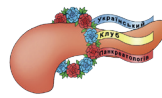


ВЕСТНИК

КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ • HERALD OF PANCREATIC CLUB

УКРАИНСКИЙ КЛУБ
ПАНКРЕАТОЛОГОВ



UKRAINIAN
PANCREATIC CLUB

ОСНОВАТЕЛИ:

Общественная организация

«Украинский Клуб Панкреатологов»

Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины

Свидетельство

о государственной регистрации

КВ №15708 – 4180Р от 08.10.2009

ISSN 2077 – 5067

Журнал включён в электронный архив научных периодических изданий Украины «Наукова періодика України» Национальной библиотеки Украины им. В. И. Вернадского, в электронные научные базы eLIBRARY.RU и Index Copernicus.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «РедБиз Лаборатория
Медицинского Бизнеса»

Руководитель проекта: Труш Е. Н.

Периодичность: 4 раза в год

Тираж: 1000 экз.

Подписано в печать: ____ 2022 г.

№ заказа: ____/2022

Цена договорная

АДРЕС РЕДАКЦИИ, ИЗДАТЕЛЯ:

ул. Семьи Стешенко, 1, оф. 1

03148, г. Киев, Украина.

тел/факс +38 044 383 68 45

e-mail: redbiz.ltd@gmail.com

ОТДЕЛ МАРКЕТИНГА И РЕКЛАМЫ:

моб. 050 500 67 03

e-mail: redmed.dm@gmail.com

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР CHIEF EDITOR

Д.мед.н., проф. Н. Б. Губергриц (N. B. Gubergrits), Одесса, Украина
(ООО «Медицинский центр «Медикам»)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Д.мед.н., проф. О. А. Бондаренко (O. A. Bondarenko), Львов, Украина
(Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого)

Д.мед.н., проф. И. В. Хомяк (I. V. Khomiak), Киев, Украина
(Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А. А. Шалимова НАМН Украины)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ EXECUTIVE SECRETARY

А. Н. Агибалов (A.N. Agibalov), Запорожье, Украина
(многопрофильная больница «ВитаЦентр»)

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА EDITORIAL COUNCIL MEMBERS

Д.мед.н., проф. Л. С. Бабинец (L. S. Babinets), Тернополь, Украина
(Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского)

Профессор А. В. Тепикин, Ливерпуль, Великобритания
(Университет Ливерпуля)

Д.мед.н. К. В. Копчак (K. V. Korchak), Киев, Украина
(Национальный институт рака МЗ Украины)

Д.мед.н., проф. Т. Н. Христич (T. N. Khristich), Черновцы, Украина
(Буковинский государственный медицинский университет)

К.мед.н., доцент О. В. Швеца (O. V. Shvets), Киев, Украина
(Государственный научно-исследовательский центр по проблемам гигиены питания МЗ Украины)

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ EDITORIAL BOARD MEMBERS

Д.мед.н., проф. Е. Ю. Губская (E. Y. Gubskaya), Киев, Украина
(Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев)

Д.мед.н., проф. А. Э. Дорофеев (A. E. Dorofeev), Киев, Украина
(Национальный университет здравоохранения Украины им. П. Л. Шупика, Киев)

Д.мед.н., проф. Е. А. Дядык (E. A. Dyadyk), Киев, Украина
(Национальный университет здравоохранения Украины им. П. Л. Шупика, Киев)

Д.мед.н., проф. Н. М. Железнякова (N. M. Zheleznyakova), Харьков, Украина
(Харьковский национальный медицинский университет)

Д.мед.н., проф. М. М. Каримов (M. M. Karimov), Ташкент, Узбекистан
(Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан)

Д.мед.н., проф. Л. М. Пасиешвили (L. M. Pasiashvili), Харьков, Украина
(Харьковский национальный медицинский университет)

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

К.мед.н., доцент А. В. Ротар (A.V. Rotar), Черновцы, Украина
(Буковинский государственный медицинский университет)

К. мед. н., доцент А. А. Супрун (A. A. Surpun), Лиман, Украина
(Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины)

Д.мед.н., проф. Г. С. Такташов (G. S. Taktashov), Лиман, Украина
(Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины)

Д.мед.н., проф. С. М. Ткач (S. M. Tkach), Киев, Украина
(Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей, Киев)



До настоящего времени сохранили свою ценность исследования академика **М. М. Губергрица** по физиологии и патологии поджелудочной железы: данные в отношении ее экскреторной функции, приспособляемости ее внешнесекреторной функции к различным пищевым режимам, возможность парциального нарушения данной функции (явление диспанкреатизма), а также разработанная в его клинике методика функционального исследования состояния этого органа. М. М. Губергриц описал болевую зону при патологии головки и тела поджелудочной железы. Кроме того, он описал «содружественные» заболевания печени и поджелудочной железы, показал участие печени в патологическом процессе при заболеваниях желудка, двенадцатиперстной и толстой кишок. Исследования М. М. Губергрица, посвященные клинике заболеваний поджелудочной железы, сыграли существенную роль в дальнейшем изучении этого вопроса. В значительной степени сохранило своё значение его мнение относительно диагностики панкреатита. Он подчёркивал важность таких симптомов при этом заболевании, как патологическое ощущение голода, жажда, полиурия, исхудание, боль в надчревной области, иногда желтуха, диарея с наличием креатореи, стеатореи, изменения в крови и моче. В настоящее время эти признаки стали общеизвестными, а в те годы они были новыми для врачей (Г. И. Бурчинский с соавт., 1974, 1991; М. М. Губергриц, 1959).

Большое значение имеют работы М. М. Губергрица, посвященные изучению вопросов, связанных с центральной нервной регуляцией физиологических и патологических процессов, в частности, при заболеваниях органов пищеварения и, конкретно, поджелудочной железы (Г. И. Бурчинский с соавт., 1991). М. М. Губергриц был членом ВУЦИК XIII созыва, принимал участие в подготовке Конституции Украинской ССР. В 1933–1938 гг. являлся членом Киевского облсполкома, неоднократно избирался в горсовет и райсовет, состоял членом Украинского республиканского совета профессиональных союзов. Помимо этого, он был членом Ученого медицинского совета Наркомздрава, а затем Министерства здравоохранения УССР, заместителем председателя правления Всесоюзного и Украинского обществ терапевтов, ответственным редактором журнала «Радянська медицина», членом редакционных коллегий ряда ведущих отечественных медицинских журналов («Терапевтический архив», «Врачебное дело», «Клиническая медицина»), соредктором отдела внутренних болезней Большой медицинской энциклопедии. Он был награжден двумя орденами Трудового Красного Знамени, а также другими орденами и медалями. В 1935 г. ему присвоили звание заслуженного деятеля науки, в 1948 г. — избрали академиком АН УССР (Г. И. Бурчинский с соавт., 1974; А. Я. Губергриц, 1990).

Содержание

- 3** ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
ОБЗОРЫ
- 4** **Новости европейской панкреатологии (по материалам 54-й встречи Европейского Клуба панкреатологов, Киев, 22–25 июня 2022 г.)**
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Г. М. Лукашевич, А. Е. Клочков, П. Г. Фоменко, Л. А. Ярошенко, М. А. Крюк, К. А. Воронин, В. С. Рахметова
- 15** **Новости американской панкреатологии (по материалам Американской недели болезней органов пищеварения, Сан-Диего, 21–24 мая 2022 г.)**
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко, Л. А. Ярошенко
- 23** **Новости европейской хирургической панкреатологии (по материалам 54-й встречи Европейского Клуба панкреатологов, Киев, 22–25 июня 2022 г.)**
И. В. Хомяк, А. В. Ротарь, Н. Б. Губергриц
- 32** **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
- 47** **Первичная и вторичная внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы**
Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Т. Л. Можина, В. С. Рахметова
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
- 56** **Мультисистемные эффекты биорегуляторных препаратов в комплексном лечении пациентов с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы на фоне первичного остеоартроза**
Л. С. Бабинец, И. М. Галабицкая
- 62** **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
- 73** **Медицинский детектив: поиск причины острого рецидивирующего панкреатита**
Н. Б. Губергриц, Т. Л. Можина, Г. М. Лукашевич, Н. В. Беляева
- НЕ ТОЛЬКО ПАНКРЕАТОЛОГИЯ
- 85** **К 90-летию со дня рождения доктора медицинских наук, профессора, академика НАМН Украины Г. В. Бондаря**
Ю. В. Думанский, В. Ф. Чехун, В. Г. Бондарь, А. В. Бондарь, Р. С. Чистяков
- 91** **Выгорание у медиков: управление основными 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, G. M. Lukashevich, A. Ye. Klochkov, P. G. Fomenko, L. A. Yaroshenko, M. A. Kryuk, K. A. Voronin, 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, G. M. Lukashevich, P. G. Fomenko, L. A. Yaroshenko

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, G. M. Lukashevich, 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



Дорогие коллеги!

Последний номер нашего журнала за 2022 год включает много новой информации, которую мы получили на Встрече Европейского Клуба панкреатологов, прошедшей в Киеве в июне этого года. В тяжелой для Украины ситуации нам удалось впервые в нашей стране провести настоящий Европейский конгресс с участием врачей более чем из 50 стран. Нам читали лекции и докладывали результаты своих исследований учёные-панкреатологи не только из Украины, но и из Европы, США, Японии. Интерес к этому конгрессу был огромный (более 2000 участников). Горжусь, что я впервые среди украинских профессоров возглавила крупную Европейскую медицинскую Ассоциацию (Европейский Клуб панкреатологов) и стала её Президентом. Кроме того, считаю не лишним сообщить, что Европейский Клуб присудил мне Lifetime achievement award (Награда за жизненные достижения; сразу отмечу, что она имеет не материальный, а моральный характер).

В разделе «Обзоры» помещены статьи о результатах Встречи Европейского Клуба панкреатологов, написанные не только гастроэнтерологами, но и хирургами. Опубликован также обзор о результатах исследований по панкреатологии, представленных на Американской неделе болезней органов пищеварения (DDW 2022). В этом же разделе опубликован обзор о распространённости безболевого хронического панкреатита, который часто остаётся недиагностированным.

Для практических врачей нам представляется важной лекция о первичной и вторичной недостаточности поджелудочной железы, поэтому мы уже не первый раз решили проанализировать эту проблему.

В разделе «Оригинальные исследования» помещены интересные данные профессора Л. С. Бабинец и её ученицы (Тернополь) о мультисистемных эффектах биорегуляторных препаратов в комплексном лечении больных первичным остеоартрозом с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы. В этом же разделе опубликованы результаты исследования наших коллег из США о сывороточных биомаркерах при боли у больных хроническим панкреатитом.

В разделе «Клиническое наблюдение» мы поместили описание сложного клинического случая рецидивирующего острого панкреатита у подростка, который нам представляется поучительным для практики.

Завершается журнал разделом «Не только панкреатология», в котором мы отдали дань великому украинскому онкологу академику Григорию Васильевичу Бондарю, вся жизнь и работа которого является примером для современного поколения врачей.

Наш верный друг и редактор «Вестника» Елена Труш посвятила свою статью синдрому выгорания у медиков. Это тема является чрезвычайно актуальной в условиях войны.

В заключение поздравляю всех членов Украинского Клуба панкреатологов с наступающим Новым Годом и желаю стабилизации ситуации в Украине, спокойной мирной жизни, здоровья, благополучия всем нам и нашим родным и близким.

Главный редактор журнала «Вестник Клуба Панкреатологов»,
Президент Европейского Клуба панкреатологов 2022,
Президент Украинского Клуба панкреатологов,
профессор **Н. Б. Губергриц**

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

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, Г. М. Лукашевич², А. Е. Клочков², П. Г. Фоменко², Л. А. Ярошенко², М. А. Крюк²,
К. А. Воронин², В. С. Рахметова³

¹Многопрофильная клиника «Инто Сана», Одесса, Украина

²Донецкий национальный медицинский университет, Украина

³Медицинский 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 (онлайн). Во встрече участвовали 2040 делегатов из 59 стран. Были представлены более 300 устных и постерных докладов [1].

Начнем с достижений Украинского Клуба панкреатологов. 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. К сожалению, не было работ из Днепра и Львова. Украина вошла в пятерку самых активных стран по количеству представленных докладов.

Теперь кратко расскажем о результатах некоторых исследований, которые привлекли наше внимание.

О. Р. Babkina, S. I. Danylchenko, Ukraine. Диагностика повреждения поджелудочной железы (ПЖ) при взрывной и огнестрельной травме во время военного конфликта (динамика морфологических изменений). Авторы выполнили морфологическое исследование 52 желез, полученных при вскрытии погибших. При гистологическом исследовании к 6 часам после нанесения травмы — зона повреждения с четкими контурами, скопления эритроцитов и лейкоцитов в местах кровоизлияний, формирование жирового некроза. Через 12–24 часа эритроциты представлены зернистыми массами на месте пораженных участков, появляются некротические ткани; в очагах перифокального воспаления среди лейкоцитов появляются макрофаги, лимфоидные клетки, содержащие зернистый пигмент. На 2-е–3-и сутки хорошо различима демаркационная линия вокруг паренхиматозного некроза,

окружающий жир; в этот период также отмечается отчетливая лейкоцитарная инфильтрация, значительный жировой некроз, распространенный отек. Через 4–6 дней после нанесения травмы жировой некроз продолжает увеличиваться; в зоне инфильтратов растет количество лимфоцитов, макрофагов, гистиоцитов. После 6 суток в зоне повреждения ПЖ начинается отторжение некротизированной ткани с клеточной трансформацией перифокальной инфильтрации в гистиоцитарную лимфому.

H. V. M. Spiers et al., UK. Пандемия SARS-CoV-2 повлияла на этиологию острого панкреатита (ОП) и методы лечения билиарного панкреатита в Великобритании. Проспективное многоцентровое когортное исследование пациентов с ОП, поступивших в стационар в период с 01.03.2020 по 23.07.2020. Были включены 1628 пациентов, наблюдение продолжалось 12 месяцев. Частота билиарного ОП — 43,6%, алкогольного ОП — 25,8%, идиопатического ОП — 21,5%. Среди пациентов, госпитализированных повторно в период пандемии SARS-CoV-2, доминировал алкогольный ОП — 43,3%, но не было разницы в тяжести ОП в зависимости от этиологии. Среди пациентов, поступивших в период пандемии с билиарным ОП, только 10,6% больных выполнена холецистэктомия, а 17,4% имели средний период ожидания холецистэктомии 32 дня; 72,0% больных ожидали выполнения холецистэктомии до года.

C. Varghese et al., USA, UK. Инфекция SARS-CoV-2 связана с повышенным риском идиопатического ОП, но не внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ) или сахарного диабета (СД): долгосрочные результаты исследования COVIDPAN. Проспективное международное мультицентровое когортное исследование. Включены 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 (отношение шансов (ОШ) 5,34, $p < 0,001$). После многоуровневого мультивариантного корреляционного анализа получено, что сопутствующая инфекция SARS-CoV-2 не повышает риск развития СД, ВВПЖ или смертности.

A. Mikó et al., Hungary. Эндокринная и экзокринная недостаточность ПЖ при двухгодичном наблюдении после ОП: предварительные результаты исследования GOULASH-PLUS. GOULASH-PLUS — 6-летнее наблюдательное исследование больных ОП. Обследованы 224 пациента в первый год наблюдения и 112 — за второй год наблюдения. Ежегодно проводились пероральный глюкозотолерантный тест и фекальный эластазный тест. Пациенты были сгруппированы на основе существовавшего ранее (или нет) хронического панкреатита (ХП), тяжести ОП и наличия рецидивов ОП (РОП).

Частота впервые диагностированного СД в первый год наблюдения составила 25% при наличии ХП и 16% ($n=28$) без ХП; во второй год — 45% ($n=5$) и 8% ($n=7$) соответственно.

ВВПЖ была впервые диагностирована у 44% в группе ХП и у 10% в группе без ХП в первый год и соответственно 27% ($n=3$) и 5,5% ($n=5$) во второй год наблюдения. В группе без ХП частота ВВПЖ была выше у тех пациентов, которые перенесли от двух и более РОП, чем без рецидивов (37% против 7%). ВВПЖ развилась у большего количества пациентов, которые имели умеренный или тяжелый, а не легкий ОП (32% против 40% против 10%).

Вывод: в течение двух лет наблюдения СД и ВВПЖ чаще впервые выявлялись у пациентов после ОП средней и тяжелой степени. ВВПЖ имела тенденцию возникать чаще после большего количества атак ОП. У пациентов с ранее существовавшим ХП как СД, так и ВВПЖ развивались чаще. Важно наблюдать за пациентами после ОП.

O. J. Zahariev et al., Hungary. Тяжесть ОП во многом связана с риском развития СД или нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) после заболевания — метаанализ, 68 018 пациентов. Включены 52 исследования, у 5483 участников развился СД/НТГ. Тяжелый ОП связан со значительно более высокой вероятностью впервые развившегося СД (ОШ 2,06; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,17–3,62), чем легкий и средней степени тяжести ОП. Другие факторы, значительно связанные с увеличением шансов развития СД/НТГ, — развитие некрозов ПЖ, образование псевдокист и алкогольная этиология ОП. Нет значительного увеличения шансов развития СД/НТГ у лиц мужского пола при курении в анамнезе, дислипидемии, ожирении и патологии печени как сопутствующего заболевания, гипертриглицеридемии или билиарном ОП, РОП, билиарных или панкреатических оперативных вмешательствах. Больные с идиопатическим ОП имели значительно сниженные

шансы (ОШ 0,61; ДИ 0,44–0,85) развития СД/НТГ по сравнению с другой этиологией.

I. A. Kryvoruchko et al., Ukraine. Использование биомаркера повреждения кишечного барьера (I-FABP) для диагностики и прогнозирования течения ОП. Проспективное одноцентровое контролируемое исследование. Несмотря на доказательства того, что уровень I-FABP (белок, связывающий жирные кислоты) в сыворотке крови был информативным и объективно ранним (через 48 часов) предиктором тяжести повреждения кишечного барьера, сам по себе этот показатель нельзя использовать для оценки тяжести и прогноза течения ОП, а также оценки тяжести повреждения кишечного барьера при этом заболевании. Уровень I-FABP в сыворотке крови следует сочетать с оценкой показателей по шкале APACHE II, AGI (индекс повреждения кишечной стенки) и уровня APP (абдоминальное перфузионное давление = артериальное давление — интраабдоминальное давление) в процессе комплексного лечения. Несмотря на относительно небольшой размер выборки (58 больных) и одноцентровый дизайн исследования, результаты показывают, что использование I-FABP является объективно ранним предиктором повреждения кишечного барьера при ОП.

O. Rotar et al., Ukraine. Сравнение показателей пресепсина и прокальцитонина для прогноза инфекционных осложнений острого некротического панкреатита. Проспективное исследование с участием 115 больных. Бактериологическое исследование некротических скоплений подтвердило наличие инфекции у 80 (69,5%) больных. Уровень пресепсина в крови был значительно выше у пациентов с инфицированным панкреонекрозом, чем у лиц со стерильным панкреонекрозом при уровне выше 632 пг/мл во время инвазивного лечения (0,956, $p < 0,001$), 457 пг/мл — в течение недели до принятия решения о его применении (0,916, $p < 0,001$) и 403 пг/мл (0,876, $p < 0,05$) — при длительном системном воспалительном ответе (рис. 1). Уровень прокальцитонина достигал 2,03 нг/мл у лиц с подтвержденным инфекционным осложнением во время инвазивного

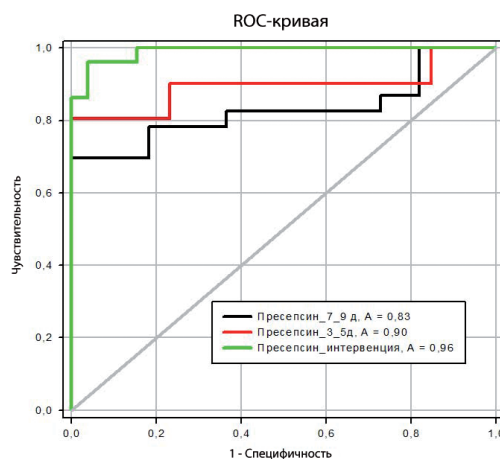


Рис. 1. ROC-анализ эффективности прогнозирования гнойно-септических осложнений острого некротического панкреатита по уровню пресепсина в различные сроки (по O. Rotar et al., 2022 [1]).

вмешательства, но не достигал существенных изменений на более ранних сроках.

Вывод: пресепсин является перспективным прогностическим маркером развития инфекционных осложнений у пациентов с острым некротическим панкреатитом, тогда как прокальцитонин имеет более низкую прогностическую ценность.

О. Dronov et al., Ukraine. Корреляция между абдоминальным перфузионным давлением и временем инфицирования панкреонекроза у больных тяжелым ОП. Ретроспективное перекрестное одноцентровое исследование, в которое были включены 74 больных тяжелым ОП. Выявлена сильная положительная корреляция между уровнем абдоминального перфузионного давления в первую неделю ОП и сроками инфицирования панкреонекроза ($\rho=0,88$, $p<0,01$), что, по мнению авторов, свидетельствует о влиянии перфузионных нарушений на сроки инфицирования панкреонекроза в раннюю фазу заболевания (рис. 2).

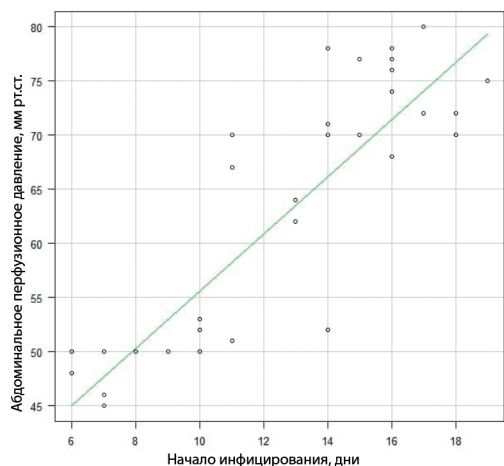


Рис. 2. Корреляция между абдоминальным перфузионным давлением и сроками инфицирования панкреонекроза (по О. Dronov et al., 2022 [1]).

Е.-В. Gagyi et al., Hungary. Частота РОП и ХП после ОП: систематический обзор и метаанализ. Поиск был проведен в трех основных базах данных (MEDLINE, CENTRAL, EMBASE) 18 октября 2021 года (результаты представлены на рис. 3).

Вывод: по сравнению с пациентами с первым эпизодом ОП, РОП в 3 раза увеличивает частоту развития ХП.

S. Váncsa et al. Hungary. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени связана с более

тяжелым течением ОП. Исследование было посвящено связи более тяжелого течения ОП с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени [1]. Проведен проспективный когортный анализ 2053 случаев ОП, причем у 801 больного диагностирована метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. У больных с сопутствующей патологией печени достоверно чаще имели место панкреонекроз, местные и системные осложнения, коллекторы жидкости, выше были тяжесть панкреатита, летальность, длительность пребывания в стационаре.

А. Párniczky et al., Hungary. Заболеваемость ОП в педиатрической клинической практике — исследование PINEAPPLE. PINEAPPLE является зарегистрированным наблюдательным международным клиническим исследованием. PINEAPPLE-R — это ретроспективный анализ записей педиатрической неотложной помощи (ER). В PINEAPPLE-P данные (ферменты ПЖ в сыворотке крови (sPEM) и брюшной полости) собираются проспективно у детей с болями в животе в отделениях неотложной помощи. Зарегистрированы 48 170 педиатрических записей пациентов в PINEAPPLE-R и 1094 пациентов в PINEAPPLE-P (рис. 4А). Ретроспективно 10,9% (5253/48 170) детей поступали в отделения неотложной помощи при болях в животе, sPEM

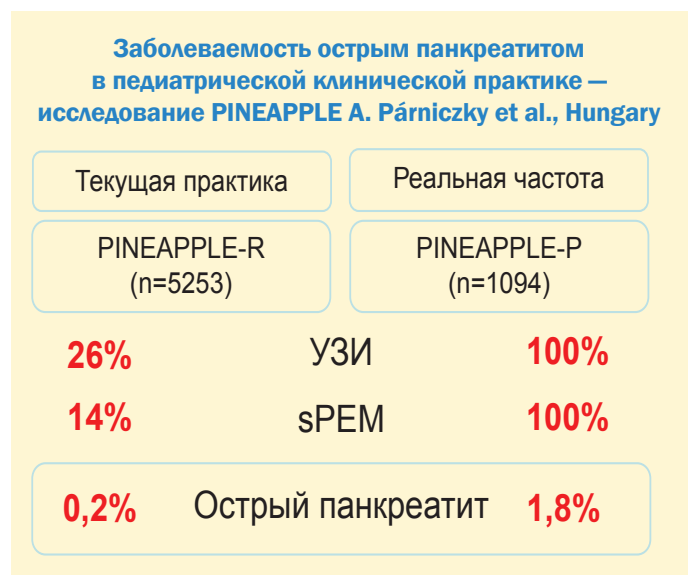


Рис. 4А. Исследование PINEAPPLE (по А. Párniczky et al., 2022 [1]). Частота ОП у детей по ретроспективным и проспективным данным.



Рис. 3. Частота РОП и ХП по данным систематического обзора и метаанализа (по Е.-В. Gagyi et al., 2022 [1]).

определили в 13,8% (726/5253) случаев, 25,8% (1355/5253) пациентов выполнена визуализация брюшной полости. В итоге заболеваемость ОП составила 0,2% (12/5253). Проспективно у 1,8% (20/1094) детей с абдоминальной болью был диагностирован ОП. Самые надежные факторы разработанной авторами модели диагностики ОП у детей включают эпигастральную или околопупочную абдоминальную боль, интенсивную боль, семейный анамнез заболевания ПЖ (рис. 4Б).

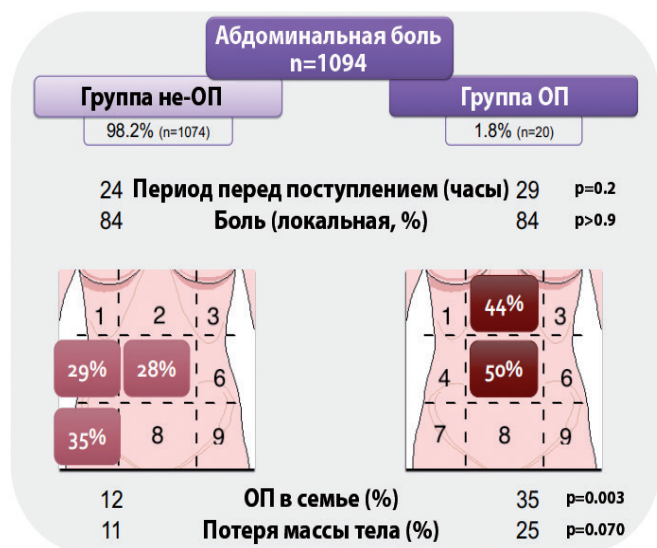


Рис. 4Б. Исследование PINEAPPLE (по A. Párniczky et al., 2022 [1]). Факторы диагностики ОП по результатам исследования PINEAPPLE-P.

Chiara Deli et al., Italy. Генетически обусловленный и идиопатический ХП: клинические признаки при установлении диагноза. Ретроспективный анализ 200 пациентов с ХП. Генетическое тестирование проведено 71 больному с неясной причиной заболевания. Генетическая предрасположенность установлена в 13% случаев (*CFTR* — 53,8%, *SPINK1* — 23,3%, *PRSS1* — 15,4%, *CTRC* — 7,7%). 22,5% случаев — установлен диагноз идиопатического панкреатита. Диагноз безболевого ХП чаще встречался при идиопатическом (35,6%) по сравнению с генетически обусловленным (3,8%) ХП ($p=0,02$). Пациенты с генетически обусловленным ХП чаще имеют ВНПЖ (65,4% против 40,7% при токсическом и 37,8% при идиопатическом ХП; $p=0,051$), но реже эндокринную недостаточность ПЖ (7,7% против 40,7% при токсическом ХП и 22,2% при идиопатическом ХП; $p=0,002$). Частота кальцинатов ПЖ при установлении диагноза была ниже при идиопатическом (24,4%) и генетически обусловленном ХП (26,9%) по сравнению с токсическим ХП (39,6%) ($p=0,014$). Пациенты с генетически обусловленным ХП имели более низкий средний индекс массы тела на момент установления диагноза (21,4 против 23,5 при токсическом ХП и 24,2 при идиопатическом ХП; $p<0,0001$) и реже были курильщиками (30,8% против 94,5% при токсическом и 44,4% при идиопатическом ХП; $p<0,001$).

Khrunyk et al., Ukraine. Качество жизни больных ХП, нуждающихся в оперативном лечении. Обследованы 87 больных ХП, нуждающихся в хирургическом лечении, и 16 практически здоровых. Для оценки качества жизни пациентов использовали опросник SF-36. Качество жизни больных ХП с протоковой гипертензией до операции было низким в связи с болевым синдромом и проявлениями функциональной недостаточности ПЖ. До операции больные ХП, которым в последующем выполнялась резекция ПЖ, имели самые низкие уровни качества жизни по большинству показателей.

M. Parhiala et al., Denmark. Эндоскопические вмешательства и качество жизни у больных ХП. Обследованы 1327 больных ХП из 4 стран и 8 центров (база Scandinavian Baltic Pancreatic Club). Пациенты с ХП, перенесшие эндоскопические вмешательства, имели несколько лучшие (но недостоверно лучшие) показатели когнитивной, эмоциональной и ролевой функций, а также меньшую потерю аппетита и утомляемость по сравнению с исходной популяцией с ХП (без эндоскопических вмешательств). При сравнении пациентов с ХП, перенесших оперативное лечение на ПЖ после эндоскопических вмешательств, в хирургической группе были больше выражены утомляемость, болевой синдром и финансовые трудности.

Выводы: по крайней мере каждый пятый пациент с ХП нуждается в эндоскопических вмешательствах, а четверть из этих пациентов нуждаются после этого в хирургическом вмешательстве. Пациенты с ХП, нуждающиеся в эндоскопическом лечении, имеют такое же общее качество жизни, лучшие показатели функционирования и меньше симптомов по сравнению с исходной популяцией с ХП. Пациенты, перенесшие эндоскопические вмешательства, а затем операцию, имели худшие результаты по всем параметрам качества жизни, но статистически значимыми были только боль, усталость и финансовые трудности. Необходимы проспективные исследования влияния эндоскопического лечения на качество жизни пациентов с ХП и для определения того, какие пациенты нуждаются в раннем хирургическом вмешательстве.

M. Ganuza et al., Spain. Распространенность и факторы, связанные с саркопенией, в когорте больных ХП. Авторы провели наблюдательное одноцентровое проспективное исследование. Наличие саркопении было установлено в соответствии с последним европейским консенсусом (EWGSOP2): низкая мышечная масса была подтверждена анализом биоимпеданса (определяли SMI — индекс массы скелетных мышц) и низкой мышечной силой (по динамометрии кистей). Пациенты с саркопенией по данным динамометрии были значительно старше, имели более низкий индекс массы тела, распространенность ВНПЖ была выше (рис. 5). Обнаружена умеренная корреляция между SMI и результатами динамометрии.

Вывод: распространенность саркопении у больных ХП высока, особенно у пациентов пожилого возраста и пациентов с ВНПЖ. Для этих пациентов необходима глобальная оценка, которая включает не только оценку трофологического статуса, но и функциональную оценку.

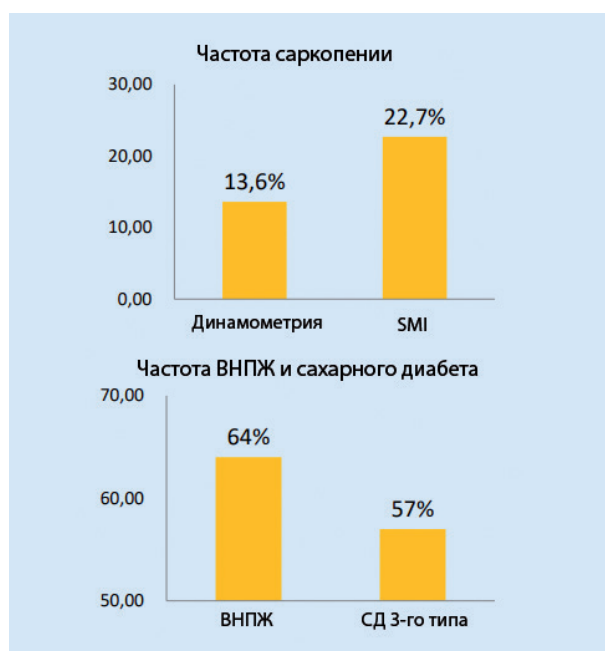


Рис. 5. Частота саркопении у больных ХП и частота ВПЖ, СД 3-го типа у больных ХП с саркопенией (по M. Ganuza et al., 2022 [1]).

Q. Ul Ain et al., Ireland. Питание при ХП: больше, чем просто калории! 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 (В₁, В₉, В₁₂) и минеральных веществ (натрия, калия, меди, магния) — вычисляли с помощью 3-дневных дневников приема пищи. Анализ диеты проводился с помощью Nutritics (версия 5.72, Ирландия). Больные ХП курили чаще, чем здоровые ($p < 0,001$). 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 (рис. 6А). Курильщики не потребляли 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 (рис. 6Б). 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.

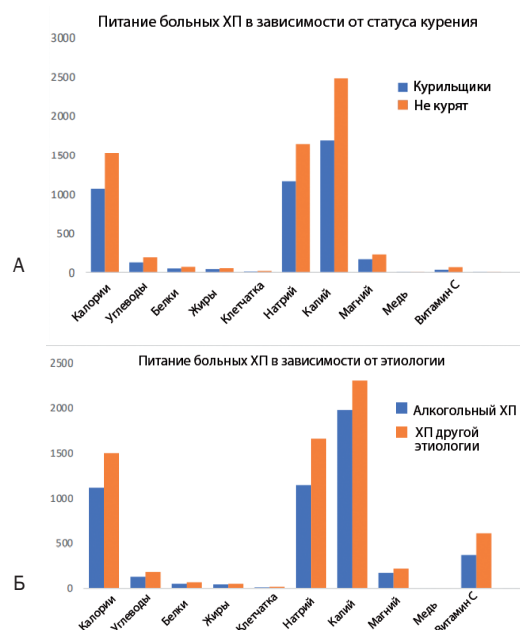


Рис. 6. Особенности питания больных ХП в зависимости от статуса курения и этиологии заболевания (по Q. Ul Ain et al., 2022 [1]).

L. Zhuravlyova et al., Ukraine. Влияние альфа-липоевой кислоты на уровень адипокинов крови у больных с сочетанием СД 2-го типа и ХП. Обследован 41 больной с сочетанной патологией. Пациенты были разделены на две группы: первая группа (21 больной) — контроль (традиционное лечение), вторая группа (20 больных) — традиционное лечение + альфа-липоевая кислота — первые 10 дней внутривенно по 600 мг в сутки, затем 11 недель в капсулах в той же дозе. Во второй группе — достоверное снижение показателей тумор-некротизирующего фактора и повышение показателей васпина в крови. По мнению авторов, такая динамика способствует снижению резистентности к инсулину.

Впервые были представлены в докладе результаты ретроспективного панъевропейского 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) (рис. 7). 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 ПЖ (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

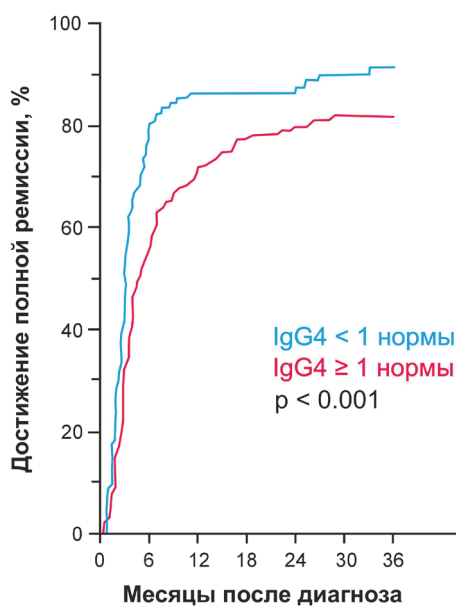


Рис. 7. Частота достижения полной ремиссии аутоиммунного панкреатита в зависимости от уровня IgG4 в сыворотке крови по результатам исследования PrescrAIP (по К. А. Overbeek et al., 2022 [1]).

(ОШО,299;95%ДИО,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 (ВЗК). Рекомендуемая доза кортикостероидов — минимум 20 мг/кг/сут, длительность приема поддерживающей дозы — до 12 недель. Более агрессивное лечение (бóльшие дозы и длительность) не является более эффективным.

М. Tacelli et al., Italy. Частота ВНПЖ и эндокринной недостаточности ПЖ при аутоиммунном панкреатите при установлении диагноза и после лечения. Две гипотезы развития функциональной недостаточности ПЖ при аутоиммунном панкреатите. Первая гипотеза: воспаление, в т. ч. отек паренхимы ПЖ, приводят к снижению ее функции, а после достижения ремиссии развивается гипотрофия паренхимы. Вторая гипотеза: воспалительная инфильтрация островков Лангерганса способствует снижению функции β-клеток. В ретроспективное исследование (метаанализ) включены 55 исследований — 6522 пациента. Риск СД составил 36,9% (I^2 : 96%), при аутоиммунном панкреатите 1-го типа — 44%, 2-го типа — 11%. Общий риск ВНПЖ при аутоиммунном панкреатите до лечения — 45%, после лечения — 39%. Частота СД после лечения — 39%. Основные направления лечения ВНПЖ: коррекция питания (полноценное питание без ограничения и избытка жиров; частый дробный прием пищи; ограничение пищевых волокон), заместительная ферментная терапия ферментным препаратом панкреатина в виде минимикросфер. Необходимы консультация диетолога и эндокринолога.

А. Zain et al., Hungary. Частота аутоиммунного панкреатита при резекции ПЖ по поводу подозрения на

злокачественное новообразование — систематический обзор и метаанализ. Проанализированы 368 статей, опубликованных между 2001 и 2022 гг., и результаты 8917 панкреатодуоденэктомий, выполненных между 1987 и 2019 гг. по поводу подозрения на злокачественное новообразование ПЖ. Аутоиммунный панкреатит при гистологическом исследовании послеоперационного материала выявлен в 1,57% случаев: первый тип — 94%, второй тип — 6% (рис. 8).

F. Jurado et al., Spain. Интеграция метаболомных профилей сыворотки крови, стула и мочи для прогнозирования риска рака ПЖ. Это первое исследование, в котором сравнивали и интегрировали характеристики метаболома сыворотки крови, стула и мочи для прогнозирования риска рака ПЖ (рис. 9). Анализы метаболома сыворотки крови имели положительный предсказательный уровень значительно выше, чем анализы кала и мочи. Прогностическая способность анализа газов сыворотки крови была такой же высокой, как и любая из возможных комбинаций остальных анализов, но трансляционный потенциал этого анализа лучше из-за простоты выполнения.



Рис. 8. Частота аутоиммунного панкреатита при панкреатодуоденальных резекциях по поводу подозрения на злокачественное новообразование ПЖ (по Zain A. Karamya et al., 2022 [1]).

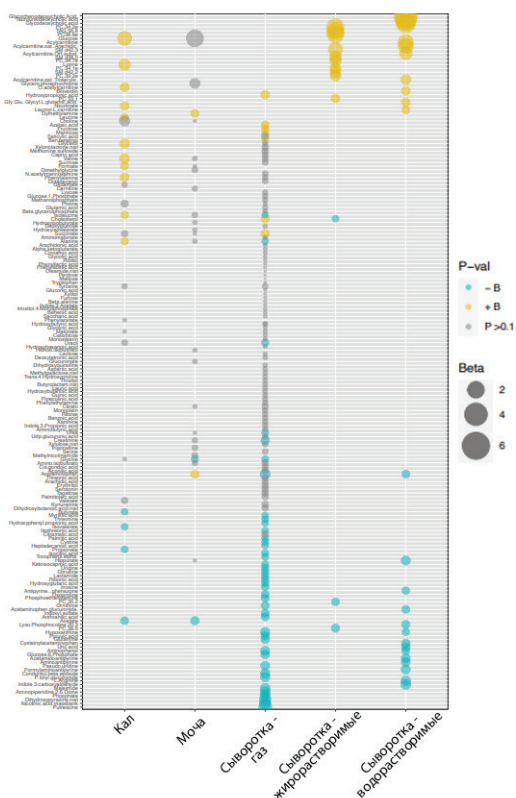


Рис. 9. Метаболомные тенденции (по F. Jurado et al., 2022 [1]). Желтые кружки — сильная ассоциация с раком ПЖ, голубые кружки — выше концентрация в контроле. Размер кружков зависит от степени ассоциации с раком ПЖ.

L. Archibugi et al., Italy. Изменения микробиоты полости рта и двенадцатиперстной кишки у пациентов с раком ПЖ — возможные диагностические и прогностические биомаркеры. Авторы выполняли щеточную цитологию для оценки микробиома двенадцатиперстной кишки → осуществимо на практике (и быстро!). Пациенты с раком ПЖ имеют более низкое альфа-разнообразие микробиома в двенадцатиперстной кишке по сравнению со здоровыми лицами (диагностический биомаркер?) (альфа-разнообразие — разнообразие внутри сообщества, бета-разнообразие — разнообразие между сообществами). При раке ПЖ в двенадцатиперстной кишке альфа-разнообразие микробиома ниже, чем в слюне. Кроме того, при раке ПЖ двенадцатиперстная кишка и слюна значительно различаются по бета-разнообразию микробиома. Существует специфическая сигнатура (особенности состава) микробиома, предсказывающая выживаемость при раке ПЖ (прогностический биомаркер?). По мнению авторов, более низкое альфа-разнообразие в значительной степени связано со снижением выживаемости при раке ПЖ.

S. Naudin et al., France, USA. Потребление алкоголя и риск рака ПЖ. Проанализированы данные 25 когорт из Европы, Северной Америки, Азии и Австралии (8455 пациентов). На основании самоотчетов об употреблении алкоголя в начале исследования (в граммах этанола в сутки), исследуемые группы включали 70% пьющих (среднее потребление:

13 г/сут), 40% мужчины (диапазон среднего потребления: 1–31 г/сут) и 60% женщины (диапазон среднего потребления: 1–13 г/сут). Получено, что употребление алкоголя положительно связано с риском рака ПЖ. Положительные ассоциации наблюдались у мужчин и женщин, а среди никогда не куривших — только у женщин.

M. C. Stott et al., UK. СД, связанный с раком ПЖ: клиническая перспектива. У всех пациентов, перенесших операцию на ПЖ по поводу рака в период с июня 2016 г. по февраль 2020 г., в предоперационном периоде определяли HbA1c, уровень глюкозы в крови натощак и выясняли диабетический анамнез. СД определяли как HbA1c >48 ммоль/моль. НТГ определяли как уровень HbA1c 42–48 ммоль/моль. Впервые возникший СД (ВВСД) определяли как диагноз СД в предшествующие 3 года. Результаты представлены на рис. 10 и в табл. 1.

Вывод: ВВСД недостаточно диагностируется у пациентов с раком ПЖ. Необходима консультация эндокринолога перед хирургическим вмешательством.

