBI) студентів та лікарів. Обидва варіанти цього опитувальника (із 7 та 9 запитань) дозволяють зорієнтуватися у наявності як вигорання, так і депресії (табл. 1).

Ключові етапи розвитку вигорання

Герберт Фройденбергер (Herbert Freudenberger), що вперше описав професійне вигорання у 1974 р., виділив 12 стадій його розвитку, проте його

Таблиця 1. Індекс благополуччя за опитувальником із 9 запитаннями (WBI 7+2) [10, 11]

Спрямування	Запитання
Вигорання	Чи буває в вас відчуття спустошеності від роботи?
Деперсоналізація	Можливо, ви хвилювалися, що робота робить вас черствим?
Депресія	Чи часто вас турбують пригніченість, депресія чи безнадія?
Втома	Ви засинаєте у автомобільних пробках чи інших зупинках у водінні?
Стрес	Чи відчували ви накопичення величезної маси справ, з якими неможливо упоратися?
Якість життя	Вас турбували емоційні проблеми (наприклад, почуття тривоги, депресії або дратівливості)?
	Чи ваше фізичне здоров'я заважало вашій здатності виконувати щоденну роботу вдома та/або поза домом?
Мотивованість	Чи має робота, яку ви робите, велике значення для вас?
	Чи згодні ви з тим, що робочий графік залишає вам достатньо часу для особистого/сімейного життя?

Примітка. На перші 7 запитань треба відповідати так/ні. За кожен позитивну відповідь нараховують 1 бал. Останні 2 запитання передбачають використання 7-значної шкали Лайкерта, від «категорично не згоден» до «повністю погоджуюсь». Обрання найнижчих значень (1 або 2) веде до додавання у загальну суму 1 балу, найвищих (6 або 7) — віднімання 1 балу. Таким чином, оцінка за 9-бальним WBI може становити від -2 до 9.

наступники додали ще одну, ключову, — втомлення від співчуття:

- 1) Амбітні наміри.
- 2) Інтенсифікація праці.
- 3) Нехтування потребами.
- 4) Зміщення конфліктів (робота — родина і навпаки).
- 5) Перегляд цінностей.
- 6) Заперечення проблем, що виникають.
- 7) Обмеження або відмова від соціального життя.
- 8) Зміни поведінки, що непокоять.
- 9) Втома від співчуття.
- 10) Деперсоналізація (знецінення людей, цинізм).
- 11) Внутрішня порожнеча.
- 12) Депресивний настрій.
- 13) Вигорання.

Індивідуальний психічний стан у зв'язку із стресом та формування вигорання інші автори описують як континуум, крайня ліва частина якого — зелена зона — ідеальний стан спокою, рівноваги, гарного сну та відпочинку [20]. Проте більшість людей проводить більшу частину часу у жовтій зоні, для якої

притаманні дратівливість, втомленість, проблеми зі сном. Клінічні симптоми з боку психіки з'являються у помаранчевій зоні (панічні атаки, нічні кошмари, комплекс провини). У крайній правій частині континуума — зона патології — найчастіше, посттравматичного стресового синдрому, залежності від психоактивних речовин тощо.

Головні причини

Провідну роль у розвитку вигорання дослідники відводять особливостям організації професійної діяльності медиків. Інститут Геллапа (American Institute of Public Opinion) як 5 основних причин вигорання назвав такі [24]:

- 1) несправедливе ставлення на роботі;
- 2) нерегульоване навантаження;
- 3) відсутність чіткого розподілення ролей;
- 4) нестача спілкування та підтримки з боку менеджерів;
- 5) необґрунтований часовий тиск.

Як системну модель вигорання та професійного благополуччя лікарів (Systems Model of Clinician Burnout and Professional Well-Being) для визначення факторів, що впливають на благополуччя клініцистів, і розробки цільових рішень відома академічна установа США (The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, NASEM) пропонує концепцію найбільш впливових чинників (табл. 2).