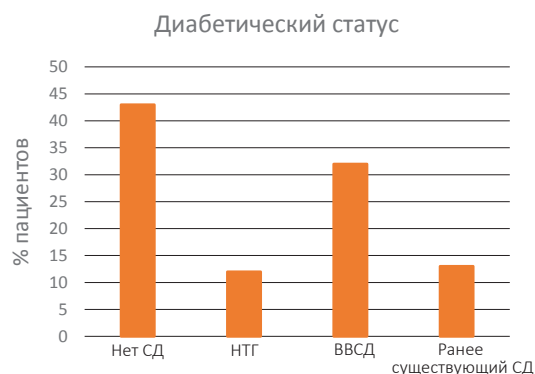


Рис. 10. Диабетический статус больных раком ПЖ (по M. C. Stott et al., 2022 [1]).

Таблица 1. Время между диагностикой ВВСД и хирургическим вмешательством (по M. C. Stott et al., 2022 [1]).

Время между диагностикой ВВСД и хирургическим вмешательством	Количество случаев (%)
Диагностика в предоперационном периоде	26 (47%)
<1 месяца	10 (18%)
1–12 месяцев	2 (0,4%)
1–2 года	10 (18%)
2–3 года	7 (12%)

D. de la Iglesia-Garcia et al., Italy. Эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ) с дополнительными возможностями визуализации более точно, чем биопсия под контролем ЭУЗИ, для диагностики злокачественных новообразований при выявлении солидных поражений ПЖ. Выполнен ретроспективный анализ проспективного регистра ЭУЗИ, включавшего 85 больных с солидными образованиями ПЖ. Выполняли ЭУЗИ с контрастированием и эластографией (рис. 11), биопсию (гистология и цитология). Окончательные диагнозы: злокачественная

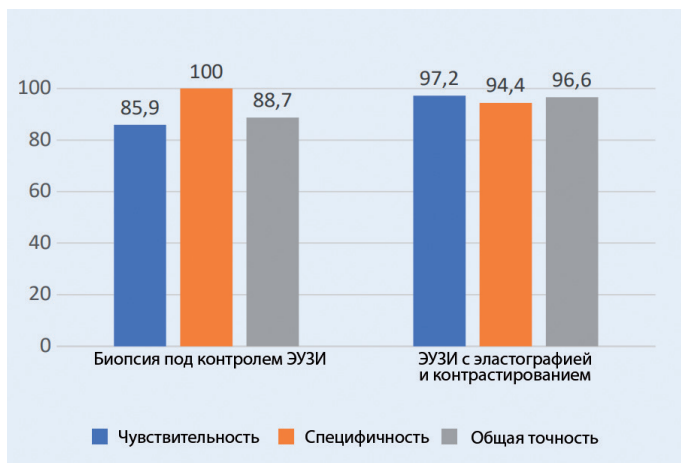


Рис. 11. Диагностическая информативность ЭУЗИ с эластографией и контрастированием в сравнении с биопсией под контролем ЭУЗИ при раке ПЖ (по D. de la Iglesia-Garcia et al., 2022 [1]).

опухоль ПЖ у 71 пациента (78,9% — аденокарциномы; 8,4% — нейроэндокринные опухоли G2–3; 12,7% — др.) и доброкачественное поражение у 18 (72,2% — нейроэндокринные опухоли G1; 27,8% — воспалительные массы).

Вывод: усовершенствованное ЭУЗИ является очень чувствительным методом диагностики злокачественных новообразований при солидных образованиях ПЖ, что важно в случаях отрицательных или неудачных результатов биопсии.

Y. Domínguez-Novoa et al., Spain. Точность внутрикистозного уровня СА 72-4 для диагностики муцинозного кистозного поражения ПЖ. Проведен ретроспективный анализ данных 70 пациентов с муцинозными кистозными опухолями ПЖ, у которых определен внутрикистозный уровень СА 72-4 (средний возраст — 67,1 года, диапазон 23–93 года, 42 женщины). Средняя концентрация СА 72-4 в муцинозных кистозных опухолях составила $26,6 \pm 70,3$ ЕД/мл и $12,7 \pm 28,1$ ЕД/мл в немучинозных кистах ($p=0,326$). Площадь под ROC-кривой внутрикистозного СА 72-4 для диагноза муцинозной кистозной опухоли составила 0,535 (95% ДИ 0,397–0,673) (рис. 12). При оптимальной граничной точке 1,85 ЕД/мл внутрикистозного содержания СА 72-4 чувствительность для диагноза муцинозной кистозной опухоли составила 58,5% и специфичность 57,1% (информативность недостаточная).

G. Capurso et al., Italy. Непрерывное курение может играть роль в прогрессировании от тривиальных («хороших») ВД-IPMN до IPMN с показаниями для хирургии («плохих») и рака ПЖ («уродливых»). Авторы провели ретроспективное многоцентровое проспективное исследование баз данных пациентов с IPMN и раком ПЖ. Выделены 3 группы по 151 пациенту в каждой. Пациенты как с «хорошими», так и с «плохими» IPMN имеют общие с пациентами с раком ПЖ факторы прогрессирования. Курение в настоящее время, злоупотребление алкоголем, пептическая гастродуоденальная язва в анамнезе достоверно связаны с прогрессированием IPMN и малигнизацией.

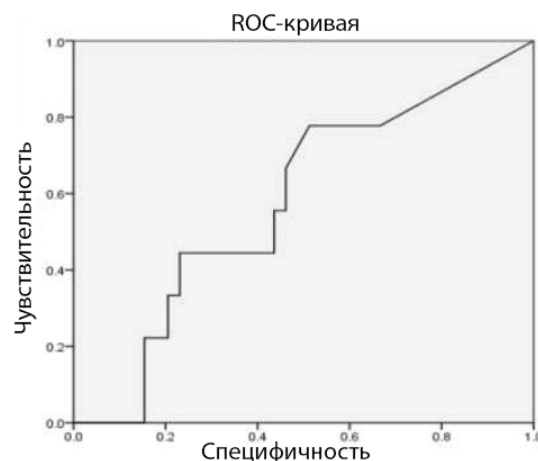


Рис. 12. Площадь под ROC-кривой внутрикистозного СА 72-4 для диагноза муцинозной кистозной опухоли (по Y. Domínguez-Novoa et al., 2022 [1]).

G. Babayeva et al., Azerbaijan. Спектр патологии ПЖ при ВЗК. С августа 2015 г. по декабрь 2021 г. обследовано 395 больных ВЗК: из них 170 (43,03%) пациентов страдали болезнью Крона (БК) и 225 (56,96%) язвенным колитом (ЯК). Помимо общеклинического обследования, в обязательном порядке определяли следующие лабораторные маркеры: витамин D, альбумин, Fe, Mg, антилактоферрин IgG, α -TNF, интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18, IgG, IgG4 в крови; кальпротектин, лактоферрин, фекальная эластаза в кале. Больным выполняли ультразвуковое исследование органов брюшной полости, при необходимости — ЭУЗИ ПЖ, компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию брюшной полости (результаты представлены на рис. 13).

Выводы: у больных ВЗК имеются выраженные изменения ПЖ, включающие как сопутствующую патологию, так и внекишечные проявления.

Большое внимание привлекли симпозиумы компаний Viatris и Abbott по диагностике и лечению ВНПЖ.

Профессор J.-E. Dominguez-Munoz, Spain в лекции по функциональным тестам в панкреатологии пришел к заключению, что в настоящее время функциональные тесты не пригодны для диагностики заболеваний ПЖ. Эти тесты сохраняют диагностическое значение в следующих случаях: эндоскопический функциональный тест — для диагностики раннего ХП (преимущественно в клинических исследованиях); фекальный эластазный тест — для обследования пациентов с хронической диареей и исключения ее панкреатической причины, а также для исключения ВНПЖ у больных с патологией ПЖ; триглицеридный дыхательный тест — для диагностики ВНПЖ и оценки эффективности заместительной ферментной терапии.

Лекция профессора E. De Madaria, Spain была посвящена первичной (уменьшение функциональных возможностей паренхимы ПЖ) и вторичной ВНПЖ (отсутствие или минимальная патология, затрагивающая паренхиму ПЖ).

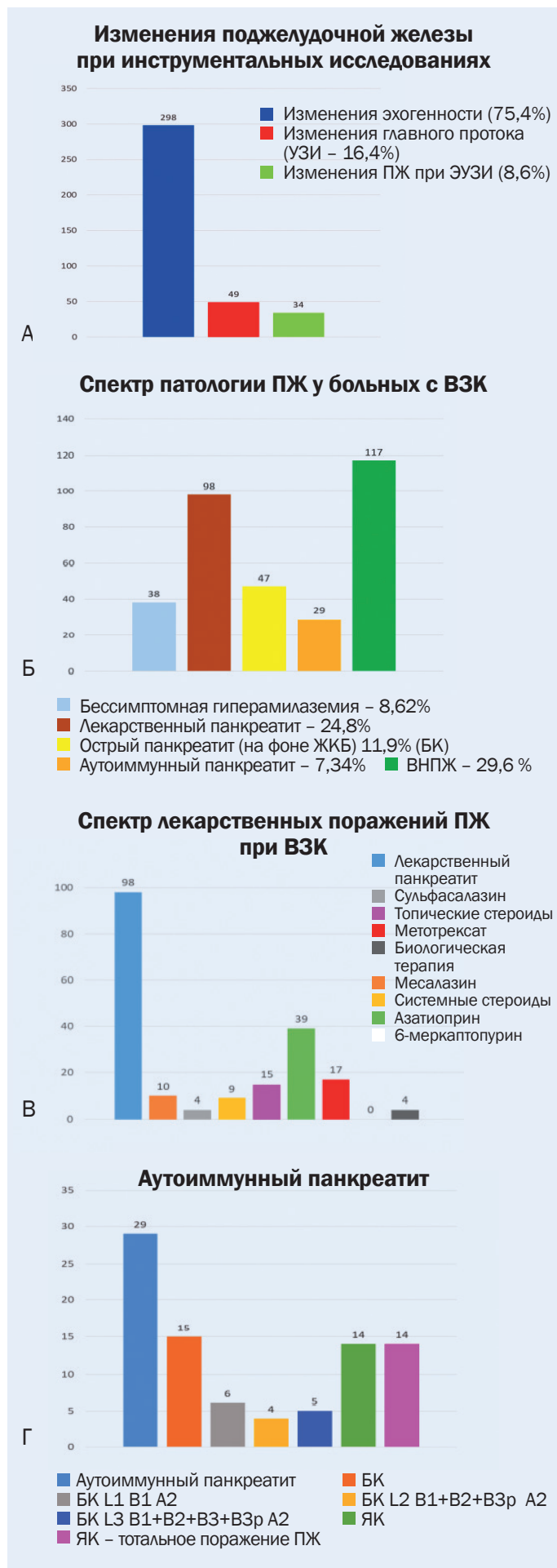


Рис. 13. Спектр поражения ПЖ у больных ВЗК (по G. Babayeva et al., 2022 [1]).

ОП – общая частота ВНПЖ 35%. При легком ОП – 16%, ОП средней тяжести – 27%, при тяжелом ОП – 30%, при отечном ОП – 24%, при некротизирующем ОП – 47% (при некрозе менее 50% паренхимы частота ВНПЖ – 41%, при некрозе паренхимы 50% и более – 58%), при алкогольном ОП частота ВНПЖ – 44%, при билиарном – 22%.

Частота ВНПЖ при СД 1-го типа – 26–51%, при СД 2-го типа – 12–36% (по результатам фекального эластазного теста).

Частота ВНПЖ при раке ПЖ – 72%, причем при локализации опухоли в головке ПЖ риск ВНПЖ в 3 раза выше, чем при опухоли тела и хвоста ПЖ (из-за возможности обструкции главного протока).

Велика вероятность ВНПЖ после хирургических вмешательств на ПЖ: после некрэтомии – 25%, после панкреатоюностомии – 80%, после резекции по Уипплу по поводу рака ПЖ – 64–100%, после дистальной резекции ПЖ по поводу рака – 0–42%.

Высока вероятность ВНПЖ при муковисцидозе. Она имеет место у 85% больных в возрасте до 1 года.

При целиакии ВНПЖ развивается в 12–18% случаев вследствие снижения секретинной и панкреозиминной стимуляции ПЖ.

Основой лечения ВНПЖ является заместительная ферментная терапия. Идеальным препаратом во всем мире признан ферментный препарат панкреатина в виде минимикросфер (Креон®), преимуществами которого являются:

- высокая активность ферментов;
- форма выпуска панкреатина в виде минимикросфер → эвакуация из желудка вместе с химусом, большая площадь соприкосновения с химусом;
- надежная кислотоустойчивая оболочка панкреатина в виде минимикросфер;
- быстрое растворение оболочки в дуоденальном просвете;
- соответствие физиологической панкреатической секреции;
- обширная доказательная база – высокая эффективность при дозе 40–50 тыс. FIP на основной прием пищи на 20–25 тыс. FIP при перекусах;
- препарат включен в Европейские и Американские рекомендации по диагностике и лечению ХП;
- одобрение FDA.

Мы получили много новой информации и достойно представили свои достижения, а главное – мы смогли достойно провести Европейский конгресс панкреатологов в сложнейших обстоятельствах. Мы убедительно продемонстрировали, что Украина – это Европа. Руководство Европейского Клуба панкреатологов дало обещание провести конгресс панкреатологов уже не онлайн, а «лицом к лицу» в Киеве после победы Украины. Впереди большие возможности применения полученной информации.

Огромная благодарность всем коллегам, которые приняли участие в организации сложнейшего научного мероприятия.

Литература:

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

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

**Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, Г. М. Лукашевич²,
А. Е. Клочков², П. Г. Фоменко², Л. А. Ярошенко²,
М. А. Крюк², К. А. Воронин², В. С. Рахметова³**

¹Многопрофильная клиника «Инто Сана», Одесса, Украина

²Донецкий национальный медицинский университет, Украина

³Медицинский 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 панъевропейского 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_1 , 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 ($p < 0,001$). 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 потребляли 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. Gubergrits¹, N. V. Byelyayeva¹, G. M. Lukashevich²,
A. Ye. Klochkov², P. G. Fomenko², L. A. Yaroshenko²,
M. A. Kryuk², K. A. Voronin², V. S. Rahmetova³**

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

²Donetsk National Medical University, Ukraine

³Medical 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 pancreatic 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.

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

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, Г. М. Лукашевич², П. Г. Фоменко², Л. А. Ярошенко²

¹Многопрофильная клиника «Инто Сана», Одесса, Украина

²Донецкий национальный медицинский университет, Украина

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

В 2022 г. врачи Украины имели возможность участвовать онлайн в Американской неделе болезней органов пищеварения. Несколько сессий и симпозиумов были посвящены патологии поджелудочной железы (ПЖ). Мы выбрали наиболее интересную, на наш взгляд, информацию и решили представить ее в настоящей статье.

Y. Hadi et al., United States. 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%; отношение шансов (ОШ) 2,29, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,02–2,61), необходимость в госпитализации (ОШ 3,64, 95% ДИ 3,47–3,83), в оказании 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. Не было различий в летальности, частоте госпитализаций и необходимости в оказании неотложной помощи между больными с алкогольной и неалкогольной этиологией ХП.

A. Ahmed et al., Israel, United States. Сравнение клинических характеристик и исходов безболевого и болевого ХП: результаты Академического панкреатологического центра. Ретроспективное исследование (включены пациенты с января 2016 г. по апрель 2021 г. из Академического панкреатологического центра, Durham, North Carolina). 438 пациентов с ХП, из которых 82 (18,7%) имели безболевого панкреатит. При безболевого панкреатите больные старше,

диагноз устанавливался позже, чем при панкреатите с болью (55,1 против 44,7, $p < 0,001$). Этиология безболевого панкреатита чаще не определена (идиопатический), реже этиологией считали курение, злоупотребление алкоголем, употребление марихуаны ($p < 0,001$). В группе болевого панкреатита выше уровень инвалидности, частота тревоги и депрессии ($p < 0,001$). В анамнезе рецидивы острого панкреатита (ОП) были реже в когорте без боли ($p < 0,001$), с меньшим обращением за медицинской помощью и осложнениями, связанными с ХП, такими как внешнесекреторная недостаточность ПЖ (ВНПЖ) ($p < 0,001$). Применение опиоидов, неопиоидных анальгетиков, включая нейромодуляторы, было меньше у пациентов с безболевым ХП ($p < 0,001$).

T. A. Brenner et al., United States. Влияние терапии модулятором CFTR на экзокринную и эндокринную функцию ПЖ 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 достоверное снижение риска ОП ($p = 0,258$) и достоверное повышение показателей фекальной эластазы ($p = 0,566$). Изменения показателей HbA1 в обеих группах не было.

A. E. Phillips et al., United States. ВНПЖ в первые 30 дней после ОП: предварительные результаты проспективного обсервационного исследования. Включены 111 пациентов, перенесших ОП (в течение 30 дней после заболевания). Общая частота ВНПЖ составила 42,3% (по показателям фекальной эластазы).

Тяжелая ВВПЖ (фекальная эластаза-1 <100 мкг/г) у 32 (28,8%), умеренная ВВПЖ (фекальная эластаза-1 100–200 мкг/г) у 15 (13,5%) пациентов. Пациенты с ВВПЖ чаще мужчины (59,6% при наличии ВВПЖ против 39,1% без ВВПЖ), чаще рецидивирующий ОП (51,1% при наличии ВВПЖ против 26,6% без ВВПЖ), чаще панкреонекроз (25,5% при наличии ВВПЖ против 7,8% без ВВПЖ), тяжелый и умеренной тяжести ОП (6,4% и 27,7% против 0,0% и 9,4%). Из пациентов с ВВПЖ 35/47 (74,5%) имели хотя бы один симптом: диарея (n=24), трудно смываемый стул (n=7), зловонный стул (n=19) (чаще, чем без ВВПЖ, p<0,01). Вывод: необходимо наблюдение за пациентами, перенесшими ОП, при необходимости – назначение минимикросферического ферментного препарата.

N. Griffin et al., United States. Распространенность сопутствующей тревоги и депрессии и применение лекарственных средств у больных ХП. Ретроспективное исследование (81 больной с ХП за период с октября 2017 г. по август 2021 г., University of Pittsburgh Medical Center). Чаще тревога и депрессия у мужчин (48, 59,3%; средний возраст 57,6±14,3 года), чаще с алкогольной этиологией панкреатита (35, 43,2%). Тревога у 47 (58,0%), депрессия у 47 (58%), сочетание у 42 (51,9%) пациентов. Из тех, у кого было хотя бы одно психическое нарушение, 42 (80,8%) больным были назначены препараты, причем чаще назначались габапентиноиды (24; 46,2%), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (20; 38,5%) и бензодиазепины (18; 34,6%). Среди пациентов с психическими нарушениями 32 (61,5%) были направлены к психиатру, а 33 (63,5%) хотя бы один раз госпитализировались. Пациенты с психическими нарушениями чаще употребляли марихуану (26,9% против 3,4%; p=0,009), но уровни употребления опиоидов, курения или активного употребления алкоголя не отличались между группами.

M. Alkhayyat et al., United States, Jordan. Риск и исходы панкреатита у больных системной красной волчанкой (СКВ). В мультицентровой базе данных (Explogus Inc, Cleveland, OH, USA) выделены 140 100 больных с диагнозом СКВ (период 2016 г. по 2021 г.). У больных СКВ выше частота ОП и ХП (1,81% и 0,79% по сравнению с 0,88% и 0,24% без СКВ соответственно, p<0,0001). При СКВ выше риск ОП (ОШ 2,18; 95% ДИ 2,12–2,24) и ХП (ОШ 1,92; 95% ДИ 1,84–2,01), чем без СКВ, p<0,0001. При СКВ чаще осложнения ОП: сепсис, шок, почечная недостаточность, сердечно-сосудистая недостаточность, пневмония, желудочно-кишечное кровотечение. У больных СКВ хуже течение ХП: мальнутриция, сахарный диабет, применение опиоидов для купирования боли, тревога, депрессия, венозная тромбоемболия (необходимо своевременное назначение минимикросферического ферментного препарата, консультация эндокринолога и т. д.).

A. L. Cartelle et al., Israel, United States. Клиническая характеристика, исходы и предикторы инвалидности при ХП: результаты Академического панкреатологического центра. Ретроспективный анализ данных 404 больных ХП из Академического панкреатологического центра, Durham, North Carolina (январь

2016 г. – апрель 2021 г.). Пациенты-инвалиды были значительно моложе (53,8 года против 58,8 года), имели алкогольный ХП (57,0% алкогольный ХП против 47,0% идиопатического ХП), больше сопутствующих психических нарушений (депрессия 57,5% против 28,5% и тревога 23,3% против 18,2%), более высокий текущий активный статус курения (45,2% против 26,1%), больше эпизодов рецидивирующего ОП (6,6 против 3,9), чаще хроническая боль в животе (97,3% против 78,2%, частота: ежедневно 61,1% против 36,7%, интермиттирующая боль 38,9% против 62,6%) и ВВПЖ (82,2% против 55,5%). У инвалидов было больше врачей, назначающих медикаменты (5,2 против 3,8), общее количество назначений (32,5 против 21,5), применение нейромодуляторов (75,0% против 44,0%), неопиоидных препаратов (51,4% против 23,9%) и опиоидов (74,0% против 43,6%). У пациентов-инвалидов также была более высокая частота посещений отделения неотложной помощи для получения опиоидных обезболивающих препаратов (16,7% против 4,2%), среднее количество обострений, требующих госпитализации (4,1 против 1,9) и блокады чревного нерва (34,2% против 9,8%). При многофакторном анализе повторные эпизоды ОП (ОШ 2,38, 95% ДИ 1,29–4,65), хронические боли в животе (ОШ 8,65, 95% ДИ 2,59–13,75), текущий статус курильщика (ОШ 1,70, 95% ДИ 1,24–2,38), употребление каннабиоидов (ОШ 1,90, 95% ДИ 1,03–3,44), депрессия (ОШ 2,25, 95% ДИ 1,66–3,10), ВВПЖ (ОШ 3,53, 95% ДИ 1,91–6,97), полипрагмазия, блокады солнечного сплетения (ОШ 4,62, 95% ДИ 2,50–8,53) и количество обострений, требующих госпитализации (ОШ 1,15, 95% ДИ 1,07–1,24), оказались положительными предикторами инвалидности. Отрицательные предикторы инвалидности включали пожилой возраст на момент установления диагноза (ОШ 0,95, 95% ДИ 0,91–0,99), неевропеоидную расу (ОШ 0,97, 95% ДИ 0,96–0,99), статус брака/партнера (ОШ 0,50, 95% ДИ 0,29–0,84), ХП неалкогольного происхождения и тревогу, а не депрессию (ОШ 0,28, 95% ДИ 0,09–0,84).

M. Ladna et al., United States. Диагностические коды МКБ-10 используются чрезмерно для установления диагноза ХП. Был проведен ретроспективный анализ всех пациентов с кодами МКБ-10 – K86.0 (алкогольный ХП) и K86.1 (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 K86.0 и 1184 имели код МКБ-10 K86.1. 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 K86.0 и 461 из 1184 карт (38,6%)

с кодом K86.1 не имели никаких признаков ХП. Из этих пациентов у 163 был единичный эпизод ОП любой этиологии, у 107 — рецидивирующий ОП, у 29 — эпизод остро некротизирующего панкреатита, у 22 — рак (панкреатический или холангиокарцинома), у 19 — резекция ПЖ без ХП как основного показателя, у 48 — хроническая абдоминальная боль непанкреатобилиарной этиологии, а у 81 вообще не было явной абдоминальной патологии.

T. Sano et al., Japan. Шкала M-ANNHEIM активности аутоиммунного панкреатита (АИП) ассоциирована с рецидивом АИП 1-го типа. Предикторами рецидива АИП 1-го типа являются постоянно высокие уровни IgG4, наличие поддерживающей терапии, стеноз проксимальных желчных протоков и диффузное увеличение ПЖ. Обследованы 117 пациентов (93 мужчины и 24 женщины, средний возраст начала заболевания 64,8 года, медиана периода наблюдения 60 месяцев), у которых был диагностирован АИП 1-го типа. Ретроспективно оценили индекс тяжести M-ANNHEIM в начале пероральной терапии преднизолоном и в начале поддерживающей терапии, а также изучили связь индекса с рецидивом в течение 60 месяцев после установления диагноза. Индекс M-ANNHEIM в начале кортикостероидной терапии и в начале поддерживающей терапии составлял $9,4 \pm 3,8$ и $3,1 \pm 2,6$ соответственно и был значительно снижен в начале поддерживающей терапии в случае лечения преднизолоном ($p < 0,001$). По сравнению с началом кортикостероидной терапии, оценка в начале поддерживающей терапии снизилась для показателей боли, контроля боли, результатов визуализации и осложнений, но увеличилась для эндокринной недостаточности. Рецидив в течение 5 лет после установления диагноза наблюдался у 16 больных (14%). Индекс тяжести M-ANNHEIM между 16 пациентами в группе с рецидивом и 101 пациентом в группе без рецидива не показал значимой разницы в начале терапии кортикостероидами ($9,6 \pm 3,4$ против $8,2 \pm 3,8$, $p = 0,079$), но был значительно выше в группе с рецидивом в начале поддерживающей терапии ($4,7 \pm 2,5$ против $2,8 \pm 2,5$, $p = 0,003$) (рис. 1). Снижение индекса M-ANNHEIM с момента начала приема кортикостероидов до начала поддерживающей терапии было значительно меньше в группе с рецидивом

(на $47 \pm 23\%$ в группе с рецидивом против на $65 \pm 36\%$ в группе без рецидива, $p = 0,023$). В многофакторном анализе индекс M-ANNHEIM в начале поддерживающей терапии был независимым фактором рецидива АИП (ОШ 2,45; 95% ДИ 1,14–10,3, $p = 0,027$).

Y. Masaki et al., Japan. Клиническая эффективность азатиоприна для поддерживающего лечения АИП: систематический обзор и метаанализ. Выполнен систематический поиск в базах данных MEDLINE, EMBASE и SCOPUS. В окончательный анализ вошли 6 исследований. В этом метаанализе у 14 из 73 (19,2%) пациентов, получавших азатиоприн по поводу рефрактерного АИП, возник рецидив. При этом рецидив наблюдался у 14 из 47 (29,8%) пациентов без азатиоприна. Интегральное ОШ для риска рецидива у пациентов, получавших азатиоприн, составило 0,52 ($p = 0,15$). Этот систематический обзор и метаанализ продемонстрировали эффективность азатиоприна в предотвращении рецидивов АИП, что подтверждает целесообразность применения азатиоприна в качестве поддерживающей терапии у пациентов с АИП, у которых возник рецидив после отмены стероидной терапии. В настоящее время применение азатиоприна у пациентов с АИП во всем мире — off-label (показание не указано в инструкции); поэтому необходимы клинические испытания, чтобы предоставить доказательства эффективности азатиоприна при АИП.

E. Marconato et al., Italy. Ритуксимаб как поддерживающая терапия при АИП 1-го типа. 18 пациентов (13 мужчин и 5 женщин, средний возраст $52,5 \pm 7,7$ года) получали ритуксимаб в качестве поддерживающей терапии. Были исключены пациенты, не достигшие ремиссии после индукции стероидами. Две дозы ритуксимаба (по 1000 мг каждая) вводили с интервалом в 15 дней и повторяли через 6 месяцев. Вовлечение других органов наблюдалось у 16 больных (89%). У 8 из 18 пациентов (44%) в ходе последующего наблюдения возник рецидив. Средний период до рецидива после последней инфузии ритуксимаба составил 30 месяцев (диапазон 12–35 месяцев). В течение первого года после последней инфузии рецидивов заболевания не наблюдалось. Вероятность рецидива заболевания составила 80% в период от 1 года до 3 лет от начала лечения (рис. 2). Побочных эффектов и летальных исходов не наблюдалось.



Рис. 1. Связь между рецидивом АИП и индексом M-ANNHEIM (по T. Sano et al., 2022). MAAS at the MST start — индекс M-ANNHEIM в начале поддерживающей терапии.

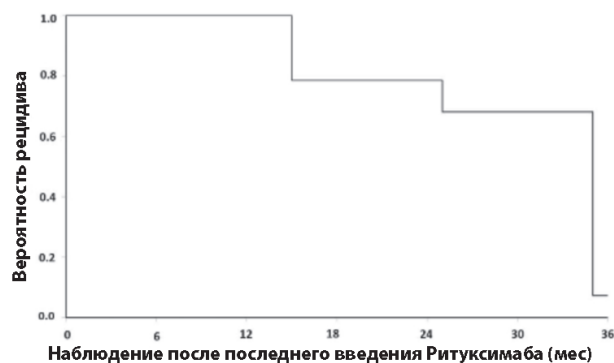


Рис. 2. Вероятность рецидива АИП в течение периода наблюдения после введения ритуксимаба (по E. Marconato et al., 2022).

Вывод: ритуксимаб безопасен и эффективен для поддерживающей терапии АИП 1-го типа в течение первого года после завершения инфузий ритуксимаба; однако высока вероятность рецидива заболевания в течение 1–3 лет после последней инфузии ритуксимаба.

T. Yamada et al., Japan. Влияние микобиома у больных раком ПЖ. Обследованы 29 пациентов с аденокарциномой ПЖ, перенесших операцию по поводу рака ПЖ с декабря 2017 г. по январь 2020 г. Были получены парные образцы: опухолевая ткань (Т) и прилегающая неопухолевая ткань (NT), данные были проанализированы по следующим этапам: выделение ДНК, подтверждение существования грибов с помощью количественной полимеразной цепной реакции и секвенирование. Была проведена ПЦР-амплификация внутренней транскрибируемой спейсерной (ITS) рРНК, и существование гриба было подтверждено электрофорезом у 44 (75,9%) с последующим секвенированием ампликона. При таксономическом сравнении относительная численность грибов не показала характерных различий между Т и NT; это может указывать на то, что разнообразие и количественная характеристика микобиома уникальны для отдельных людей, а не связаны с наличием опухоли. Впоследствии при более детальном анализе специфический микобиом *Fusarium oxysporum* оказался наиболее заслуживающим внимания. Выявлены значительные различия между группами с ранним рецидивом (ER) и группой с неранним рецидивом (NR). Группа NR была богата *Fusarium oxysporum* по сравнению с группой ER; другими словами, у видов *Fusarium oxysporum* может быть противоопухолевый эффект (рис. 3). Вывод: необходимы дальнейшие исследования для применения *Fusarium oxysporum* в клинических сценариях.

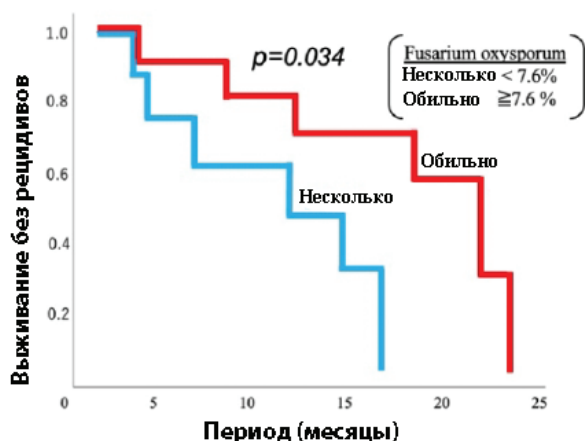


Рис. 3. Выживаемость без рецидивов в зависимости от количества *Fusarium oxysporum* в опухолевой ткани (по T. Yamada et al., 2022).

M. Hayat, United States. Тенденции применения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) при ХП: национальный анализ за последние 10 лет. ЭРХПГ в настоящее время редко применяется в диагностических целях. Показания в лечебных целях: стриктуры протоков и кальцинаты, приводящие

к обструкции. Проведен анализ национальной базы данных США за 2007–2018 гг. Предикторы тяжелых осложнений и смерти, связанных с ЭРХПГ: возраст старше 60 лет (ОШ 5,1, $p < 0,001$), старше 50 лет (ОШ 2,6, $p < 0,01$), хроническое заболевание печени (ОШ 2,2, $p < 0,001$), хроническое заболевание легких (ОШ 1,8, $p < 0,013$), терминальная стадия заболевания почек (ОШ 5,3, $p < 0,001$), ЭРХПГ (ОШ 2,3, $p < 0,043$). При проведении ЭРХПГ достоверно увеличиваются продолжительность пребывания в стационаре и стоимость лечения.

P. A. G. Aguon, United States. Экстракорпоральная литотрипсия при крупных панкреатических камнях: результаты одноцентрового исследования. Обследованы 125 больных, перенесших панкреатическую литотрипсию (сентябрь 2015 г. — июнь 2021 г.); этиология панкреолитиаза: идиопатический ХП — 45%, алкогольный ХП — 30%, билиарный ХП — 12%, *pancreas divisum* — 12%. Технический успех — 88,8%, полное освобождение просвета главного протока — 61,6%, частичное освобождение просвета главного протока — 27,2%. Клинический успех — 93,6%, полное исчезновение боли — 69,6%, облегчение боли — 24,0%. Более эффективный метод — литотрипсия + ЭРХПГ.

M. L. Freeman, United States. ХП 2022: развивающаяся парадигма. ХП представлен широким спектром этиологических вариантов, состояний и проявлений. ХП — синдром скорее, чем болезнь. Часто имеет место развитие от ОП, остро рецидивирующего панкреатита к ХП. Консервативное лечение ХП: отказ от алкоголя и курения, нутритивная поддержка, антиоксиданты, анальгетики, блокада солнечного сплетения, стимуляция спинного мозга, помощь психиатра, при необходимости лечение в клинике боли. Кроме консервативного лечения, по показаниям применяют оперативное, эндоскопическое лечение, литотрипсию. Возможности эндоскопического лечения: панкреатическая (\pm билиарная) сфинктеротомия, экстракция (фрагментация) панкреатических камней, панкреатоскопия с контактной или лазерной литотрипсией, экстракорпоральная литотрипсия, дилатация/стентирование стриктур протоков, доступ/терапия с помощью эндоскопического ультразвукового исследования (эндоУЗИ), стентирование при повреждении протока, дренирование псевдокист, дренирование/стентирование билиарных стриктур, блокада солнечного сплетения под контролем эндоУЗИ. В отношении хирургического лечения следует обратить внимание на возможность не только различных вариантов резекции ПЖ, дренирующих операций, но и на новые методы, например панкреатэктомия с аутотрансплантацией островков Лангерганса. Вывод: больные ХП должны лечиться комплексно в специализированных центрах, в которых есть возможность не только выполнения современных диагностических и лечебных мероприятий, но и всех возможных аспектов мультидисциплинарной помощи.

N. J. Zyromski, United States. ХП: перспективы хирургии. Основная мысль лекции — целесообразность раннего хирургического вмешательства при ХП. Это подтверждается рядом доказательных исследований, например результатами исследования Y. Issa et al.,

2020 [4]. Так, показано, что раннее хирургическое вмешательство способствует достижению более низкого индекса боли Izbiccki по сравнению с эндоскопическим лечением (37 против 39; 95% ДИ от -22 до -2; $p=0,02$), полного или частичного облегчения боли (58% против 39%; $p=0,02$), уменьшению количества последующих вмешательств (1 против 3; $p<0,001$). По данным лектора, результаты хирургического лечения ХП: пребывание в стационаре — 7–10 дней, осложнения — 25%, летальность — 1–2%, полное выздоровление — 4–6 недель, улучшение — 80% (при правильном отборе больных), необходимое условие — коррекция диеты.

D. Yadav, United States. ВСЕ ОШИБАЮТСЯ! Реабилитация — самый важный и недооцененный аспект лечения панкреатической боли. Лекция была посвящена проблеме коррекции психосоматических нарушений у больных ХП. Лектор является одним из соавторов нового метода анализа панкреатической боли [7]. Проведено многоцентровое исследование, в которое были включены 122 практически здоровых участника. Для оценки порога болевой чувствительности применяли точечное давление с количественным измерением алгезиметром, а также холодной прессорный тест. Исследование выполняли в дерматоматоме ПЖ на верхней части живота и спины и в трех зонах контроля. Рассчитывали соотношение между порогом боли в панкреатической и контрольных зонах. С помощью различных вариантов соотношения (постоянное или повторяющееся давление) оценивали степень сегментарной гипералгезии. Пороги боли оказались значительно ниже у женщин, чем мужчин ($p<0,05$). Разработаны критерии дифференциальной диагностики (индексы) определения уровня сенситизации (сегментарная, центральная, распространенная гипералгезия — рис. 4). Применение предложенного стандартизированного протокола, по мнению авторов, позволит определить механизмы боли у пациентов и выбрать тактику лечения.

На основании разработанного метода выделены фенотипы больных ХП по реакции на боль (рис. 5). Доказана эффективность дистанционной когнитивно-поведенческой терапии для купирования панкреатической боли (рис. 6).

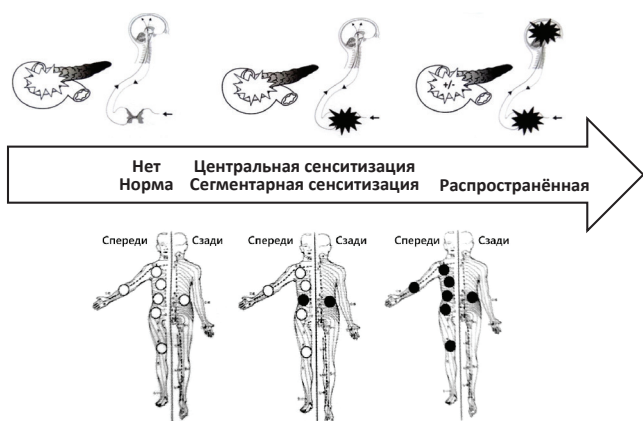


Рис. 4. Различные варианты сенситизации при патологии ПЖ (по А. Е. Phillips et al., 2020 [7]).

P-QST-фенотипы
($n=179$; боль=141; нет боли=19; «немой» ХП=19)

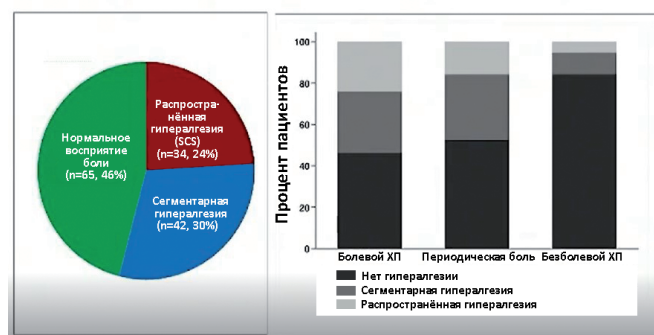


Рис. 5. Фенотипы больных ХП по реакции на боль (по M. Faghieh et al., 2022 [2]). P-QST (Pancreatic Quantitative Sensory Testing) — панкреатическое количественное тестирование чувствительности.

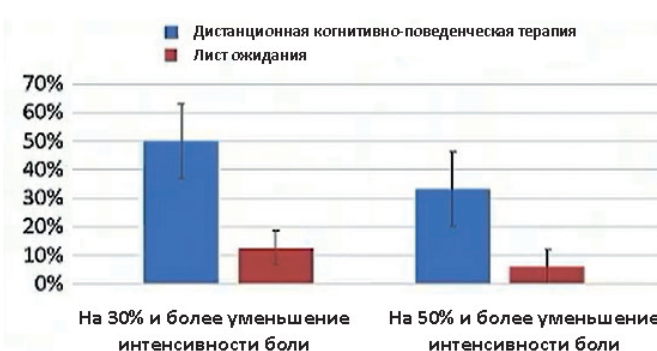


Рис. 6. Эффективность дистанционной когнитивно-поведенческой терапии для купирования панкреатической боли (по Т. М. Palermo et al., 2021 [6]).

Лектор считает необходимым включить в алгоритм купирования боли при ХП следующие компоненты: участие мультидисциплинарной команды (лечение боли, физиологическая и поведенческая оценка, взвешенное решение о вмешательстве), идентификация предикторов успешного инвазивного лечения, оценка ответа на лечение.

D. Yadav, United States. Диагностика раннего ХП, ХП с легкими и минимальными изменениями ПЖ: нашли ли мы святой Грааль? Лекция основана на положениях Международного консенсуса по раннему ХП [9]. В консенсусе представлены 10 основных положений:

1. Термин «ранний ХП» описывает начальную стадию определенного ХП.
2. Слово «ранний» обозначает стадию, а не длительность болезни.
3. Слово «хронический» обозначает характер и длительность болезни.
4. Термин «ранний ХП» описывает ХП с сохраненной функцией ПЖ и ее потенциально обратимыми изменениями.
5. Ранний ХП не может быть диагностирован только с помощью доступных в настоящее время методов визуализации.
6. Теоретически ранний ХП может быть диагностирован на комбинации:
 - а) наличия значительных факторов риска ХП;

- б) низкого риска других болезней и патологии, пересекающейся с ХП;
 - с) соответствующих клинических проявлений;
 - д) наличия подтверждающих биомаркеров.
7. ОП, особенно рецидивирующий ОП в анамнезе — значительные, но не обязательные факторы риска раннего ХП.
 8. Генетическая предрасположенность — важные факторы риска раннего ХП, но их наличие необязательно и недостаточно для диагноза.
 9. Внешние факторы риска могут быть важны для подтверждения раннего ХП, но их наличие необязательно и недостаточно для диагноза.
 10. Дифференциальная диагностика раннего ХП включает любые другие заболевания с признаками, которые пересекаются с признаками ХП.

Для диагностики раннего ХП в консенсусе рекомендуется использовать критерии Японского общества панкреатологов:

А. Клинические/функциональные критерии:

- рецидивирующая абдоминальная боль в верхней части живота (2 или более атак);
- ненормальные показатели ферментов в сыворотке крови/моче;
- снижение экзокринной функции ПЖ;
- длительное злоупотребление алкоголем (более 80 г/сут)

В. Визуализация (а или б):

а) эндоУЗИ — более 2 из следующих признаков, включая один из первых 4:

- дольчатость с ячеистостью;
- дольчатость без ячеистости;
- гиперэхогенные фокусы без тени;
- тяжесть;
- кисты;
- расширение боковых протоков;
- гиперэхогенность стенок главного протока.

б) неравномерное расширение более чем 3 ветвей главного протока при ЭРХПГ, магнитно-резонансной холангиопанкреатографии:

Лектор считает, что для диагностики раннего ХП информативны следующие методы:

- эндоУЗИ;
- эндоскопический функциональный тест;
- магнитно-резонансная томография/магнитно-резонансная холангиопанкреатография;
- эластография (эндоУЗИ);
- биомаркеры.

Большой вопрос на практике вызывают биомаркеры ХП. Был проведен систематический литературный обзор [1], по результатам которого выделены только 5 информативных биомаркеров ХП, редко доступных в клинической практике: адипонектин (плазма, сыворотка крови), интерлейкин-6 (плазма, сыворотка крови), аденозин (моча), Des-Leu альбумин (плазма, сыворотка крови), окисленные жирные кислоты: 5-НЕТЕ:АА, 11-НЕТЕ:АА, 15НЕТЕ:АА, 9-НОДЕ:ЛА, 9охоОДЕ:ЛА, 13-охоОДЕ:ЛА (сыворотка крови).

C. E. Forsmark, United States. Диагностика ВНПЖ: воздух, кровь, кал или ничего из перечисленного? Лектор обратил внимание на последствия ВНПЖ: они

могут быть скрытыми, не всегда определяются; стеаторея (при этом не всегда диарея); потеря массы тела, саркопения; сложность лечения сахарного диабета; остеопения, остеопороз, переломы костей; признаки дефицита витаминов, минералов, микронутриентов (кальция и витамина D, витаминов А, Е, К, магния, цинка, фолатов, эссенциальных жирных кислот); повышенная летальность (в т. ч. вследствие ХП, рака ПЖ).

Для правильного суждения о копроскопии необходима ее количественная оценка (для этого нужна окраска суданом). Стеаторея — это более 100 капель жира в поле зрения при большом увеличении ($\times 400$) или капли размером более 6 мкм; целесообразна провокация диетой с большим содержанием жира.

Лектор подчеркнул информативность триглицеридного дыхательного теста и его соответствие результатам количественного измерения содержания жира в кале за 72 часа.

Диагностика и лечение ХП в США проводятся в соответствии с рекомендациями Американской коллегии гастроэнтерологов [3]. Информативное исследование-опросник проведено F. E. M. Rijk et al. (2022) для оценки состояния диагностики и лечения ХП в США [8]. 4867 млн человек включены в исследование за период 2001–2013 гг. Из них 37 061 застрахованных пациентов с ХП, только в 6,5% случаев ХП выполнен хотя бы один тест для диагностики ВНПЖ, в 30,4% случаев ХП назначены ферментные препараты, а 31% пациентов из тех, кому назначены ферментные препараты, получали адекватные дозы ($\geq 40\ 000$ ЕД липазы на основной прием пищи), что составляет около 10% от всех больных ХП.

32 461 пациент имел хотя бы один признак, требующий исключения аденокарциномы ПЖ, из них в 1,9% случаев выполнен хотя бы один тест для диагностики ВНПЖ, 22% получали ферментные препараты, а 5,5% из принимающих ферментные препараты получали их адекватные дозы.

Необходим правильный выбор ферментного препарата. В соответствии с рекомендациями Американской коллегии гастроэнтерологов [3] оптимальным является назначение минимикросферического ферментного препарата. Зарегистрированный в постсоветских странах препарат одобрен FDA, а сравнение *in vitro* качеств ферментных препаратов показало, что оригинальный минимикросферический ферментный препарат имеет наименьший размер частиц (минимикросферы диаметром 1,5–2,0 мм); точное соответствие активности липазы той, которая указана в инструкции и на упаковке; оптимальную pH растворения оболочки минимикросфер в дуоденальном просвете [5]. Этими качествами минимикросферический препарат выгодно отличается от других ферментных препаратов, имеющих на фармацевтическом рынке постсоветских стран.

На конгрессе было доложено еще много интересных данных, информативных результатов исследований, лекций, но рамки статьи не позволяют нам изложить все, что мы услышали. Мы выбрали самое, на наш взгляд, интересное и перспективное для клинической практики.

Литература:

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

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

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, Г. М. Лукашевич², П. Г. Фоменко², Л. А. Ярошенко²

¹Многопрофильная клиника «Инто Сана», Одесса, Украина

²Донецкий национальный медицинский университет, 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), оказании 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 Т. А. 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 недостоверное снижение риска острого панкреатита (ОП) ($p=0,258$) и недостоверное повышение показателей фекальной эластазы ($p=0,566$).

Гипердиагностика ХП подтверждена работой 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 — K86.0 (алкогольный ХП) и K86.1 (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 K86.0 и 1184 имели код МКБ-10 K86.1. 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 K86.0 и 461 из 1184 карт (38,6%) с кодом K86.1 не имели никаких признаков ХП. Из этих пациентов у 163 был единичный 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 явной абдоминальной патологии.

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. Gubergrits¹, N. V. Byelyayeva¹, G. M. Lukashevich², P. G. Fomenko², L. A. Yaroshenko²

¹“Into Sana” Multifield Clinic, Odessa, Ukraine

²Donetsk National Medical University, 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.

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

И. В. Хомяк¹, А. В. Ротарь², 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 (Украина) состоялась 54-я встреча Европейского Клуба панкреатологов (онлайн). Во встрече приняли участие 2040 делегатов из 59 стран. Были представлены более 300 устных и постерных докладов [1].

На встрече в Киеве члены Украинского Клуба представили 34 работы от 123 авторов. Кроме основной программы конгресса, также был проведен воркшоп «Питание и качество жизни пациентов с опухолями поджелудочной железы», пре-конгресс курс под эгидой United European Gastroenterology (UEG) «Роль микробиома кишечника в патогенезе и терапии заболеваний поджелудочной железы, печени и желудочно-кишечного тракта» и встреча молодых панкреатологов «YOUPIE 2022». Украина была одной из наиболее активных стран по количеству представленных докладов.

Следующие исследования в области хирургического лечения заболеваний поджелудочной железы привлекли наше внимание.

Oleksandr Usenko (Ukraine). *Хирургическое лечение злокачественных периампулярных опухолей поджелудочной железы.* Злокачественные образования поджелудочной железы остаются острой проблемой современной медицины. Сегодня во всем мире, в том числе и в Украине, наблюдается выраженная тенденция роста распространения опухолевых заболеваний органов панкреатодуоденальной области и увеличение использования хирургических методов их лечения. Нами произведен анализ 645 радикальных оперативных вмешательств по поводу рака поджелудочной железы (РПЖ). Ключевыми компонентами эффективного хирургического лечения таких пациентов является использование приема «first artery approach» в качестве основного хирургического подхода при выполнении оперативных вмешательств,

изменения парадигмы диссекции лимфатических узлов, внедрение миниинвазивных технологий, использование современной адъювантной и неоадъювантной химиотерапии (ХТ) с включением FOLFERINOX, ранняя активизация пациентов в соответствии с ERAS протоколом. Использование вышеперечисленных подходов позволило уменьшить частоту послеоперационных осложнений до 31,2% и летальность до 1,3%. **Выводы.** Эффективное лечение злокачественных новообразований поджелудочной железы возможно при использовании комплексного подхода с учетом представлений о их путях метастазирования, использовании современных схем ХТ и активного ведения пациентов.

Marco Del Chiaro (USA). *Хирургическое лечение местно-распространенного РПЖ. Сосудистые резекции и реконструкции.* Аденокарцинома протоков поджелудочной железы (АППЖ) в настоящее время является четвертой причиной смерти от рака в западных странах и, по оценкам многих исследователей, станет второй ведущей причиной смерти от рака к 2030 г. Приблизительно 20% пациентов рассматриваются как кандидаты на хирургическое вмешательство на момент установления диагноза, при этом у 50% имеется метастатическое заболевание, а у 30% — местно-распространенное заболевание. В данной работе оценивается текущее состояние резекций сосудов с лечебной целью по поводу АППЖ за последние 5 лет. Отдельно рассматривается венозная (верхняя брыжеечная вена, воротная вена), а также артериальная (верхняя брыжеечная артерия, чревный ствол, печеночная артерия) резекция или обе с реконструкцией или без нее. Недавние отчеты показали эквивалентность с точки зрения заболеваемости, смертности и выживаемости после панкреатэктомии (ПЭ) с резекцией и реконструкцией брыжеечной вены по

сравнению с вмешательствами без ее выполнения. По этой причине резекция и реконструкция брыжеечной вены для обеспечения радикальности ПЭ считаются стандартом лечения пациентов с поражением воротной/верхней брыжеечной вены. Напротив, резекции перипанкреатических артерий остаются дискуссионными, так как в литературе до недавнего времени не сообщалось об обнадеживающих результатах с точки зрения долгосрочной выживаемости пациентов, перенесших ПЭ с комбинированной артериальной резекцией. Несмотря на это мнение, в литературе последовательно демонстрируются преимущества выживаемости пациентов, перенесших резекцию артерии, по сравнению с паллиативными процедурами. Что еще более интересно, было продемонстрировано, что только резекция артерии может быть связана с лучшим долгосрочным результатом, чем комбинированная резекция артерии и вены. Эти данные о том, что размер и биология опухоли, а не тип вовлеченного сосуда, играют прогностическую роль, и должны быть приняты во внимание при определении резектабельности. **ПЭ, связанная с резекциями артерий без их реконструкций.** В эту категорию обычно включались больные с опухолью, локализованной в теле поджелудочной железы, которым была выполнена дистальная ПЭ в сочетании с резекцией чревного ствола без его реконструкции. Эту операцию часто называют процедурой APPLEBY или дистальной ПЭ с резекцией чревного ствола (DP-CAR). DP-CAR — редкая процедура, показанная очень небольшому количеству пациентов. Преимущества этой операции заключаются в том, что избыточность кровоснабжения печени и желудка через гастродуоденальную артерию избавляет от необходимости проведения артериальной реконструкции. Частыми осложнениями являются наличие опухолевых клеток по краю резекции поджелудочной железы и недостаточное пострезекционное кровоснабжение печени или желудка. Данные за последние 5 лет показывают, что операции DP-CAR могут выполняться безопасно и с обнадеживающей средней выживаемостью. Изучение публикаций по DP-CAR показало, что лучшие долгосрочные результаты связаны с использованием предоперационной ХТ (лучевой терапии). Nakamura et al. сообщили о 5-летней выживаемости 78,8% после DP-CAR и NAT по сравнению с 26,7% пациентов, перенесших паллиативную ПЭ. **ПЭ с резекцией и реконструкцией артерий.** Артериальная резекция/реконструкция остается спорной темой в хирургии поджелудочной железы. Хотя данные прошлого явно не поддерживают использование этого агрессивного подхода к АППЖ, новые данные указывают на пользу резекции артерий в хорошо отобранных группах пациентов. Данные за последние 5 лет, посвященные изучению резекции артерий для лечебного хирургического вмешательства при АППЖ, изменились по сравнению с прошлыми годами. Интересно, что многие центры сообщают о 5-летней выживаемости (около 20%) для пациентов, перенесших резекцию артерий, что лучше по сравнению с предыдущими результатами, достигая в отдельных случаях после

неoadьювантной ХТ медианы 53 месяцев выживаемости. Хотя показатели выживаемости после резекции артерий обнадеживают, по сравнению с только системной терапией, данные об осложнениях и смертности остаются более противоречивыми. Показатели операционной смертности, зарегистрированные в этой группе, колеблются от 0% до 13%, а осложнения — от 9,8% до 54%. Однако в 50% (6/12) исследований послеоперационная смертность была ниже 1%. Эта изменчивость результатов, вероятно, отражает различные хирургические методы и подходы, а также отражает агрессивность лечения местно-распространенного заболевания. По-видимому, нет никаких оснований полагать, что комплексная сосудистая реконструкция должна значительно увеличить периоперационный риск. На самом деле, глядя на результаты трансплантационной хирургии, где всегда выполняются по крайней мере две реконструкции сосудов (артерии и вены), частота сосудистых осложнений очень низка. Заметные улучшения в системной терапии увеличили хирургические показания для лечения АППЖ, даже в случаях, когда требуется артериальная резекция или комбинированная резекция артерии и вены. Однако также ясно, что эти процедуры должны выполняться только в центрах с большим объемом операций, имеющих определенный опыт комбинированной артериально-венозной резекции по поводу АППЖ. **Выводы.** В настоящем обзоре представлены результаты ПЭ, связанной с резекцией сосудов, с учетом новых перспектив, открывающихся благодаря наличию более эффективных системных методов лечения.

Yuta Yoshida (Japan). Хирургические показания и результаты конверсионной хирургии при исходно нерезектабельном местно-распространенном РПЖ. РПЖ является одним из наиболее агрессивных онкологических заболеваний. В 2018 г. были выявлены 44 330 смертей, связанных с РПЖ, в США, и 34 990 летальных исходов в Японии. На сегодняшний день РПЖ является четвертой ведущей причиной смертности, связанной с онкологическими заболеваниями. В рекомендациях NCCN резектабельность классифицируется как резектабельная (R), погранично резектабельная (PR) или нерезектабельная (NR) на основании оценки результатов мультidetекторной компьютерной томографии. Предварительное хирургическое вмешательство с последующей послеоперационной адьювантной терапией обычно рекомендовалось для потенциально операбельных опухолей (R-РПЖ), а также неoadьювантное лечение с последующей операцией для PR-РПЖ для достижения резекции R0. Несмотря на заметные улучшения в диагностических методах, РПЖ часто проявляется как системное заболевание, что препятствует раннему выявлению. Более чем у 80% пациентов NR диагностируют из-за ее высокого метастатического (M) потенциала. Недавние достижения в противоопухолевом лечении местно-распространенной (MR) NR- или M-РПЖ способствуют хорошему контролю заболевания; таким пациентам иногда возможна хирургическая резекция. Эта хирургическая стратегия называется конверсионной операцией (CO). Несколько

сообщений о КО у пациентов с НР-РПЖ показали, что она оказывает благоприятное влияние на общую выживаемость (ОВ). В недавнем метаанализе отчетов с 2009 г. по 2015 г. частота перехода от НР-МР-РПЖ к хирургическому вмешательству составила 26%, а общая продолжительность жизни варьировала от 18,7 до 24,2 месяца. Вся когорта, рассмотренная в этих метаанализах, включала пациентов, набранных для участия в клинических испытаниях, проведенных до 2013 г. Были набраны пациенты из двух многоцентровых исследований II фазы, проведенных Хоккайдской группой по изучению РПЖ (HOPS). Последовательные схемы лечения, переход к радикальной хирургии и ОВ анализировали с помощью мультidetекторной компьютерной томографии на основе факторов НР. Одномерный и многомерный анализы были выполнены для выявления предикторов ОВ. Были включены 66 из 247 пациентов, намеченных для участия в исследованиях HOPS с октября 2013 г. по апрель 2016 г. Нерезектабельность была обусловлена МР-заболеванием и метастазами (М) у 42 и 24 пациентов соответственно. Индукционная терапия началась с ХТ и химиолучевой терапии у 44 и 17 пациентов соответственно, из которых 23 получали современные схемы ХТ. Радикальная операция была завершена у 12 (МР 10; М 2) со средним интервалом лечения 10,3 месяца (диапазон 2–32). У одиннадцати пациентов (91,6%) достигнута радикальная резекция R0. Медиана ОВ была значительно больше у пациентов, перенесших КО, чем у тех, кому ее не делали (44,1 против 14,5 месяца, $p < 0,0001$). КО была независимым предиктором ОВ (отношение рисков 0,078; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,017–0,348; $P = 0,001$). **Выводы.** Конверсионная хирургия после благоприятного ответа на последовательное лечение может увеличить выживаемость пациентов с НР-РПЖ. Точный диагноз с помощью мультidetекторной компьютерной томографии с последующим последовательным мультимодальным противоопухолевым лечением имеет важное значение.

Sohei Satoi (Japan). Хирургическое лечение метастатического РПЖ. АППЖ в настоящее время представляет собой третью ведущую причину смертности от онкологических заболеваний в США, и, согласно прогнозам на 2030 г., это заболевание займет второе место. В отличие от других типов злокачественных опухолей, таких как новообразования ободочной кишки, для которых резекция отдаленных метастазов введена в алгоритм их лечения, для АППЖ нет доказательств возможной пользы удаления метастатических очагов. Был проведен поиск исследований в базах данных PubMed. Были исключены сообщения о случаях с менее чем пятью пациентами, недостаточное описание данных о выживаемости, паллиативной или циторедуктивной хирургии, а также исследования, в которых оценивали метастазы в парааортальные лимфатические узлы, или цитологическое исследование промывных вод брюшины. Тринадцать исследований были признаны подходящими, а шесть исследований были идентифицированы по их ссылкам. В исследованиях приняли участие 428 больных, которым выполняли хирургические резекции по

поводу метастазов в печень ($n=343$), метастазов в легкие ($n=57$) и перитонеальной диссеминации ($n=28$). Медиана ОВ у пациентов с синхронными метастазами в печени, перенесших КО после благоприятного ответа на начальную ХТ, составила 27 или 34 месяца, а метастазов в брюшину — 28 месяцев. Медиана ОВ после начального лечения варьировала от 51 до 121 месяца при метакронном метастазировании в легкие и от 24 до 40 месяцев при метакронном метастазировании в печень, соответственно. **Выводы.** Повышение ОВ наблюдается у пациентов, оперированных по поводу синхронных метастазов АППЖ в печень и брюшину. Метастазэктомия при метакронных олигометастазах в легкие и печень может рассматриваться как практический вариант лечения.

Volodymyr Kopchak (Ukraine). Расширенная ПЭ в лечении больных РПЖ (наш опыт). Количество больных РПЖ с течением времени увеличивается, у большинства больных на момент установления диагноза имеется ПР- или МР-РПЖ. Расширенные резекции поджелудочной железы являются единственным вариантом радикального лечения этой категории больных. Произведено 149 расширенных резекций поджелудочной железы и 496 стандартных резекций. Изучены возможности выполнения расширенных резекций поджелудочной железы, выявлены основные факторы риска послеоперационных осложнений, метаболические факторы риска, а именно наличие саркопении, разработаны мероприятия по их предупреждению. 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. **Выводы.** Расширенные резекции поджелудочной железы по своим результатам сравнимы со стандартными. Разработанная нами лечебно-диагностическая тактика позволила достоверно снизить уровень послеоперационных осложнений после расширенных резекций поджелудочной железы.

Tommaso Pollini (Italy). Нет необходимости резецировать все муцинозные кистозные новообразования (МКН) поджелудочной железы: текущие рекомендации не отражают реальный риск малигнизации. Систематический обзор и метаанализ. МКН поджелудочной железы являются предраковыми кистами, для которых современные рекомендации поддерживают резекцию поджелудочной железы. Систематический обзор подходящих исследований, опубликованных с 2000 г. по июнь 2021 г., был проведен в PubMed и Embase. Первичным результатом была частота злокачественных новообразований в МКН. Были собраны и проанализированы данные о признаках высокого риска, включая размер кисты и пристеночные узлы. Всего в окончательный анализ было включено 40 исследований и 3292 пациента с резекцией МКН. Сводная частота злокачественных новообразований составила 16,1% (95% ДИ 13,1–19,0). Частота злокачественных МКН в исследованиях, опубликованных до 2012 г., была значительно выше,

чем в исследованиях, опубликованных после публикации недавних рекомендаций (21,0% против 14,9%, $p < 0,001$). Злокачественные МКН были крупнее доброкачественных (средняя разница 25,9 мм, 95% ДИ 14,50–37,43, $p < 0,001$) с прямой корреляцией между размером и наличием злокачественных МКН ($R^2 = 0,28$, $p = 0,020$). Наличие пристеночных узелков ассоциировалось с диагнозом злокачественного МКН (отношение шансов (ОШ) 4,34, 95% ДИ 3,00–6,29, $p < 0,001$). **Выводы.** В то время как в руководствах рекомендуется резекция всех МКН, частота злокачественных новообразований резецированных МКН составляет 16%, что означает, что в большинстве случаев играет роль наблюдение. Размер и наличие пристеночных узелков в значительной степени связаны с повышенным риском злокачественного перерождения.

Glenn Koleth (Italy). *Изучение нового комбинированного диагностического инструмента с использованием неконтрастного эндоскопического ультразвукового исследования (эндоУЗИ), улучшенного изображения микрососудов стенки кисты и анализа кистозной жидкости для дифференциации кистозных новообразований поджелудочной железы.* Дифференциация кист поджелудочной железы с использованием только мультимодальных методов визуализации или анализа кистозной жидкости по-прежнему в значительной степени остается диагностической проблемой. Недавно было описано использование методов визуализации высокой четкости, которые обнаруживают кровотоки в микроциркуляторном русле опухоли, при дифференциации новообразований поджелудочной железы и субэпителиальных поражений. Н-FLOW является одним из таких методов. Его клиническую полезность, особенно при изучении сосудистой стенки кисты поджелудочной железы, еще предстоит оценить. Ретроспективно проанализировано данные 110 пациентов с кистами поджелудочной железы из 2 итальянских больниц, которые прошли эндоУЗИ с помощью Н-FLOW и последующее эндоУЗИ с тонкоигольной аспирацией для получения кистозной жидкости для анализа. Точность биомаркеров кистозной жидкости оценивалась по сравнению с их соответствующими морфологическими признаками при радиологии. Из 110 пациентов у 65 были муцинозные новообразования, у 41 — немучинозные новообразования, 4 пациента были исключены. Только анализ жидкости продемонстрировал чувствительность 76,7%, специфичность 56,7%, положительную прогностическую ценность 77,8 (PPV), отрицательную прогностическую ценность 55,3 (NPV) и точность 56% при диагностике только кист поджелудочной железы. Наш комбинированный метод показал чувствительность 97,3% и специфичность 77,1%, 90,1% PPV, 93,1% NPV с точностью 73,2%. Пороговые значения маркеров опухолевого роста были следующими: СЕА >192 нг/мл, СА 19-9 >37 ЕД/л, амилаза >250 ЕД/л, липаза >336 ЕД/л, глюкоза <50 мг/дл. Отдельные анализы отдельных методов оказались значимыми, но комбинированный метод оказался более точным в диагностике кистозных новообразований поджелудочной железы ($<0,05$ и

$<0,001$ соответственно). **Выводы.** Этот новый комбинированный метод, использующий визуализацию высокого разрешения при эндоУЗИ, превосходит метод автономного анализа биохимии кистозной жидкости.

Anna Caterina Milanetto (Italy). *Рентгеноэмболизация метастазов в печень у больных с нейроэндокринными новообразованиями (НЭН) поджелудочной железы: опыт одного центра.* НЭН поджелудочной железы могут проявляться в 60% случаев метастазами при установлении диагноза, которые часто представляют собой билобарные метастазы в печень (ПМ). Радиологическая (химио)эмболизация (РЭ) ПМ является одним из вариантов лечения. С января 1981 г. по декабрь 2020 г. мы диагностировали НЭН у 367 пациентов. Среди 64 пациентов с ПМ 24 получали РЭ. Мы оценили клиническую и гистологическую картину и лечение. Среди 24 пациентов, получавших РЭ, у 19 была лейомиосаркома при установлении диагноза (синхронная лейомиома), а у 5 — РЭ при прогрессировании заболевания (метахронная лейомиома). Пациенты с синхронными ПМ — 11 мужчин/8 женщин (медиана возраста 58 лет): у 5 (26%) опухоль функционировала, у 14 (74%) локализовалась в области тела-хвоста (медиана размера 4 см), у 15 (79%) была двудольная опухоль. Пятнадцати (79%) пациентам была проведена операция на поджелудочной железе, 12 (67%) — хирургическое уменьшение объема лейомиомы, семерым (37%) — абляция (микроволновая или спиртовая инъекция) лейомиомы. Большинству пациентов (84%) выполняли множественные РЭ с медианой 3 (до 13) процедур. Большинство (95%) НЭН были хорошо дифференцированными. После медианы 68 месяцев (диапазон 10–177) четыре пациента были все еще живы. Одно-, 3- и 5-летняя ОВ составила 95%, 79% и 61% соответственно. Пациенты с метахронной лейомиомой — 1 мужчина/4 женщины (средний возраст 60 лет): у всех были нефункционирующие НЭН, у троих располагались в теле-хвосте (медианный размер 3 см). Большинство (80%) больных оперированы. Все они имели хорошо дифференцированное G1-G2 НЭН. После медианы безрецидивной выживаемости 94 месяца (диапазон 46–164) у оперированных пациентов развился рецидив лейомиомы. Всем проводилась РЭ до 5 раз, у одного операция и абляция ПМ, у одного абляция. После медианы 197 месяцев (диапазон 52–232) четыре пациента все еще были живы. Среди 77 РЭ возникло пять (8%) осложнений (абсцесс печени). **Выводы.** Длительная выживаемость может быть достигнута при мультимодальном подходе у пациентов с НЭН и ПМ. По нашему опыту, РЭ — безопасная процедура, которую можно повторять по мере прогрессирования заболевания.

Helmut Friess (Germany). *Последние достижения в хирургии поджелудочной железы.* В последние десятилетия наблюдается устойчивый рост количества пациентов с заболеваниями поджелудочной железы. В сравнении с данными за 2004 г, количество больных острым панкреатитом (ОП) увеличилось на 18%, хроническим панкреатитом (ХП) — на 12%, РПЖ — на 35%. Одновременно произошли изменения в

тактике и технике хирургического лечения этих заболеваний. У пациентов с острым некротическим панкреатитом общепризнанным подходом является выжидательная тактика с первоочередным и комбинированным применением миниинвазивных оперативных вмешательств по принципу «step-up approach». Значительно расширились показания к хирургическому лечению ХП. К ним относятся болевой синдром, дуоденальный стеноз, стеноз холедоха и панкреатического протока, компрессия воротной вены, подозрение на малигнизацию, при этом ранние хирургические вмешательства сопровождаются лучшими функциональными результатами. Значительно увеличилась роль эндоскопических технологий в лечении этого заболевания. Современная хирургия РПЖ включает три основных аспекта. Первым аспектом является стратификация пациентов, у которых будет эффективна резекция поджелудочной железы, и определение правильных критериев в отношении адьювантной и неoadьювантной терапии. Если выбрана неoadьювантная терапия, необходимо определить правильный тип терапии, возможно, не на основе анатомических критериев или других рутинных маркеров, доступных сегодня, а скорее на молекулярной стратификации, полученной с помощью тканевой или жидкостной биопсии. Вторым аспектом является влияние мини-инвазивных и роботизированных операций, которые будут приобретать все большее значение, и, по сравнению с упомянутым выше, проблемой будет правильный отбор пациентов для таких процедур. С внедрением технологии «image guidance» эти процедуры будут расширены и потенциально позволят выполнять очень точные и, в конечном счете, индивидуальные резекции. В-третьих, как общий вывод из предыдущих пунктов, лечение РПЖ — либо с помощью хирургии, либо только с помощью медицинских онкологических подходов — будет предметом индивидуального и ориентированного на пациента подхода, как это можно ожидать для большинства областей онкологии в будущем. Эти решения могут быть поддержаны искусственным интеллектом и его возможностью создавать алгоритмы лечения, которые пока невозможны. **Выводы.** В течение последних двух десятилетий хирургия заболеваний поджелудочной железы быстро развивалась благодаря новым технологическим решениям. Эти методы и адекватное лечение послеоперационных осложнений позволяют выполнять расширенные резекции с низкой летальностью, особенно при ХП и РПЖ.

Ivan Tereshkevych (Ukraine). *Эндоскопическое дренирование псевдокист поджелудочной железы под контролем эндоУЗИ.* Частым осложнением ОП является острое перипанкреатическое скопление жидкости (ОПСЖ), которое обычно образуется в раннюю фазу. По данным контрастно усиленной компьютерной томографии, у ОПСЖ нет стенки, оно гомогенное, отграниченное фасциальными структурами клетчатки забрюшинного пространства, может быть как единичным, так и множественным. Большинство ОПСЖ стерильные, рассасываются спонтанно, без хирургического вмешательства. Если эти скопления

существуют более 4 недель, есть высокая вероятность образования псевдокисты поджелудочной железы. Вопрос выбора хирургического лечения в данной ситуации до конца не решен. Мы пролечили 118 больных за 10 лет с осложнениями ОП и ХП. Среди пациентов преобладали мужчины — почти 65%. Всем пациентам проведено дооперационное обследование: лабораторные анализы, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография органов брюшной полости, эндоУЗИ. Малоинвазивное лечение перипанкреатического скопления жидкости проводили при осложнениях: сдавление терминального отдела холедоха с явлениями механической желтухи, сдавление желудка и двенадцатиперстной кишки с явлениями гастростаза, нагноение перипанкреатического скопления. Под контролем эндоУЗИ выполняли следующие вмешательства: пункция, цистогастротомия со стентированием и цистодуоденотомия со стентированием. Положительный результат лечения заключался в нормализации эвакуации из желудка и восстановления физиологического энтерального питания; нормализации уровня билирубина; уменьшении (отсутствии) болевого синдрома; нормализации температуры тела и показателей воспаления в общем клиническом анализе крови. В случае псевдокисты поджелудочной железы с секвестрами выполняли стентирование металлическим стентом. Перед стентированием проводили пункцию жидкостного образования с последующим биохимическим, цитологическим и бактериологическим исследованием. Послеоперационный период — без осложнений. После полной санации псевдокисты металлический стент заменяли двумя пластиковыми. **Выводы.** Малоинвазивное лечение осложненного ОП под контролем эндоУЗИ позволяет снизить продолжительность лечения больного в стационаре, снизить частоту послеоперационных осложнений (до 28%) и летальность (до 7%), улучшить качество жизни пациентов после операции и ускорить их реабилитацию. ЭндоУЗИ может быть использовано в качестве приоритетного способа лечения осложнений ОП с минимальным риском осложнений.

Ana Dugic (Sweden). *Постпанкреатический сахарный диабет (СД) — опыт большого третичного центра.* СД, связанный с патологией экзокринной части поджелудочной железы, является общим признаком ХП с клинически значимым отличием от СД 2-го типа (СД-2). Недавно предложенный термин «постпанкреатический сахарный диабет» (ППСД) направлен на упрощение этой дифференциации и помощь практикующим врачам в правильном решении неудовлетворенных потребностей пациентов с СД-2. Ретроспективно оценили проспективно собранные данные 481 пациента с определенным ХП в соответствии с критериями M-ANNHEIM, которые поступали в Каролинскую университетскую клинику в период с января 1999 г. по декабрь 2020 г. Группа СД-2 включала лиц, у которых был диагностирован СД до панкреатита или в течение ≤90 дней после панкреатита. Группа ППСД состояла из пациентов с диагнозом СД >90 дней после даты первого диагноза

панкреатита. Среди пациентов с ППСД преобладали мужчины (75% против 55%, $p < 0,001$), чаще встречалась алкогольная этиология (62% против 44%, $p = 0,001$) и ОП в анамнезе (79% против 61%, $p < 0,001$) по сравнению с больными только ХП. Кумулятивная заболеваемость ППСД составила 5,1%, 13,2%, 27,5% и 38,9% через 5, 10, 15 и 20 лет соответственно. Кальцинаты поджелудочной железы были идентифицированы как независимый фактор риска для ППСД. Многовариантный регрессионный анализ субраспределения выявил увеличение частоты микрососудистых осложнений ($p < 0,05$) и инфекций ($p < 0,001$) у пациентов с ППСД по сравнению с пациентами с СД-2. Уровень применения инсулина был в три раза выше ($p < 0,05$), тогда как уровень применения метформина был в два раза выше ($p < 0,05$) у больных с ППСД, чем в когорте СД-2. **Выводы.** На момент установления диагноза у 22,7% больных ХП был СД-2. Еще у 13,2% после 10 лет наблюдения развился ППСД. У пациентов с ППСД наблюдалась более высокая частота клинически значимых осложнений, и им чаще назначали инсулин и метформин, что свидетельствует о более агрессивном фенотипе. Кальцификация поджелудочной железы является прогностическим маркером развития ППСД.

Alexandra Miko (Hungary). Эндокринная и экзокринная недостаточность после двухлетнего наблюдения ОП: предварительные результаты исследования GOULASH-PLUS. ОП может привести к поздним осложнениям, таким как рецидивирующий ОП (РОП) и ХП. СД и панкреатическая экзокринная недостаточность (ПЭН) часто выявляются после ОП. GOULASH-PLUS — 6-летнее обсервационное исследование ОП, в котором проанализированы данные 224 пациентов первого и 112 пациентов второго года наблюдения. Каждый год проводили пероральный тест на толерантность к глюкозе для выявления впервые выявленного СД и тест на эластазу кала для измерения ПЭН. Пациенты были сгруппированы на основе ранее существовавшего ХП, тяжести и РОП. Впервые диагностированный СД составил 25% ($n=4$) в группе больных ХП и 16% ($n=28$) в группе без ХП в течение первого года. Это были 45% ($n=5$) и 8% ($n=7$) на втором году соответственно. В группе без ХП, вероятно, более высокая частота новых случаев СД может наблюдаться при тяжелом ОП, чем при легком ОП (15% против 30%) в первый год. Впервые ПЭН была диагностирована у 44% ($n=8$) в группе до ХП и 10% ($n=19$) в группе без ХП в первый год и составила 27% ($n=3$) и 5,5% ($n=5$) на второй год соответственно. В группе без ХП частота ПЭН, вероятно, была выше у пациентов, перенесших 2 и более РОП, чем без РОП (37% против 7%), а на второй год ПЭН развилась у большего числа пациентов, которые страдали среднетяжелым или тяжелым ОП, чем у таковых с легким ОП (32% против 40 против 10%). **Выводы.** В исследуемой популяции в течение 2 лет наблюдения впервые выявленные СД и ПЭН чаще выявлялись у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ОП. ПЭН имела тенденцию возникать чаще после большего количества атак ОП.

Anna Caterina Milanetto (Italy). Энуклеация инсулиномы поджелудочной железы: ранние и отдаленные результаты открытой операции за 43 года опыта в одном центре. Инсулинома является наиболее распространенным функционирующим НЭН поджелудочной железы, и почти всех пациентов можно вылечить хирургическим путем. По возможности рекомендуется паренхимосохраняющая процедура, чтобы предотвратить раннее/позднее начало СД. С 1979 г. по 2021 г. нами выполнено 88 операций на поджелудочной железе по поводу инсулиномы. Собранные клинические данные были извлечены. Все больные наблюдались амбулаторно. Из 88 больных, оперированных по поводу инсулиномы, у 42 была энуклеация (48%). Это 29 женщин/13 мужчин, возраст — в среднем 53 года (диапазон 20–83); ни у кого из них не было синдрома MEN1. У всех пациентов были клинические проявления с признаками органического гиперинсулинизма. Средний размер опухоли составил 1,4 см (медиана 1,3 см, диапазон 0,7–3,0 см); только в 3 наблюдениях (7,1%) выявлен размер $> 2,0$ см. Двадцать пять (60%) опухолей были локализованы в головке поджелудочной железы, 4 — в крючковидном отростке и 13 — в области тела-хвоста. Пять инсулином (12%) были классифицированы как G2, а 26 из 42 — как G1. У 31 больного (73%) послеоперационный период протекал гладко. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 10,8 дня. Панкреатическая фистула степени В возникла у 4 (9,5%) пациентов, кровотечение возникло у одного пациента (только переливание), и один пациент был повторно оперирован по поводу ранней послеоперационной грыжи. Летальность не наблюдалась. Средняя продолжительность наблюдения составила 211 месяцев, и за этот 43-летний период 10 пациентов умерли от других причин. Тридцать два (76%) пациента живы без признаков заболевания (без рецидива заболевания). Только у трех из 42 (7%) больных развился СД. **Выводы.** Лапаротомная энуклеация инсулиномой обеспечивает отличный долгосрочный результат с точки зрения сохранения эндокринной функции (7% случаев позднего СД) и имеет низкий уровень ($< 10\%$) частоты развития свищей поджелудочной железы.

Cristina Patoni (Italy). Антикоагулянты (АК) снижают смертность и частоту основных осложнений при умеренно тяжелом и тяжелом ОП — систематический обзор и метаанализ. Недавние исследования показали, что добавление АК к лечению тяжелого ОП улучшает прогноз. Предлагаемый механизм заключается в ингибировании высвобождения цитокинов и медиаторов воспаления. Систематический поиск проводился в PubMed, Embase и Cochrane с момента создания до 15 октября 2021 г. без ограничений. В соответствующих исследованиях сообщалось о различиях в клинических исходах у пациентов с ОП, получавших и не получавших терапию АК. Мы включили как рандомизированные контролируемые испытания (РКИ), так и обсервационные исследования. Модель случайных эффектов оценивала объединенные ОШ и средние различия с 95% ДИ. Протокол исследования

зарегистрирован на PROSPERO, CRD42021283239. Из 8552 статей мы включили семь в метаанализ и девять в систематический обзор. Анализ РКИ показал, что смертность значительно снизилась в группе АК (236 пациентов) по сравнению с контрольной группой (237 пациентов) (ОШ 0,24; 95% ДИ 0,13–0,45; $I^2=0\%$). Кроме того, лечение АК было связано со значительно более низкой частотой полиорганной недостаточности (219 пациентов) по сравнению с контрольной группой (213 пациентов) (ОШ 0,33, 95% ДИ 0,18–0,63; $I^2=0\%$). Также потребность в эндоскопических/хирургических вмешательствах для лечения ОП была ниже в группе АК (ОШ 0,41, 95% ДИ 0,19–0,90; $I^2=0\%$). Анализ включал как РКИ, так и обсервационные исследования. В двух исследованиях оценивали риск кровотечения, частота которого была ниже в группе АК. **Выводы.** Согласно результатам, АК безопасны и снижают частоту осложнений при среднетяжелом и тяжелом ОП. Мы предлагаем начинать терапию АК при установлении диагноза ОП, так как это связано с улучшением прогноза. Необходимы дальнейшие исследования для оценки безопасности АК при легком ОП и оценки риска кровотечения.

Marie Anne Engh (Hungary). Частота гастроинтестинальных кровотечений у больных ОП: систематический обзор и метаанализ. Желудочно-кишечные кровотечения являются осложнением ОП, влияющим на клинический исход, увеличивая тяжесть течения и показатели смертности. До марта 2021 г. был проведен систематический поиск в библиотеках PubMed, Embase и Cochrane. Исследования (1) пациентов с панкреатитом (2) с указанием количества пациентов, страдающих желудочно-кишечными кровотечениями, и (3) с указанием общего числа пациентов с ОП были включены. Отбор, извлечение данных и оценка риска проводились параллельно двумя независимыми исследователями. Для желудочно-кишечных кровотечений была рассчитана объединенная частота событий с 95% ДИ. Были проведены отдельные анализы частоты желудочно-кишечных кровотечений при тяжелом ОП, кровотечений из варикозно-расширенных вен после тромбоза селезеночной вены и кровотечений из псевдоаневризм. Было найдено 11 363 публикации, из которых 22 исследования (121 057 пациентов) соответствовали критериям отбора. Некоторые исследования охватывали одну и ту же популяцию и были объединены. Частота гастроинтестинальных кровотечений составила 4% (ДИ 2–6%). Сравнение исследований, включающих пациентов до и после внедрения Атлантской классификации, не показало существенной разницы. Частота кровотечений из псевдоаневризм (6 исследований), составила 0,4% (ДИ 0,1–1,4%), из варикозно расширенных вен (5 исследований) — 0,2% (ДИ 0–1,2%). Частота желудочно-кишечных кровотечений при тяжелом ОП (6 исследований) составила 16% (ДИ 13–18%). **Выводы.** Желудочно-кишечные кровотечения являются частым осложнением панкреатита. Псевдоаневризматические и варикозные кровотечения встречаются редко.

Olexii Dronov (Ukraine). Корреляция между абдоминальным перфузионным давлением и сроками инфицирования панкреонекрозов (ПН) у больных тяжелым ОП. Существенной детерминантой тяжести ОП является динамика осложнений, развивающихся в начале заболевания на фоне микроциркуляторных нарушений. Вторичное инфицирование у этой категории больных значительно ухудшает прогноз заболевания. Раннее инфицирование ПН является ведущей причиной фатальных септических осложнений у больных тяжелым ОП в его поздней фазе. Маркером перфузии органов является абдоминальное перфузионное давление (АПД). Проведено ретроспективное перекрестное одноцентровое исследование. Обследованы 74 пациента с тяжелым ОП (средний возраст 47 (41–54) лет). Среди них мужчины составили 51%, женщины — 49%. У всех больных уровень АПД оценивали в первую неделю заболевания как разницу между средним артериальным давлением и внутрибрюшным давлением. У всех больных имелись инфекционные осложнения ОП. Положительный бактериологический посев аспирата острых жидкостных парапанкреатических скоплений, зарегистрированный впервые, соответствовал периоду инфицирования ПН. Проведен корреляционный анализ связи между АПД в первую неделю заболевания и периодом инфицирования ПН от начала заболевания (коэффициент корреляции ранга Спирмена). В результате анализа установлено, что медиана (QI–QIII) АПД составила 62 (50–72) мм рт. ст.; внутрибрюшное давление — 12 (11–18) мм рт. ст. Медиана начала инфекции соответствовала 11 (8–16) дням болезни. Летальность составила 34%. Обнаружена отрицательная корреляция между АПД в течение первой недели заболевания и сроками инфицирования у больных тяжелым ОП ($r=0,88$, $p<0,01$). **Выводы.** Сильная отрицательная корреляция между уровнем АПД в первую неделю ОП и сроками инфицирования ПН ($r=0,88$, $p<0,01$) свидетельствует о влиянии перфузионных нарушений в раннюю фазу заболевания на развитие гнойно-септических осложнений.

Rex Wan-Hin Hui (Hong Kong). Торакальная эпидуральная анальгезия как эффективный метод обезболивания и потенциальная модифицирующая болезнь терапия ОП: результаты систематического обзора. Сильная боль в животе является основным признаком ОП, и торакальная эпидуральная анальгезия (ТЭА) изучалась как эффективная обезболивающая стратегия при ОП. Новые данные показали, что ТЭА может привести к расширению внутренних органов и улучшить микроциркуляцию в поджелудочной железе, что подтверждает ее потенциальную роль в качестве терапии, модифицирующей течение ОП. Был проведен систематический поиск литературы в MEDLINE, EMBASE и Кокрановской базе данных. Были включены рандомизированные испытания, когортные исследования, исследования случай-контроль или серии случаев, описывающие применение ТЭА при ОП, без ограничений по месту или году публикации. Риск систематической ошибки и уровень доказательности оценивали с помощью утвержденных шкал. В результате систематического

поиска литературы была найдена 651 статья, и 8 статей (454 пациента с ОП, получавших ТЭА) были включены в окончательный анализ. В исследованиях сообщалось об эпидуральной гипотензии с частотой от 0,0 до 37,5%, и все эпизоды гипотензии были преходящими и успешно купировались вазопрессорами или внутривенными инфузиями. О случаях эпидурального абсцесса или гематомы не сообщалось. ТЭА может уменьшить уровень прокальцитонина и улучшить перфузию поджелудочной железы. Кроме того, ТЭА может снизить частоту острой мезентериальной ишемии, остро почечной недостаточности и смертности при ОП. ТЭА не влияла на местные абдоминальные и гнойно-септические осложнения. ТЭА была эффективна для контроля боли у большинства пациентов. **Выводы.** ТЭА является безопасной и эффективной обезболивающей процедурой при ОП.

Anastasiia Drozdova (Ukraine). Тяжелый ОП: акцент на малоинвазивные вмешательства и концепцию ERAS в обе фазы заболевания. Тяжелый ОП является одной из наиболее серьезных хирургических проблем неотложной хирургии и является причиной высокой летальности. Во всем мире заболеваемость ОП колеблется от 5 до 80 на 100 тыс. населения. В последние три десятилетия для лечения острого ПН и его местных осложнений как в ранние, так и в поздние фазы заболевания используются открытые операции и малоинвазивные методики. Проанализированы результаты лечения 138 больных в 2018–2021 гг. Все больные были разделены на две группы: основную (93 человека) и группу сравнения (46 человек). В основной группе применялась тактика поэтапного подхода и реализовывались принципы концепции ERAS (2019–2021 гг.). В группе сравнения (2018–2019 гг.) принципы ERAS не применялись. Применялись пункционные, пункционно-дренирующие под ультразвуковым контролем вмешательства, компьютерная навигация, лапароскопические вмешательства, ангиографические технологии, локальные открытые методы хирургического вмешательства. В основной группе пациентов применен ступенчатый подход к лечению и принципы концепции ERAS, их активизация началась в первые сутки, а на третьи сутки они уже были полностью подвижны. В первой группе летальность составила 10,9% (n=10), средняя продолжительность лечения — 14,4 дня. Во второй группе летальность составила 19,6% (n=9), средняя продолжительность лечения — 20,4 дня. Летальность составила 13,7% во всех группах среди пациентов с поэтапным подходом. **Выводы.** Данное исследование продемонстрировало целесообразность применения принципов ускоренной хирургии в комплексном лечении больных с тяжелым ОП с использованием пошагового подхода к лечению.