Таблиця 2. Професійні фактори, що включено у модель Національних академій наук, техніки та медицини США (NASEM, 2019)

Вимоги	Ресурси
<ul style="list-style-type: none"> • Надмірне навантаження, негнучкий графік роботи, нестача персоналу; • адміністративний тиск; • часті переривання та корекції робочого процесу; • неадекватне використання технологій; • часовий пресинг та використання особистого часу; • психологічний дистрес; • фактори з боку пацієнтів (особливості їхнього фізичного, морального та соціального стану) 	<ul style="list-style-type: none"> • Сенс та мета роботи; • культура організації • співвідношення між очікуваним та отримуваним; • контроль над діяльністю, гнучкість та автономія; • заохочення; • професійні взаємовідносини та соціальна підтримка; • інтеграція роботи та особистого (сімейного) життя

Власну концептуальну модель пропонують також фахівці з клініки Мейо (Mayo Clinic); користуючись нею, американські дослідники пропонують практичні рекомендації відповідно до визначених категорій [7].

Як можна виправити та попередити?

Профілактика фізичного та емоційного виснаження медичних працівників на рівні організації повинна бути зосереджена в двох напрямках [21]. Перший — взаємодія в групах, тобто сприяння розвитку відносин взаємної підтримки, простору для співіснування та розробка кодексів належної практики. Другий — суто організаційні моменти із зменшення факторів ризику в робочому середовищі, контролю над навантаженням, дефіцитом часу.

Формальні та неформальні лідери, включаючи керівну ланку, відіграють вирішальну роль у створенні атмосфери (самопочуття персоналу) на робочих місцях. Основна увага трансформаційного лідерства зосереджена на розробці загальної концепції робочих процесів, зміцненні довіри, заохоченні співробітників [5]. Такі переваги, як більша гнучкість (полегшує баланс між роботою та особистим життям) або «захищений» час для виконання особисто значущих аспектів (дослідження, навчання) можуть створити більше можливостей для професійної реалізації. Важливо, що лікарі, які присвячують принаймні 20% свого професійного часу діяльності, яка приносить задоволення, менш схильні до вигорання [4]. Новітні дослідження показують, що фахівці, для яких професія є «покликанням», менше відчують виснаження. Це породжує цікаві питання про те, як зробити робоче середовище більш адекватним, зокрема залишити більше місця для формування людських взаємовідносин між лікарем та пацієнтом [12]. Програми боротьби зі стресом, зокрема протягом робочого дня, мають бути легкодоступними [18]. Керівників на всіх рівнях слід консультувати та інформувати про симптоми та ознаки професійного вигорання. Дослідження показало, що компетентне керівництво, яке підтримує персонал, сприяє зменшенню рівнів стресу та професійного вигорання [33]. Необхідно заохочувати регулярні зустрічі з керівництвом для обговорення цілей, тривалості роботи, адміністративного супроводу тощо. Позитивне робоче середовище та організаційна культура можуть зменшити стрес та підвищити задоволеність роботою.

На індивідуальному рівні схильність до вигорання пов'язана як із немодифікованими (вік наймолодшої дитини, стаж роботи, брак ресурсів, стосунки із страждаючими пацієнтами), так і модифікованими факторами (командна робота, участь у прийнятті рішень, скорочення робочого часу та розстановка пріоритетів) [34]. Серед стратегій більш ефективні ті, що спрямовані на вирішення основної проблеми, аніж управління негативними емоціями [9, 23]. Для осіб із зменшенням ресурсів (наприклад, під час старіння) рекомендують метод «відбір, оптимізація та компенсація», за допомогою якого індивід призначає цілі та пріоритети, оптимізує засоби для їх досягнення та планує компенсаторні заходи. Доведено, що ініціативна поведінка, спрямована на пошук ресурсів, порад або засобів («конструювання роботи», job crafting), зменшує пов'язаний з роботою стрес і виснаження. Запропоновані інші стратегії, в основі яких

лежить самоаналіз та психогігієна [8], медитація [15], долучення до мистецтва [17] (табл. 3). Цікаво, що метааналіз, у якому оцінювали вплив втручання, ініціаторами яких були або лікарі, або організації, свідчить про значно більший ефект заходів, скерованих «зверху» [27].