Wing Kiu Chou (Great Britain). *Полиморфизм гена фактора некроза опухоли альфа (TNF) и тяжесть течения ОП: систематический обзор и метаанализ.* ОП имеет широкий спектр клинической тяжести, от легкой до угрожающей жизни. Активация системного воспаления является хорошо установленным механизмом патогенеза ОП. Генетические варианты провоспалительного гена, фактора некроза опухоли альфа (TNF), могут определять, почему у некоторых пациентов развивается тяжелая форма ОП, а у других нет, и могут быть потенциальной мишенью для терапевтических препаратов. Проводился поиск в базах данных MEDLINE и Embase. Включены исследования, в которых изучались значения полиморфизма TNF и их связи с тяжестью заболевания или осложнениями у пациентов с легкими и тяжелыми формами ОП. Метаанализ был проведен для выбранных вариантов, описанных как минимум в двух исследованиях. Были включены семь исследований, в которых сообщалось о шести генетических вариантах TNF. В двух исследованиях сообщалось о значительной связи полиморфизмов TNF-1031 и TNF-863 с тяжестью заболевания, однако эти варианты не изучались ни в одном другом исследовании. О полиморфизмах TNF-308G>A и TNF-238G>A сообщалось в пяти и двух исследованиях соответственно, и они были выбраны для метаанализа. В метаанализ был включен 271 случай тяжелого панкреатита и 495 случаев легкого панкреатита из пяти исследований. Мы оценили объединенное ОШ 1,07 (95% ДИ 0,75–1,52), $p=0,24$ для полиморфизма –308G>A и риск тяжелого ОП. При анализе двух исследований полиморфизма –238G>A 44 случаев тяжелого заболевания и 247 случаев легкого заболевания не было обнаружено значимых ассоциаций (ОШ 1,61; 95% ДИ 0,48–5,39; $p=0,08$). **Выводы.** Наш метаанализ предполагает, что полиморфизм TNF не был связан с тяжестью заболевания при ОП.

Вышеприведенные исследования отражают только небольшую часть научных работ, посвященных методам хирургического лечения заболеваний поджелудочной железы, которые были представлены на 54-й встрече Европейского Клуба панкреатологов в Киеве. Активное участие украинских ученых было отмечено всеми участниками встречи, при этом руководство Европейского Клуба панкреатологов и наши международные партнеры особенно подчеркнули высокий уровень и качественную организацию конгресса в сегодняшних сложных обстоятельствах.

Литература:

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.2022.04.03

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

И. В. Хомяк¹, А. В. Ротарь², 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 адъювантной и неoadъювантной 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. Korpchak (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 хирурги-

ческого 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. Gubergrits³

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. Korpchak (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.

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

1. Введение

Хронический панкреатит (ХП) — прогрессирующее воспалительно-фиброзное заболевание экзокринной части поджелудочной железы (ПЖ), которое приводит к болям в животе, а также симптомам и признакам сахарного диабета (СД) и внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ). Хотя боль в животе является наиболее распространенным симптомом у пациентов с ХП, о котором сообщают в 60–94% случаев [74], существуют пациенты, у которых боль отсутствует.

Насколько нам известно, первые отчеты о безболевым ХП были опубликованы в 1948 году [24, 50], в них сообщалось, что 10–15% из небольших когорт пациентов с ХП имели безболевое заболевание. «Безболевые» пациенты с ХП чаще всего выявляются случайно, когда им проводят визуализацию брюшной полости по другим причинам, и обнаруживают выраженные морфологические признаки ХП, такие как кальцификация и/или умеренные или выраженные изменения протоков. Другие больные имеют признаки и симптомы СД и/или ВНПЖ, что требует визуализации брюшной полости, которая выявляет определённые морфологические признаки ХП. Это отчетливо показано в недавнем исследовании, в котором оценивались признаки и симптомы, явившиеся основанием диагноза безболевого ХП у 74 пациентов [5]. В то время как впервые возникший СД, стеаторея и снижение массы тела были зарегистрированы у 20%,

19% и 16% соответственно, 51% пациентов не сообщали о каких-либо симптомах, и у них безболевым ХП был диагностирован случайным образом.

Существует множество причин, по которым важно установить распространенность безболевого ХП. При случайном выявлении пациента с безболевым ХП клиницисты могут не проводить периодическое наблюдение этих пациентов на предмет развития осложнений, таких как СД и ВНПЖ. Хотя риск развития аденокарциномы ПЖ (АПЖ) среди пациентов с безболевым ХП не был определен количественно, он, вероятно, выше, чем в общей популяции, и этих пациентов следует наблюдать на предмет признаков и симптомов злокачественного новообразования. Наконец, изучение и сравнение пациентов с безболевым и болевым ХП может помочь улучшить наше понимание ноцицептивных путей при ХП и позволить разработать более целенаправленные методы лечения [23, 44].

Нашей основной **целью** было проведение систематического обзора для определения распространенности безболевого ХП. Нашей вторичной целью было определить распространенность кальцификации, СД, ВНПЖ и АПЖ, а также спектр этиологии у пациентов с безболевым ХП.

2. Материалы и методы

2.1. Дизайн исследования и сбор данных

Мы внедрили систематический подход к поиску и просмотру соответствующей литературы, следуя рекомендациям по предпочтительным элементам

отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [65]. Мы запросили три базы данных (MEDLINE (PubMed), Embase и Web of Science) с соответствующих дат их создания до 15 сентября 2020 г., используя комбинацию контролируемой лексики и терминов с произвольным текстом для соответствующих статей.

Статьи были загружены в программное обеспечение для систематического обзора (Covidence, Veritas Health Innovation, Мельбурн, Австралия) и впоследствии проверены. Ссылки на все релевантные статьи, которые не были проиндексированы в вышеуказанных электронных базах данных, были подвергнуты ручному поиску (цепочка цитирования) для выявления дополнительных статей. Для поиска статей были реализованы прямая и обратная цепочка. Статьи считались недоступными, если всесторонний поиск по запросам на межбиблиотечный абонемент и поиск авторов вручную по фондам медицинских библиотек не увенчался успехом.

Стратегия включала двухуровневый процесс: просмотр названий и аннотаций, за которыми следовали полнотекстовые статьи. Два автора (FAB и AA) независимо друг от друга просматривали и рецензировали рефераты и полнотекстовые статьи. Разногласия разрешались третьим рецензентом (MF) или обсуждением на основе консенсуса.

2.2. Извлечение данных

Данные о характеристиках и осложнениях ХП были получены независимо двумя авторами (FAB и MF). Разногласия разрешались третьим рецензентом или консенсусом между двумя рецензентами.

2.3. Первичное определение безболевого ХП

Мы определили первичный безболевого ХП как заболевание у пациентов, которые никогда не жаловались на боль в животе или не имели эпизода острого панкреатита. Ранее это было описано R. W. Ammann et al. [3] как «особая клиническая категория, которая проявляется стеатореей, СД, желтухой или кальцинозом». Мы расширили это определение, включив в него пациентов без боли, у которых ХП «случайно» был диагностирован с помощью поперечной визуализации, проведенной для оценки других жалоб. Мы исключили исследования, в которых безболевого ХП классифицировали как случаи, когда состояние боли перешло в состояние полного прекращения боли, что часто называют «выгоранием» [46, 80]. Исключены пациенты с рецидивирующим острым панкреатитом, которые не испытывают боли в промежутках между приступами. ХП был определен согласно авторам каждого соответствующего исследования.

2.4. Критерии включения

Все исследования, в которых сообщалось о распространенности боли при ХП, изначально были подвергнуты скринингу. Статьи включались для полнотекстового обзора, если в них сообщалось не менее чем о 10 последовательных взрослых (старше 18 лет) пациентах с безболевым ХП.

2.5. Критерии исключения

Критерии исключения включали следующее: (1) рандомизированные контролируемые

исследования, поскольку в них в основном включались пациенты с болевым ХП; (2) систематические обзоры, обзорные статьи, отчеты о случаях, письма корреспонденции и редакционные статьи; (3) данные, дублирующиеся из ранее опубликованных статей; (4) исследования, сообщающие о преобладании болевого или безболевого ХП, но не того и другого одновременно; (5) исследования, сообщающие о непоследовательной или выбранной когорте пациентов (например, включение только алкогольного ХП).

2.6. Оценка риска систематической ошибки

Мы использовали инструмент, разработанный D. Nou et al. который был адаптирован специально для оценки риска систематической ошибки в исследованиях распространенности (FAB и MF) [38]. Этот инструмент состоит из девяти пунктов, оценивающих внешнюю и внутреннюю валидность, которые можно свести в одну числовую оценку (0–9). Оценка от 0 до 3, от 4 до 6 и от 7 до 9 указывает на низкий, умеренный и высокий риск систематической ошибки соответственно.

2.7. Статистический анализ

Неоднородность между исследованиями оценивали с использованием статистического показателя I^2 . Статистический показатель I^2 подразделяется на низкий (<25%), средний (25–50%) и высокий (>75%). Мы использовали модель случайных эффектов для учета различий в распространенности в разных исследованиях и получили объединенные оценки с 95% доверительными интервалами (ДИ). Дальнейшие подгруппы и мета-регрессионный анализ были запланированы и выполнены там, где это было возможно. Систематическая ошибка публикации оценивалась с помощью воронкообразного графика и критерия М. Egger [22]. Все анализы проводились с использованием показателя R (3.6.2, R Foundation, Вена, Австрия), а рисунки были получены с использованием пакета metaprop (Viechtbauer 2010). Результаты считались статистически значимыми, если значение p составляло менее 0,05.

3. Результаты

С помощью нашей стратегии поиска выявлено 5057 исследований в период с 1 января 1900 г. по 15 сентября 2020 г. 3386 исследований не соответствовали критериям включения, в результате чего 237 исследований были подвергнуты полнотекстовому обзору. Всего в окончательный анализ было включено 42 исследования (рис. 1).

Подробная информация о 42 исследованиях представлена в табл. 1. Эти исследования были опубликованы в период с 1948 г. по 2020 г. и проводились в 15 странах, включая США ($n=9$), Индию ($n=7$), Японию ($n=6$), Италию ($n=5$), Китай ($n=4$), Германию ($n=3$), Великобританию ($n=2$), Францию ($n=2$), Мексику ($n=2$), Южную Африку ($n=1$), Уганду ($n=1$), Данию ($n=1$), Сингапур ($n=1$), Венгрию ($n=1$) и Украину ($n=1$). Риск систематической ошибки был классифицирован как низкий в 38 исследованиях и умеренный в 4 исследованиях.

Всего наблюдались 14 277 пациентов с ХП, среди которых у 1569 было зарегистрировано безболевого течение. Совокупная распространенность такого



Рис. 1. Стратегия поиска PRISMA.

течения составила 12% (95% ДИ, 10–15%) со значением I^2 94% ($p < 0,01$) (рис. 2). Было проведено 11 исследований, в которых сообщалось о наличии кальцификации у пациентов с безболевым ХП [5, 24, 26, 33, 41, 50, 56, 61, 70, 73, 79]. Среди 164 пациентов с безболевым ХП у 147 наблюдалась кальцификация ПЖ, в результате чего общая распространенность кальцификации составила 96% (95% ДИ, 73–100%) с I^2 84% ($p = 0,07$) (рис. 3). Дополнительные характеристики пациентов с безболевым ХП, включая средний возраст на момент установления диагноза, пол, расу и статус курения, в большинстве исследований не сообщались.

Было проведено 12 исследований, в которых оценивали пациентов на наличие СД с использованием перорального теста толерантности к глюкозе ($n = 7$), критериев Американской диабетической ассоциации ($n = 1$) и 4 исследования, в которых не сообщались используемые диагностические критерии СД [5, 24, 26, 33, 34, 41, 42, 50, 56, 68, 73, 79]. Из 199 пациентов с безболевым ХП у 101 наблюдался СД, что соответствовало распространенности 51% (95% ДИ, 32–70%) с I^2 81% ($p = 0,23$) (рис. 4А). Данные по ВВПЖ были доступны в 8 исследованиях, включавших 158 пациентов с безболевым ХП [5, 24, 34, 41, 42, 50, 56, 79]. Распространенность ВВПЖ у пациентов с безболевым ХП составила 47% (95% ДИ, 15–81%) с I^2 91% ($p = 0,02$) (рис. 4В). В 6 исследованиях ВВПЖ определяли по наличию стеатореи и/или прямым или непрямым функциональным тестам ПЖ, включая секретин-панкреозиминный тест (СПТ), измерение фекального жира, фекальной эластазы 1 и тест Лунда

[5, 34, 41, 42, 50, 56]. В двух исследованиях не сообщалось о диагностических критериях ВВПЖ [24, 79].

Было проведено 9 исследований ($n = 225$), в которых сообщалось об этиологии безболевого ХП [1, 5, 8, 34, 41, 46, 56, 61, 68]. Алкогольная, идиопатическая/генетическая и другая этиология объясняли причину безболевого ХП у 73 (32,4%), 128 (56,9%) и 20 (8,9%) пациентов соответственно.

Было проведено 2 исследования с участием 188 пациентов без боли, в которых сообщалось о 4 (2,1%) пациентах с АПЖ [5, 32]. I. Nao et al. [32] сообщили о 4 случаях АПЖ после медианы наблюдения 8 лет, в то время как A. Amodio et al. [5] не сообщили о случаях АПЖ в течение среднего периода наблюдения 2,9 года.

3.1. Анализ подгруппы

Мы провели подгрупповой и мета-регрессионный анализ независимых переменных, чтобы выявить возможный(е) источник(и) неоднородности ($I^2 = 94%$). Были проанализированы географическое положение на различных континентах, год публикации и систематическая ошибка исследования. Исследования, проведенные в Африке, показали более высокую оценку распространенности безболевого ХП по сравнению с другими континентами. Однако мета-регрессионный анализ показал, что ни географическое положение ($p = 0,07$), ни год публикации ($p = 0,55$), ни систематическая ошибка исследования ($p = 0,26$) не имели значимой связи с оценкой распространенности безболевого ХП. Тест Eggers не показал систематической ошибки публикации ($p = 0,90$).

Таблица 1. Характеристика исследований и оценка риска систематической ошибки

Автор	Год	Страна	Период исследования	Диагностические критерии	Число пациентов	Мужчин, n (%)	Безболевой ХП, n (%)	Риск уровня систематической ошибки*
E. E. Gambill et al. [24]	1948	США	1939–1943	Не сообщалось	39	28 (71,8)	8 (20,5)	Низкий
S. N. Maimon et al. [50]	1948	США	Не сообщалось	Визуализация признаков кальцификации у «безболевых» пациентов; клинический диагноз 2 оставшихся	20	12 (60)	3(15)	Низкий
J. B. Gross et al. [31]	1958	США	1956	Кальцификация ПЖ, СД и стеаторея наблюдаются в сочетании	75	63 (84)	4 (5,33)	Низкий Умеренный
J. L. Owens Jr et al. [61]	1958	США	1940–1957	Выявление лиц с кальцинозом ПЖ с просмотром медицинских записей	32	20 (62,5)	3 (9,38)	Низкий
A. G. Shaper et al. [73]	1964	Уганда	1958–1962	Ретроспективное выявление пациентов с кальцинозом ПЖ с просмотром медицинских карт	36	28 (77,8)	18 (50)	Низкий Умеренный
H. Sarles et al. [70]	1965	Франция	Не сообщалось	Критерии Марсельского симпозиума	100	93 (93)	7(7)	Низкий
J. Gastard et al. [26]	1973	Франция	Не сообщалось	Хирургические; рентгенограмма брюшной полости (кальцинаты) или сочетание нескольких патологических состояний (СД, стеаторея, рентгенологические признаки)	263	263 (100)	9 (3,42)	Низкий
O. James et al. [41]	1974	Великобритания	1968–1973	Критерии Марсельского симпозиума (группы 3 и 4)	107	71 (66,4)	8 (7,48)	Низкий
K. Hatayama et al. [33]	1978	Япония	1960–1977	Модификация критериев, предложенных Японской ассоциацией болезней ПЖ	89	62 (70)	7 (7,87)	Низкий
I. Vantini et al. [79]	1978	Италия	1970–1977	Рентгенологические признаки кальцификации ПЖ и/или хирургические и гистологические данные	132	117 (88,6)	8 (6,07)	Низкий
J. S. Aldrete et al. [2]	1979	США	1968–1977	Хирургические или аутопсийные, или рентгенологические признаки кальцификации ПЖ	101	Не сообщалось	17 (16,8)	Низкий
P. C. Bornman et al. [9]	1980	Южная Франция	Не сообщалось	Клинический анамнез и ЭРХПГ	47	Не сообщалось	7 (14,9)	Низкий
I. Uscanga et al. [78]	1985	Мексика	1960–1981	≥1 из следующего: рентгенологические признаки кальцификации ПЖ (n=58), аномалии протока ПЖ при ЭРХПГ (n=34) и операционная биопсия или аутопсия (n=46 и n=17 соответственно)	74	51 (68,9)	12 (16,2)	Низкий

Автор	Год	Страна	Период исследования	Диагностические критерии	Число пациентов	Мужчин, n (%)	Безболевой ХП, n (%)	Риск уровня систематической ошибки*
H. Miyake et al. [56]	1987	Япония	1965–1984	Гистологические данные, кальцификация ПЖ при визуализации, результаты ЭРХПГ (Кембриджские критерии) и/или экзокринная дисфункция ПЖ от умеренной до тяжелой степени тяжести	125	94 (75,2)	19 (15,2)	Низкий
D. H. Pipalia et al. [63]	1987	Индия	1973–1986	Рентгенологические признаки кальцификации ПЖ (n=54) и ЭРХПГ (n=1)	55	43 (78,2)	23 (41,8)	Низкий
T. Hayakawa et al. [34]	1989	Япония	1978–1981	Рентгенологические признаки кальцификации ПЖ, гистологическое подтверждение или наличие ВНПЖ	155	127 (81,9)	29 (18,7)	Низкий
G. Montalto et al. [58]	1990	Италия	1979–1984	Рентгенологические признаки кальцификации ПЖ (n=15); типичные нарушения при вируснографии (n=17); ВНПЖ (n=7); хирургически/гистологически (n=3). КТ и УЗИ также использовались в исследовании для диагностики и выявления осложнений	42	30 (71,4)	4 (9,52)	Низкий
G. Robles-Diaz et al. [68]	1990	Мексика	1975–1987 (кроме 1981)	≥1 из следующего: рентгенологические признаки кальцификации ПЖ, аномалии протоков ПЖ при ЭРХПГ и гистологические данные. В первый период исследования (1975–1980 гг.) диагноз устанавливали в основном по признакам кальцификации ПЖ на обзорных снимках брюшной полости. Во втором периоде исследования: обзорные снимки брюшной полости (n=56), ЭРХПГ (n=17), КТ (n=12) и гистологически (n=6)	150	124 (82,7)	9 (6)	Низкий
S. T. Chari et al. [14]	1992	Индия	1987–1989	≥1 из следующего: рентгенологические признаки кальцификации ПЖ, подтвержденные УЗИ, признаки при ЭРХПГ (Кембриджские критерии), клинические признаки УЗИ с экзокринной недостаточностью ПЖ	200	157 (78,5)	34 (17)	Низкий
W. M. Melia et al. [54]	1992	Великобритания	1978–1989	Ретроспективный поиск диагностических кодов МКБ-9 с последующим просмотром медицинской документации	28	28 (100)	1 (3,57)	Умеренный
P. G. Lankisch et al. [46]	1993	Германия	Не сообщалось	Клинический анамнез и по крайней мере один аномальный результат СПТ, выполненный более чем через 3 месяца после последнего болевого приступа. Анализ фекального жира (n=335) выполняли одновременно с СПТ и обзорной рентгенографией брюшной полости (n=286). Выполнены УЗИ (n=270), КТ (n=43) и ЭРХПГ (n=126)	335	260 (77,6)	24 (7,16)	Низкий

Автор	Год	Страна	Период исследования	Диагностические критерии	Число пациентов	Мужчин, n (%)	Безболевой ХП, n (%)	Риск уровня систематической ошибки*
G. Cavallini et al. [13]	1998	Италия	1971–1995	Клинические симптомы, связанные с повышением активности панкреатических ферментов, и инструментальные данные, типичные для заболевания (Кембриджский балл ЭРХПГ ≥ 3 ; кальцификация ПЖ при УЗИ/КТ; расширенный и/или неравномерный главный проток ПЖ при УЗИ/КТ; повышенная эхогенность с паренхиматозной неоднородностью при УЗИ)	715	630 (88,1)	22 (3,08)	Низкий
M. R. Lankisch et al. [45]	2001	США	1976–1982	≥ 4 достигается при использовании следующей балльной системы: 4 – кальцификация ПЖ; 4 – типичные гистологические изменения; 3 – характерные данные ЭРХПГ; 2 – ВНПЖ; 2 – приступы панкреатита и/или хроническая боль в верхней части живота; 1 – СД	372	243 (65,3)	60 (16,1)	Низкий
T. Kamisawa et al. [43]	2004	Япония	1976–2003	≥ 1 из следующего: кальцификация ПЖ на КТ или УЗИ (n=82), гистологические изменения (n=47); хирургически (n=37); вскрытие (n=10); неравномерное расширение или сужение панкреатического протока по данным ЭРХПГ (n=160) и патологически низкая концентрация бикарбоната в сочетании либо со снижением продукции ферментов, либо со снижением объема секреции по результатам секретинного теста (n=38)	182	162 (89)	93 (51,1)	Низкий
P. K. Garg et al. [25]	2004	Китай, Индия, Япония, Сингапур	Не сообщалось	≥ 1 из следующих изменений протоков при ЭРХПГ; положительный секретинный тест; кальцификация(и) ПЖ; и аномалии ЭУЗИ	2167	1485 (68,5)	273 (12,6)	Низкий
V. Balakrishnan et al. [6]	2008	Индия	2005–2007	Клиническая, структурная или функциональная аномалия ПЖ. Наличие кальцификации ПЖ или неровности протоков/атрофии паренхимы по данным УЗИ, КТ, МРТ, МРХПГ, ЭРХПГ или ЭУЗИ	1033	733 (71,0)	62 (6)	Низкий
D. K. Bhasin et al. [8]	1999–2004	Индия	1999–2004	Клинические, биохимические и рентгенологические исследования. Признаки кальцификации ПЖ на рентгенограмме брюшной полости и/или УЗИ и/или КТ брюшной полости, и/или характерные изменения протоков на МРХПГ и/или ЭРХПГ	155	101 (65,2)	7, (4,52)	Низкий

Автор	Год	Страна	Период исследования	Диагностические критерии	Число пациентов	Мужчин, n (%)	Безболевой ХП, n (%)	Риск уровня систематической ошибки*
J. G. D'Haese et al. [17]	2014	Германия	Не сообщалось	Образцы ткани ПЖ с просмотром медицинской документации	295	Не сообщалось	54 (18,3)	Умеренный
S. N. Camara et al. [11]	2015	Китай	2008–2011	Клинические и лабораторные исследования (экзокринная функция ПЖ). УЗИ, КТ, МРТ, МРХПГ, ЭУЗИ и ЭРХПГ. Ангиографию и магнитно-резонансную ангиографию проводили как до, так и после операции	142	92 (64,8)	38 (26,8)	Низкий
S. S. Olesen et al. [60]	2016	Дания	2010–2015	Люнебургские критерии	136	118 (69,4)	23 (17)	Низкий
A. Masamune et al. [52]	2017	Япония	2011	Диагностические критерии раннего ХП (ДСЕСР): клинические признаки (рецидивирующая боль в верхней части живота, патологические уровни ферментов ПЖ в сыворотке крови или моче, нарушенная экзокринная функция ПЖ и продолжительное употребление алкоголя в больших количествах, эквивалентное или превышающее 80 г чистого этанола в сутки) и результаты визуализации раннего ХП на ЭУЗИ или ЭРХПГ.	151	86 (57)	15 (10)	Низкий
Á. Szücs et al. [76]	2017	Венгрия	2012–2014	Классификация M-ANNHEIM	218	Не сообщалось	68 (31,2)	Низкий
G. Capurso et al. [12]	2017	Италия	2015	Классификация M-ANNHEIM & TIGAR-O	16	8 (50)	4 (25)	Низкий
A. K. Jha et al. [42]	2017	Индия	2000–2013	Клиническая, структурная или функциональная аномалия ПЖ. Заболевание крупных протоков: дилатация и неравномерность протоков и/или кальцификация ПЖ при визуализации и наличии клинических симптомов. Поражение мелких протоков: паренхиматозные и протоковые изменения на ЭУЗИ (критерии Роузмонта)	139	116 (83,5)	9 (6,47)	Низкий
L. Hao et al. [32]	2017	Китай	2000–2013	≥1 из следующего: гистологическая картина; кальцификация ПЖ, подтвержденная простой рентгенографией, УЗИ органов брюшной полости, КТ или эхоэндоскопией; и умеренные или выраженные поражения протоков ПЖ на панкреатографии, полученной с помощью ЭРХПГ или МРХПГ (Кембриджская классификация)	1656	1152 (69,6)	114 (7)	Низкий
J. D. Machicado et al. [49]	2017	США	1977–2006	Диагностический индекс Мэйо	89	50 (56)	20 (22,5)	Низкий

Автор	Год	Страна	Период исследования	Диагностические критерии	Число пациентов	Мужчин, n (%)	Безболевой ХП, n (%)	Риск уровня систематической ошибки*
S. J. Schwarzenberg et al. [72]	2019	США	2000–2014	Либо ЭРХПГ (Кембриджская классификация), либо МРХПГ, КТ или ЭУЗИ (≥ 5 критериев или кальцификации), либо гистологические признаки ХП	572	584 (55) (все пациенты в исследовании)	79 (13,8)	Низкий
M. Hirth et al. [35]	2019	Германия/Украина	1998–2007	Классификация M-ANNHEIM	693	Не сообщалось	94 (13,6)	Низкий
Y. Hori et al. [37]	2019	США	2013–2015	Принятые критерии результатов КТ, МРТ или МРХПГ, ЭРХПГ (Кембриджская классификация), ЭУЗИ (наличие 5 признаков или критериев Роузмонта), гистология или их комбинация	499	303 (60,7)	74 (14,8)	Низкий
Y. Liu et al. [47]	2019	Китай	2010–2013	Азиатско-Тихоокеанский консенсус	1314	831 (63,2)	88 (6,7)	Низкий
S. Agarwal et al. [1]	2020	Индия	1998–2019	Диагностические критерии клиники Мэйо	747	672 (90)	44 (5,9)	Низкий
A. Amodio et al. [5]	2020	Италия	2010–2016	Рекомендации UEG, основанные на фактических данных, 2017 г.	781	50 (6,6) (безболевая группа)	74 (9,5)	Низкий

*Адаптировано из D. Nou et al. ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография; КТ — компьютерная томография; УЗИ — ультразвуковое исследование; ЭУЗИ — эндоскопическое ультразвуковое исследование; МКБ — международная классификация болезней; МРТ — магнитно-резонансная томография; МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография; UEG — United European Gastroenterology.

4. Обсуждение

Насколько нам известно, это первый систематический обзор, посвященный оценке распространенности первично безболевого ХП. Мы обнаружили, что примерно у каждого десятого пациента с ХП заболевание протекает без боли. Мы также обнаружили, что среди пациентов с безболевым ХП в 96% случаев наблюдались кальцификации, в 51% — СД, в 47% — ВВПЖ и в 57% — генетическая этиология, или ХП был идиопатическим.

Высокая распространенность кальцификации ПЖ, вероятно, объясняется тем фактом, что наличие кальцификации на рентгенограммах брюшной полости и/или выявленное при хирургическом вмешательстве/аутопсии, особенно до широкого распространения КТ, было необходимо для установления диагноза ХП. Мы обнаружили, что примерно у каждого второго пациента с безболевым ХП имеет место либо СД, либо АПЖ. В большинстве исследований данные о начале и периодах наблюдения для оценки развития функциональных нарушений, таких как СД и ВВПЖ, либо не сообщались, либо были ограничены. Возможно, что у большинства этих пациентов развились бы функциональные нарушения, если бы они наблюдались в течение более продолжительного

периода [56, 59]. ХП может быть неочевидным, когда диагностируется либо впервые возникший СД, либо АПЖ. A. Amodio et al. сообщили, что у 72% пациентов с безболевым ХП был диагностирован СД либо до, либо во время установления диагноза ХП [5].

Следует рассмотреть необходимость проведения визуализации органов брюшной полости у пациентов с впервые выявленным СД, у которых также наблюдается потеря массы тела, имеется сопутствующая ВВПЖ и/или очевидный(е) фактор(ы) риска панкреатита.

Генетическое тестирование в исследованиях, указанных в этом систематическом обзоре, было скудным [5], так как большинство из этих исследований было проведено до открытия генетической основы панкреатита в 1996 г. Этиология ХП была связана с генетическими причинами, либо ХП был идиопатическим у 56,9% пациентов с безболевым течением заболевания. Потребуется дальнейшие исследования, чтобы определить, могут ли мутации в определенных генах предрасположенности к панкреатиту с большей вероятностью приводить к безболевому ХП. Могут присутствовать и другие факторы риска ХП у пациентов без боли, включая системную красную волчанку [82] и сосудистые заболевания [4, 29]. Если

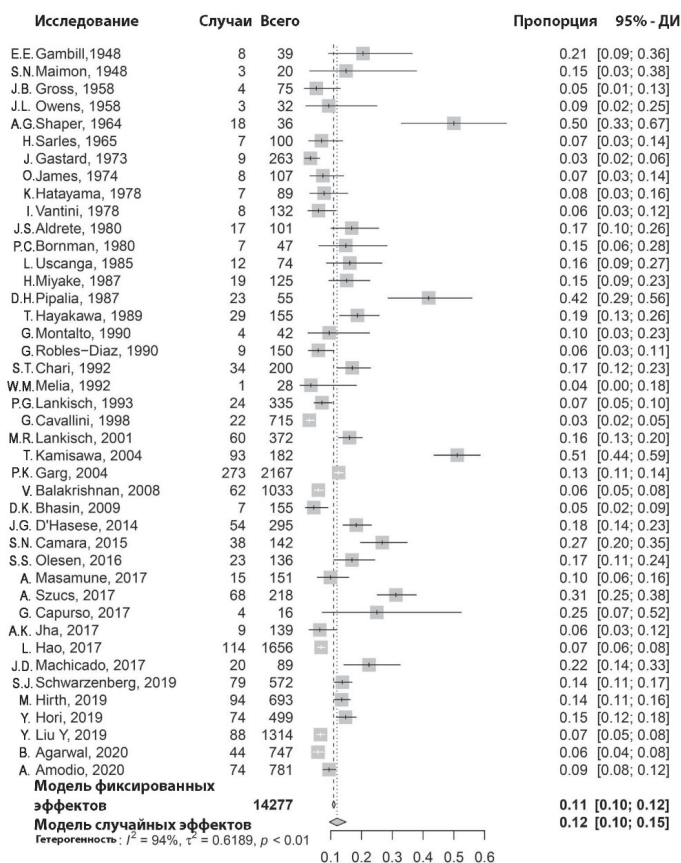


Рис. 2. Форест-плот распространенности безболевого ХП.

бы присутствовала корреляция с сосудистым заболеванием, можно было бы ожидать, что «безболевые» пациенты были бы старше, чем те, у кого был болевой ХП. Явным недостатком исследований, включенных в наш систематический обзор, была ограниченность данных о возрасте пациентов на момент установления диагноза безболевого ХП.

A. Amodio et al. [5] сообщали о среднем возрасте 61 год, тогда как T. Kamisawa et al. [43] сообщали о более высокой распространенности безболевого ХП у лиц старше 60 лет по сравнению с лицами моложе 60 лет (73% против 39%). M. Hirth et al. подтвердили это, но с меньшей разницей, сообщив о распространенности безболевого ХП у пожилых и не пожилых пациентов 21% и 12% соответственно, но не указали возрастные границы для этих двух категорий пациентов [35].

Неизвестно, почему ХП может быть безболевым, поскольку вовлечение интрапанкреатических нервов является отличительной чертой заболевания [20]. Сообщалось о различиях в болевой чувствительности у взрослых на популяционном уровне [75]. Варианты генов, которые кодируют потенциалзависимые натриевые каналы, участвующие в передаче ноцицептивных сигналов, могут объяснять переменное восприятие боли [15, 19]. Известно, что гены потенциалзависимых альфа-субъединиц 9 (SCN9A) и 10 (SCN10A) натриевых каналов кодируют натриевые каналы типов 1.7 и 1.8 соответственно, а мутации этих генов приводят к снижению или отсутствию чувствительности к боли [19, 21]. Было показано, что SCN10A присутствуют, среди многих других, в пищеварительном тракте, желчном пузыре и экзокринной

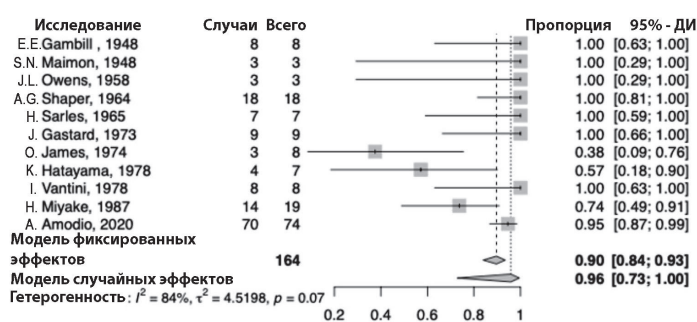


Рис. 3. Форест-плот исследований, сообщающих о распространенности кальцификаций при безболевого ХП.

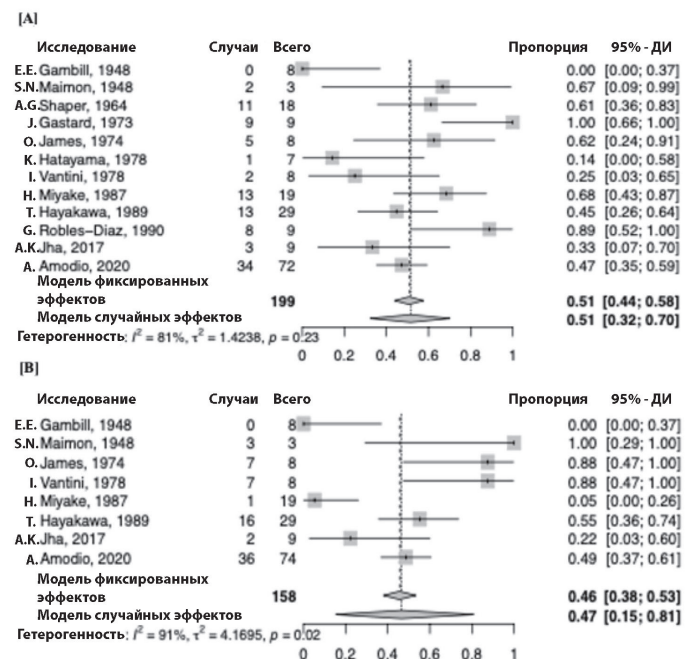


Рис. 4. Форест-плот исследований, сообщающих о распространенности (А) СД (12 исследований) и (В) ВНПЖ (8 исследований) при безболевого ХП.

части ПЖ [27]. Исследование, оценивающее «гипоалгетическое» воспалительное заболевание кишечника, продемонстрировало значительно более высокую распространенность однонуклеотидного полиморфизма гена SCN10A (rs6795970) по сравнению с пациентами с «негипоалгетическим» воспалительным заболеванием кишечника [28]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять роль этих и других вариантов мутаций генов, влияющих на восприятие боли у безболевых пациентов.

ХП, особенно наследственный/генетически обусловленный ХП, является доказанным фактором риска АПЖ. Предыдущие исследования, оценивающие пациентов с наследственным ХП, сообщали о частоте АПЖ в 19–54% к 7-му десятилетию жизни у таких пациентов [51, 55, 66, 81]. Это вызывает особую озабоченность относительно больных с безболевым ХП, поскольку у них заболевание, как правило, диагностируется в более позднем возрасте, они могут страдать ХП в течение десятилетий и иметь другие факторы риска не только ХП, но и злокачественных новообразований, такие как курение. Трудно сделать какие-либо выводы о связи АПЖ и безболевого ХП, так как опубликованных данных

очень мало. Несмотря на существующие недостатки скрининга АПЖ у пациентов с ХП, будущие исследования должны определить, должна ли отличаться частота скрининга у разных пациентов с ХП в зависимости от этиологии, длительности заболевания, наличия функциональных нарушений и наличия таких симптомов, как боль.

Важно подчеркнуть преимущества или недостатки применения инвазивных методов лечения, таких как эндоскопия и/или хирургия, у этих пациентов. Рекомендации выступают против эндоскопии, поскольку риски у «безболевых» пациентов перевешивают преимущества [18]. Неизвестно, могут ли инвазивные методы лечения предотвратить развитие или прогрессирование СД и/или ВНПЖ у этих пациентов. Исследование, сравнивающее хирургию и эндоскопию, показало, что у пациентов, рандомизированных в группу хирургического вмешательства, наблюдалась задержка прогрессирования ВНПЖ в течение среднего периода наблюдения 6,6 года [10]. Однако размер выборки в этом исследовании был небольшим и не учитывал многие показатели, влияющие на развитие ВНПЖ. В более позднем исследовании ESCAPE, проведенном Dutch Pancreatitis Group [40] и S. Maartense et al. [48], не обнаружили влияния хирургического вмешательства на развитие ВНПЖ. Существует меньшее число исследований, в которых оценивалось влияние эндоскопических вмешательств на прогрессирование СД. Недавнее исследование показало, что раннее эндоскопическое вмешательство позволяет отсрочить начало СД у пациентов с идиопатическим ХП в течение 6–7 лет наблюдения. Авторы не обнаружили пользы от эндоскопического вмешательства у пациентов с ранее существовавшим СД, который часто встречается у пациентов с ХП. Однако сроки наблюдения недостаточны для развития СД, особенно у больных идиопатическим ХП [77]. Инвазивная терапия может потребоваться пациентам с безболевым ХП, у которых развиваются структурные осложнения, такие как дистальные билиарные стриктуры [7] или панкреатоплевральные свищи [30, 57, 64].

Сильные стороны нашего исследования включают в себя участие эксперта по систематическому обзору (KL), который помог с выявлением и оценкой исследований, а также длительный период обзора (включение длительного периода, в течение которого выполнялись исследования) для гарантирования того, что мы охватили все первоначальные отчеты о безболевым ХП и исключили исследования с повторными пациентами. Еще одним преимуществом нашего исследования было ограничение включения исследований, в которых сообщалось о последовательной когорте пациентов, поскольку это с большей вероятностью выявляло бы пациентов с безболевым ХП и имело бы более широкую обобщаемость для клинической практики.

Отсутствие единых диагностических критериев ХП в исследованиях, включенных в этот систематический обзор, является общим ограничением. Однако в большинстве этих исследований использовалось наличие кальцификации ПЖ, которая

по-прежнему остаётся наиболее общепризнанным морфологическим признаком для диагностики ХП. Это было очевидно в различных диагностических критериях ХП, введенных на протяжении многих лет, включая рекомендации Американской панкреатической ассоциации [16], критерии Марсельского симпозиума [69], Кембриджскую классификацию [71] и другие рекомендации группы из Японии [36], Швейцарии [3] и Германии [53]. Другим ограничением является то, что многие пациенты на ранней стадии ХП не испытывают боли и не имеют осложнений ХП, таких как СД или ВНПЖ. Это может привести к занижению оценки распространенности. В то время как 93% исследований, включенных в этот систематический обзор, имели низкий риск систематической ошибки, между исследованиями наблюдалась высокая статистическая гетерогенность ($I^2=94\%$). Чтобы устранить это ограничение, мы использовали модель случайных эффектов, провели подгрупповой и мета-регрессионный анализ, а также оценили систематическую ошибку публикации. Несмотря на тщательную оценку, не было обнаружено ни одного фактора, который бы непропорционально способствовал наблюдаемой неоднородности. Комбинация факторов (например, характеристики пациентов), вероятно, объясняет наблюдаемую неоднородность [39]. Однако мы не смогли оценить специфические характеристики пациентов, такие как возраст, пол, статус курения и этиологию ХП из-за ограниченности доступных данных. Другим ограничением является то, что точечная распространенность (по данным перекрестных исследований) часто ниже, чем оценки кумулятивной/пожизненной распространенности (по данным когортных исследований) для клинических переменных, включая боль, острый панкреатит, СД, ВНПЖ и АПЖ. В нашем исследовании это различие наиболее важно для АПЖ, так как были найдены только два исследования, в которых сообщалось о распространенности АПЖ в точке/периоде при безболевым ХП, что может привести к недооценке истинной кумулятивной распространенности. Хотя также возможно, что боль и/или острый панкреатит могут развиваться после установления диагноза безболевого ХП, сообщалось, что это происходит только у 0–3,6% пациентов в течение среднего периода наблюдения 16–60 месяцев [5, 34, 37]. Существует также вероятность систематической ошибки воспоминаний у людей с хронической болью. Однако эта вероятность, вероятно, невелика, учитывая, что боль, и особенно хроническую боль, нелегко отделить от болевого опыта данного пациента. Предыдущие исследования показали, что текущая боль, включая максимальную интенсивность боли, может зависеть от воспоминаний о болевых эпизодах у людей без боли [62] и у людей с хронической болью [67]. Мы попытались обеспечить, чтобы в выбранных исследованиях сообщалось об определенной безболевой когорте ХП, то есть о пациентах, у которых ранее не было острого панкреатита или боли в животе панкреатического типа. Существует вероятность того, что у некоторых пациентов в этих исследованиях может наблюдаться «выгорание» боли [80],

которое может быть ошибочно классифицировано как безболевого ХП.

В заключение, примерно 1 из 10 пациентов имеет безболевого ХП, причем большинство случаев связано с генетической этиологией или являются идиопатическими. Необходимы дальнейшие исследования

этой популяции пациентов, чтобы понять патогенез и тактику лечения осложнений ХП, а также патофизиологию ноцицепции.

Перевод канд. мед. наук Л. А. Ярошенко
Редактирование проф. Н. Б. Губергриц

Литература:

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., Affricat 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., Laramée 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 Kawasaki 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 interrater 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., Faghieh 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., Ledebroer 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., Pezilli 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. *Pancreatology*. 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/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 безболевое 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 безболевое 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 calcifica-

tions (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.

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 (ХП) 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 экзокринной ткани поджелудочной железы (ПЖ) и инактивация панкреатических ферментов [31].

Очень важно различать первичную и вторичную ВНПЖ, так как патогенетический вариант панкреатической недостаточности существенно влияет на стратегию лечения.

Первичная ВНПЖ представляет собой панкреатическую недостаточность, развившуюся вследствие уменьшения объема функционирующей ткани ПЖ, и характерна для пациентов, страдающих ХП или другими заболеваниями, включая тяжелый острый панкреатит, рак ПЖ, муковисцидоз, частичную или хирургическую резекцию ПЖ, панкреатэктомию [32].

Вторичная ВНПЖ развивается вследствие обструкции основного панкреатического протока, снижения стимуляции ПЖ или ингибирования ее экзокринной функции на фоне эндокринных опухолей или фармакологического лечения [32].

В табл. 1 указаны основные причины возникновения ВНПЖ, при этом в первой строке перечислена этиология первичной ВНПЖ. Все остальные причины и патогенетические механизмы характерны для вторичной ВНПЖ [2].

ХП является наиболее частой причиной ВНПЖ, и в группе пациентов с ХП экзокринная функция ПЖ снижается на 50–80% по сравнению со здоровыми волонтерами [25]. Через 10 лет от начала ХП почти половина пациентов имеет признаки ВНПЖ (рис. 1). Другими относительно типичными состояниями, при которых развивается ВНПЖ вследствие уменьшения объема функционирующей паренхимы ПЖ,

Таблица 1. Патопфизиология ВНПЖ при различных заболеваниях (Григорьев П. Я., Яковенко Э. П., 2001 [2])

Патофизиология	Болезни, синдромы
<i>Внутриполостное пищеварение</i>	
Снижение продукции панкреатических ферментов и бикарбонатов*	ХП, рак ПЖ, муковисцидоз, резекция ПЖ и др.
Инактивация панкреатических ферментов в кишке	Гастронома, микробная контаминация тонкой кишки
Быстрый транзит кишечного содержимого; снижение концентрации ферментов в результате разведения	Постгастрорезекционный синдром, микробная контаминация тонкой кишки, постхолецистэктомический синдром (ПХЭС), болезнь Менетрие
Нарушение смешивания ферментов с пищевым химусом	Дуодено- и гастростаз, интестинальная псевдообструкция, синдром раздражённого кишечника
Нарушение продукции секретина, холецистокинина	Структурные повреждения слизистой оболочки тонкой кишки
Дефицит жёлчных кислот в тонкой кишке	Билиарная обструкция и холестатические болезни печени, микробная контаминация тонкой кишки
<i>Пристеночное пищеварение</i>	
Атрофия энтероцитов	Болезнь Крона, глютеновая энтеропатия. Саркоидоз. Лимфома
<i>Нарушение оттока лимфы из кишечника</i>	
Обструкция лимфатических протоков	Лимфома, туберкулёз, карциноид, лимфангиэктазия
<i>Сочетанные</i>	
Сахарный диабет. Гипертиреоз. Амилоидоз. ВИЧ-инфекция	

* — первичная ВНПЖ*.

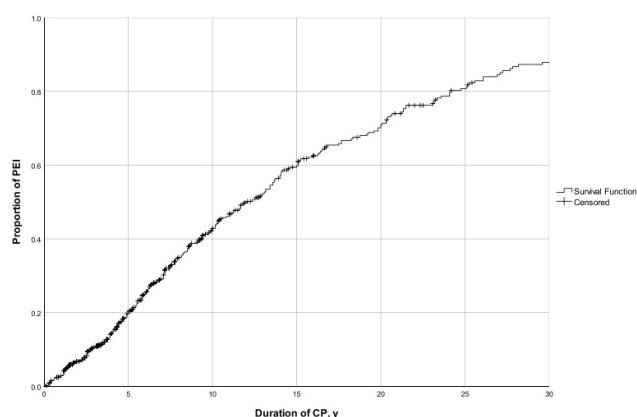


Рис. 1. Процент развития ВНПЖ после диагностики ХП [26].

являются рак ПЖ, перенесенная резекция ПЖ у взрослых [30] или муковисцидоз у детей [17].

В недавно проведенном метаанализе определена частота ВНПЖ при раке ПЖ, а также риск ВНПЖ в зависимости от локализации опухоли. В метаанализ включено 11 исследований; в 7 из них представлены данные о распространенности ВНПЖ и еще в 7 исследованиях анализировалось влияние заместительной терапии ферментами ПЖ при прогрессирующем раке ПЖ. Обобщенная распространенность ВНПЖ при раке ПЖ составила 72% (95% доверительный интервал 55–86%), этот показатель статистически достоверно возрастал при локализации опухоли в головке ПЖ (относительный риск 3,36, 1,07–10,54; $p=0,04$). Распространенность ВНПЖ при прогрессирующем раке ПЖ является относительно стойкой, а коррекция ВНПЖ может улучшить исходы у этих больных [22].

Почти 90% пациентов, восстанавливающихся после перенесенного острого некротизирующего панкреатита, также страдают ВНПЖ, при этом развитие ВНПЖ строго коррелирует со степенью тяжести некроза ПЖ [9]. Кроме того, ВНПЖ развивается на ранней стадии острого панкреатита; в частности, патологические значения фекальной эластазы 1 зафиксированы у 12% пациентов со среднетяжелым или тяжелым течением острого панкреатита, при этом ее уровень достоверно зависел от этиологии заболевания [31, 35].

Кроме анализа патогенеза первичной панкреатической недостаточности необходимо остановиться на вторичной панкреатической недостаточности и, прежде всего, при гепатогенной (билиогенной) недостаточности. Своевременное, то есть одновременное с химусом и панкреатическим секретом, поступление желчи в двенадцатиперстную кишку (ДПК) является необходимым условием нормального пищеварения. Желчь содержит конъюгаты желчных кислот, которые участвуют в процессе мицеллообразования и стабилизации желчи; конъюгаты желчных кислот играют важную роль в эмульгировании жиров, то есть в их подготовке для действия панкреатической липазы; желчные кислоты активируют панкреатические ферменты, участвуют в активации холецистокинин-панкреозимина; они не только эмульгируют жиры, но и

ускоряют всасывание в тощей кишке жирных кислот и моноглицеридов [1]. Вот почему при дефиците желчи на высоте пищеварения в ДПК развивается так называемая билиогенная панкреатическая недостаточность, связанная с недостаточным эмульгированием жиров, активацией холецистокинина. Концентрация желчных кислот в кишечнике снижается при тяжелых заболеваниях печени, особенно холестатических, механической желтухе, повышенной потере желчи с калом. Особенно значительные потери желчных кислот наблюдаются после резекции подвздошной кишки. При синдроме избыточного бактериального роста с бактериальным обсеменением верхних отделов тонкой кишки происходит микробная деконъюгация и всасывание желчных кислот, что приводит к уменьшению их пула, участвующего в эмульгировании жиров [6]. Вот почему при вышеуказанных заболеваниях панкреатическая липаза не может в полной мере реализовать своё действие, и формируется патогенез, а затем и клиника панкреатической недостаточности. В случае заболеваний печени это гепатогенная недостаточность, но клинические проявления её практически те же, что и при первичной внешнесекреторной недостаточности ПЖ.

Обратимся к билиогенной панкреатической недостаточности. В её основе — также дефицит желчных кислот в просвете кишки или асинхронизм их поступления в этот просвет (например, после холецистэктомии, при гипотонии желчного пузыря).

Однако этим патогенез ВНПЖ при билиарной патологии не ограничивается. Среди функций желчного пузыря есть и функция регулирования давления в ДПК. При сокращении желчный пузырь выполняет роль своеобразного насоса, влияющего на давление в дуоденальном просвете. При гипомоторике желчного пузыря или после холецистэктомии «насосная» функция желчного пузыря резко снижается или утрачивается, что приводит к дискоординации гастродуоденальной моторики, усугублению дуоденостаза, дуоденогастрального и дуоденогастроэзофагеального рефлюксов. Все эти дисгармоничные явления приводят к формированию билиарной диспепсии, усугубляющей диспептические явления, характерные для билиарного ХП, когда сочетаются первичная и билиогенная панкреатическая недостаточность.

Патогенез панкреатической недостаточности при нарушениях желчеобразования и желчеотделения оказывается сложным и многокомпонентным, включает целый ряд «перекрещивающихся», тесно связанных друг с другом патогенетических «колец» (рис. 2).

При холестазах снижается активность панкреатической липазы, развиваются стеаторея и другие клинические проявления панкреатической недостаточности. Накопление непереваренных нутриентов в просвете кишки способствует усилению пропульсии, то есть перистальтики со спазмом гладких мышц кишки и болю. Кроме того, накопление непереваренных нутриентов в кишке приводит к избыточному бактериальному росту. Микробной контаминации тонкой кишки способствует и снижение бактериостатического действия желчных кислот (рис. 2). Избыточный бактериальный рост в кишке, в свою

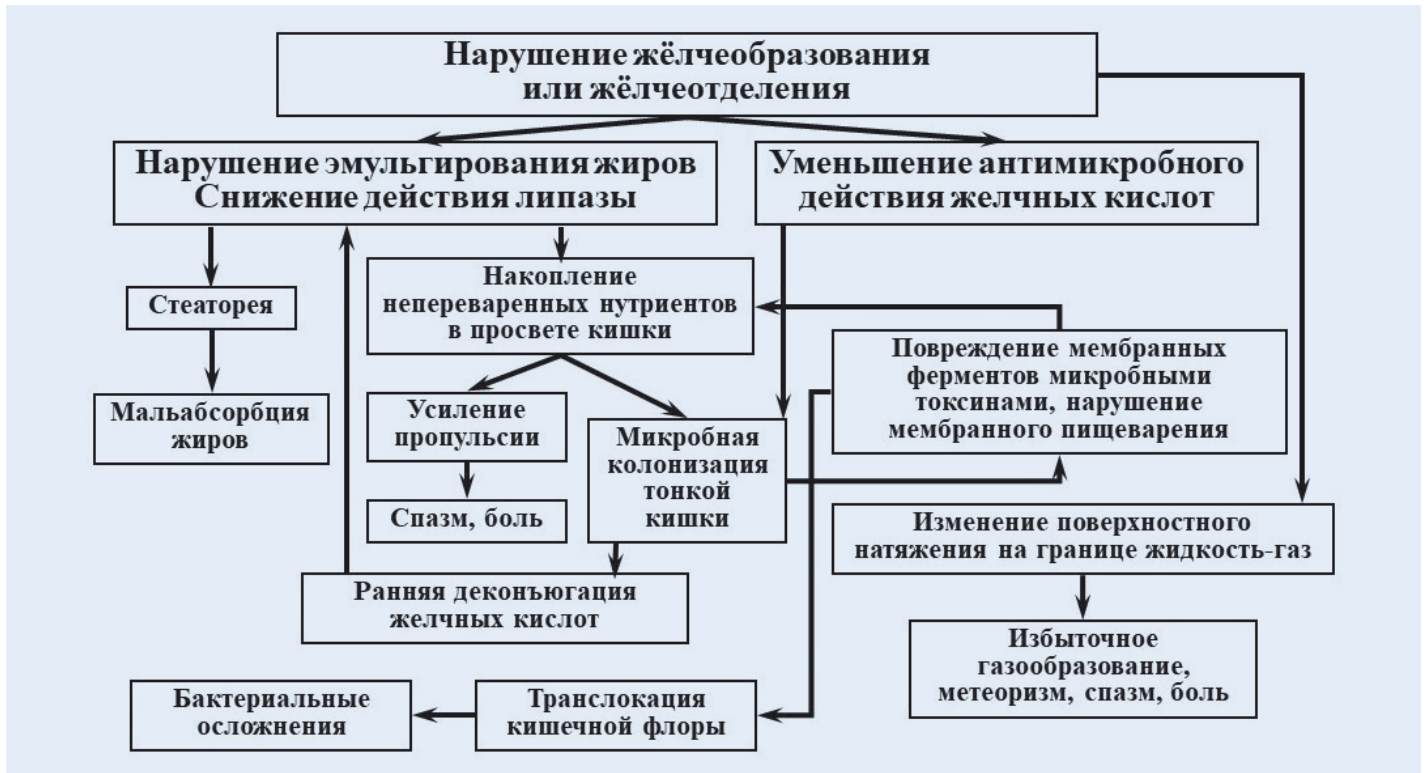


Рис. 2. Патогенез развития гепатогенной, билиогенной и энтерогенной панкреатической недостаточности, микробной контаминации тонкой кишки при холестазах и нарушении желчеотделения (Е. А. Белоусова, 2004 [1], с дополнениями Н. Б. Губергриц).

очередь, является причиной повреждения мембранных ферментов микробными токсинами и нарушения мембранного пищеварения. Мальабсорбция усугубляет процессы накопления непереваренных нутриентов в кишке, транслокации кишечной микрофлоры и повышает риск бактериальных осложнений. С другой стороны, микробная контаминация кишки приводит к ранней деконъюгации желчных кислот и отсюда — к ещё большему снижению их роли в переваривании жиров. Снижение поверхностного натяжения на границе жидкость/газ способствует избыточному газообразованию, то есть метеоризму, развитию дистензионных болей и усилению абдоминальной боли вообще (рис. 2).

При ПХЭС еще более вероятным, чем при желчнокаменной болезни, является развитие и прогрессирование ВВПЖ (рис. 3). Дело в том, что при ПХЭС «включаются» одновременно несколько механизмов её формирования. При дисфункции сфинктера Одди, папиллостенозе, характерных для желчнокаменной болезни и ПХЭС, развивается асинхронизм поступления химуса и желчи в ДПК. Это является основой для билиогенной панкреатической недостаточности. Из-за секреторной хологенной диареи, синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике формируется энтерогенная панкреатическая недостаточность. При наличии вторичного билиарного цирроза печени выраженный холестаз приводит к гепатогенной ВВПЖ. И, наконец, билиарный ХП, который диагностируется у большинства больных с ПХЭС, — причина первичного снижения продукции ферментов ПЖ. В итоге панкреатическая недостаточность различной степени имеет место практически во всех случаях ПХЭС.

Обратимся к гастрогенной панкреатической недостаточности и рассмотрим, прежде всего, физиологические взаимоотношения между желудочной и панкреатической секрецией. Главная связь — это то, что хлористоводородная кислота, поступающая в небольшом количестве из желудка в ДПК, контактирует с I-клетками дуоденальной слизистой оболочки, стимулируя продукцию ими секретина. Секретин, в свою очередь, является мощным интестинальным гормоном, ответственным за гидрокинетическую функцию ПЖ, то есть за продукцию ею бикарбонатов и обеспечение необходимого объема панкреатического секрета. Кроме того, секретин стимулирует холерез.

Вообще желудочная, панкреатическая секреция, продукция и экскреция желчи тесно связаны между собой [4]. Объясняется это целым рядом причин. Так, гастрин и холецистокинин относятся к одному семейству гастроинтестинальных гормонов и имеют некоторые общие детерминанты, а рецепторы к холецистокинину реагируют и на гастрин. Следовательно, при изменениях уровня гастрина в крови с большой вероятностью изменяется моторика желчного пузыря и сфинктера Одди, а различная билиарная патология нередко сочетается с нарушениями желудочной секреции и моторики гастродуоденальной зоны. Кроме того, холецистокининовые рецепторы реагируют и на соляную кислоту. Вообще выделяют три типа холецистокининовых рецепторов. ССК-А-рецепторы участвуют в нутритивной стимуляции высвобождения холецистокинина, то есть стимулируются жирами химуса; ССК-В-рецепторы принимают участие в секреции панкреатических ферментов при орошении полости ДПК растворами соляной кислоты и некоторых аминокислот; ССК-Г-рецепторы тропны к гастрину [4].

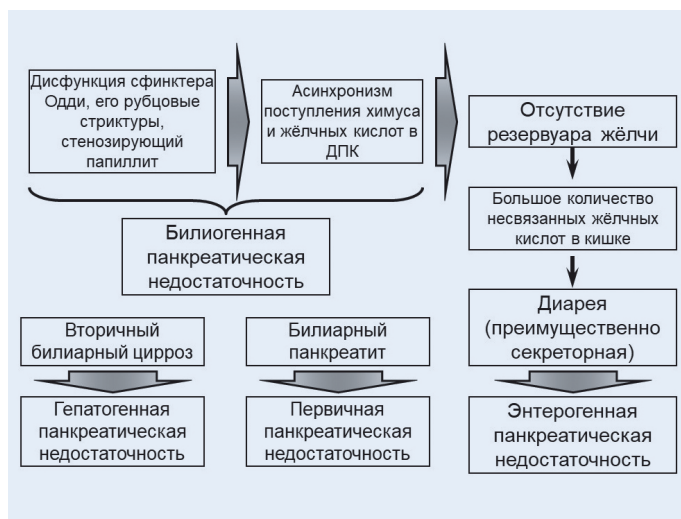


Рис. 3. Патогенез первичной и вторичной панкреатической недостаточности при ПХЭС.

При низкой желудочной секреции, то есть дисгармонии, уменьшается продукция не только соляной кислоты и пепсина, но и желудочной липазы. Желудочная липаза гидролизует длинноцепочечные триглицериды в широком диапазоне рН 2,2–6,0. 10–20% триглицеридов в пище, продукты гидролиза которых быстро всасываются в тонкой кишке и включаются в метаболизм организма, ресинтезируются в энтероцитах, переносятся в виде хиломикрон и транспортируются лимфотоком. В отличие от панкреатической липазы, желудочная липаза является ко-липазонезависимой и не требует обязательного эмульгирования жиров химуса желчью. Понятно, что при низкой желудочной секреции, которая неизбежно сопровождается дефицитом желудочной липазы, гидролиз жира не может быть полноценным, поэтому необходимо необычное напряжение со стороны печени для усиленной продукции желчи и со стороны ПЖ, чтобы компенсировать дефицит липазы. Вообще, недостаточность желудочного пищеварения часто вначале компенсируется на последующих этапах ассимиляции пищевых веществ. Доказательством этого служат больные пернициозной анемией и больные, перенесшие резекцию желудка, у которых желудочная ахилия может не сопровождаться заметными расстройствами пищеварения [4].

Однако постоянное напряжение со стороны ПЖ постепенно приводит к её истощению и снижению панкреатической секреции. Основная же причина гастрогенной панкреатической недостаточности — недостаточная секретинная стимуляция ПЖ. После резекции желудка имеет также значение асинхронизм поступления в ДПК химуса, панкреатического секрета и жёлчи. Важно, что при низкой желудочной секреции ДПК и тощая кишка легко подвергаются микробной контаминации, которая, в свою очередь, нарушает всасывание, изменяет рН в просвете кишки. Эти факторы также препятствуют реализации действия панкреатических ферментов, даже если они продуцируются в нормальном количестве.

Особый вариант гастрогенной панкреатической недостаточности развивается при гиперацидных состояниях. В этих ситуациях наблюдается избыточная

секретинная стимуляция ПЖ, которая рано или поздно приводит к истощению панкреатической секреции. Кроме того, гиперацидность часто сочетается с формированием пептических язв желудка или ДПК с папиллитом, вследствие чего затрудняется отток панкреатического секрета. Эти два направления являются основными в патогенезе ХП при гиперацидных состояниях. Следует учесть ещё то обстоятельство, что при гиперацидности чаще формируется гастроэзофагеальный рефлюкс, а с ним и изжога. При ацидификации ДПК происходит инактивация липазы, преципитация жёлчных кислот, что также приводит к гастрогенной панкреатической недостаточности. ХП, который формируется на фоне гиперацидности, как было сказано выше, постепенно приводит и к первичной панкреатической недостаточности, снижению секреции бикарбонатов, а это, в свою очередь, усугубляет ацидификацию ДПК, способствует снижению эффективности ферментных препаратов. В этих ситуациях необходимо назначать кислотоустойчивые препараты.

Панкреатические ферменты участвуют не только в полостном, но и в мембранном пищеварении, так как они адсорбируются на мембране щётчатой каймы энтероцитов. Недостаточность мембранного пищеварения развивается как при дефиците ферментов ПЖ, так и при недостатке собственных кишечных ферментов при патологических изменениях слизистой оболочки тонкой кишки.

Воспалительно-дистрофические и атрофические изменения в слизистой оболочке ДПК при хроническом дуодените и других заболеваниях с поражением слизистой оболочки ДПК могут вести к недостаточной активации панкреатических протеаз в связи с дефицитом образования в ней энтерокиназы, а также ограничивают возможность выработки в дуоденальной слизистой оболочке под влиянием продуктов гидролиза пищевых веществ холецистокинин-панкреозимина, стимулирующего выработку панкреатических пищеварительных ферментов (дуоденогенная панкреатическая недостаточность) [5].

Попадание в толстую кишку остатков недостаточно переваренной пищи в связи с дефицитом панкреатических ферментов стимулирует пролиферацию в ней бактериальной флоры, за счет которой происходит их расщепление (дисбиоз толстой кишки) с возможным последующим ретроградным проникновением соответствующей бактериальной флоры в тонкую кишку (в норме содержащую незначительное количество микроорганизмов) через баугиниеву заслонку. Формированию цекоилеального рефлюкса способствует повышение давления в полости толстой кишки в связи со скоплением в ней газообразных продуктов расщепления недостаточно усвоенной пищи. Синдром избыточного обсеменения бактериальной флорой тонкой кишки может наблюдаться и при значительном снижении желудочной секреции (гастриты, резекция желудка). Продукты бактериального расщепления недостаточно усвоенной пищи (индол, скатол, фенол, крезол, сероводород, углекислый газ, водород, аммиак и др.) и эндотоксины бактерий могут усиливать перистальтическую активность

кишечника с ускорением пассажа по нему пищи, что уменьшает время контакта панкреатических ферментов с пищевыми веществами в сфере полостного и мембранного пищеварения. В результате ухудшается их переваривание (энтерогенная панкреатическая недостаточность). Важную роль в патогенезе этой недостаточности играет снижение рН в просвете кишки при синдроме избыточного бактериального роста, из-за чего имеющиеся в этом просвете панкреатические ферменты (как собственные, так и поступившие с ферментными препаратами) частично или даже полностью инактивируются. Продукты бактериального расщепления пищи в кишечнике могут вести к органическим изменениям его слизистой оболочки (дистрофия, воспаление), в результате чего может ухудшаться всасывание конечных продуктов расщепления пищевых веществ под влиянием ферментов ПЖ и тонкой кишки. Этому также способствуют образующиеся в избытке при бактериальном обсеменении начальных отделов тонкой кишки деконъюгированные жёлчные кислоты, которые оказывают повреждающее действие на её слизистую оболочку. В связи с нарушением гидролиза жиров страдает всасывание жирорастворимых витаминов (А, D, E, K). На почве дефицита витамина D и избыточного выведения кальция может развиваться остеопороз, появляться боли в костях [5].

Примером дуодено- и энтерогенной панкреатической недостаточности может служить целиакия. У больных целиакией снижается не только внешнесекреторная функция ПЖ, но и сократительная функция жёлчного пузыря. Эти нарушения объясняют снижением секреции секретина, холецистокинина-панкреозимина и других кишечных гормонов слизистой оболочки ДПК и тощей кишки. Так, определение ферментов ПЖ в дуоденальном содержимом после гормональной стимуляции панкреозимином показало, что скорость секреции амилазы, липазы и трипсина у больных целиакией с синдромом нарушенного всасывания III степени снижена более чем в два раза по сравнению с нормой [7]. При этом наблюдали замедленную секрецию ферментов ПЖ, в результате которой ферменты поступают в просвет кишки асинхронно с химусом. В результате нарушения регуляции снижается скорость гидролиза компонентов химуса и повышается осмотическое давление в полости кишки. Возникающие нарушения кишечного пищеварения усугубляются снижением продукции ферментов. В результате дефицита жёлчных кислот в просвете кишки присоединяются механизмы билиогенной панкреатической недостаточности. В свою очередь, неабсорбированные в тонкой кишке жирные кислоты с длинной углеводной цепью тормозят всасывание воды и натрия, что приводит к диарее [7].

В просвете тощей кишки у больных целиакией является большое количество условно-патогенной, симбионтной микрофлоры и грибов. Бактериальное обсеменение вызывает у 69% больных появление в проксимальном отделе тонкой кишки свободных жёлчных кислот и уменьшение доли конъюгированных жёлчных кислот. Преждевременная бактериальная деконъюгация жёлчных кислот с образованием

свободных жёлчных кислот, обладающих детергентными свойствами, также вносит свой вклад в нарушение ассимиляции жиров, натрия и воды, усугубляя диарею [4].

Значение энтерогенной панкреатической недостаточности при целиакии подтверждено целым рядом работ [13, 27]. Причём панкреатическая недостаточность является одной из причин недостаточной эффективности аглютеновой диеты при целиакии.

Безусловно, энтерогенная панкреатическая недостаточность в сочетании с мальабсорбцией развивается не только при атрофическом дуодените и целиакии, но и при ряде других заболеваний тонкой кишки. При резекциях тонкой кишки, кроме описанных выше механизмов энтерогенной панкреатической недостаточности, имеют значение уменьшение поверхности абсорбции ферментов ПЖ и асинхронизм пассажа химуса, жёлчных кислот и панкреатических ферментов [30]. При сочетании энтерогенной недостаточности и мальабсорбции, характерном для заболеваний тонкой кишки, развиваются многочисленные симптомы мальассимиляции пищевых веществ, то есть трофологической недостаточности.

При воспалительных заболеваниях толстой кишки также может формироваться панкреатическая недостаточность. Причём в этом случае она чаще является первичной, то есть связана с развитием панкреатита. Доказано, что при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона панкреатит обычно протекает субклинически, то есть без выраженного болевого синдрома, но с постепенным снижением функции ПЖ. Причинами развития ХП при воспалительных заболеваниях толстой кишки могут быть панкреотоксические лекарственные воздействия (лекарственный панкреатит может развиваться вследствие приёма 5-аминосалицилатов, сульфасалазина, кортикостероидов, азатиоприна, 6-меркаптопурина); дуоденопанкреатический рефлюкс или обструкция фатерова соска в случае поражения ДПК при болезни Крона; ХП может быть аутоиммунным, как внекишечное проявление патологии толстой кишки. Кроме того, следует учитывать повышенный риск желчнокаменной болезни при болезни Крона вследствие нарушения энтерогепатической циркуляции жёлчных кислот. В этом случае возможно развитие билиарного ХП. Кроме первичной панкреатической недостаточности, при болезни Крона нередко присоединяется и энтерогенная панкреатическая недостаточность, патогенез которой описан выше [36]. M. Barthelet et al. доказали, что показатели фекальной панкреатической эластазы 1 снижены у 30% больных с воспалительными заболеваниями толстой кишки, а у пациентов с наличием острого панкреатита в анамнезе эта частота достигает 50% [8]. Частота обнаружения аутоантител в ПЖ у таких больных — 22%, а частота изменений протоков по результатам магнитно-резонансной холангиопанкреатографии при снижении показателей фекальной эластазы 1 — 20%. При аутопсии изменения ПЖ находят в 38–53% случаев воспалительных заболеваний толстой кишки [8]. Таким образом, у больных с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона

следует проводить фекальный эластазный тест даже при отсутствии клинических проявлений ХП и в случае снижения результатов этого теста назначать заместительную ферментную терапию.

Сосудистая панкреатическая недостаточность развивается при хронической абдоминальной ишемии преимущественно вследствие атеросклероза брюшного отдела аорты и её ветвей, а также при нарушении оттока лимфы из кишечника (при лимфоме, туберкулёзе, карциноиде, лимфангиэктазии тонкой кишки). При хроническом абдоминальном ишемическом синдроме, как правило, сочетаются панкреатическая недостаточность и мальабсорбция, так как при этом наступают не только атрофия и фиброз ПЖ, но и атрофия слизистой оболочки тонкой кишки [3].

Частота различных вариантов вторичной ВНПЖ изучена ещё в ряде исследований, кроме приведенных выше. Даже у пациентов с неизменённой секреторной активностью ПЖ, ВНПЖ может быть вызвана обструкцией главного панкреатического протока вследствие доброкачественных или злокачественных заболеваний [1, 3]. Снижение эндогенной стимуляции способно вызвать ВНПЖ или способствовать её развитию при целиакии, сахарном диабете, воспалительных заболеваниях кишечника, а также после перенесенного хирургического вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта [15, 16, 37]. ВНПЖ диагностируют почти у 50% больных инсулинозависимым сахарным диабетом и у 30–50% пациентов с инсулинонезависимым сахарным диабетом [28, 34, 40], она обусловлена преимущественно атрофией экзокринной паренхимы [33]. В исследованиях, в которых приняли участие случайно выбранные пациенты, данные о которых получали из регистров, и использовали менее чувствительные методики оценки функции ПЖ, зафиксирована относительно невысокая распространенность ВНПЖ: она составила 26% при инсулинозависимом и 12% при инсулинонезависимом сахарном диабете [20, 21, 31].

Нарушение функции ПЖ часто наблюдается после частичной или тотальной гастрэктомии [12, 14, 18] и является следствием различных причин, таких как недостаточное измельчение питательных веществ, нарушение опорожнения желудка, иннервации ПЖ и асинхронизм, возникающий при пассаже химуса [23, 24], недостаток амилазы, липазы или других протеаз [30]. У ВИЧ-инфицированных лиц может развиваться ВНПЖ [38], тогда как связь между ВНПЖ и другими состояниями, такими как синдром раздраженного кишечника,

остается менее изученной (см. выше) [29]. Соматостатинома [10] и введение соматостатина [11, 19, 35, 39] способны ингибировать экзокринную секрецию ПЖ и обуславливать развитие вторичной ВНПЖ [32]. ВНПЖ также возникает у пациентов с тяжелой белковой недостаточностью. К редким причинам ВНПЖ относят синдромы Швахмана — Даймонда и Йохансона — Близзарда, синдром врожденного дефицита ферментов, например трипсинагена или энтеропептидазы (энтерокиназы), а также изолированный дефицит амилазы, липазы или других протеаз [31].

Сложен патогенез ВНПЖ после операций на желудочно-кишечном тракте (не только после гастрэктомии, резекции тонкой кишки, патогенез которой описан выше), он включает [12]:

- Изменение физиологии желудка:
 - нарушение фундальной релаксации вследствие исчезновения антрофундального и дуоденофундального рефлексов;
 - отсутствие стимулированной панкреатической секреции в результате недостаточного расслабления дна желудка.
- Изменение физиологии ДПК:
 - снижение холецистокинин-опосредованной стимуляции панкреатической секреции вследствие резекции ДПК.
- Изменение физиологии ПЖ:
 - резекция и распространенные заболевания ПЖ ассоциированы со снижением экзокринной панкреатической секреции;
 - связанное с нарушениями функции желудка и ДПК.
- Изменения пищеварения:
 - анатомическая реконструкция приводит к возникновению асинхронизма между опорожнением желудка и билиопанкреатической секрецией;
 - вследствие резекции дистальных отделов желудка в просвет тонкой кишки могут попадать крупные частицы пищи, трудно поддающиеся перевариванию.

Таким образом, патогенез ВНПЖ является сложным и многокомпонентным. Врачу важно проанализировать патогенез ВНПЖ у каждого конкретного пациента, чтобы назначить не только заместительную ферментную терапию, но и учесть другие необходимые направления лечения (антисекреторные средства, коррекция состава кишечной микрофлоры и т. д.).

Литература:

1. Белоусова Е. А. Причины, механизмы и методы терапии абдоминальной боли и нарушений 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 распространённости, 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., Malfetheriner 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., Gabbriellini 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., Scattolini C., Katsotourchi A. M., Amodio A., Gabbriellini 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., Besse-link 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. Pezzilli R. Chronic pancreatitis: maldigestion, intestinal ecology and intestinal inflammation. *World J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 15, No 14. P. 1673–1676.
 36. Pezzilli R. Exocrine pancreas involvement in celiac disease: a review. *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* 2014. Vol. 8, No 3. P. 167–172.
 37. Pezzilli 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.
 38. Price D. A., Schmid M. L., Ong E. L., Adjukeiwicz 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.

УДК 616.37-008.64

doi: 10.33149/vkp.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 (HaPanEU), 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 панкреатиче-

ской паренхимы, обструкция основного панкреатического протока, снижение стимуляции экзокринных отделов поджелудочной железы (ПЖ) и инактивация 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. Mozhyna², 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 in-

activation 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.

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

Остеоартроз (ОА) — это хроническая артропатия, характеризующаяся поражением и разрушением суставного хряща и сочетающаяся с другими суставными изменениями, в том числе с гипертрофией костной ткани. Клиническими проявлениями заболевания являются постепенно развивающаяся боль, усиливающаяся или начинающаяся при физической нагрузке, скованность продолжительностью менее 30 минут после начала физической активности, периодически — припухлость сустава [2, 7].

Несмотря на современные успехи фармакологии и триумф доказательной медицины во многих областях врачебного искусства, лечение ОА до сих пор остается сложной и нерешенной проблемой. Основным недостатком базисной терапии является то, что назначенное лечение симптоматическое, облегчает боль, но существенно не тормозит прогрессирование заболевания, то есть не влияет на прогноз [8, 13]. Кроме того, применение симптоматических средств часто сопровождается нежелательными эффектами, требующими активного лечения. Это ухудшает приверженность больных к лечению. Особой когортой пациентов являются больные с коморбидностью ОА и заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сопровождающихся экскреторной недостаточностью поджелудочной железы (ЭНПЖ), так как препараты, применяемые для базисного лечения ОА, оказывают выраженный токсический эффект в отношении органов ЖКТ, и это способствует обострению коморбидной гастроэнтерологической патологии и прогрессированию ЭНПЖ [5, 12, 14].

Цель исследования: оценить влияние предложенной схемы комплексного лечения с включением биорегуляционных препаратов (БРП) на параметры

суставной и пищеварительной функций в условиях коморбидности ОА с ЭНПЖ билиарного генеза.

Материалы и методы. Было обследовано 60 пациентов с первичным ОА в коморбидности с ЭНПЖ билиарного генеза вне обострения хронического бескаменного холецистита, функциональных заболеваний желчного пузыря и желчевыделительной системы. Средний возраст заболевших составил $56,34 \pm 7,03$ года (от 27 до 74 лет); женщин было 31 (51,7%), а мужчин — 29 (48,3%). Контрольную группу составляли 30 здоровых людей. Критериями исключения были онкологические заболевания, острые патологии и обострение хронических патологий жизненно важных органов, тяжелый сахарный диабет, сахарный диабет 1-го типа, активные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, вирусные гепатиты и цирроз печени, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, муковисцидоз.

Материалы клинического исследования рассмотрены на заседании комиссии по биоэтике Тернопольского национального медицинского университета имени И. Я. Горбачевского. Работа проведена в соответствии с Кодексом этики Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз ОА устанавливали на основании диагностических критериев Международного общества исследования ОА (Osteoarthritis Research Society International (OARSI), 2019), Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology (ACR), 2020) и Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism (EULAR), 2017). Исследование суставов включало осмотр, пальпацию, объективную оценку боли в покое и при движениях по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Симптомы ОА оценивали также по индексам Лекена, WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index). Рентгенологическое обследование выполнялось с помощью рентгенологического оборудования КРД-50 Индиак-02 и РУМ-20-2П2. Рентгенологические стадии ОА оценивали по классификации J. H. Kellgren и J. S. Lawrens.

Для оценки ЭНПЖ определяли содержание фекальной α -эластазы методом иммуноферментного анализа с помощью стандартных наборов фирмы BIOSERV ELASTASE 1-ELISA. Также для определения наличия и глубины снижения экзокринной функции поджелудочной железы (ПЖ) и сопутствующего энтероколита проводили оценку копрограммы по 5-балльной шкале, где в качестве одного балла учитывались следующие патологические признаки: наличие в кале непереваренных остатков мясной пищи (креаторея) в виде мышечных волокон в большом количестве; наличие непереваренных жиров (стеаторея) в виде нейтральных жиров; наличие переваренной клетчатки и крахмала в кале (амилорея); значительное количество слизи и лейкоцитов как свидетельство воспалительного процесса в кишечнике; наличие грибов, простейших и гельминтов и их продуктов.

Также определяли биохимические показатели: билирубин, аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ). Билирубин определяли колориметрическим методом. Уровни АлАТ и АсАТ определяли по методу Райтмана — Френкеля.

Все пациенты были распределены на две группы, сопоставимые по возрасту, полу, течению коморбидной патологии и получаемому лечению. 1-я группа (n=28) получала курс препаратов базисной терапии, а именно нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), хондропротекторы и/или хондростимуляторы, гепатопротекторы, ферментные препараты (панкреатин) по требованию. 2-я группа (n=32) дополнительно получала курс лечения комплексными БРП: БРП гепатотропного действия Хепель по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 2 недель, потом по 1 таблетке дважды в сутки в течение 2 недель, потом по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 2 недель; БРП артротропного действия Цель Т 2,0 мл внутримышечно через день № 10 с переходом на пероральное применение по 3 таблетки в течение 1 недели, затем по 1 таблетке дважды в сутки в течение 1 недели, затем по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 1 недели; БРП для прекращения воспаления Траумель С 2,2 мл внутримышечно через день № 10, чередуя с препаратом Цель Т, с переходом на пероральное применение препарата по 3 таблетки в течение 1 недели, затем по 1 таблетке дважды в сутки в течение 1 недели, затем по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 1 недели. Таблетки принимали под язык до полного рассасывания за 15 минут до еды или через 30 минут после еды. Определение исследуемых параметров проводили до и после лечения (через 6 недель от начала лечения).

Соответствие распределения данных клинического исследования закону нормального распределения проверяли с помощью критерия Шапиро — Уилка

и теста Леваяйна. Для описания данных в нормальном распределении использовали среднее арифметическое и стандартную ошибку ($M \pm m$). Поскольку данные, полученные в результате клинического исследования, имели отклонения от нормального распределения вариационного ряда, для сравнения групп использовали непараметрические статистические методы: U-критерий Манна — Уитни (для независимых групп) и критерий Вилкоксона (для зависимых групп). Использованы программно-математический комплекс для персонального компьютера Microsoft Excel 2016 (Microsoft) и компьютерные программы для статистического анализа и обработки данных Statistica® 8.0.

Результаты исследований. Было проанализировано влияние предложенных методов лечения на основные индексы, характеризующие течение первичного ОА (табл. 1). Установлено статистически достоверное снижение выраженности болевого суставного синдрома по ВАШ в покое и во время движений в обеих исследуемых группах ($p < 0,05$), однако во 2-й группе лечебный эффект был более весомым ($p < 0,05$), что свидетельствует о положительном влиянии применения предложенных БРП на болевой суставной синдром у пациентов с первичным ОА в сочетании с ЭНПЖ билиарного генеза. Также было изучено влияние предложенных методов лечения на индекс WOMAC в отношении боли, скованности, функциональной недостаточности и суммарно. Выявлено статистически достоверное положительное влияние предложенных методов лечения на течение первичного ОА в обеих исследуемых группах по индексу WOMAC ($p < 0,05$), однако во 2-й группе лечебный эффект был более весомым ($p < 0,05$), что свидетельствует об эффективности предложенной схемы лечения в отношении первичного ОА. При анализе влияния предложенных методов лечения на альгофункциональный индекс Лекена была выявлена статистически достоверная позитивная динамика в обеих исследуемых группах после лечения ($p < 0,05$), с более весомой динамикой параметров в группе с применением БРП ($p < 0,05$). Это доказало эффективность и целесообразность применения предложенной комплексной терапии у пациентов с ОА на фоне ЭНПЖ.

При анализе показателей функциональной способности ПЖ (табл. 2) под влиянием исследуемых программ лечения установили статистически достоверное ухудшение функции пищеварения по уровню фекальной α -эластазы и балльного показателя копрограммы ($p < 0,05$) в 1-й группе, что свидетельствует об отрицательных побочных влияниях препаратов, применяемых для лечения первичного ОА, на пищеварительную функцию ЖКТ у пациентов с первичным ОА в сочетании с ЭНПЖ билиарного генеза. Анализ показателей ЭНПЖ во 2-й группе после лечения не показал статистически достоверного увеличения уровня фекальной α -эластазы ($p < 0,05$) относительно своей группы до лечения, однако наблюдалась статистически достоверная разница данного показателя между исследуемыми группами после лечения ($p < 0,05$). Это доказало

Таблица 1. Динамика суставных индексов первичного ОА под влиянием исследуемых программ лечения

Индекс ОА	Группа сравнения				
	Контроль (n=30)	1-я группа (n=28)		2-я группа (n=32)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Индекс ВАШ, покой, 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 $p_{1-5}<0,05$ $p_{3-5}<0,05$
Индекс ВАШ, движение, 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 $p_{1-5}<0,05$ $p_{3-5}<0,05$
Индекс WOMAC, боль, баллы	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 $p_{1-5}<0,05$ $p_{3-5}<0,05$
Индекс WOMAC, скованность, баллы	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 $p_{1-5}<0,05$ $p_{3-5}<0,05$
Индекс WOMAC, функциональная недостаточность, баллы	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 $p_{1-5}<0,05$ $p_{3-5}<0,05$
Индекс WOMAC, суммарный, баллы	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 $p_{1-5}<0,05$ $p_{3-5}<0,05$
Индекс Лекена, баллы	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 $p_{1-5}<0,05$ $p_{3-5}<0,05$

Примечания: p_{1-2} , p_{1-3} , p_{1-4} , p_{1-5} — статистически достоверное отличие групп по отношению к группе контроля; p_{2-3} , p_{4-5} — статистически достоверное отличие по отношению к своей группе после лечения; p_{3-5} — статистически достоверное различие между исследуемыми группами после лечения.

положительный панкреатотропный эффект предложенного комплексного лечения с включением БРП, нивелирующих токсические воздействия препаратов, применяемых для лечения первичного ОА. По балльному показателю копрограммы было выявлено статистически достоверное его снижение во 2-й группе после лечения, что свидетельствует об улучшении пищеварительной функции при применении комплексного лечения пациентов с первичным ОА в сочетании с ЭНПЖ билиарного генеза и о целесообразности применения предложенного курса биорегуляционной терапии в когорте исследуемых пациентов.

При анализе изменений биохимических показателей функции печени (табл. 3) под влиянием предложенных комплексных методик лечения было выявлено статистически достоверное ухудшение всех исследуемых показателей в 1-й группе после лечения ($p<0,05$), что свидетельствует о гепатотоксическом эффекте препаратов, применяемых для лечения первичного ОА. Во 2-й группе после лечения биохимические печеночные показатели статистически достоверно не изменились ($p<0,05$), однако по сравнению с исследуемыми группами после лечения биохимические показатели во 2-й группе были статистически достоверно лучше, чем в 1-й группе ($p<0,05$). Это свидетельствует о положительном эффекте предложенного комплексного лечения с включением БРП на функцию печени и нивелировании

гепатотоксического воздействия препаратов базисной терапии первичного ОА.