Таблиця 3. Принципи профілактики та лікування вигорання [18]

Профілактика	Лікування
1. Беріть до уваги фактори ризику та будьте пильними.	1. Знаходьте баланс між професійним та особистим життям.
2. Турбуйтеся про себе, підтримуйте зв'язки із родичами, друзями, колегами.	2. Сформууйте своє ставлення до роботи, визначаючи фактори стресу та захоплення.
3. Займайтеся фізичною культурою, забезпечуйте собі достатній сон.	3. «Доглядайте» за собою (час на відновлення у вигляді читання, відвідання церкви, хобі та ін.).
4. Використовуйте відпустки та «відключайтеся».	4. Залученість (здатність зарядитися енергією та ентузіазмом щодо своєї роботи і життя).
5. Вчиться казати «ні»	5. Формування стійкості (витривалості, витримки, завзятості, опору)

Зокрема, залученість є однією з нових концепцій позитивної психології, яка має на меті формування активної участі у роботі з відчуттям значущості, ентузіазму, натхнення, гордості, самовідданості та заглибленості [5]. Залученість характеризується високим рівнем енергії та психічної стійкості під час роботи, повною зосередженістю та наполегливістю у складних ситуаціях. Фактори, пов'язані з підвищеною залученістю до роботи, включають наявність робочих, мотиваційних або стимулюючих ресурсів, соціальну підтримку, заохочення від начальства, автономію роботи, різноманітність завдань, можливість навчання, а також стабільне сімейне оточення. Проте цілком нормально, що раніше улюблена робота згодом перестає викликати захоплення. Все змінюється, та перевагою медиків є велика затребуваність та різноманітність способів самореалізації: лікувальна, методична, наукова, викладацька та інша діяльність. Вдале їх поєднання може допомагати у певні періоди професійного життя збагачувати його новим сенсом.

Література:

1. Abid R., Salzman G. Evaluating physician burnout and the need for organizational support. *Mo. Med.* 2021. Vol. 118, No 3. P. 185–190.
2. Bhatnagar G. Physician burnout. *Lancet.* 2020. Vol. 395, No 10221. P. 333.
3. Boudreau R. A., Boudreau W. F., Mauthe-Kaddoura A. J. From 57 for 57: A Bibliography of Burnout Citations. *Proceedings of the 17th Conference of the European Association of Work and Organizational*

Psychology (EAWOP) (Norway, 20–22 May 2015). Oslo, 2015.

4. Buscarini E., Gecse K. B., Tiniakos D. Burnout among gastroenterologists: how to manage and prevent it. *United European Gastroenterol. J.* 2020. Vol. 8, No 7. P. 832–834.
5. Chan S. Burnout, engagement & leadership. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2021. Vol. 67, No 9. P. 1217–1220.
6. Chantarujikapong S. I., Scherrer J. F., Xian H., Eisen S. A., Lyons M. J., Goldberg J., Tsuang M., True W. R.

- A twin study of generalized anxiety disorder symptoms, panic disorder symptoms and post-traumatic stress disorder in men. *Psychiatry research*. 2001. Vol. 103, No 2–3. P. 133–145.
7. Chong S. T., Thrall J. H., Fessell D. Addressing burnout: a model-based approach. *J. Am. Coll. Radiol.* 2021. Vol. 18, No 5. P. 669–674.
 8. Clemons M., Mazzaello S., Pond G., Amir E., Asmis T., Berry S., Brackstone M., Brule S., Goodwin R., Hilton J. F., Julião M., Nicholas G., Stewart D. J., Wheatley-Price P., Cholmsky L., Krentel A., Hutton B., Joy A. A. A prospective intervention to improve happiness and reduce burnout in oncologists. *Support. Care Cancer*. 2019. Vol. 27, No 4. P. 1563–1572.
 9. Demerouti E. Strategies used by individuals to prevent burnout. *Eur. J. Clin. Invest.* 2015. Vol. 45. P. 1106–1112.
 10. Dyrbye L. N., Satele D., Shanafelt T. Ability of a 9-item well-being index to identify distress and stratify quality of life in US workers. *J. Occup. Environ. Med.* 2016. Vol. 58, No 8. P. 810–817.
 11. Dyrbye L. N., Szydlo D. W., Downing S. M., Sloan J. A., Shanafelt T. D. Development and preliminary psychometric properties of a well-being index for medical students. *BMC Med. Educ.* 2010. Vol. 10, No 8.
 12. Gold K. J. Combating burnout: back to medicine as a calling. *Ann. Fam. Med.* 2019. Vol. 17, No 6. P. 485–486.
 13. Golonka K., Mojsa-Kaja J., Blukacz M., Gawłowska M., Marek T. Occupational burnout and its overlapping effect with depression and anxiety. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* 2019. Vol. 32, No 2. P. 229–244.
 14. Gonzalez J., Brunetti L. Assessment of burnout among postgraduate pharmacy residents: a pilot study. *Curr. Pharm. Teach. Learn.* 2021. Vol. 13, No 1. P. 42–48.
 15. Hammer G. B. Mindfulness and GAIN: The solution to burnout in medicine? *Paediatr. Anaesth.* 2021. Vol. 31, No 1. P. 74–79.
 16. Houtrow A. J. Addressing burnout: symptom management versus treating the cause. *J. Pediatr.* 2020. Vol. 224. P. 18–19.
 17. Hua T., Fuchs J. W. Art, Empathy, and reducing burnout. *J. Grad. Med. Educ.* 2021. Vol. 13, No 3. P. 444.
 18. Lacy B. E., Chan J. L. Physician burnout: the hidden health care crisis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018. Vol. 16, No 3. P. 311–317.
 19. Leitner Y., Shani O. The connection between moral injury and burnout. *Harefuah.* 2021. Vol. 160, No 11. P. 760–761.
 20. Lippy R. Health-care provider burnout. *J. Extra Corpor. Technol.* 2019. Vol. 51, No 1. P. 5–9.
 21. López-Cortacans G., Pérez-García M., Pérez-García R., Pérez-García D. Síndrome de burnout y efectos adversos: la prevención ineludible [Burnout syndrome and adverse effects: The unavoidable prevention]. *Aten. Primaria.* 2021. Vol. 53, No 10. P. 102154.
 22. Michelfelder A. J. The Solution to Burnout. *Fam. Med.* 2022. Vol. 54, No 3. P. 240–241.
 23. Montgomery A., Panagopoulou E., Esmail A., Richards T., Maslach C. Burnout in healthcare: the case for organisational change. *BMJ.* 2019. Vol. 366. P. 14774.
 24. Moss J. Rethinking burnout: when self care is not the cure. *Am. J. Health Promot.* 2020. Vol. 34, No 5. P. 565–568.
 25. Murthy R. S., Lakshminarayana R. Mental health consequences of war: a brief review of research findings. *World Psychiatry.* 2006. Vol. 5, No 1. P. 25.
 26. Panagioti M., Geraghty K., Johnson J., Zhou A., Panagopoulou E., Chew-Graham C. Association between physician burnout and patient safety professionalism, and patient satisfaction: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2018. Vol. 178. P. 1317–1331.
 27. Panagioti M., Panagopoulou E., Bower P., et al. Controlled interventions to reduce burnout in physicians: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 2017. Vol. 77. P. 195–205.
 28. Peters D., Rajasingam D. Burnout in healthcare: medical educators' role. *BMJ.* 2019. Vol. 366. P. 15570.
 29. Raney L., McManaman J., Elsaid M., Morgan J., Bowman R., Mohamed A., Russo C. L. Multisite quality improvement initiative to repair incomplete electronic medical record documentation as one of many causes of provider burnout. *JCO Oncol. Pract.* 2020. Vol. 16, No 11. P. e1412–1416.
 30. Schaufeli W. B., Desart S., de Witte H. Burnout assessment tool (BAT)-development, validity, and reliability. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020. Vol. 17, No 24. P. 9495.
 31. Sessler C. N. Intensivist burnout: running on empty? *Chest.* 2019. Vol. 156, No 5. P. 817–819.
 32. Sever M. S., Ortiz A., Maggiore U., Bac-García E., Vanholder R. Mass disasters and burnout in nephrology personnel: from earthquakes and hurricanes to COVID-19 Pandemic. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2021. Vol. 16, No 5. P. 829–837.
 33. Shanafelt F. D., Gorringer G., Menaker R., Storz K. A., Reeves D., Buskirk S. J., Sloan J. A., Swensen S. J. Impact of organizational leadership on physician burnout and satisfaction. *Mayo Clin. Proc.* 2015. Vol. 90. P. 432–440.
 34. Sultana A., Sharma R., Hossain M. M., Bhattacharya S., Purohit N. Burnout among healthcare providers during COVID-19: Challenges and evidence-based interventions. *Indian J. Med. Ethics.* 2020. Vol. 4. P. 1–6.
 35. Tawfik D. S., Profit J., Morgenthaler T. I., Satele D. V., Sinsky C. A., Dyrbye L. N., Tutty M. A., West C. P., Shanafelt T. D. Physician burnout, well-being, and work unit safety grades in relationship to reported medical errors. *Mayo Clin. Proc.* 2018. Vol. 93, No 11. P. 1571–1580.
 36. Woods M. S., Feller E. Is “burnout” a dangerous, misleading label? *R. I. Med. J.* 2020. Vol. 103, No 9. P. 8–9.
 37. Wroclawski M., Heldwein F. L. Editorial comment: Digital physician burnout in the “new normal” workplace. *J. Endourol.* 2021. Vol. 35, No 6. P. 885–887.