Обсуждение

Развитие побочных реакций при применении базисной терапии ОА остается актуальной проблемой современной медицины. Рациональное лечение ОА на современном уровне комплексное и должно включать применение медикаментозных и немедикаментозных методов. Наиболее широко применяются НПВП, обладающие симптоматическим и патогенетическим действием, уменьшающие болевой и воспалительный суставной синдромы [4, 11]. Главным недостатком НПВП является частое развитие побочных эффектов, особенно со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы [5, 14]. Более того, некоторые исследования показывают негативное влияние НПВП на метаболизм суставного хряща. Основной отрицательной чертой всех НПВП является высокий риск развития побочных реакций со стороны органов пищеварения. У 30–40% пациентов, принимающих НПВП, отмечаются диспептические расстройства, у 10–20% — эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, у 2–5% — кровотечения и перфорации [1, 6, 10]. Медикаментозные поражения печени изучаются уже более 60 лет, они составляют около 10% всех побочных реакций, связанных с применением лекарственных средств; в США они являются причиной 2,5–3,0% всех случаев острой

Таблица 2. Динамика показателей функции ПЖ под влиянием изучаемых программ лечения

Показатель функции ПЖ	Группа сравнения				
	Контроль (n=30)	1-я группа (n=28)		2-я группа (n=32)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Фекальная α -эластаза, мкг/г	215,7 \pm 5,32	151,54 \pm 2,69 p_{1-4} <0,05 p_{2-4} <0,05	173,41 \pm 1,68 p_{4-5} <0,05	160,71 \pm 2,75 p_{1-4} <0,05 p_{4-5} <0,05	182,19 \pm 1,97 p_{1-5} <0,05 p_{3-5} <0,05
Копрограмма, баллы	0,86 \pm 0,03	4,91 \pm 0,08 p_{1-4} <0,05 p_{2-4} <0,05	3,98 \pm 0,05 p_{4-5} <0,05	4,95 \pm 0,07 p_{1-4} <0,05 p_{4-5} <0,05	2,71 \pm 0,05 p_{1-5} <0,05 p_{3-5} <0,05

Примечания: p_{1-2} , p_{1-3} , p_{1-4} , p_{1-5} — статистически достоверное отличие групп по отношению к группе контроля; p_{2-3} , p_{4-5} — статистически достоверное отличие по отношению к своей группе после лечения; p_{3-5} — статистически достоверное различие между исследуемыми группами после лечения.

Таблица 3. Динамика биохимических характеристик функции печени под влиянием исследуемых программ лечения

Биохимический показатель	Группа сравнения				
	Контроль (n=30)	1-я группа (n=28)		2-я группа (n=32)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Билирубин, мкмоль/л	11,14 \pm 0,12	28,31 \pm 1,31 p_{1-2} <0,05	21,65 \pm 1,28 p_{1-3} <0,05 p_{2-3} <0,05	27,99 \pm 1,35 p_{1-4} <0,05 p_{4-5} <0,05	17,05 \pm 1,42 p_{1-5} <0,05 p_{3-5} <0,05
АЛАТ, мккат/л	0,13 \pm 0,01	0,68 \pm 0,03 p_{1-2} <0,05	0,89 \pm 0,01 p_{1-3} <0,05 p_{2-3} <0,05	0,67 \pm 0,02 p_{1-4} <0,05 p_{4-5} <0,05	0,28 \pm 0,02 p_{1-5} <0,05 p_{3-5} <0,05
АсАТ, мккат/л	0,18 \pm 0,01	0,75 \pm 0,03 p_{1-2} <0,05	0,99 \pm 0,01 p_{1-3} <0,05 p_{2-3} <0,05	0,72 \pm 0,02 p_{1-4} <0,05 p_{4-5} <0,05	0,42 \pm 0,03 p_{1-5} <0,05 p_{3-5} <0,05

Примечания: p_{1-2} , p_{1-3} , p_{1-4} , p_{1-5} — статистически достоверное отличие групп по отношению к группе контроля; p_{2-3} , p_{4-5} — статистически достоверное отличие по отношению к своей группе после лечения; p_{3-5} — статистически достоверное различие между исследуемыми группами после лечения.

формы желтухи (в Европе этот показатель несколько выше и достигает 3,0–4,0%). Практически все современные НПВП (независимо от циклооксигеназной селективности) оказывают гепатотоксическое влияние разной степени. Токсический эффект в отношении печени проявляется у 1,0–5,0% пациентов; при этом серьезные (клинически выраженные) гепатотоксические реакции отмечаются значительно реже — 1–2 случая на 10 тыс. больных в год, регулярно принимающих НПВП. Несмотря на то, что относительный риск клинически значимого поражения печени в результате применения НПВП сравнительно невысок, последствия НПВП-индуцированного повреждения печени могут быть очень серьезными (в частности, развиваются фульминантная печеночная недостаточность и гепаторенальный синдром) [3, 9]. Поэтому поиск альтернативных терапевтических методик является чрезвычайно актуальной проблемой современной медицины, требующей дальнейших исследований. Именно этой проблеме посвящено данное исследование. Важным выводом являются не только полученные положительные артротропные эффекты, но и гармонизирующее влияние на функциональную способность печени и ПЖ, что будет способствовать улучшению качества жизни пациентов с коморбидным

остеоартрозным поражением суставов и нарушением экзокринной функции ПЖ и печени.

Выводы

1. Дополнительное применение предложенной схемы биорегуляционной терапии препаратами артротропного, гепатотропного действия и для прекращения воспаления в базисном комплексном лечении пациентов с первичным ОА на фоне ЭНПЖ билиарного генеза способствовало статистически достоверному регрессу первичного ОА по основным суставным индексам (ВАШ, WOMAC, Лекена) по сравнению с группой базисной терапии ($p<0,05$).

2. Было выявлено статистически достоверное ухудшение функции пищеварения по уровню фекальной α -эластазы, балльному показателю копрограммы и печеночным биохимическим параметрам ($p<0,05$) в группе базисной терапии ОА, что свидетельствует о наличии негативных побочных эффектов данной терапии. Включение дополнительного курса препаратов биорегуляционного действия способствовало статистически достоверному улучшению экзокринной функции ПЖ по уровням фекальной α -эластазы и балльному показателю копрограммы ($p<0,05$), а также положительному гепатотропному эффекту лечения в отличие от группы стандартной базисной терапии.

Литература:

1. Alimoradian A., Samimi F., Asfalalah 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.
2. 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/vkp.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 пре-

паратами: 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, балльного показателя копрограммы и печеночных биохимических параметров ($p < 0,05$) в группе пациентов, получавших 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 балльного 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 регрессу 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 arthrotrophic, 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 ($p < 0.05$).

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

1. Введение

Хронический панкреатит (ХП) — фиброзно-воспалительное заболевание, при котором около 90% пациентов жалуются на боль [16]. Для необструктивных случаев ХП существует множество медицинских и психосоциальных вариантов лечения боли [11], но в клинике отсутствуют диагностические инструменты, которыми можно было бы руководствоваться при принятии решения. В случаях нарушения проходимости протоков поджелудочной железы (например, камни, стриктуры) или рефрактерной боли показано эндоскопическое или хирургическое вмешательство, однако длительность облегчения боли сильно варьирует и является непредсказуемой [2, 7, 10, 12, 40]. Врачи полагаются на метод «лестницы» Всемирной организации здравоохранения, первоначально разработанный для обезболивания при раке поджелудочной железы. Проходя через predetermined порядок лечения, пациенты, возможно, должны будут попробовать несколько неэффективных методов лечения, прежде чем получат эффективное, что продлит их страдания. Способность идентифицировать биологические механизмы и назначать соответственно лечение может быстрее принести облегчение пациентам. Для пациентов, получающих медикаментозное лечение, лекарственные препараты не всегда эффективны и могут вызывать ряд

нежелательных побочных эффектов [26]. О значительном уменьшении боли сообщают только от одной до двух третей пациентов, которые в конечном счете подвергаются инвазивным процедурам обезболивания (например, эндоскопия, хирургия) [2, 7, 10]. Таким образом, понимание биологических сигнальных механизмов, которые способствуют возникновению различных подтипов боли при ХП, имеет жизненно важное значение для идентификации и разработки таргетных методов лечения.

Исследовательские группы, которые фенотипировали боль своих пациентов, выявили различные особенности боли в популяции пациентов с ХП [27, 28, 36, 42]. Их внимание было сосредоточено на тяжести или частоте болевых эпизодов. Сильная и постоянная боль является независимым предиктором качества жизни [24, 27]. Модели ХП на животных использовались для воспроизведения интенсивной продолжающейся боли [31]. Повторная инъекция аналога холецистокинина-церулеина приводит к снижению спонтанной активности и механической аллодинии верхней части живота [32, 37]. Дибутилина дихлорид (DBTC) представляет собой токсическое вещество, выделяемое желчными протоками и протоками поджелудочной железы. Внутривенное введение DBTC вызывает панкреатит, который связан с абдоминальной механической аллодинией, а также

гиперчувствительностью к теплу [6, 38, 39]. Протоковая инфузия тринитробензолсульфофосфорной кислоты (TNBS) также вызывает панкреатит и приводит к механической аллодинии, обездвиженности, электрически вызываемому ноцифенсивному поведению и уменьшению произвольного бега по колесу [4, 18, 23, 29, 45, 50, 51]. Как спонтанное, так и индуцированное «болевое» поведение напрямую связано с изменениями цитокинов, хемокинов и пептидов, участвующих в ноцицепции. В поджелудочной железе происходит активация фактора роста нервов (NGF); применение анти-NGF устраняет как механическую аллодинию, так и ноцифенсивное поведение, вызванное электричеством [45, 47, 50]. Боль при экспериментальном панкреатите также связана с активацией проноцицептивных нейропептидов (пептид, родственная гена кальцитонина (CGRP), и субстанция P) и цитокинов (фактор некроза опухоли альфа (TNF α), интерлейкин (IL) 1 бета (IL-1 β), IL-6, нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и трансформирующий фактор роста бета 1 (TGF β 1)) в сенсорных нейронах [18, 23, 29, 32, 39, 45]. Более того, нейтрализация TGF β 1, IL-1 β или IL-6 достаточно для ослабления экспериментальной боли, связанной с панкреатитом [38, 46, 51].

Эти предполагаемые биомаркеры боли, связанные с экспериментальной болью при панкреатите, были подтверждены в клинических исследованиях путем анализа ткани поджелудочной железы и панкреатического сока. В частности, повышенная экспрессия CGRP, субстанции P и фракталкина в нейрональных волокнах, иннервирующих ткань поджелудочной железы, коррелирует с выраженностью боли и степенью неврита [1, 5, 9]. Содержание цитокинов, IL-8, NGF и BDNF повышено в поджелудочной железе пациентов с ХП с болью [9, 15, 52]. Получение ткани поджелудочной железы является дорогим и инвазивным; кроме того, получение экстрапанкреатической нервной ткани невозможно. Поэтому исследователи пытались разработать биомаркеры с минимально инвазивными биообразцами, такими как сыворотка крови, которые можно было бы легко протестировать в рамках обычного визита в клинику. Показатели ряда цитокинов и хемокинов, протестированных в настоящем исследовании, повышены или снижены в сыворотке крови пациентов с ХП [20]. Например, уровни IL-6, TNF α , фракталкина, моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP1), TGF β 1 и NGF были повышены в сыворотке крови больных ХП по сравнению со здоровыми лицами [19, 34, 35, 41, 49]. Хотя это молекулы, связанные с ноцицепцией, в исследованиях не проводилось различие между отсутствием и наличием боли в исследуемой популяции. Однако в одном недавнем исследовании сообщалось, что показатели IL-1 β , IL-8 и MCP1 значительно выше в сыворотке крови пациентов с ХП с болью по сравнению с пациентами без боли [30]. Хотя это важный шаг на пути к идентификации биомаркеров боли при ХП, ни в одном из предыдущих исследований не изучалось большое количество потенциальных мишеней и не проводилась стратификация пациентов по подтипу боли. Основные цели этого

пилотного исследования заключались в том, чтобы определить, обнаруживаются ли предполагаемые биомаркеры, идентифицированные в ткани поджелудочной железы, и в крови, а также есть ли специфические маркеры для боли с различной характеристикой.

2. Материал и методы

2.1. Североамериканские исследования панкреатита (NAPS2)

NAPS2 представляет собой серию из трех исследований (исходное, продолжение и валидация, вспомогательное), предназначенных для характеристики сложных факторов, связанных с рецидивирующим острым панкреатитом и ХП [42–44]. В NAPS2 проспективно включались пациенты с ХП из 26 центров США в период с 2000 г. по 2014 г. ХП диагностировали на основании визуализации или гистологической картины [12]. Визуализирующие исследования включали эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию, магнитно-резонансную холангиопанкреатографию, компьютерную томографию или эндоскопическое ультразвуковое исследование.

Сбор данных NAPS2: данные были собраны в исследованиях NAPS2 с использованием двух анкет, одна из которых заполнялась пациентами с помощью координатора клинического исследования, а другая — лечащим врачом-исследователем [42–44]. Анкета для пациентов включала информацию о демографических данных, факторах риска, личном и семейном анамнезе, клинических симптомах, госпитализациях и посещениях отделений неотложной помощи, применении лекарственных препаратов и качестве жизни. Анкета для врача документировала фенотип заболевания, включая этиологию и факторы риска, экзокринную и эндокринную недостаточность поджелудочной железы, результаты визуализирующих исследований, методы лечения и их предполагаемую эффективность. Участники исследования также предоставили образец крови для исследовательских целей. Все пациенты подписали информированное согласие до проведения любых процедур исследования. Все исследования были одобрены институциональным наблюдательным советом в каждом участвующем учреждении.

Соответствующие данные NAPS для текущего исследования. Для текущего исследования использовались два конкретных типа данных из опросников NAPS2: демографические данные и характеристика боли. На основании ответов пациента на вопросы о наличии боли в течение года, предшествующего включению в исследование, и выбора одного из пяти заранее заданных вариантов боли [42] в текущем исследовании мы отобрали пациентов по следующим категориям: отсутствие боли (N=19), легкая/интермиттирующая (N=20), легкая/постоянная (N=20), тяжелая/интермиттирующая (N=20) и тяжелая/постоянная (N=20) боль. Образцы сыворотки крови пациентов с ХП использовали для анализа экспрессии предполагаемого биомаркера боли. Все данные и образцы сыворотки крови были обезличены.

2.2. Биологический анализ

Предполагаемые биомаркеры (n=15) были выбраны на основе предыдущих литературных данных

(табл. 1). Большинство показателей были измерены с использованием мультиплексной платформы Meso Scale Discovery, позволяющей одновременно измерять от 1 до 8 показателей. CGRP и вещество P измеряли по отдельности с использованием наборов ELISA (Cayman Chemical) с помощью устройства для считывания микропланшетов Thermofisher. Концентрации рассчитывали с помощью программного обеспечения для считывания микропланшетов SkanIT (Thermofisher). Все анализы проводились в соответствии с инструкциями производителей и включали стандарты для построения калибровочной кривой, имели большие диапазоны обнаружения (0,1 пг/мл – 0,1 мг/мл). Положительный и отрицательный (только разбавитель) контроли включались в каждый 96-луночный планшет. Все образцы запускали в двух последовательностях. Все экспериментаторы, проводившие сбор данных, были «ослеплены», а закодированные образцы были рандомизированы по планшетам.

Таблица 1. Коэффициент внутриклассовой корреляции (ICC) между техническими репликами для целевой экспрессии.

Цель	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
Фракталкин	0,956
Субстанция P	0,997
CGRP	0,998

2.3. Статистический анализ.

Подобно многим исследованиям цитокинов, измерение уровней цитокинов подвергалось отрицательному влиянию пропущенных значений из-за пределов обнаружения. Все маркеры имели технические дубликаты. Коэффициенты внутриклассовой корреляции (ICC) для этих маркеров в логарифмическом масштабе в пределах их динамических диапазонов использовались для оценки воспроизводимости. Статистический анализ выполнялся с помощью SAS/STAT версии 9.4 и R версии 3.4.

Исследовательский кластерный анализ: для этого анализа все маркеры цитокинов были преобразованы в логарифмическую шкалу с основанием 2, а отсутствующие значения маркеров цитокинов были заменены наименьшим значением наблюдаемых значений в пределах их динамических диапазонов

минус небольшое значение, 5% диапазона. Иерархическая кластеризация через евклидово расстояние использовалась для группировки пациентов с ХП и маркеров цитокинов, а соответствующая тепловая карта использовалась для описания того, как маркеры цитокинов были визуально связаны с исходами боли. Дерево классификации и регрессии (CART) использовалось для определения подгрупп пациентов, которые были разделены в соответствии с показателями цитокинов с однородными исходами боли. Сгенерированное дерево было сокращено до дерева с наименьшей ошибкой перекрестной проверки.

Количественный анализ. Маркеры с редкими отсутствующими значениями рассматривались как количественные маркеры. Среднее значение технических повторов было рассчитано и преобразовано в логарифмическую шкалу с основанием 2. Значения log₂ сравнивались между группами исходов боли посредством дисперсионного анализа.

Качественный анализ. Маркеры со значительным количеством пропущенных значений считались качественными. Среднее значение технических повторов было рассчитано и преобразовано в логарифмическую шкалу с основанием 2. Связь между качественными маркерами и исходами боли (включая как тяжесть боли, так и течение боли с течением времени) оценивалась с помощью отдельных критериев Пирсона хи-квадрат. Поскольку это было предварительное пилотное исследование, представлены нескорректированные значения р.

3. Результаты

3.1. Предполагаемые биомаркеры закономерности боли достоверно выявляются с помощью анализов MSD и ИФ

Демографическая информация когорты, включенной в текущее исследование, представлена в табл. 2.

Несмотря на широкий диапазон измерений используемых методов, некоторые измерения оказались за пределами диапазона измерений. Это преобладало в измерениях IL-2 (65%), IL-4 (24%), IL-8 (45%), BDNF (21%) и CGRP (19%). Уровни, выходящие за пределы диапазона измерений, не были характерны для IL-1 β (1%), IL-6 (5%), IL-10 (8%), MCP1 (2%), TGF β (1%) или субстанции P (2%). Не было таких значений для TNF α , IFN γ , NGF и фракталкина. Надежность технических повторов была высокой для большинства мишеней с ICC выше 0,9, за исключением IL-4 и IL-10 (табл. 1).

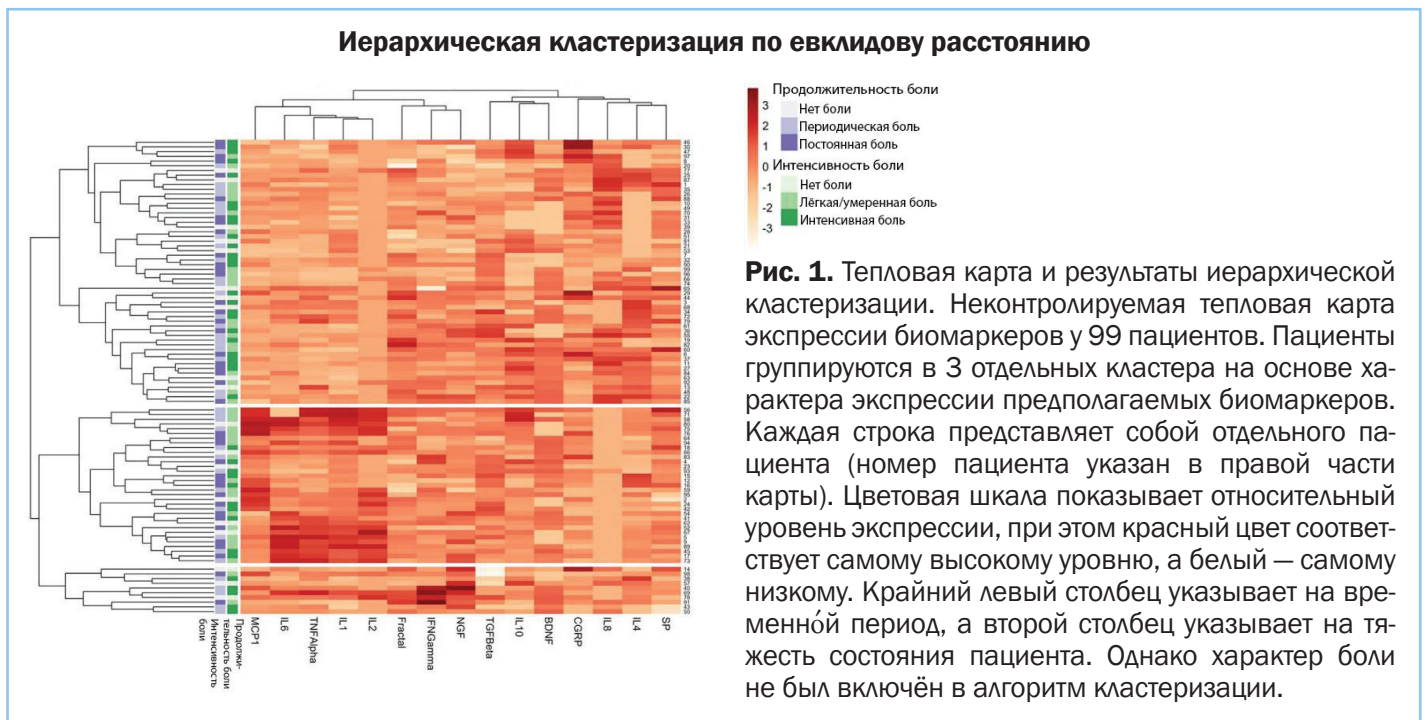
3.2. Проведенный анализ предполагает, что уникальные маркеры различаются в зависимости от особенностей боли

Чтобы определить, объединяются ли пациенты естественным образом в подгруппы на основе уровней экспрессии биомаркеров, мы провели исследовательский анализ. Неконтролируемый иерархический подход к кластеризации позволил выявить три основных кластера (рис. 1). Кластер пациентов с высокими уровнями MCP1, IL-6, TNF α , IL- β и IL-2 состоял из более высокой доли пациентов с постоянной болью. Интересно, что пациенты с более низкими уровнями этих маркеров, но более высокими уровнями IL-8, IL-4 и CGRP, как правило, попадали

Таблица 2. Характеристики пациентов

	Без боли	Интермиттирующая легкая/умеренная боль	Постоянная легкая/умеренная боль	Интермиттирующая интенсивная боль	Постоянная интенсивная боль	Всего
Пол						
Мужской	11 (58)	10 (50)	13 (65)	9 (45)	11 (55)	P = 0,76 54 (55)
Возраст*						
	58 (18)	47 (18)	47 (13)	56 (20)	41 (16)	P = 0,01 50 (18)
Раса						
Европейская	18 (95)	17 (85)	15 (75)	19 (95)	18 (90)	P = 0,27 87 (88)
Не европейская	1(5)	3(15)	5 (25)	1 (5)	2 (10)	12 (12)
Злоупотребление алкоголем						
В настоящее время	7 (37)	8 (40)	2(10)	3(15)	4 (20)	P = 0,10 24 (24)
Курение						
Нет	5 (26)	8 (40)	3 (15)	9 (45)	7 (35)	P = 0,14 32 (32)
В прошлом	9 (47)	4 (20)	4 (20)	3(15)	4 (20)	24 (24)
В настоящее время	5 (26)	8 (40)	13 (65)	8 (40)	9 (45)	43 (43)
Этиология						
Алкогольная	9 (47)	6 (30)	13 (65)	9 (45)	7 (35)	P = 0,02 44 (44)

Примечания: * Среднее значение (стандартное отклонение). Дисперсионный анализ для непрерывной переменной возраста. Критерий хи-квадрат Пирсона для дискретных переменных.



в категорию интенсивной боли. Для дальнейшего изучения этих данных и определения диапазонов экспрессии биомаркеров, которые могут разделять подгруппы пациентов, мы провели анализ CART, который представляет собой систему классификации, идентифицирующую однородные подгруппы в наборе данных. Пациенты с интенсивной болью были непропорционально (25/35, 71%) более склонны к умеренной экспрессии IL-1 β (от -0,56 до 5,3), более низкому уровню TNF α (<2,5) и IL-6 (<1,3) по

сравнению только с 40% среди всех пациентов (рис. 2А). Интересно, что три различных профиля цитокинов/хемокинов были непропорционально (13/16=81%) связаны с фенотипом постоянной боли (рис. 2В). В частности, пациенты с более низким уровнем MCP1 (<6,7), более высоким MCP1 и более низким уровнем фракталкина (<11) или более низким уровнем IL-10 (<-0,96) и более низким уровнем TNF α (<1) с большей вероятностью сообщали о своей боли как о постоянной.

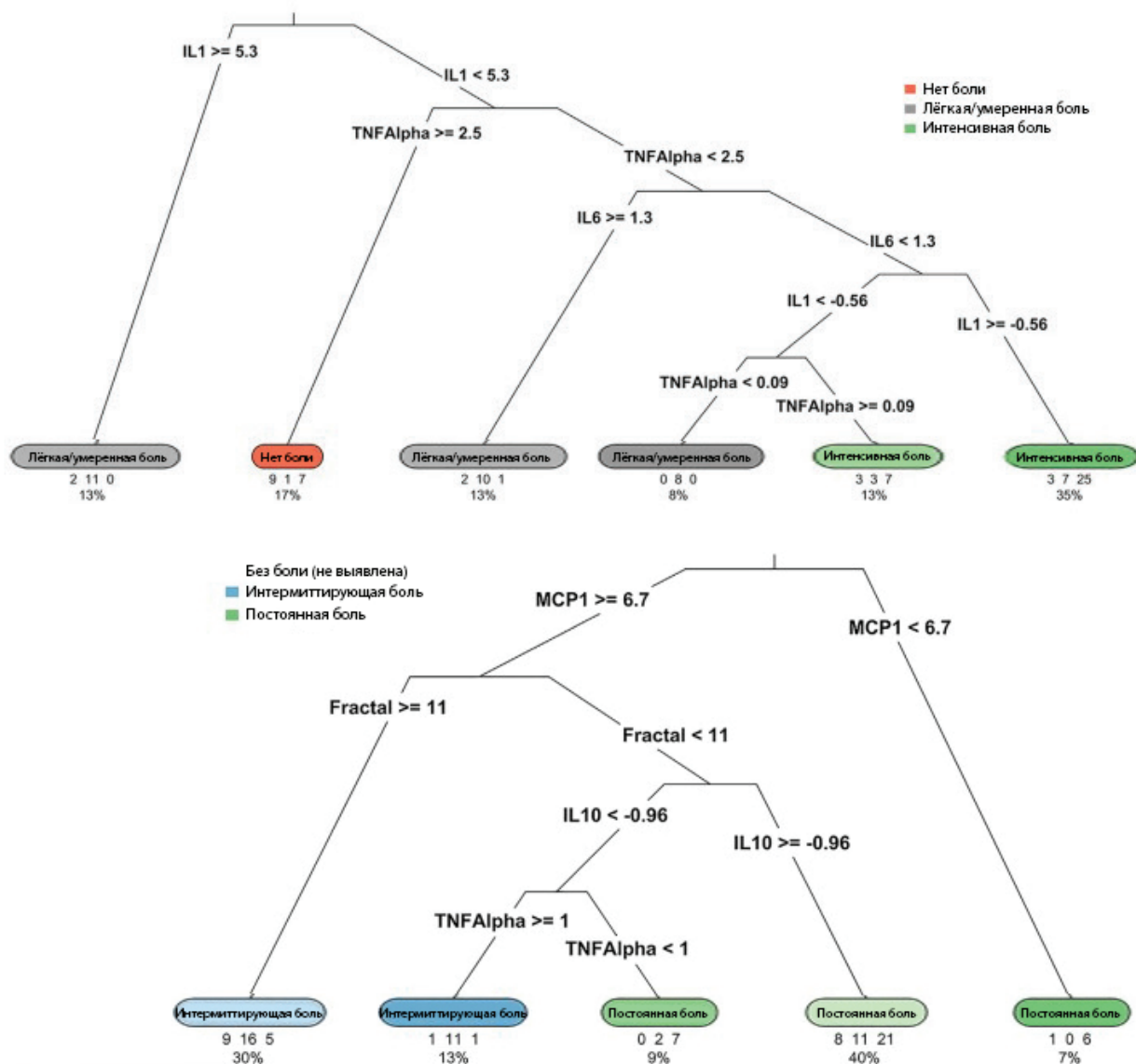


Рис. 2. Дерево классификации и регрессии (CART). А) Дерево, показывающее вероятность отсутствия боли у пациентов, легкой/умеренной боли или интенсивной боли, предсказанной уровнями экспрессии выбранных маркеров. Цифры под листьями относятся к количеству наблюдений на этом листе, принадлежащих к классу отсутствия боли, слабой/умеренной боли и интенсивной боли соответственно. В) Дерево, показывающее вероятность того, что пациенты будут иметь периодическую или постоянную боль, прогнозируемую уровнями экспрессии выбранных маркеров. Цифры под листьями относятся к количеству наблюдений в этом листе, принадлежащих к классу интермиттирующей и постоянной боли соответственно. Проценты под цифрами относятся к проценту наблюдений в листе. Пороговые значения для уровней экспрессии отдельных маркеров приведены в логарифмической шкале 2.

3.3. Уникальное снижение уровней сывороточных биомаркеров отличает интенсивную и постоянную боль

Для цитокинов, хемокинов и пептидов, определенных как количественные маркеры, мы сравнили экспрессию между различными закономерностями боли, отдельно анализируя тяжесть и временной характер. Пациенты с интенсивной болью демонстрировали достоверно более низкие уровни TNF α (p=0,04) и имели тенденцию к более низким уровням IL-6 (p=0,07) и субстанции P (p=0,06) по сравнению с отсутствием или умеренной болью (табл. 3). Интересно, что аналогичный анализ, сравнивающий экспрессию между различными временными особенностями, выявил отличающийся профиль биомаркеров. В частности, наблюдалась тенденция

к снижению уровней фракталкина (p=0,09) и TNF α (p=0,08) у пациентов с постоянной болью по сравнению с отсутствием боли или периодической болью (табл. 4). Другие количественные маркеры не были связаны ни с тяжестью боли, ни с течением во времени боли с p-значениями в диапазоне от 0,16 до 0,94.

3.4. Качественные цитокины, не связанные с тяжестью или частотой боли

У нескольких пациентов отсутствовали значения для измерений IL-2, IL-4, IL-8 и BDNF. Поэтому мы использовали качественный анализ для сравнения этих цитокинов в каждой категории боли. Пациенты с интенсивной болью с большей вероятностью имели неопределяемый уровень IL-2 по сравнению с отсутствием боли или с легкой или

Таблица 3. Распределение количественных маркеров по выраженности боли

Маркеры	Без боли	Легкая/умеренная боль	Выраженная боль	р-значение*
Фракталкин	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
IFN γ	-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
Субстанция Р	5,0 (0,6)	4,9 (0,7)	4,7 (0,5)	0,06

Примечания: данные представлены как среднее значение по шкале log₂ (стандартное отклонение). *р — значение из дисперсионного анализа.

Таблица 4. Распределение количественных маркеров по течению боли по времени

Маркеры	Без боли	Интерmittирующая боль	Постоянная боль	Р-значение*
Фракталкин	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
IFN γ	-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
Субстанция Р	5,0 (0,6)	4,8 (0,6)	4,7 (0,5)	0,16

Примечания: данные представлены как среднее значение по шкале log₂ (стандартное отклонение). *р — значение из дисперсионного анализа.

умеренной болью (табл. 5). Аналогичный анализ каждого цитокина был проведен для сравнения экспрессии в различных закономерностях течения боли по времени. Пациенты с постоянной болью с большей вероятностью имели неопределяемый уровень IL-2 по сравнению с отсутствием боли или периодической болью (табл. 6). Ни один из других качественных маркеров не был связан с тяжестью боли или продолжительностью боли, при этом р-значения критерия хи-квадрат Пирсона варьировали от 0,25 до 0,96.

Таблица 5. Распределение качественных маркеров по выраженности боли

Маркеры	Статус	Без боли	Легкая/умеренная боль	Выраженная боль	р-значение*
IL-2	Ниже УО	11 (17)	22 (34)	31 (48)	0,09
	Выше УО	8 (23)	18 (51)	9 (26)	
IL-4	Ниже УО	4 (17)	8 (33)	12 (50)	0,54
	Выше УО	15 (20)	32 (43)	28 (37)	
IL-8	Ниже УО	8 (18)	20 (44)	17 (38)	0,76
	Выше УО	11 (20)	20 (37)	23 (43)	
BDNF	Ниже УО	4 (19)	8 (38)	9 (43)	0,96
	Выше УО	15 (19)	32 (41)	31 (40)	
CGRP	Ниже УО	4 (20)	11 (55)	5 (25)	0,25
	Выше УО	15 (19)	29 (37)	35 (44)	

Примечания: данные представлены как среднее значение по шкале log₂ (стандартное отклонение). *Критерий хи-квадрат Пирсона; УО — уровень обнаружения.

Таблица 6. Распределение качественных маркеров по продолжительности боли

Маркеры	Статус	Без боли	Легкая/умеренная боль	Выраженная боль	р-значение*
IL-2	Ниже УО	11 (17)	26 (41)	27 (42)	0,09
	Выше УО	8 (23)	14 (40)	13 (37)	
IL-4	Ниже УО	4 (17)	12 (50)	8 (33)	0,54
	Выше УО	15 (20)	28 (37)	32 (43)	
IL-8	Ниже УО	8 (18)	16 (36)	21 (47)	0,76
	Выше УО	11 (20)	24 (44)	19 (35)	
BDNF	Ниже УО	4 (19)	6 (29)	11 (52)	0,96
	Выше УО	15 (19)	34 (44)	29 (37)	
CGRP	Ниже УО	4 (20)	7 (35)	9 (45)	0,25
	Выше УО	15 (19)	33 (42)	31 (39)	

Примечания: данные представлены как среднее значение по шкале log₂ (стандартное отклонение). *Критерий хи-квадрат Пирсона; УО — уровень обнаружения.

4. Обсуждение

Большинство пациентов с ХП сообщают о боли в той или иной форме, однако остается неизвестным, могут ли конкретные биологические сигнальные механизмы быть связаны с конкретными закономерностями боли. В этом исследовании предполагаемые биомаркеры закономерности боли были выбраны на основе двух критериев. Во-первых, они участвуют в регуляции ноцицепции и хронической боли. Во-вторых, сообщалось об их изменении в ткани/соке поджелудочной железы или сыворотке крови

у пациентов с ХП. Здесь мы показываем, что все выбранные мишени могут быть успешно и надежно измерены в образцах сыворотки крови из банка с использованием нашей платформы. Используя исследовательский кластерный анализ, мы определили потенциальные профили экспрессии, которые более характерны для пациентов, сообщающих об интенсивной боли, и отдельные профили, которые больше связаны с постоянной болью. Первоначальный прогноз заключался в том, что частота или тяжесть боли будут коррелировать с активацией циркулирующих белков, участвующих в ноцицепции и воспалении. Однако наши количественные анализы подтвердили, что у пациентов с интенсивной или постоянной болью уровень TNF α был ниже. Кроме того, у этих пациентов наблюдалась тенденция к снижению уровня цитокинов, хемокинов и нейропептидов, включая IL-6, фракталкин и субстанцию Р. Хотя надежный профиль биомаркеров, основанный только на характере боли, не был отчетливым в этом небольшом пилотном исследовании, появление нескольких тенденций предполагает, что этот тип профилирования может быть ключевым компонентом в идентификации сигнальных механизмов, специфичных для типа боли.

4.1. Частота и тяжесть являются независимыми характеристиками боли

Частота и тяжесть боли являются двумя ключевыми характеристиками, которые гастроэнтерологи учитывают, думая о боли при ХП. Однако частота и тяжесть не зависят друг от друга. В когорте NAPS2 только 3,7% пациентов сообщают о постоянной интенсивной боли, в то время как 4,6% сообщают о слабой или умеренной боли и 44,2% сообщают о легкой или умеренной постоянной боли с эпизодами интенсивной боли [42]. В подгруппе этого исследования мы попытались максимизировать шансы обнаружения различий путем намеренного балансирования групп: 50% пациентов с постоянной болью сообщили о ней как об интенсивной, а 50% сообщили о ней как о легкой. Интересно, что наш исследовательский иерархический кластерный анализ выявил подгруппу пациентов с высокими уровнями IL-2, IL-6, IL-1 β и MCP1. В этот кластер входили преимущественно пациенты с постоянным слабым/умеренным болевым синдромом. Те, у кого была более высокая экспрессия CGRP, IL-4 и IL-8, но низкая экспрессия IL-2, IL-6, IL-1 β и MCP1, как правило, страдали от постоянной боли. Остается неясным, являются ли другие заболевания или жизненные факторы общими для пациентов в каждом кластере. Также неясно, что отличает пациентов с одинаковым профилем боли в случаях, когда кластерный анализ относит их к разным кластерам.

4.2. Снижение уровня циркулирующих цитокинов и хемокинов может ассоциироваться с усилением боли

В недавнем исследовании S. M. Robinson et al. также использовали платформу Meso Scale Discovery для измерения уровня воспалительных цитокинов у пациентов с ХП (включая тех, кто тестировался в настоящем исследовании). Авторы обнаружили, что повышенный уровень IL-1 β , IL-8 и MCP1, относящихся к числу провоспалительных цитокинов и хемокинов,

связан со снижением качества жизни [30]. Основываясь на этих данных, мы предположили, что увидим повышенные уровни показателей, которые конкретно связаны с болью и, возможно, с различными закономерностями боли. Хотя нам удалось успешно обнаружить все предполагаемые показатели, на самом деле произошло снижение уровня нескольких маркеров, связанных либо с постоянной, либо с сильной болью. Несмотря на неожиданность, это не является беспрецедентным, поскольку снижение уровня цитокинов в сыворотке крови было связано с усилением боли при других состояниях. Снижение уровня IFN γ , IL-1 β , IL-2 и IL-4 предсказывает усиление боли при раке [14], а уровни MCP1 и IL-4 снижаются у пациентов с хронической болью в пояснице [3]. Особое значение для этого исследования имеет то, что уровни IL-6 и IL-1 β значительно снижены в модели ХП на животных [48]. Одним из возможных объяснений снижения уровней циркулирующих нейроиммунных медиаторов у пациентов с интенсивной болью является то, что иммунные клетки, секретирующие эти белки, инфильтрировали и накапливались в месте повреждения [13, 17, 48]. Это подтверждается отчетливыми биохимическими изменениями в тканях и соке поджелудочной железы, которые обратно коррелируют с уровнями в сыворотке крови. Вторая возможность заключается в том, что пациенты с постоянной или интенсивной болью могут больше не испытывать боли, возникающей из-за продолжающейся периферической стимуляции или нейрогенного воспаления; вполне возможно, что произошел сдвиг в сторону механизмов центральной нервной системы. Анализ циркулирующих иммунных клеток, рентгенологические (например, позитронно-эмиссионная томография, магнитно-резонансная томография) и нейрофизиологические исследования могут помочь интерпретировать биомаркеры боли при ХП и дополнительно выяснить нейроиммунные механизмы, лежащие в основе этой боли.

4.3. Нейропептиды и боль при ХП

СGRP и субстанция Р являются нейропептидами, участвующими в инициации воспалительных реакций, сенсibilизации периферических нервов и боли. Как у пациентов с ХП, так и у животных с моделями панкреатита экспрессия субстанции Р и СGRP повышена в спинномозговых сенсорных афферентах, иннервирующих поджелудочную железу [1, 9, 22, 39, 45]. СGRP, высвобождаемый как сенсорными нейронами, так и эндотелиальными клетками, вызывает вазодилатацию и нейрогенное воспаление. Таким образом, вполне вероятно, что боль при ХП у пациентов с повышенным уровнем СGRP в сыворотке крови может иметь преимущественно воспалительный характер. Также возможно, что у этих пациентов есть системные последствия, затрагивающие другие органы. Как травма, так и воспаление приводят к локальному увеличению выработки и высвобождения нейропептидов, однако, когда повреждение настолько серьезно, что нервные волокна сильно повреждены (исчезают), локальный источник субстанции Р теряется. Таким образом, специфическое снижение содержания субстанции Р может указывать на

серьезное повреждение нервов и потерю волокон. Если это так, то прогнозируется, что пациенты этой подгруппы будут сообщать о большем количестве нейропатических болевых симптомов. К сожалению, у нас нет таких данных по этой когорте, но мы знаем из других популяций с ХП, что у пациентов с сильной болью повышено количество случаев невритов и повреждений нервов [8]. Также возможно, что системное снижение отражает локальное увеличение, так что субстанция Р накапливается в месте повреждения и интернализуется после связывания с нейрокининовыми рецепторами [25]. Таким образом, пептид используется и расщепляется в тканях с большей скоростью и не попадает в кровоток.

4.4. Ограничения

Поскольку это было предварительное исследование, размер выборки небольшой. Несмотря на некоторые качественные тенденции, у нас не было достаточной возможности для обнаружения биологически и клинически значимых эффектов. Важно отметить, что существует несколько ограничивающих факторов, которые могут модулировать уровни циркулирующих ноцицептивных белков и влиять на наши результаты. Биологические измерения были надежными и воспроизводимыми для большинства измерений анализов, за исключением IL-2, IL-4 и IL-10. Снижение надежности измерений регуляторных (IL-2) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов может быть связано с более низкими уровнями этих анализов в данной популяции пациентов. Это не является неожиданным, поскольку у пациентов с другими типами хронической распространенной боли значительно снижены в сыворотке крови уровни IL-4 и IL-10 [3]. Кроме того, IL-2 имеет короткий период полувыведения и оказывает антигипералгезическое действие [21, 33]. Таким образом, измерения уровня IL-2 можно рассматривать как своего рода отрицательный контроль. В соответствии с этой точкой зрения, в группах с постоянной и интенсивной болью было больше всего пациентов с неопределяемым уровнем IL-2. Для пациентов, страдающих интермиттирующей или эпизодической болью, неясно, были ли их биологические образцы собраны во время периода боли или без боли. Несколько пациентов «без боли» демонстрировали высокую экспрессию некоторых ноцицептивных/воспалительных белков, несмотря на отсутствие боли, связанной с ХП. Это может быть обусловлено рядом причин, включая сопутствующий воспалительный или болевой синдром, не связанный с панкреатитом. Кроме того, если боль адекватно лечится современными терапевтическими средствами, пациенты могут сообщать об

«отсутствии боли» несмотря на сохраняющуюся ноцицептивную патологию. В популяциях с болью при ХП наблюдался повышенный разброс распределения для нескольких тестируемых целей. Это говорит о том, что в популяции пациентов с болью при ХП существуют определенные подгруппы. Эти подгруппы боли могут иметь повышенную экспрессию специфических белков и могут получить пользу от таргетной терапии. Однако из текущих результатов становится ясно, что закономерности боли недостаточно для идентификации биологически значимых комплексов изменений. Учитывая, что боль может возникать из-за множества причин и сигнальных механизмов, а также проявляться по-разному у каждого человека, отсутствие дополнительной клинической, связанной с заболеванием и психосоциальной информации является основным ограничением этого исследования. Другими словами, частота и тяжесть боли недостаточны как отдельные признаки для стратификации подтипов боли в популяции пациентов с ХП.

5. Заключение

Идентификация биомаркеров боли имеет большое значение. Они не только могут выявить новые терапевтические цели, но и могут позволить осуществлять направленное терапевтическое управление. Внедрение персонализированного медицинского подхода к обезболиванию может ускорить достижение облегчения боли за счет непосредственного воздействия на конкретные основные механизмы. По мере того как собираются новые когорты ХП, важно включать более полные и механистические данные фенотипирования. Доступность этой дополнительной информации улучшит нашу способность интерпретировать результаты уровней циркулирующих белков. Боль при ХП может включать как висцеральную, так и соматическую боль, а также различные механизмы, включая повреждение нервов, тканей и воспалительную сигнализацию. Понимание того, присутствует ли сенсibilизация нервной системы, и насколько она распространена (периферическая или центральная), также может повлиять на ответ на терапию. Добавление сенсорного тестирования и оценки ощущения боли может получить указание на то, являются ли лежащие в основе механизмы в первую очередь ноцицептивными или нейропатическими по своей природе. Дальнейшие исследования, сочетающие биологические измерения и более подробные данные о пациентах, могут привести к разработке модели, предсказывающей ответ на различные обезболивающие вмешательства.

Перевод канд. мед. наук Л. А. Ярошенко
Редактирование проф. Н. Б. Губергриц

Литература:

1. Buchler M., Weihe E., Friess H., et al. Changes in peptidergic innervation in chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1992. Vol. 7. P. 183–192.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. Drewes A. M., Bouwense S. A. W., Campbell C. M., et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2017. Vol. 17. P. 720–731.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. Goecke H., Forssmann U., Ugucioni M., et al. Macrophages infiltrating the tissue in chronic pancreatitis express the chemokine receptor CCR5. *Surgery.* 2000. Vol. 128. P. 806–814.
 18. 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.
 19. 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.: HBPDI.* 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, ancytokines 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

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 1 β (IL-1 β), интерлейкина 6 (IL-6), интерлейкина 2 (IL-2), фактора некроза опухоли альфа (TNF α) 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 TNF α и фракталкина. У пациентов с интенсивной болью наблюдалось значительное снижение уровня TNF α , 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, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

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

³Department of Neurobiology, School of Medicine, University of Pittsburgh, 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, 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.

Медицинский детектив: поиск причины острого рецидивирующего панкреатита

Н. Б. Губергриц¹, Т. А. Можина², Г. М. Лукашевич³, Н. В. Беляева¹

¹Многопрофильная клиника «Инто Сана», Одесса, Украина

²Центр здорового сердца доктора Крахмаловой, Харьков, Украина

³Донецкий национальный медицинский университет, Украина

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

Кому мы доверяем, не будучи знакомы?

Кто остается незаметным, куда бы не пришел?

Кто охотится в самой гуще толпы?

Шерлок Холмс, телесериал «Шерлок»

Главные герои нашего повествования, с одной стороны, незаметны и неприметны, с другой стороны — их можно увидеть и рассмотреть, если приглядеться. Порой для разоблачения виновников надо стать настоящим детективом, чтобы проанализировать цепочку событий, отделить зерна от плевел и найти истинную причину происходящего.

Клинический случай

В марте 2020 г. мать с 14-летним сыном обратились на консультативный прием к проф. Н. Б. Губергриц в связи с отсутствием по месту жительства детского панкреатолога. Курация пациента на всех этапах проводилась совместно с педиатром. Беспокойство у мамы вызывали низкая масса тела (48 кг), небольшой рост (162 см) ребенка, склонность к запорам (опорожнение кишечника 1 раз в 3–4 дня), плохой аппетит, периодический зуд кожных покровов, быстрая утомляемость, послабление кишечника после приема молочных продуктов. Наибольшее беспокойство у родителей вызывали перенесенные два эпизода острого панкреатита (ОП).

Согласно амбулаторной карте, беременность и первые месяцы жизни ребенка протекали без особенностей. С 7-месячного возраста отмечено отставание в физическом развитии; в 12 месяцев ребенок весил 8200 г. В 2008 г. в связи с обнаружением симптомов гидроцефалии проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, диагностирована умеренно выраженная наружная гидроцефалия, мальформация Арнольда — Киари 1-й степени, объемные образования не выявлены. При проведении эхоэнцефалографии зафиксированы признаки умеренно выраженного гипертензивно-ликворного синдрома. Ребенок консультирован в медико-генетическом центре, где определен генотип 46 XY, обнаружена частичная инверсия 9-й хромосомы (9 phq), являющаяся вариантом нормы. Впоследствии наблюдался у педиатра с диагнозом «Дисплазия соединительной ткани (ДСТ), недифференцированный фенотип. Вторичная ферментопатия. Дискинезия

желчевыводящих путей». Неоднократно проводилось определение хлоридов пота: периодически значения (67,9–100,7 мэкв/л) превышали верхнюю границу либо соответствовали промежуточному уровню (38,4–45,4 мэкв/л), однократно получен нормальный результат (10 мэкв/л). Родители не давали согласия для выявления мутаций гена *CFTR*. В 2012 г. в связи с сохраняющимся констипационным синдромом проведена ирригография, диагностирована долихосигма без признаков воспалительно-неопластической патологии. Впервые определен уровень гликозаминогликанов (ГАГ) в моче, отмечено повышение исследуемого показателя до 303,5 ЕД (норма — до 200 ЕД), уровни оксипролина и креатинина в моче соответствовали норме.

В сентябре 2019 г. на фоне общего благополучия внезапно появилась резкая абдоминальная боль, сопровождавшаяся многократной рвотой съеденной пищей, резкой общей слабостью. С диагнозом ОП ребенок госпитализирован в отделение реанимации. На фоне сохраненных показателей клинического анализа крови, печеночных и почечных проб, уровня гликемии и электролитов диагностирована гиперAMILаземия (906 ЕД/л при норме до 100 ЕД/л) и гиперAMILазурия (760 ЕД/л при норме до 120 ЕД/л). При проведении ургентного ультразвукового исследования (УЗИ) отмечены признаки панкреатита, тогда как изменения со стороны печени, желчного пузыря (ЖП), селезенки, почек не выявлены. Эндоскопически подтвержден поверхностный гастродуоденит, дуоденогастральный рефлюкс (ДГР). На фоне консервативной терапии состояние мальчика улучшилось, стабилизировались показатели альфа-амилазы в крови и моче, нормализовалась УЗИ-картина поджелудочной железы (ПЖ), но сохранялись явления стеатореи.

В начале 2020 г. на фоне общего благополучия появились резкие боли в животе, многократная рвота съеденной пищей, развилась выраженная общая слабость. С диагнозом ОП ребенок вновь госпитализирован

в отделение реанимации и интенсивной терапии. В клиническом анализе крови выявлен абсолютный лейкоцитоз ($14,3 \cdot 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево при сохранности уровня СОЭ, показателей гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов. Функциональная активность печени и почек, уровень электролитов соответствовали норме. Зафиксированы незначительная гипергликемия ($6,9 \text{ ммоль/л}$), гиперAMILаземия (1040 ЕД/л), гиперлипаземия (75 МЕ/л), гиперAMILазурия ($20\,000 \text{ ЕД/л}$) с УЗИ-признаками ОП и расширением вирсунгианова протока до $2,8 \text{ мм}$, наличием умеренного количества свободной жидкости в брюшной полости при отсутствии изменений со стороны печени, ЖП, селезенки, сердца. Эндоскопически диагностирован поверхностный локальный гастрит, ДГР. Консервативная терапия (октреотид, физиологический раствор, 5% раствор декстрозы, Стерофундин, цефепим, Констрикал, Омез) позволила стабилизировать состояние ребенка. После выписки из стационара родители дали согласие на проведение МРТ органов брюшной полости с холангиографией (рис. 1), в ходе которой не выявлены патологические изменения со стороны печени, холедоха, но в ЖП обнаружена пристеночная взвесь.

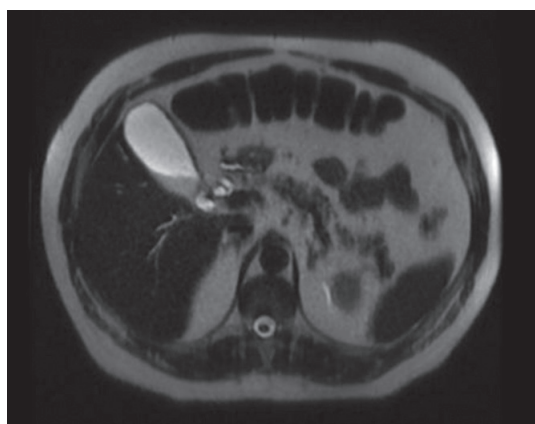


Рис. 1. МРТ органов брюшной полости (01.02.2020) пациента В., 2006 г. рождения (собственное наблюдение). Описание в тексте.

ПЖ имела обычные размеры и структуру, ровные контуры, вирсунгианов проток не расширен. Отмечена неоднородность не увеличенной в размерах селезенки ($10,5 \times 5,6 \text{ см}$) за счет наличия кистозного образования, расположенного в переднем полюсе, размером $0,9 \times 1,1 \times 1,0 \text{ см}$. Размеры селезеночной вены не изменены, регионарные лимфоузлы не увеличены. Сформулировано заключение в пользу кисты селезенки, МРТ-признаков взвеси в ЖП.

В анамнезе жизни — длительное наблюдение у стоматолога, ортодонта по поводу кариеса, темного цвета зубной эмали, нарушения прикуса. Туберкулез, тифы, малярию, венерические заболевания, дизентерию, вирусные гепатиты, ВИЧ, гемотрансфузии мама ребенка отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственный анамнез отягощен по хроническому гастродуодениту (мать пробанда), хроническому панкреатиту (дедушка). Родной младший брат пациента (возраст 8 лет) растет и развивается согласно возрасту, не имеет значимых проблем со здоровьем.

В ходе объективного осмотра на момент обращения (2020 г.) — общее состояние ребенка относительно удовлетворительное, телосложение по мужскому типу, пониженного питания (индекс массы тела — $18,29 \text{ кг/м}^2$). Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, сухие, участки мраморной кожи, субиктеричность склер. Отмечены явления дисморфии: диспластические ушные раковины, сандалевидная щель между I и II пальцами обеих стоп, воронкообразная деформация грудной клетки, гипермобильность лучезапястных и пястно-фаланговых суставов, зубная эмаль темного цвета с множественными продольными коричневыми полосками, непропорционально сильно развиты верхние клыки, неровный зубной ряд. Периферических отеков нет. Температура тела — $36,5 \text{ }^\circ\text{C}$. Пальпируются периферические лимфатические узлы (подмышечные, паховые) размером до 1 см , безболезненные, не спаянные с прилежащими тканями. Аускультативно в легких везикулярное дыхание, тоны сердца громкие, деятельность ритмичная, систолический шум на верхушке и легочной артерии, без проведения. Частота сердечных сокращений — 66 ударов в 1 минуту, пульс — 66 ударов в 1 минуту, удовлетворительных качеств, ритмичный. Артериальное давление на правой руке соответствовало таковому на левой и составляло $110/60 \text{ мм рт. ст.}$ Язык влажный, обложен белым налетом с отпечатками зубов по краям. Живот в объеме не увеличен, симметричен, при поверхностной пальпации — мягкий, безболезненный. При глубокой пальпации отмечена болезненность в проекции головки и тела ПЖ, в зонах Шоффара и Губергрица — Скульского, отрезки толстой кишки незначительно спазмированы, чувствительны. Симптомы Кера, Ортнера, раздражения брюшины отрицательны. Печень не выступает из подреберья, эластичной консистенции, безболезненна. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон.

Лабораторное исследование выявило незначительное повышение уровня общего билирубина (до 30 мкмоль/л) за счет непрямой фракции при неизменных показателях аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы. Показатели липидограммы соответствовали нормативным значениям, предположение о выраженной гипертриглицеридемии (как возможной причине рецидивирующего ОП) не подтвердилось. Дважды отмечено повышение концентраций общей амилазы (120 ЕД/л и 145 ЕД/л) и панкреатической амилазы (70 ЕД/л и 75 ЕД/л) в крови с последующей нормализацией этих показателей на фоне приема панкреатических ферментов. Уровень фекальной эластазы соответствовал норме ($361,14 \text{ мкг/г}$), также как и содержание хлоридов в поте ($45,9 \text{ мэкв/л}$). Исключены гельминтозы — антигены аскарид, описторхиса, эхинококка, токсоплазм, токсокар в кале не обнаружены.

Проведено УЗИ органов брюшной полости (рис. 2), изменения со стороны печени, холедоха, внутрипечёночных желчных протоков отсутствовали. ЖП располагался в типичном месте, на момент исследования частично сокращен ($5,0 \times 1,7 \text{ см}$, объём

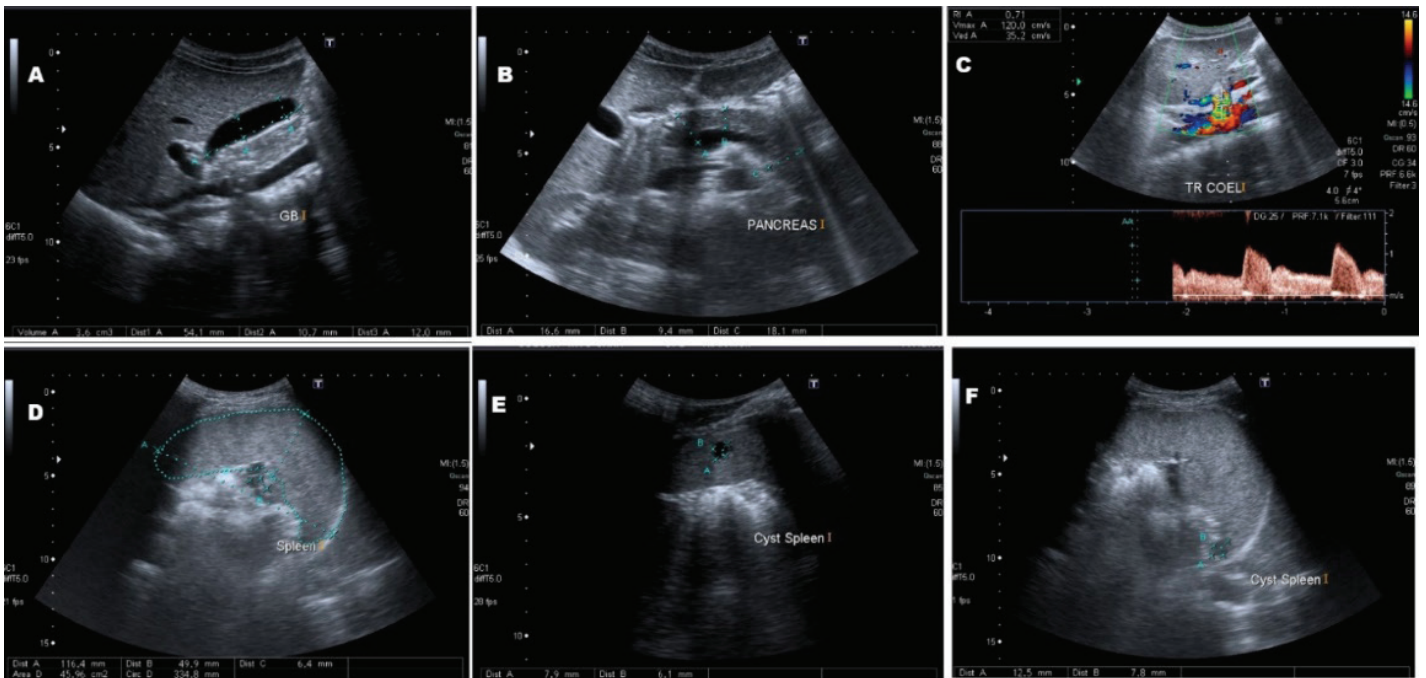


Рис. 2. УЗИ органов брюшной полости пациента В., 2006 г. рождения (собственное наблюдение). А — ЖП, В — ПЖ, С — кровоток в воротах печени, D — селезенка, E, F — киста селезенки. Описание в тексте.

3,5 см³), имел физиологический перегиб в области шейки, без утолщения его стенок.

В ЖП обнаружено эхонегативное содержимое, выполнявшее треть его полости. Сосуды ворот печени, печеночные вены не изменены; лимфатические узлы не визуализировались, свободная жидкость в брюшной полости не обнаружена. ПЖ осмотрена на всем протяжении, размеры ее соответствовали норме (головка — 17 мм, тело — 9 мм, хвост — 18 мм); орган имел четкие и ровные контуры, отмечена диффузная неоднородность и повышенная эхогенность ПЖ, вирсунгианов проток не визуализировался. Селезенка несколько увеличена в размере (11,6×5,0 см, площадь 46 см²) за счет наличия в нижнем полюсе простой солитарной кисты 8×6 мм; селезеночная вена не расширена. Сформулировано заключение о билиарном сладже в частично сокращенном ЖП, диффузных изменениях ПЖ, незначительной гиперплазии и кисте селезенки, повышенной пневматизации кишечника. Выполнена эхокардиография: обнаружены дополнительные хорды левого желудочка, удлиненный евстахийев клапан, пролапс передней створки митрального клапана 1-й степени без гемодинамически значимой регургитации, обратный заброс крови на трикуспидальном клапане 1-й степени (рис. 3).

С целью исключения ишемического панкреатита выполнено дуплексное исследование брюшного отдела аорты и её ветвей для

исключения возможных аномалий крупных сосудов брюшной полости вследствие ДСТ: нарушения проходимости сосудов и изменения их геометрии, размеров, просвета и стенок (рис. 4).

Линейная скорость кровотока в чревном стволе, верхней и нижней брыжеечных артериях, почечных венах соответствовала нормативным значениям. Сформулировано заключение в пользу нормальной скорости кровотока и отсутствия УЗИ-признаков стенозирования перечисленных сосудов, аорто-мезентериального пинцета.

На основании жалоб, данных анамнеза болезни и жизни, результатов объективного осмотра

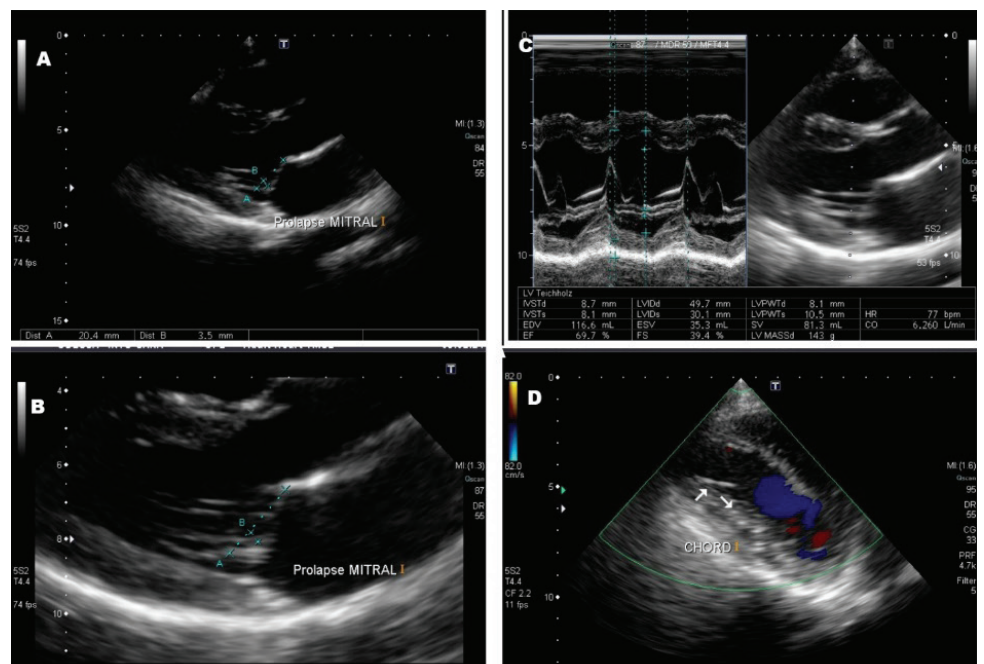


Рис. 3. Эхокардиография пациента В., 2006 г. рождения (собственное наблюдение). А, В, С — пролапс митрального клапана 1-й степени, D — дополнительные хорды левого желудочка. Описание в тексте.

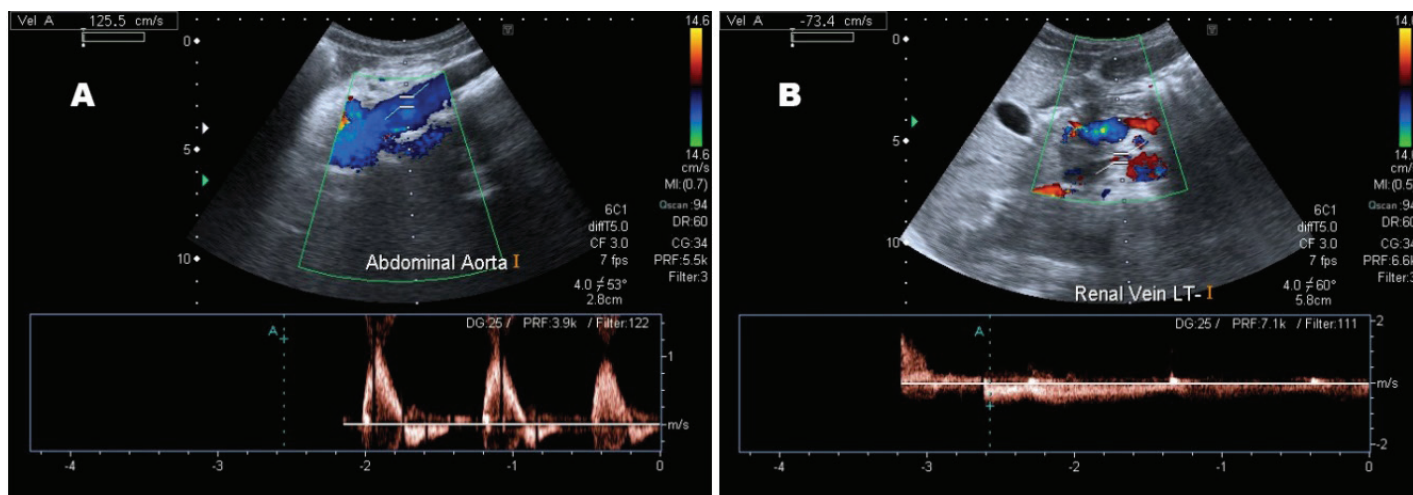


Рис. 4. УЗИ брюшного отдела аорты пациента В., 2006 г. рождения (собственное наблюдение). А — брюшной отдел аорты, В — левая почечная вена. Описание в тексте.

и лабораторно-инструментальных исследований сформулирован следующий предположительный диагноз.

Основной диагноз. *Наследственный острый рецидивирующий панкреатит (?) на фоне ДСТ. Дискинезия желчевыводящих путей по гипотоническому типу, билиарный сладж в ЖП. Синдром Жильбера (?).*

Сопутствующий диагноз: *ДСТ, недифференцированный тип с синдромом ликворогемодинамических нарушений, астеническим, клапанным, торакодиафрагмальным, висцеральным (недостаточность кардиального отдела желудка, ДГР, долихосигма), стоматологическим, косметическим синдромами. Простая киста селезенки малых размеров. Мальформация Арнольда — Киари 1-й степени.*

Обзор литературы

1. ДСТ

ДСТ определяют как генетически детерминированное состояние, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани (СТ), обуславливающее нарушение формирования органов и систем, имеющее прогрессивное течение, определяющее особенности возникновения ассоциированной патологии, изменения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств [5]. Это определение подчеркивает возможность клинической манифестации генетических дефектов СТ в любом возрасте согласно временным закономерностям генной экспрессии.

Патофизиология. Доминирующим фактором, ответственным за формирование ДСТ, считается мутация генов, ответственных за синтез и катаболизм различных структурных белков СТ или ферментов, участвующих в этих процессах [5]. Изменение волокнистых структур (коллагеновых, эластичных, ретикулярных волокон) и основного вещества экстрацеллюлярного матрикса приводит к изменению ее многочисленных функций, в том числе опорной. В составе основного вещества преобладают ГАГ и протеогликаны (ПОГ). По своей структуре ГАГ чрезвычайно неоднородны, что обусловлено различной степенью их сульфатирования (за исключением гиалуроновой кислоты) и содержанием во внеклеточном матриксе, на клеточных

поверхностях [37, 39]. ПОГ, сложные внеклеточные макромолекулы, состоят из мультидоменного основного белка, к которому присоединены одна или несколько цепей ГАГ (рис. 5). В настоящее время известно около 50 различных генов ПОГ, но количество представляемых ими белков значительно больше по причине альтернативного сплайсинга [37]. Этот набор генов и белков отвечает за многочисленные структурные и функциональные свойства животных клеток и внеклеточного матрикса. Подавляющее большинство ПОГ осуществляет свое физиологическое действие в экстрацеллюлярном пространстве либо как структурные элементы, либо как лиганды различных факторов роста белков, цитокинов, хемокинов, морфогенов; они способны регулировать развитие эмбриона, активировать воспалительный ответ в присутствии патогенов или в ответ на повреждение, межклеточное взаимодействие [37]. Цепи ГАГ являются основным компонентом ПОГ, придавая им специфичные биохимические свойства. ПОГ, содержащие хондроитина сульфат, располагаются, как правило, во внеклеточном матриксе и СТ; гепарансульфатные локализуются на внеклеточной или

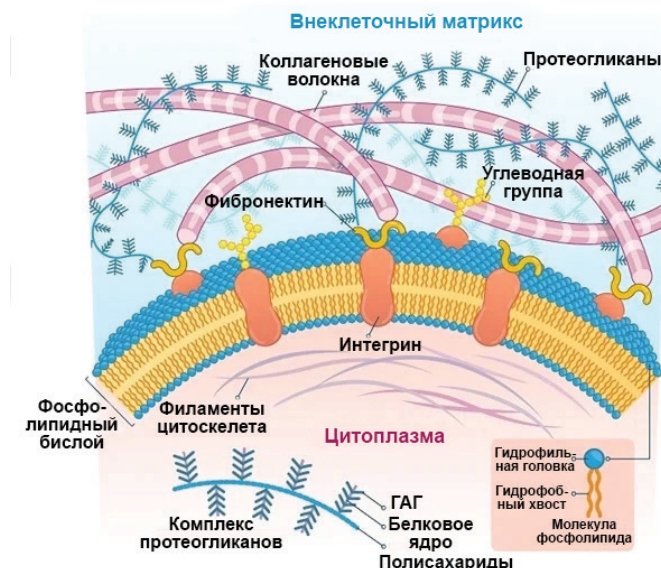


Рис. 5. Расположение и строение ПОГ (по P. Surat, 2020 [43]).

базальной мембране [43]. СТ представляет собой сложную структурную многофункциональную систему, объединяющую в единое целое различные ткани и органы. Метаболические процессы, происходящие в СТ, обуславливают процессы адаптации организма, стабильность различных систем организма.

Классификация. Несмотря на почти 40-летнюю историю изучения ДСТ, классификация этой патологии остается одной из самой дискуссионной проблем [2, 3, 5, 8, 27]. В настоящее время практикующие специалисты используют классификацию МКБ-Х, тогда как в научных кругах предпочтение отдается классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, основанной на указании дефектных генов и генетических нарушений [5]. Современные рекомендации предполагают деление ДСТ на дифференцированный и недифференцированный тип в зависимости от генетического подтверждения имеющих изменений СТ.

Дифференцированная ДСТ и патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Дефекты формирования ГАГ и их прикрепления к ядерному белку ПОГ приводят к возникновению как достаточно редких заболеваний СТ, так и более распространенных дисплазий. Известно около 27 различных генетических заболеваний, связанных с мутациями генов, кодирующих ГАГ [8, 33]. Например, мутации гена, кодирующего коллаген II типа, приводят к формированию заболеваний, известных как коллагенозы II типа [38, 40]. В ряде работ анализировалось влияние ДСТ на состояние ЖКТ у пациентов с синдромом МакКьюна — Олбрайта (фиброзно-кистозная дисплазия костной ткани, пигментация кожных покровов и эндокринные нарушения): доказана взаимосвязь с развитием гамартомных полипов во всех органах пищеварительной трубки [23, 50], полипами желудка и внутрипротоковыми папиллярными муцинозными неоплазиями ПЖ [22, 36, 49]. Подчеркивается значимость волокон экстрацеллюлярного матрикса в реализации адекватной моторной функции толстой кишки при болезни Гиршпрунга [16]. Течение синдрома Элерса — Данлоса сопряжено с развитием функциональной диспепсии, синдрома раздраженного кишечника [20], желудочно-кишечными кровотечениями, перфорацией желудка или двенадцатиперстной кишки, разрывом интраабдоминальных органов [28].

Активно обсуждается роль ГАГ, ПОГ в качестве регуляторов раковых клеток и их возможный терапевтический потенциал [46]. Показано, что ДСТ ассоциируется с наличием диспластических стигм в мочеполовой системе (57,6%), ЖКТ (42,4%), формированием кист в различных органах (75,8%) по сравнению с пациентами без явлений ДСТ [51]. Учитывая пластические, морфогенетические и защитные функции СТ, а также тесные взаимоотношения между эпителием, стромой и особенностями репаративных процессов в слизистой оболочке желудка, высказывается предположение о влиянии ДСТ на канцерогенез желудка [51], печени [13].

Недифференцированная ДСТ и патология ЖКТ. Недифференцированная ДСТ часто

сопровождается развитием сердечно-сосудистых и экстракардиальных (венозная недостаточность, трахеобронхиальная дискинезия, нефроптоз, гастроинтестинальная патология) изменений [32]. Высокая степень коллагенизации органов пищеварения позволяет предположить появление разнообразных изменений в ЖКТ при ДСТ. Генетически обусловленные дефекты коллагеновых и эластических волокон определяют индивидуальный прогноз и оказывают влияние на течение заболеваний органов пищеварения [2]. К числу диспластикозависимых изменений ЖКТ относят недостаточность кардии, гастроэзофагеальный рефлюкс, ДГР, гастроптоз, перегибы и деформацию ЖП, долихосигму [2]. Заболевания верхнего отдела ЖКТ, ассоциированные с ДСТ, протекают на фоне выраженных нарушений моторики пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки [7]. Гипоацидность чаще развивается при наличии гастроптоза, деформации грудной клетки (вероятность средней силы — 23%), билиарный вариант формируется при наличии ДГР и деформации ЖП (вероятность средней силы — 30%), рефлюксный — при снижении массы тела <66,5 кг (вероятность средней силы — 18%) [11]. ДСТ ассоциирована с аномалиями вен (увеличение геморроидальных узлов, варикозное расширение вен нижних конечностей), рефлюксами в ЖКТ, аномалиями скелета [6].

Поражение зубов при ДСТ, как правило, связывают с дефицитом фибриллина — белка, наделяющего мягкие ткани эластичными свойствами. Недостаток фибриллина приводит к изменению скелета лицевой части головы, формированию высокого и узкого неба, склонности к развитию патологии височно-нижнечелюстных сочленений, заболеваний пародонта, гипоплазии корней зубов [18]. Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки у детей-диспластиков часто сочетаются с кариесом (86%), реактивными изменениями ПЖ (62%), аномалиями строения ЖП (42%), хроническим колитом (30%), синдромом раздраженного кишечника [3]. Недифференцированная ДСТ сопровождается гастроэзофагеальным рефлюксом и ДГР (72%), дискинезией желчевыводящих путей (53–82%), нарушением моторики кишечника (61%) [3, 26]. ДСТ у больных целиакией часто сочетается с нарушением работы сфинктерного аппарата верхних отделов ЖКТ, билиарного тракта и повышением астенизации [9]. Патология ПЖ при ДСТ не описана, но предполагают, что она может быть связана с недостаточностью α_1 -антитрипсина [12].

Диагностика. Помимо обнаружения фенотипических проявлений ДСТ большое внимание уделяется сбору генеалогического анамнеза, при котором наиболее значимыми считаются наличие у родственников отклонений со стороны опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, ЖКТ [2]. Биохимическими маркерами ДСТ являются концентрации свободного и пептидосвязанного гидроксипролина в крови, моче, желудочном соке, слюне. Снижение концентрации свободного гидроксипролина в 2 раза свидетельствует об угнетении распада коллагена в СТ, тогда как рост соотношения уровня

пептидосвязанного гидроксипролина по отношению к свободному тракуют как нарушение фибриллогенеза в поврежденных тканях [5]. Другими лабораторными маркерами обмена коллагена, гликопротеинов при ДСТ являются ГАГ, фракции сиаловых кислот, фруктоза, манноза [5].

Терапия. Современные стандарты лечения ДСТ предполагают подбор адекватной двигательной активности, модификацию режима дня и восстановительную терапию (лечебная физкультура, массаж, физиотерапия). Большое внимание уделяется рационализации диеты. С целью восполнения запасов хондроитина сульфата рекомендуют употреблять пищу, богатую белком, а также принимать продукты, обогащенные веществами, участвующими в метаболизме СТ: витамины (С, Е, В₆, Р, D), макро- и микроэлементы (магний, кальций, медь, марганец, цинк, селен, сера) [5].

II. Синдром Жильбера

Синдром Жильбера обусловлен снижением активности печеночного фермента уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы, который кодируется геном *UGT1A1* [19, 47]. Типичным клиническим проявлением считается эпизодическое возникновение желтухи, сопровождающееся повышением уровня неконъюгированного (свободного, непрямого) билирубина в сыворотке крови [47].

Этиопатогенез. Этиопатогенетическая сущность синдрома Жильбера заключается в нарушении процессов конъюгации билирубина. В норме, после поступления в гепатоцит и связывания с лигандином свободный (непрямой, неконъюгированный) билирубин доставляется в просвет гладкого эндоплазматического ретикулума, где и происходит его связывание с глюкуроновой кислотой (ГК) и превращение в глюкуронид билирубина (прямой, конъюгированный билирубин), благодаря чему последний становится водорастворимым и экскретируется с желчью в тонкую кишку [47]. Процесс связывания билирубина с ГК происходит под воздействием эссенциального фермента — трансмембранного белка *UGT1A1*, локализованного в гладком эндоплазматическом ретикулуме. Этот фермент имеет два связывающих сайта, один из которых предназначен для связывания билирубина, другой — для соединения с ГК, образующейся из уридиндифосфоглюкуроновой кислоты [19]. Важной особенностью этих сайтов является их локализация — они располагаются на люминальной поверхности мембраны эндоплазматического ретикулума. Такое расположение позволяет транспортировать билирубин и ГК из цитозоля в просвет эндоплазматического ретикулума. Именно фермент *UGT1A1* катализирует превращение билирубина в моноглюкуронид, а затем в диглюкуронид. Последний поступает в цитоплазму при помощи специфического трансмембранного транспортера, откуда диглюкуронид билирубина выводится в желчные каналы и удаляется из гепатоцита [19, 47]. При синдроме Жильбера происходит мутация в промоторной области гена *UGT1A1*, которая приводит к синтезу фермента со сниженной на 10–35% функциональной активностью. Вследствие недостаточной активности

уридиндифосфоглюкуроновой кислоты конъюгация непрямого билирубина замедляется, что приводит к росту его концентрации в крови [19]. Рост сывороточной концентрации неконъюгированного билирубина сопровождается накоплением последнего в разных тканях, в том числе — эластичной СТ.

Диагностика. Диагноз синдрома Жильбера основывается на выявлении легкой или умеренной непрямой гипербилирубинемии без гемолиза и сохранности функциональных проб печени и ее УЗИ-характеристики [24, 47]. Достаточно типичным является случайное обнаружение повышения уровня общего билирубина за счет неконъюгированной фракции при обследовании по другому поводу. Ранее окончательный диагноз синдрома Жильбера устанавливался по результатам положительной голодовой пробы, в настоящее время подтвердить данный диагноз можно посредством генетического анализа и обнаружения наиболее частого полиморфизма гена *UGT1A1* — A(TA)₅TAA, A(TA)₇TAA или A(TA)₈TAA генотипа [24, 47].

Синдром Жильбера и желчнокаменная болезнь (ЖКБ). Первоначально высказывалось мнение об абсолютной доброкачественности данного состояния, однако на протяжении нескольких десятилетий накапливались сведения о высоком риске развития ЖКБ у носителей мутации *UGT1A1*. В одной из работ подчеркивается развитие различной гепатобилиарной патологии у 15% детей с синдромом Жильбера [42]. По данным E. Costa, у 16% гетерозигот и 60% гомозигот по *UGT1A1* развивается ЖКБ, что в 4 случаях стало причиной развития ОП [17]. В работе G. Bale et al., выполнивших анализ генетического материала 1621 пациента и подтвердивших синдром Жильбера у 1191 обследованного, холелитиаз диагностирован у 8,9% больных, в 1,4% случаев обнаружено утолщение стенки ЖП; при этом камни в ЖП несколько чаще образовывались у мужчин (9,0%) по сравнению с представительницами слабого пола (7,1%) [14]. Предрасположенность больных синдромом Жильбера к холецистолитиазу зафиксирована в других работах [30, 45]. Носительство мутантного аллеля *UGT1A1* признано фактором риска формирования ЖКБ у больных муковисцидозом [48], сфероцитозом и серповидно-клеточной анемией [19]. У пациентов с синдромом Жильбера часто обнаруживают разнообразные стигмы ДСТ, диагностируют недифференцированный тип ДСТ, визуализируют сладж или конкременты в ЖП [29].

III. Панкреатит у детей

Клиническая картина, течение и прогрессирование воспалительного процесса в ПЖ у детей отличается от такового у взрослых. По мнению детских гастроэнтерологов, типичный для взрослых симптомокомплекс панкреатита в педиатрической практике встречается достаточно редко [1, 10]. Как правило, имеет место патология ПЖ реактивного характера по отношению к первичному заболеванию гастродуоденальной зоны и связанная с расстройством панкреатической секреции, кровообращения, повышением давления в протоковой системе, дуоденостазом [1, 10].

Дефиниции и диагностические критерии. Со-временные взгляды на возникновение и течение панкреатита у детей представлены в практическом руководстве, подготовленном Европейским Клубом панкреатологов (EPC) в содружестве с Венгерской группой по изучению панкреатита (HPSG) и регламентирующим нюансы диагностики, лечения панкреатита у детей [35]. Согласно положениям руководства EPC/HPSG (2018), представители педиатрической популяции могут страдать ОП, острым рецидивирующим панкреатитом (ОРП) и хроническим панкреатитом (ХП) [35]. Диагноз ОП устанавливается на основании наличия, как минимум, двух из трех следующих критериев:

- абдоминальная боль;
- уровень сывороточной липазы или сывороточной амилазы в ≥ 3 раза превышает верхнюю границу нормативных значений;
- типичные признаки ОП по данным визуализирующих исследований [35].

Признаком ОП у подростков может быть диффузная, эпигастральная, персистирующая абдоминальная боль, тогда как у младенцев и детей дошкольного возраста о возникновении заболевания свидетельствуют тошнота, раздражительность, вздутие живота [35].

ОРП у детей диагностируют на основании, как минимум, двух острых атак на протяжении одного года или ≥ 3 атак на протяжении жизни пациента без каких-либо признаков ХП. При этом между атаками болевой синдром может полностью разрешаться (как минимум, один месяц без боли с момента диагностирования ОП) с нормализацией уровней амилазы, липазы в сыворотке крови перед возникновением следующего эпизода ОП, независимо от временного интервала между атаками ОП [35]. Вероятность развития второй атаки у пациентов с ОП составляет 10–35% [21], а трансформация ОП в ОРП у детей происходит, в среднем, на протяжении всего пяти месяцев [44].

Под ХП понимают необратимый воспалительный процесс в ПЖ, вызывающий изменения паренхимы ПЖ и нарушение ее функций; для подтверждения диагноза необходимо наличие документального подтверждения гистологических, морфологических изменений или снижения экзокринной либо эндокринной функции ПЖ [35].

Этиология. Причины развития панкреатита у детей чрезвычайно разнообразны (аномалии ПЖ, медикаментозный панкреатит, системные заболевания, травма, генетическая предрасположенность, инфекции/паразитозы, метаболическая патология, аутоиммунный панкреатит), однако наиболее распространенной причиной воспаления ПЖ является билиарная патология [35]. Рекомендуется исключить муковисцидоз, определив уровень хлоридов в поте (*GRADE 2C, полное*

согласие), а после возникновения первого эпизода идиопатического ОП на фонеотягощенного семейного анамнеза по ОП или ХП — выполнить секвенирование генов *PRSS1, CPA1, SPINK1, CTRC* и *CFTR*, вовлеченных в регуляцию протеазно-антипротеазной системы для исключения возможного наследственного панкреатита и муковисцидоза. Также предлагается исключить носительство патогенной гибридной аллели *CEL* [35].

Патогенез билиарного панкреатита. Главным механизмом формирования билиарного панкреатита является билиарно-панкреатический рефлюкс — заброс желчи в протоки ПЖ с последующей ее задержкой в панкреатическом дереве. Высвобождение связанных желчных кислот и активация панкреатических ферментов в протоковой системе ПЖ приводит к нарушению целостности защитного барьера, повреждению паренхимы органа с последующим развитием панкреатита [1, 32, 34, 35].

Высокое секреторное давление в панкреатическом протоке по сравнению с общим желчным протоком препятствует рефлюксу желчи в протоковую систему ПЖ. Пусковым механизмом развития билиарного панкреатита могут стать как функциональные нарушения (гипертонус сфинктера Одди, диссинергизм функционирования сфинктерного аппарата главного панкреатического протока и дистальных отделов желчных путей), так и органическая патология (сгустки замазкообразной желчи, мелкие конкременты, стенозирующий папиллит) [1, 4]. Наиболее типичной является ситуация, когда конкременты из ЖП, общего желчного протока или элементы билиарного сладжа, попадая в ампулу фатерова сосочка, создают препятствие для оттока желчи и панкреатического секрета (рис. 6). Спазм, развивающийся вокруг микрокальцификата или конкремента, только усугубляет степень билиарной гипертензии и отягощает течение панкреатита.

Диагностика. Согласно рекомендациям EPC/HPSG, визуализирующим исследованием первой очереди является трансабдоминальное УЗИ (*GRADE 1B*) [35]. При тяжелом течении заболевания показано проведение компьютерной томографии с контрастированием (*GRADE 1C*). Появление клинической симптоматики некроза ПЖ является



Рис. 6. Особенности возникновения билиарного панкреатита у детей (по Boston Children’s Hospital [15]).

основанием для проведения компьютерной томографии или МРТ органов брюшной полости с контрастным усилением [35]. Предусматривается проведение эндоскопического УЗИ при подозрении на билиарный, аутоиммунный панкреатит, а также для лечения локальных осложнений, таких как псевдокисты, ограниченный некроз стенки (GRADE 2C) [35]. Целесообразность эндоскопического УЗИ у детей поддерживается другими авторами [25, 31, 41]. МРТ-холангиография возможна при наличии обоснованных подозрений на повреждение основного панкреатического протока, аномалии билиарного тракта (GRADE 2C) [35].

Терапия. Ведение детей с ОП, согласно протоколу ЕРС/HPSPG, предполагает заместительную инфузионную терапию с применением растворов декстрозы, кристаллоидов, анальгетическую поддержку, раннее энтеральное питание и антибиотикотерапию при развитии инфекционных осложнений, холангита, инфицированного панкреатического некроза [35]. Поддерживающая терапия при ОРП, ХП основана на назначении заместительной ферментной терапии (ЗФТ) при наличии признаков экзокринной недостаточности. Считается, что дети в возрасте до 4 лет должны получать 1000 ЕД липазы/кг массы тела на один прием пищи, детям в возрасте старше 4 лет назначают 1000–2500 ЕД липазы/кг массы тела, подросткам — 40 000–50 000 ЕД липазы на один прием пищи [35]. При перекусах применяется половинная доза ферментов (GRADE 1C). Рекомендуется рассмотреть целесообразность назначения ЗФТ детям и подросткам, страдающим ХП, а также при задержке роста, недостаточной массе тела, сохраняющихся клинических проявлениях экзокринной недостаточности (GRADE 1C). Эксперты ЕРС/HPSPG предусматривают возможность назначения кислотосупрессивных препаратов (ингибиторов протонной помпы, H₂-блокаторов) при наличии признаков тяжелой мальабсорбции, несмотря на адекватные дозы ЗФТ (GRADE 1C) [35].