УДК 616.891:613.6.027:001.89
doi: 10.33149/vkr.2022.04.10

UA **Вигорання у медиків: управління основними тригерами на основі доказів**

О. М. Труш

ТОВ «РЕДБІЗ», Київ, Україна

Ключові слова: синдром професійного вигорання, чинники, тригери, діагностика, лікування

Масові катастрофи призводять до значних проблем зі здоров'ям та ускладнюють надання медичної допомоги — під час як пандемії COVID-19, так і війни, що триває. У сучасних умовах вигорання (психологічна реакція на стрес, пов'язаний з роботою) зустрічається настільки часто, що його називають скритою епідемією, яка під час суспільних криз набуває майже всеохоплюючого характеру.

Синдром професійного вигорання визнається протягом десятиліть і описується Всесвітньою організацією охорони здоров'я як професійне явище, що є наслідком хронічного стресу на робочому місці, яким не вдається успішно керувати. Вигорання характеризується відчуттям хронічної втоми, посиленням негативізму чи цинізму і зниженням професійної ефективності. Воно часто спричинене дисбалансом між вимогами та здатністю працівника їм відповідати.

Вигорання пов'язане з потенційною шкодою для працівника, включаючи фізичні прояви стресу, безсоння та високі показники депресії, зловживання психоактивними речовинами, самогубства. Провідну роль у розвитку вигорання дослідники відводять особливостям організації професійної діяльності медиків. Виділяють такі основні причини професійного вигорання: несправедливе ставлення на роботі, нерегульоване навантаження, відсутність чіткого розподілу ролей, нестача спілкування та підтримки з боку менеджерів, необґрунтований часовий тиск.

До традиційних чинників синдрому емоційного вигорання в українських медиків додалися ті, що спричинені наймасштабнішою на європейському континенті війною XXI сторіччя — російсько-українською. Загальноприйнятий інструмент для оцінки цього феномену було розроблено спеціально для медичних працівників — опитувальник Маслача (Maslach Burnout Inventory — Human Services Survey, MBI-HSS), він складається із 22 запитань та дозволяє оцінити 3 компоненти: емоційне виснаження, деперсоналізацію і неефективність або невизнання особистих досягнень.

Серед стратегій лікування більш ефективні ті, що спрямовані на вирішення основної проблеми, аніж на управління негативними емоціями. Для осіб із зменшенням ресурсів (наприклад, під час старіння) рекомендують метод «відбір, оптимізація та компенсація», за допомогою якого індивід призначає цілі та пріоритети, оптимізує засоби для їх досягнення та планує компенсаторні заходи. Доведено, що ініціативна поведінка, спрямована на пошук ресурсів, порад або засобів («конструювання роботи», job crafting), зменшує пов'язаний з роботою стрес і виснаження. Запропоновані інші стратегії, в основі яких лежить самоаналіз та психогігієна. Перевагою

медиків є велика затребуваність та різноманіття способів самореалізації: лікувальна, методична, наукова, викладацька та інша діяльність. Вдале їх поєднання може допомагати у певні періоди професійного життя збагачувати його новим сенсом.

УДК 616.891:613.6.027:001.89
doi: 10.33149/vkr.2022.04.10

RU **Выгорание у медиков: управление основными триггерами на основе доказательств**

Е. Н. Труш

ООО «РЕДБИЗ», Киев, Украина

Ключевые слова: синдром профессионального выгорания, факторы, триггеры, диагностика, лечение

Массовые катастрофы приводят к значительным проблемам со здоровьем и осложняют оказание медицинской помощи — как во время пандемии COVID-19, так и во время продолжающейся войны. В современных условиях выгорание (психологическая реакция на стресс, связанный с работой) встречается настолько часто, что его называют скрытой эпидемией, которая в период общественных кризисов приобретает почти всеобъемлющий характер.

Синдром профессионального выгорания признается в течение десятилетий и описывается Всемирной организацией здравоохранения как профессиональное явление, а именно следствие хронического стресса на рабочем месте, которым не удается успешно управлять. Выгорание характеризуется ощущением хронической усталости, усилением негативизма или цинизма и снижением профессиональной эффективности. Оно часто вызвано дисбалансом между требованиями и способностью работника отвечать им.

Выгорание связано с потенциальным вредом для работника, включая физические проявления стресса, бессонницу и высокие показатели депрессии, злоупотребления психоактивными веществами, самоубийства. Ведущую роль в развитии выгорания исследователи отводят особенностям организации профессиональной деятельности медиков. Выделяют следующие основные причины профессионального выгорания: несправедливое отношение на работе, нерегулируемая нагрузка, отсутствие четкого распределения ролей, недостаток общения и поддержки со стороны менеджеров, необоснованное временное давление.

К традиционным факторам синдрома эмоционального выгорания у украинских медиков добавились те, что были вызваны самой масштабной на европейском континенте войной XXI века — российско-украинской. Общеизвестный инструмент для оценки этого феномена был разработан специально для медицинских работников — опросник Маслача (Maslach Burnout Inventory — Human Services Survey, MBI-HSS), он состоит из 22 вопросов и позволяет оценить 3 компонента: эмоциональное истощение, деперсонализацию и неэффективность или непризнание личных достижений. Среди стратегий лечения более эффективны направленные на решение основной проблемы, чем на

управление негативными эмоциями. Для лиц с уменьшением ресурсов (например, в период старения) рекомендуется метод «отбор, оптимизация и компенсация», с помощью которого индивид назначает цели и приоритеты, оптимизирует средства для их достижения и планирует компенсаторные меры. Доказано, что инициативное поведение, направленное на поиск ресурсов, советов или средств (конструирование работы, job crafting), уменьшает связанный с работой стресс и истощение. Предложены другие стратегии, в основе которых лежит самоанализ и психогигиена. Преимуществом медиков является большая востребованность и многообразие способов самореализации: лечебная, методическая, научная, преподавательская и другая деятельность. Удачное их сочетание может помочь в определенные периоды профессиональной жизни обогащать ее новым смыслом.

EN **Medical burnout: evidence-based management of key triggers**

O. M. Trush

«REDBIZ» LLC, Kyiv, Ukraine

Key words: professional “burnout” syndrome, factors, triggers, diagnosis, treatment

Both the COVID-19 pandemic and the ongoing war are major disasters that cause serious health problems and make it harder to get medical care. In modern conditions, “burnout” (a psychological reaction to work-related stress) is so common that it is called a “latent epidemic,” which means it becomes almost universal during social crises.

“Burnout” syndrome has been recognized for decades and has been described by the World Health Organization as an occupational phenomenon resulting from chronic workplace stress that cannot be successfully managed. A “burnout” is characterized by a feeling of chronic fatigue, increased negativism or cynicism, and a decrease in pro-

fessional effectiveness. It is often caused by an imbalance between demands and the abilities of the worker.

“Burnout” is associated with potential harm to the worker, including physical manifestations of stress, insomnia, and high rates of depression, substance abuse, and suicide. Researchers say that the way doctors organize their work is the main cause of “burnout.” The following main causes of professional “burnout” are identified: unfair attitude at work; unregulated workload; lack of a clear distribution of roles; lack of communication and support from managers; and unreasonable temporary pressure.

The traditional factors of the emotional “burnout” syndrome among Ukrainian doctors were supplemented with those caused by the Russian-Ukrainian war, which is the biggest war in Europe in the 21st century. The Maslach Burnout Inventory – Human Services Survey (MBI-HSS), which was created for healthcare professionals, is a well-known tool to assess this phenomenon. It has 22 questions that let us assess 3 components: emotional exhaustion, depersonalization, and ineffectiveness or non-recognition of personal achievements.