Окончательный диагноз и тактика ведения пациента

У пациента подтвержден синдром Жильбера (обнаружен ген *UGT1A1*, ответственный за развитие пигментного гепатоза) и непереносимость лактозы (выявлен полиморфизм 13910 С/Т гена лактозы в гетерозиготной форме). Исключен наследственный и идиопатический панкреатит, муковисцидоз, аутоиммунный панкреатит и α₁-антитрипсиновая недостаточность — соответственно не выявлены мутации генов *PRSS1* (ген катионного трипсиногена), *SPINK1* (ген ингибитора сериновой протеазы 1 Kazal), *CFTR* (трансмембранный регулятор проводимости), уровни IgG4 и α₁-антитрипсина соответствовали норме. Пациент консультирован в медико-генетическом центре, где подтвержден диагноз недифференцированной ДСТ, синдрома Жильбера.

Полученные данные трактовали следующим образом: изначально, на фоне недифференцированной ДСТ, у пациента сформировались предпосылки для нарушения моторной функции ЖКТ, несостоятельности сфинктерного аппарата и дискинезии билиарного тракта (рис. 7).



Рис. 7. Схематическое изображение этиопатогенеза развития острого рецидивирующего билиарного панкреатита у пациента В., 2006 г. рождения (собственное наблюдение).

Мутация гена *UGT1A1* и развитие синдрома Жильбера совместно обусловили замедление пассажа желчи и формирование билиарного сладжа. В совокупности, эти две патологии явились основополагающими факторами развития острого рецидивирующего билиарного панкреатита. Персистирование дискинезии желчевыводящих путей, усиление образования микрокальцинатов в желчи обусловили рецидив эпизода острого билиарного панкреатита (рис. 7).

По нашему мнению, а также учитывая рекомендации ЕРС/HPSPG (2018), в данной ситуации показано проведение эндоскопического УЗИ, однако ни в одной из клиник нашей страны нет необходимого оборудования для выполнения указанного исследования у детей и подростков в возрасте до 18 лет. Поэтому мы вынуждены ограничиться результатами перечисленных лабораторно-инструментальных исследований, консультаций смежных специалистов в формулировании окончательного диагноза.

Основной диагноз. Острый рецидивирующий билиарный панкреатит без экзокринной недостаточности ПЖ, стадия нестойкой ремиссии, ассоциированный с ДСТ (недифференцированный тип), синдромом ликворогемодинамических нарушений в сочетании с астеническим, клапанным, торакодифрагмальным, висцеральным (недостаточность кардиального отдела желудка, ДГР, долихосигма), стоматологическим, косметическим синдромами) и синдромом Жильбера. ЖКБ, стадия формирования микрокристаллов (билиарного сладжа), дисфункция ЖП по гипотоническому типу.

Сопутствующий диагноз. Лактозная недостаточность. Простая киста селезенки малых размеров. Мальформация Арнольда — Киари 1-й степени.

С целью снижения литогенных характеристик желчи пациенту рекомендован длительный прием урсодезоксихолевой кислоты (Холудексан) из

расчета 10 мг/кг; для нормализации функционального состояния печени применяли комбинированный растительный препарат, содержащий сухие экстракты листьев артишока, плодов расторопши пятнистой, корневища куркумы (Энгилен). Применяли максимально простую схему приема препаратов: Холудексан назначали по 300 мг утром и вечером в течение 3 месяцев, чередуя с Энгиленом — по 1 капсуле 1 раз в сутки на протяжении 3 недель курсами в течение 6 месяцев. Нормализация желчеотделения на фоне приема Холудексана, Энгилена позволила добиться самостоятельного опорожнения кишечника без применения дополнительных слабительных средств. В период атак острого панкреатита предусматривали парентеральное введение пантопразола (Улсепан), после купирования обострения билиарного панкреатита предполагали краткий курс перорального применения этого ингибитора протонной помпы. Абдоминальную боль, спазм сфинктера Одди, гипертензию в протоковой системе ПЖ купировали при помощи селективного миотропного спазмолитика

мебеверина (Дуспаталин) курсами по 4 недели. Отдавали предпочтение пролонгированной форме выпуска — капсулам, что позволило использовать максимально удобную для пациента схему приема: по 1 капсуле утром и вечером. С целью поддержания физиологического метаболизма СТ применяли нутрицевтики, содержащие магний (Магнерот), селен (Селцинк плюс), цинк (Цинкит) и комплекс витаминов группы В (Нейровитан). Учитывая отставание в физическом развитии, низкую массу тела, снижение аппетита, для улучшения всасывания питательных веществ и назначенных нутрицевтиков рекомендовали краткий курс приема ферментного препарата (Креон 10 000), несмотря на неизменные результаты теста фекальной эластазы 1.

Завершить представление этого клинического случая можно словами одного из известных героев книги «Все о Муми-троллях», придуманной финской писательницей Туве Янссон: «Относитесь к загадочным посылкам с большой тщательностью — вы никогда не знаете, что может быть внутри!»

Литература:

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., Плотнокова 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 звернения: 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., Mehzen-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., Menon 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., Gromadskaya 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 Sjøborg 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 gastroenterological endoscopy in children — today and tomorrow. *Clin. Endosc.* 2018. Vol. 51, No 2. P. 142–149.
 32. Nechaeva G. I., Lialukova 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., Czákó 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., Ylännä 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-Haija 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.

УДК 616.37-002.1-036.87
doi: 10.33149/vkr.2022.04.08

RU **Медицинский детектив: поиск причины острого рецидивирующего панкреатита**

Н. Б. Губергриц¹, Т. Л. Можина², Г. М. Лукашевич³, Н. В. Беляева¹

¹Многопрофильная клиника «Инто Сана», Одесса, Украина

²Центр здорового сердца доктора Крахмаловой, Харьков, Украина

³Донецкий национальный медицинский университет, 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 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/HPSG (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, G. M. Lukashevich³, N. V. Byelyayeva¹

¹“Into Sana” Multifield Clinic, Odessa, Ukraine

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

³Donetsk National Medical University, 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 ce-

rebrospinal 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.

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

Время быстротечно. Прошло уже 8 лет, как нет с нами Григория Васильевича Бондаря, но чувство потери с каждым днем все сильнее.

Григорий Васильевич Бондарь родился 22 апреля 1932 г. в с. Андреево-Клевцово, ныне Искра, в обычной семье. Отец Бондарь Василий Иванович работал на каолиновом заводе, мать Елизавета Петровна занималась домашним хозяйством. Дедушка и бабушка были крестьянами. Детство забрала война, накануне которой Григорий Бондарь успел окончить лишь 1-й класс. Отец был призван в армию и отправлен в Сибирь с эвакуированным заводом. Требовалось помогать семье, и Григорию приходилось работать почти наравне со взрослыми. После оккупации пошел учиться сразу в 5-й класс. Экстерном пришлось овладеть школьной программой за несколько лет.

По требованию отца в 15-летнем возрасте вместе со своей старшей сестрой Анастасией поступил в Сталинскую фельдшерско-акушерскую школу. Учился с удовольствием, занимался легкой атлетикой, волейболом, участвовал в драматическом кружке. После окончания училища работал фельдшером в своих 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 на операциях, внимательно следил за работой известных хирургов — профессоров А. И. Чаругина, И. М. Матяшина, А. М. Ганичкина, перенимая их опыт и участь у них.

Лечебная 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. Уже тогда практически все свое время он отдавал работе, одновременно курировал хирургическую службу шести районов области, часто оказывал экстренную помощь в санавиации. При этом активно занимался хирургической работой, ассистировал и выполнял



Рис. 1. Григорий Васильевич Бондарь.

самостоятельно операции на желудке, пищеводе, толстой кишке, поджелудочной железе, органах мочевыделительной системы. Это было начало становления Григория Васильевича как специалиста высокой квалификации. Один из его пациентов написал книгу «Всем смертям назло», прообразом основного персонажа которой был Григорий Васильевич Бондарь. По этому сюжету был снят документальный фильм Киевской киностудией. Название книги стало девизом всей жизни Григория Васильевича Бондаря. Предназначением для него в работе было жить и помогать другим, спасая их от болезни.

Приобретая опыт в хирургической работе, будущий академик уже тогда занимался научными работками. 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 по теме «Создание искусственного мочевого пузыря из прямой кишки». Далее его выбирают на должность доцента кафедры хирургических болезней

стоматологического факультета (зав. кафедрой — д-р мед. наук, проф. А. М. Бурцев).

Следует заметить, что онкология как специальность преподавалась тогда в разделе хирургических болезней. Однако в связи с ростом онкозаболеваемости возникла потребность в пересмотре учебной программы для студентов и необходимость преподавать онкологию как самостоятельную дисциплину. В 1967 г. в Донецком медицинском институте был организован курс онкологии, позже трансформированный в самостоятельную структуру.

Руководителем курса онкологии был назначен канд. мед. наук, доцент Бондарь Григорий Васильевич. Клинической базой стал Донецкий областной онкологический диспансер, в котором, помимо обязательной работы, начала быстро развиваться экспериментальная хирургия. В построенном на территории диспансера виварии разрабатывались и выполнялись экспериментальные хирургические вмешательства, затем новые разработанные способы лечения желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, пройдя апробацию, внедрялись в повседневную практику. Григорий Васильевич активно участвовал в разработке изобретений, выполнении оперативных вмешательств вместе с сотрудниками и активно привлекал студентов. Результаты экспериментальных исследований и клинических наблюдений широко освещались в журнальных статьях, докладывались на съездах и конференциях, отражались в рационализаторских предложениях и авторских свидетельствах на изобретение, неоднократно представлялись на ВДНХ в Москве.

Под руководством Г. В. Бондаря впервые в Донецке были защищены диссертации по специальности «Онкология»: «Внутрибрюшная передняя резекция прямой кишки при раке с бесшовным анастомозом» (Зайцева Л. В., 1971), «Выбор способа операции при осложненном течении рака (Асеева С. В., 1974), «Оценка эффективности экстирпации прямой кишки с перитонизацией промежностной раны» (Яковец Ю. И., 1975).

Результатом экспериментальных и клинических наблюдений Григория Васильевича Бондаря к тому времени стала его диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Использование прямой кишки в восстановительной хирургии мочевого пузыря» (1973). Эта работа касалась лечения тяжелого контингента больных, часто получавших отказ в радикальном лечении и обреченных вследствие этого на инвалидность.

В 1974 г. Григорию Васильевичу Бондарю была присвоена ученая степень доктора медицинских наук, в 1976 г. он получил ученое звание профессора.

Постепенное накопление опыта лечения больных, преподавание предмета онкологии и увеличение онкозаболеваемости стали в то же время предпосылкой для расширения учебной базы для студентов.

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.

Кафедра онкологии с 1999 по 2014 г. была опорной в Украине. Сотрудниками кафедры под руководством Г. В. Бондаря разработаны программы онкологии для студентов 4, 5, 6-го курсов медицинских институтов и для интернов; программа по паллиативной медицине и по Болонской системе обучения студентов. Все они были утверждены Министерством образования Украины.

Под редакцией д-ра мед. наук, проф. Г. В. Бондаря издано 5 учебников по онкологии для студентов, интернов и практических врачей. Впервые в Украине издан учебник по паллиативной медицине.

По инициативе «шефа», как его называли все учащиеся, на деньги, заработанные на коммунистическом субботнике в 1987 г., были построены и сданы в эксплуатацию новые корпуса Донецкого областного онкологического диспансера. Возникла возможность открыть новые лечебные и диагностические отделения, снабдить клинику современным оборудованием и технологиями, расширить лечебную базу для обучения студентов и интернов.

Авторитет профессора Г. В. Бондаря как ученого и хирурга способствовал привлечению руководимых им коллективов кафедры и базового онкологического учреждения для участия во Всесоюзных кооперативных исследованиях, организованных тогда еще Всесоюзным онкологическим центром СССР.

В 1992 г. онкологическому диспансеру был предоставлен статус Донецкого областного противоопухолевого центра. Генеральным директором по праву был назначен д-р мед. наук, проф. Г. В. Бондарь. Сегодня онкологический центр носит имя своего основателя, академика НАМН Украины Григория Васильевича Бондаря.

Областной противоопухолевый центр под его руководством имел наибольший в Украине опыт лечения больных со злокачественными опухолями (ежегодно пролечивалось 16–18 тыс. пациентов; из них 8–9 тыс. выполняли хирургические вмешательства).

При непосредственном участии Григория Васильевича (500–600 хирургических вмешательств каждый год) были разработаны новые методики операций. Способ пищеводно-тонкокишечного анастомоза, предложенный Г. В. Бондарем, много лет остается наиболее надежным в восстановительной хирургии пищеварительного тракта. Разработанные в клинике способы резекции желудка с формированием антрального жома, с оборачиванием малой кривизны приводной петель тонкой кишки, субкардиальной резекции, включения в процесс пищеварения двенадцатиперстной кишки широко применяются и дают отличные непосредственные, отдаленные и функциональные результаты.

Основным приоритетом работы Григория Васильевича была первично-восстановительная хирургия, в частности, при осложненных формах рака, с применением разработанного в клинике дубликатурного анастомоза. В проктологических отделениях, где профессор Г. В. Бондарь оперировал почти каждый день, широко использовались варианты сфинктеросберегающих операций при раке прямой кишки, что дало возможность свести к минимуму

случаи инвалидизации по поводу брюшно-промежностной экстирпации.

Под руководством Григория Васильевича были разработаны и внедрены в практику методы формирования искусственного мочевого пузыря из прямой, слепой и тонкой кишок, органосохраняющие операции на почке, показания к паллиативной нефрэктомии и метастазэктомии. Нашла широкое применение катетеризация пузырной артерии при проведении регионарной химиотерапии.

Профессор Г. В. Бондарь большое внимание уделял и торакальной онкологии. Им была внедрена методика внутриартериальной и эндолимфатической химиотерапии, используемая в том числе при кардиоэзофагеальном раке, при раке пищевода, при метастатическом плеврите. В клинике активно применялись бронхопластические операции, в частности, бронхоангиопластические с резекцией магистральных сосудов корня легкого и средостения, также предложены модификации операций Льюиса и Гарлока, инвагинационный пищеводно-желудочный анастомоз, причем с отдельной адаптацией слизистой оболочки пищевода и желудка; муфтообразный пищеводный тонкокишечный анастомоз.

Все это позволило уже в конце 1990-х годов как решить проблему несостоятельности швов анастомоза, так и получить хорошие функциональные результаты, возможность для пациентов питаться естественным путем уже в раннем послеоперационном периоде.

Активная деятельность лечебного учреждения под руководством Григория Васильевича позволила увеличить долю комбинированных циторедуктивных операций, абдоминомедиастинальных лимфодиссекций при раке пищевода, легких и кардиоэзофагеальной области.

С 2002 г. в клинике начало работать отделение лапароскопической хирургии, с 2009 г. выполняются малоинвазивные хирургические вмешательства с применением ультразвуковой навигации: радиочастотная термоабляция опухолей паренхиматозных органов, в маммологическом отделении совершенствуются способы внутриартериальной селективной полихимиотерапии, используются химиотерапевтические модификаторы в лечении больных раком молочной железы, применяется магнитотерапия.

Вообще 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 девизом всегда было сохранение качества жизни больных как одно из требований современной онкологии. «Больного нужно вернуть к привычному образу жизни, активной трудовой деятельности» (Бондарь Г. В. Здоровье Украины, 2002).

Григорий Васильевич внимательно следил за развитием науки и техники, достижениями ученых других областей. Так, с 2004 г. в нашей клинике он начал активно применять методику высокочастотной сварки живых тканей, предложенную академиком

Б. Е. Патонем, что позволило значительно повысить эффективность и надежность гемостаза, обеспечить абластичность операций и сократить их продолжительность.

В 1992 г. по инициативе Г. В. Бондаря в Донецком медицинском институте был создан специализированный совет по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук по специальности «Онкология».

Григорий Васильевич был научным консультантом 12 диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук и руководителем 29 работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Исследования были посвящены вопросам лечения и реабилитации больных раком желудка, толстой кишки, молочной железы, мочевого пузыря, матки; раннему выявлению злокачественных опухолей; диагностике доброкачественных поражений лимфатических узлов у детей в условиях промышленного региона; вопросам активности ферментов обмена предшественников ДНК при опухолевом росте у человека. Во всех диссертационных работах их авторы отражали положительные результаты лечения больных, в том числе с осложненными формами течения болезни, распространенным местным процессом, пожилых пациентов, имеющих различные интеркуррентные заболевания.

Григорий Васильевич Бондарь — автор более 800 печатных научных работ, ему принадлежит более 400 изобретений, которые нашли широкое применение в практической деятельности не только клиники, где работал Григорий Васильевич, но и многих лечебных учреждений Украины и за рубежом. Под редакцией доктора медицинских наук, профессора, академика НАМН Украины Г. В. Бондаря издано 18 монографий, одна из которых — «Победим рак вместе» — для широкого круга читателей.

В 1994 г. Г. В. Бондарь избран членом-корреспондентом 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.

По рекомендации д-ра мед. наук, проф. Г. В. Бондаря в 2002 г. организована кафедра онкологии, лучевых методов диагностики и лечения на факультете последипломного образования для улучшения ранней диагностики онкологических заболеваний и повышения онконастороженности врачей практического здравоохранения. Этой кафедре в этом году исполняется уже 20 лет.

По предложению академика Г. В. Бондаря в Донецком медицинском университете им. М. Горького с 2007 г. начал издаваться научно-практический журнал «Новообразования», который в 2008 г. был внесен в список специализированных изданий ВАК Украины.

Донецкий противоопухолевый центр под руководством Г. В. Бондаря принимал участие в интеграционном проекте «Разработка методологии системной оценки и прогнозирования канцерогенной

безопасности для населения Донбасса и Кузбасса». За разработку новых методов диагностики и лечения онкологических больных Григорию Васильевичу было присвоено звание заслуженного деятеля науки и техники Украины. В 1998 г. профессор Г. В. Бондарь награжден дипломом Европарламента.

За самоотверженный, вдохновенный и добросовестный труд, за научные разработки в лечении онкологических больных академик Г. В. Бондарь был награжден многими государственными и ведомственными наградами. В 1980 г. ему вручили грамоту Президиума Верховного Совета, в 1986 г. он был награжден двумя серебряными и одной бронзовой медалью ВДНХ СССР и Украины. В 2005 г. Григорий Васильевич признан лауреатом всеукраинского рейтинга профессиональных достижений «Лидер Украины».

Г. В. Бондарь — полный кавалер ордена «За заслуги», в 2012 г. ему вручили орден Князя Ярослава Мудрого V степени.

В 2008 г. профессор Г. В. Бондарь был награжден орденом Святого Владимира I степени, золотой медалью «За научные достижения» НАМН Украины, Почетной грамотой Министерства здравоохранения Украины.

В 2009 г. Григорию Васильевичу присуждена Государственная премия Украины в области науки и техники.

Доктор медицинских наук, профессор, академик НАМН Украины Григорий Васильевич Бондарь признан организатором школы онкологов Донбасса, ученым с мировым именем, блестящим хирургом. Благодаря десяткам тысяч часов, проведенных им у операционного стола, спасены многие жизни. Не жалея сил и здоровья, он посвятил свою жизнь спасению больных от страшного недуга, являясь примером для всех нас в своем самоотверженном труде.

27 января 2014 г. Григория Васильевича Бондаря не стало.

В нашей памяти он останется как выдающийся ученый, ответственный и грамотный руководитель, отличный хирург и опытный врач, сильный и мудрый Человек с особой одаренностью и любовью к своей родной земле и людям. Человек с большой открытой душой.

Поэтому жизнь, научная и педагогическая деятельность профессора Григория Васильевича Бондаря являются ярким примером трудолюбия, ответственности, долга, самоотдачи, и мы склоняем голову в память Великого Ученого и Учителя и гордимся тем, что нам пришлось быть его современниками.

ЭТЮДЫ (воспоминания)

Всем смертям назло

О. В. Кайряк, Донецкий национальный медицинский университет, Украина

Поступая в мединститут, сочинение я писала на свободную тему. Писала о Враче, который поставил на ноги Человека, пожертвовавшего своим здоровьем ради спасения жизни смене шахтеров. Тогда я и не подозревала, что буду работать и учиться у того, с

кого списан образ Владиславом Титовым, — у Григория Васильевича Бондаря.

Ему присущи черты характера, которые довольно редко встречаются у наших современников. Он никогда не боялся и никогда не «заносил хвосты» чиновникам. Всегда поступал так, как ему говорила совесть.

В нашем отделении получала химиотерапию мать высокопоставленного чиновника. Однажды чиновник решил ее посетить днем, а не вечером, как обычно. Появлению чиновника предшествовала свита угодников, которые вытащили Шефа из операционной. Длительная тяжелая комбинированная операция на желудке, ткани диффузно кровоточили, потому что больной имел цирроз печени. Чиновник опаздывал. Его окружение рассредоточилось по ключевым постам: кто-то у лифта, кто-то у входной двери в отделение, с полупоклоном держась за створку. Шеф окаменел. Он сидел за столиком дежурной медсестры, сцепив пальцы в замок. Поверхность стола была белой, и такого же цвета были косточки пальцев Шефа. Вдруг он рывком встал и молча пошел по коридору к лестнице. Санитарки потом рассказывали, что он поднимался, переступая через несколько ступеней, вверх, в операционную. Операция завершилась успешно. Через две недели пациента выписали домой. По диспансеру ползли слухи, что перед чиновником Шеф извинился и объяснил ситуацию, а угодников просто послал.

К людям, как здоровым, так и больным, Шеф относился независимо от их социального статуса. Както зимой в центр приехали его земляки — в валенках, изношенных кожаных и телогрейках. Шеф встретил их у входа, обнял каждого и повел к себе. Они называли его Гришей, ведь знали его еще пацаном. Так же Шеф встречал Николая Амосова и Бориса Патона — потому что они тоже были его друзьями.

Уникальная профессиональная и зрительная память позволяла ему держать руку на пульсе учреждения. В старом диспансере (на Смолянке) он знал всех больных, в новом (на Запореваляной), когда количество койко-мест выросло до 700, знал две трети. С ним совещались, у него учились. И сейчас, когда у него невозможно спросить совета, задаю себе вопрос: как бы Шеф поступил в сложившейся ситуации? Иногда он снится своим ученикам и что-то напоминает. Наверное, ТАМ он общается с Бильротом и Пироговым, спорит с Эрлихом и Мечниковым. А тысячи ЖИВЫХ с благодарностью его вспоминают — всем смертям назло.

Настоящий профессор

Н. Б. Губергриц, Многопрофильная клиника «Инто-Сана», Одесса, Украина

Работая много лет в Донецком национальном медицинском университете, я воспринимала Григория Васильевича Бондаря как самый высокий и неоспоримый авторитет. По работе я сталкивалась с ним редко, потому что не являюсь онкологом. Но те редкие эпизоды профессионального взаимодействия, которые все же были, оставили в моей памяти неизгладимый след.

Несколько раз Григорий Васильевич приглашал меня на консультации к пациентам с патологией печени или расстройством органов пищеварения после оперативных вмешательств. Каждое приглашение было для меня событием. Очень приятно, когда всемирно известный академик приглашал меня, тогда молодого доктора медицинских наук, на консультацию. Теперь я понимаю, что Григорий Васильевич делал то, что считал необходимым для больного, невзирая на должности и звания, а руководствуясь только своими представлениями о квалификации консультанта. Я до сих пор горжусь выбором Григория Васильевича.

Мне всегда уделялось большое внимание. Уточняли, когда мне будет удобно приехать, присылали машину. Меня вели в кабинет Григория Васильевича, где он меня встречал. Если профессор был занят, меня просили подождать, предлагали чай. Григорий Васильевич разговаривал со мной с уважением, учитывал мое мнение, хотя я чувствовала себя песчинкой по сравнению с гением. Эти встречи оставили у меня впечатление о настоящем профессоре как в профессиональном, так и в человеческом отношении.

Еще одно событие поразило меня и укрепило мысль об абсолютной экстраординарности Григория Васильевича. Месяц спустя после смерти моего деда, известного профессора-терапевта (это было за несколько лет до описанных выше событий), ко мне обратился донецкий художник Георгий Максимович Отрешко. Оказалось, что Григорий Васильевич заказал ему написать картину, где были бы изображены донецкие профессора-медики — заслуженные деятели науки. Идея заключалась в том, чтобы запечатлеть коллег для сохранения в памяти потомков. Художник не только попросил у меня фотографии деда, но



Рис. 2. Донецкий художник Г. М. Отрешко. Профессора Донецкого национального медицинского университета — заслуженные деятели науки. Слева направо: А. Я. Губергриц (терапевт), А. Ф. Греджев (хирург), Г. П. Кондратенко (микробиолог), В. М. Богославский — сидит (хирург), Н. Л. Куц (детский хирург), Н. А. Торсуев (дерматовенеролог), Л. Г. Завгородний (хирург), К. Т. Овнатянян (хирург), Р. В. Богославский (хирург).

и расспрашивал о его характере и жизни. Далеко не каждый профессор имеет желание заказывать за свой счет картину с изображением умерших коллег (кстати, изображения самого Григория Васильевича на картине нет) (рис. 2).

Вот такие воспоминания остались у меня о Григории Васильевиче Бондаре. Таким должен быть настоящий профессор, академик. И я чувствую удовлетворение, что в профессиональном отношении имею возможность взаимодействовать с сыном и внуком Григория Васильевича, работающими сейчас в Одессе, — профессором-хирургом В. Г. Бондарем и молодым доктором медицинских наук, онкологом А. В. Бондарем.

Считаю, что мне посчастливилось хоть немного пообщаться с гениальным благородным человеком — Григорием Васильевичем Бондарем.

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-корреспондентом 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 девизом 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.

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

Главное не в том, чтобы расставлять приоритеты в своем расписании, а в планировании своих приоритетов.

Стивен Кови (Stephen Covey)

Данная статья написана с огромным уважением и благодарностью коллегам-медикам на передовой — в прямом и переносном смысле, а также с уверенностью, что только чувствуя плечо друг друга, мы сможем дать достойный ответ на существующие и новые вызовы.

Массовые катастрофы приводят к значительным проблемам со здоровьем и осложняют оказание медицинской помощи — как во время пандемии COVID-19, так и продолжающейся войны. В современных условиях выгорание (психологическая реакция на стресс, связанный с работой) встречается настолько часто, что его называют скрытой эпидемией, которая во время общественных кризисов приобретает почти всеобъемлющий характер [18, 32]. Выполненный нами обзор литературы ставит целью выделить те критические триггеры выгорания, которые подвержены модификации в большей степени, чем другие.

Выгорание — больше, чем усталость?

Наиболее болезненный момент в освещении этой темы — то, что причины проблемы лежат преимущественно в организационной и социально-экономической плоскости, а решения, особенно в условиях военного времени, приходится искать на уровне личностных стратегий преодоления стресса. Единственное, что может несколько успокоить, — универсальный характер этого явления. Так, в как будто благополучных странах медики тоже перегружены и не имеют возможности оказывать полноценную помощь из-за нехватки ресурсов и экономии средств [22].

Хотя выгорание наблюдают среди представителей разных профессий и социальных групп (спортсмены, родители малолетних детей, родственники хронически больных и т. п.), врачам присущи характерные особенности. Так, начиная с высшей школы они приучаются игнорировать собственные физические, эмоциональные и духовные потребности в пользу пациента [1]. Чрезмерная рабочая нагрузка

с ненормированным графиком нередко увеличивает по мере продвижения по служебной лестнице, поэтому, в отличие от других профессиональных сфер, в медицине более образованные и опытные работают больше. Долгие периоды разлуки с семьей и друзьями могут вызвать серьезное напряжение в отношениях, что трудно исправить при доминировании общественных мотивов над частными. Необходимость для пациента оплачивать из собственного кармана (fee-for-service model) каждое вмешательство и советовать по этому поводу с родственниками психологически отягощает врача [2]. Профессиональное бессилие на этом фоне может иметь серьезные эмоциональные последствия и подпитывать разочарование в работе.

Недостаток средств индивидуальной защиты (костюмов и масок во время COVID-19, бронежилетов в военное время) является дополнительным вызовом и маркером общественного отношения, который может эмоционально подавлять. Ехать ли по вызову во время обстрелов? Насколько можно ограничивать потребности своей семьи, помогая другим? Где предел собственного истощения, за которым медик приносит больше вреда, чем пользы?

Не менее важен вопрос: допустимо ли в сложившихся обстоятельствах игнорировать формальные административные требования? Ведь цифровизация усложняет ведение медицинской документации, уже занимающее около половины рабочего времени врача [1]. Опрос детских онкологов в США свидетельствует, что ведение электронных медицинских записей является второй по распространенности причиной выгорания [29]. Совместные решения и поддержка коллег в сложившихся условиях нужны как никогда, однако нормальное профессиональное общение очень ограничено еще со времен пандемии [37].

Нормальная реакция на аномальные условия

В последние годы для объяснения значительной

части феномена профессионального выгорания появилась концепция «нравственной травмы» [16, 19]. Термин описывает ухудшение психического состояния врача, вынужденного идти на компромисс с совестью в рамках организационных требований и вследствие потери профессиональной автономии.

Среди экспертов преобладает мнение, что выгорание — это не проявление личностных пороков, а нормальная биологически косвенная реакция на дисфункциональную среду [28]. У задействованных индивидов все сильнее напрягается симпатоадреналовая ось, пока, исчерпав внутренний ресурс, не происходит замирание и в конце концов переход в парасимпатически опосредованный защитный режим.

Синдром профессионального выгорания признается в течение десятилетий и описывается Всемирной организацией здравоохранения как профессиональное явление (согласно Международной классификации болезней 11-го пересмотра), а именно следствие хронического стресса на рабочем месте, которым не удается успешно управлять [31]. В недавно сформулированном на международном уровне консенсусном определении выгорание объясняют как истощение «из-за длительного влияния проблем, связанных с работой» [30]. Выгорание характеризуется ощущением хронической усталости, усилением негативизма или цинизма и снижением профессиональной эффективности. Оно часто вызвано дисбалансом между требованиями и способностью работника соответствовать им.

Выгорание связано с потенциальным вредом для работника, включая физические проявления стресса, бессонницу и высокие показатели депрессии, злоупотребления психоактивными веществами, самоубийства. Большой опрос врачей США, в ходе которого 54% сообщили о симптомах профессионального выгорания, продемонстрировал связь между профессиональным выгоранием и усталостью и серьезными медицинскими ошибками [35]. В мета-анализе 47 исследований с участием 42 473 врачей показано, что выгорание связано с удвоенной вероятностью участия в инцидентах с последствиями для безопасности пациентов [26].

К традиционным факторам синдрома эмоционального выгорания у украинских медиков добавились те, что вызваны самой масштабной на европейском континенте войной XXI века — российско-украинской, которая началась 24 февраля 2022 г. На научно-практической конференции «Война и люди — как сохранить психическое здоровье» (25–26 мая 2022 г.) доктор медицинских наук, профессор Олег Чабан в своем докладе обратил внимание на особые испытания для психики людей из-за восприятия украинцами войны как абсолютно абсурдной ситуации. Формирование «коллективных эмоций» негативного характера, возникновение паники и страха, охватывающих значительную часть общества, на уровне каждого отдельного индивида имеют больший вес и способны вызвать посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). По литературным данным [6], генетической предрасположенностью к развитию ПТСР обладают 40% популяции. Авторы

исследования состояния психического здоровья населения стран, переживших военные действия на своей территории [25], приводят данные, что 10% пострадавших от травматических событий испытывают серьезные проблемы с психическим здоровьем, а еще 10% имеют расстройства поведения, которые нарушают работоспособность. Наиболее распространенными проявлениями психических нарушений являются депрессия, тревога и психосоматические проблемы, такие как бессонница, боль в животе, боль в спине. Распространенность посттравматических расстройств среди пострадавшего от войны населения коррелирует с уровнем жестокости и терроризма, которым оно было подвергнуто страной-агрессором. Так, среди населения Афганистана (война, на момент исследования продолжавшаяся 5 лет) распространенность посттравматической депрессии составила 67,7%, тревоги — 72,2%, ПТСР — 42%, а среди населения Балкан (вооруженный конфликт в Косово, 1998 г.) симптомы ПТСР выявлялись у 17,1%. Российско-украинская война 2022 г. происходит в условиях невиданной жестокости и террора гражданского населения, а также информационно-психологического влияния со стороны врага, поэтому общий уровень негативного влияния на психическое здоровье населения, в том числе медиков, является едва ли не самым большим со времен Второй мировой войны.

Согласно обнародованным министром здравоохранения В. Ляшко данным, более 2,2 тыс. медиков покинули страну (по состоянию на 10 июня 2022 г.), 12 врачей погибли, 47 — тяжело ранены. По состоянию на середину июня 2022 г., согласно публичной информации о разрушениях медицинских учреждений, приводятся цифры о повреждении более 600 больниц и полном уничтожении 118 лечебно-профилактических учреждений. Оказание медицинской помощи одновременно большому количеству раненых, работа в условиях угрозы собственной жизни, разрыва логистических цепей, перебоев в поставках лекарств, нехватки медицинского и немедицинского персонала, в состоянии физического и психоэмоционального истощения на фоне связанного с войной стресса становятся дополнительными и весомыми факторами синдрома эмоционального выгорания медиков.

Как диагностируют выгорание?

Общепринятый инструмент для оценки этого феномена был разработан специально для медицинских работников и остается почти неизменным с 1981 г. [14]. Опросник Маслача (Maslach Burnout Inventory — Human Services Survey, MBI-HSS), о котором идет речь, состоит из 22 вопросов и позволяет оценить 3 компонента: эмоциональное истощение, деперсонализацию и неэффективность или непризнание личных достижений. Подсчитано, что MBI используется в 88% всех публикаций о выгорании [3].

Однако разработчики MBI рекомендуют использовать MBI-HSS в качестве исследовательского, а не диагностического инструмента. Они склонны рассматривать развитие симптомов в качестве беспорогового континуума, не фиксируя номинальное различие с каким-либо нормативом. Только в отношении высокой степени выгорания авторы приводят высокие оценки

по подшкалам эмоционального истощения (≥ 27) и деперсонализации (≥ 10) в сочетании с низкими оценками по подшкале неэффективности или непризнания личных достижений (≤ 33). Есть также модифицированные опросники, разработанные на базе современного переосмысления симптомов [10, 30].

Некоторые эксперты предостерегают относительно слишком широкой немотивированной замены синдромом выгорания такой нозологической формы, как депрессия. Гипердиагностика данного синдрома может привести к катастрофической неспособности выявить и должным образом лечить тяжелую депрессию и склонность к самоубийству [13, 36]. Поэтому практическим инструментом для скрининга является Индекс благополучия (Well-Being Index, WBI) студентов и врачей. Оба варианта этого опросника (с 7 и 9 вопросами) позволяют сориентироваться в наличии как выгорания, так и депрессии (табл. 1).

Таблица 1. Индекс благополучия по опроснику с 9 вопросами (WBI 7+2) [10, 11]

Направленность	Вопрос
Выгорание	Бывает ли у вас чувство опустошенности от работы?
Деперсонализация	Возможно, вы беспокоились, что работа делает вас черствым?
Депрессия	Часто ли вас беспокоят подавленность, депрессия или безнадежность?
Усталость	Вы засыпаете в автомобильных пробках или во время других остановок при вождении?
Стресс	Ощущали ли вы накопление огромной массы дел, с которыми невозможно справиться?
Качество жизни	Вас беспокоили эмоциональные проблемы (например, чувство тревоги, депрессии или раздражительности)?
	Ваше физическое здоровье мешало вашей способности выполнять ежедневную работу дома и/или вне дома?
Мотивированность	Имеет ли работа, которую вы совершаете, большое значение для вас?
	Согласны ли вы с тем, что рабочий график оставляет вам достаточно времени для личной/семейной жизни?

Примечание. На первые 7 вопросов нужно отвечать «да/нет». За каждый положительный ответ начисляют 1 балл. Последние 2 вопроса предполагают использование 7-значной шкалы Лайкерта, от «категорически не согласен» до «полностью соглашусь». Выбор самых низких значений (1 или 2) ведет к добавлению к общей сумме 1 балла, наивысших (6 или 7) — вычитанию 1 балла. Таким образом, оценка по 9-бальной шкале WBI может составлять от -2 до 9.

Ключевые этапы развития выгорания

Герберт Фройденбергер (Herbert Freudenberger), впервые описавший профессиональное выгорание в 1974 г., выделил 12 стадий его развития, однако его преемники добавили еще одну, ключевую — усталость от сострадания.

- 1) амбициозные намерения;
- 2) интенсификация труда;
- 3) пренебрежение потребностями;
- 4) смещение конфликтов (работа — семья и наоборот);
- 5) пересмотр ценностей;
- 6) отрицание возникающих проблем;
- 7) ограничение или отказ от социальной жизни;
- 8) беспокоящие изменения в поведении;
- 9) усталость от сострадания;
- 10) деперсонализация (обесценивание людей, цинизм);
- 11) внутренняя пустота;
- 12) депрессивное настроение;
- 13) выгорание.

Индивидуальное психическое состояние в связи со стрессом и формирование выгорания другие авторы описывают как континуум, крайняя левая часть которого — зеленая зона — идеальное состояние покоя, равновесия, хорошего сна и отдыха [20]. Однако большинство людей проводит большую часть времени в желтой зоне, которой присущи раздражительность, усталость, проблемы со сном. Клинические симптомы со стороны психики появляются в оранжевой зоне (панические атаки, ночные кошмары, комплекс вины). В крайней правой части континуума — зона патологии — чаще всего посттравматический стрессовый синдром, зависимость от психоактивных веществ и т. д.

Главные причины

Ведущую роль в развитии выгорания исследователи отводят особенностям организации профессиональной деятельности медиков. Институт Гэллага (American Institute of Public Opinion) в качестве 5 основных причин выгорания назвал следующие [24]:

- 1) несправедливое отношение на работе;
- 2) нерегулируемая нагрузка;
- 3) отсутствие четкого распределения ролей;
- 4) нехватка общения и поддержки со стороны менеджеров;
- 5) необоснованное временное давление.

В качестве системной модели выгорания и профессионального благополучия врачей (Systems Model of Clinician Burnout and Professional Well-Being) для определения факторов, влияющих на благополучие клиницистов, и разработки целевых решений известное академическое учреждение США (The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine, NASEM) предлагает концепцию наиболее влиятельных факторов (табл. 2).

Собственную концептуальную модель предлагают также специалисты клиники Мейо (Mayo Clinic); пользуясь ею, американские исследователи предлагают практические рекомендации в соответствии с определенными категориями [7].

Таблица 2. Профессиональные факторы, включенные в модель Национальных академий наук, техники и медицины (NASEM, 2019)

Требования	Ресурсы
<ul style="list-style-type: none"> • Чрезмерная нагрузка, негибкий график работы, нехватка персонала; • административное давление; • частые прерывания и коррекции рабочего процесса; • неадекватное использование технологий; • временной прессинг и использование личного времени; • психологический дистресс; • факторы со стороны пациентов (особенности их физического, нравственного и социального положения) 	<ul style="list-style-type: none"> • Смысл и цель работы; • культура организации; • соотношение между ожидаемым и получаемым; • контроль за деятельностью, гибкость и автономия; • поощрение; • профессиональные взаимоотношения и социальная поддержка; • интеграция работы и личной (семейной) жизни

Как можно исправить и предупредить?

Профилактика физического и эмоционального истощения медицинских работников на уровне организаций должна быть сосредоточена на двух направлениях [21]. Первое — взаимодействие в группах, то есть содействие развитию отношений взаимной поддержки, пространства для сосуществования и разработка кодексов надлежащей практики. Второе — чисто организационные моменты по уменьшению факторов риска в рабочей среде, контролю за нагрузкой, дефицитом времени.

Формальные и неформальные лидеры, включая руководящее звено, играют решающую роль в создании атмосферы (самочувствия персонала) на рабочих местах. Основное внимание трансформационного лидерства сосредоточено на разработке общей концепции рабочих процессов, укреплении доверия, поощрении сотрудников [5]. Такие преимущества, как большая гибкость (облегчает баланс между работой и личной жизнью) или «защищенное» время для выполнения лично значимых задач (исследования, обучение), могут создать больше возможностей для профессиональной реализации. Важно, что врачи, посвящающие по крайней мере 20% своего профессионального времени деятельности, доставляющей удовольствие, менее склонны к выгоранию [4]. Новейшие исследования показывают, что специалисты, для которых профессия является призванием, меньше испытывают истощение. Это порождает интересные вопросы о том, как сделать рабочую среду более адекватной, в частности, оставить больше места для формирования человеческих взаимоотношений между врачом и пациентом [12]. Программы борьбы со стрессом, в том числе в течение рабочего дня, должны быть легкодоступны [18]. Руководителей на всех уровнях следует консультировать и информировать о симптомах и признаках профессионального

выгорания. Исследование показало, что компетентное руководство, поддерживающее персонал, способствует уменьшению уровней стресса и профессионального выгорания [33]. Необходимо поощрять регулярные встречи с руководством для обсуждения целей, продолжительности работы, административного сопровождения и т. д. Положительная рабочая среда и организационная культура могут снизить стресс и повысить удовлетворенность работой.

На индивидуальном уровне склонность к выгоранию связана как с немодифицируемыми (возраст младшего ребенка, стаж работы, нехватка ресурсов, отношения со страдающими пациентами), так и с модифицируемыми факторами (командная работа, участие в принятии решений, сокращение рабочего времени и расстановка приоритетов) [34]. Среди стратегий более эффективны направленные на решение основной проблемы, чем на управление негативными эмоциями [9, 23]. 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 [8], медитация [15], приобщение к искусству [17] (табл. 3). Интересно, что метаанализ, в котором оценивали влияние вмешательств, инициаторами которых были либо врачи, либо организации, свидетельствует о значительно большем эффекте мер, направленных «сверху» [27].

Таблица 3. Принципы профилактики и лечения выгорания [18]

Профилактика	Лечение
1. Учитывайте факторы риска и будьте бдительны.	1. Находите баланс между профессиональной и личной жизнью.
2. Беспокойтесь о себе, поддерживайте связи с родственниками, друзьями, коллегами.	2. Сформируйте свое отношение к работе, определяя факторы стресса и увлечения.
3. Занимайтесь физической культурой, обеспечьте себе достаточный сон.	3. «Ухаживайте» за собой (время на восстановление в виде чтения, посещения церкви, хобби и др.).
4. Используйте отпуска и «отключайтесь».	4. Вовлеченность (способность зарядиться энергией и энтузиазмом в отношении своей работы и жизни).
5. Учитесь говорить «нет»	5. Формирование устойчивости (выносливости, выдержки, упорства, сопротивления)

В частности, вовлеченность является одной из новых концепций позитивной психологии, направленной на формирование активного участия в работе с чувством значимости, энтузиазма, вдохновения, гордости, самоотверженности и погруженности [5].

Вовлеченность характеризуется высоким уровнем энергии и психической стойкости при работе, полной сосредоточенностью и настойчивостью в сложных ситуациях. Факторы, связанные с повышенной вовлеченностью в работу, включают наличие рабочих, мотивационных или стимулирующих ресурсов, социальную поддержку, поощрение от начальства, автономную работу, разнообразие задач, возможность обучения, а также стабильное семейное окружение.

Литература:

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., Mazzarello 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., Maggione 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., Sin-sky 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/vkrp.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. Общепринятый 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 помогать 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 professional 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.