When it comes to treatment strategies, those that try to solve the underlying problem work better than those that try to control negative emotions. For individuals with reduced resources (for example, during aging), the “selection, optimization, and compensation” strategy is recommended, with the help of which the individual sets goals and priorities, optimizes the means to achieve them, and plans compensatory measures. Proactive behavior that seeks resources, advice, or means (job crafting) has been proven to reduce work-related stress and exhaustion. Other strategies have been proposed, based on self-examination and mental hygiene. The advantage of being a doctor is that there is a great demand and a variety of ways of self-realization: medical, methodological, scientific, teaching, and other activities. When they work well together, they can give a professional life new meaning at certain times.



Умови публікації

1. Статті публікують українською, російською та англійською мовами.
2. Авторський оригінал в електронному вигляді повинен бути спрямований головному редактору (profnbg@ukr.net) і складатися з:
 - тексту – шрифт Times New Roman, 12 пунктів, через 1,5 інтервалу (стаття за результатами оригінального дослідження – до 12 сторінок; огляд, лекція, проблемна стаття – до 15 сторінок; коротка інформація – до 5 сторінок, опис клінічного спостереження – до 7 сторінок);
 - таблиць, рисунків, графіків, фотографій;
 - списку цитованої літератури, оформленого згідно з ДСТУ 8302:2015 (загальна кількість не повинна перевищувати 50, при цьому 50% з них повинні бути не більш ніж п'ятирічної давнини);
 - резюме українською, російською та англійською мовами, яке повинно містити назву статті, прізвища та ініціали авторів, текст обсягом не більше 1800 знаків, включно з ключовими словами, з пробілами і всіма розділами статті (для авторів, які проживають за межами України, реферат на українську мову буде переведений в редакції);
 - ідентифікатор DOI (Digital Object Identifier);
 - індекс УДК.
3. Структура основного тексту статті повинна відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей. Так, статті, що містять результати оригінальних досліджень, в тому числі дисертаційних, повинні складатися з наступних розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали і методи», «Результати та обговорення», «Висновки». Статті повинні включати такі необхідні елементи: постановка проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними задачами; аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на яке спирається виділення невіршених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячено зазначену статтю; формулювання цілей статті, невіршених проблем; виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів; висновки цього дослідження в даному напрямку, перспективи дослідження.
4. На 1-й сторінці тексту поміщають: 1) назву статті; 2) прізвища та ініціали авторів; 3) установу, де працюють автори, місто, країну; 4) ключові слова – від 5 до 10 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті. На останній сторінці тексту поміщають прізвище, ім'я, по батькові, поштову адресу, номери телефонів (службовий, домашній), e-mail автора, з яким може спілкуватися редакція.
5. Рисунки приймають у форматі TIFF (не менше 300 dpi); графіки і схеми – в форматі EPS або AI.
6. Всі одиниці наводять в Міжнародній системі одиниць (SI).
7. Список літератури оформляють на окремих сторінках. Джерела цитують в алфавітному порядку (іноземні джерела окремо). Посилання в тексті зазначають цифрами в квадратних дужках.
8. Процедура рецензування: при надходженні статті в редакцію її перевіряють на відповідність технічним умовам, наявність плагіату, а потім направляють на рецензування одному з членів редакційної ради або редакційної колегії. При позитивному рішенні статтю публікують в порядку черговості надходження. У разі зауважень статтю відправляють автору для доопрацювання.
9. Протидія плагіату.

Редакція повідомляє авторам, вони несуть повну персональну відповідальність за достовірність змісту статей. Щоб уникнути некоректних запозичень або використання результатів дослідження третіх осіб, просимо авторів дотримуватися етики наукового цитування. З метою протидії плагіату редакція здійснює наступні кроки:

 - за рішенням відповідального редактора статтю за допомогою комп'ютерної програми перевіряють на наявність запозичень з робіт третіх осіб без відповідних посилань на джерело;
 - рецензент під час рецензування статті робить висновок про відсутність або наявність плагіату у статті.

КРЕАЗИМ — КРЕАТИВНИЙ ЕНЗИМ!

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

Як працює КРЕАЗИМ

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

Кислотостійка оболонка мікрогранул дозволяє зберегти 100% активності ферментів*

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

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

Містить симетикон*



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



* Інструкція по препарату Креазим

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