

**РОЛЬ ХОЛЕМІЇ В АЛГОГЕНЕЗІ У ПАЦІЄНТІВ
ІЗ ХІРУРГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ**¹Одеський національний медичний університет (м. Одеса)²Комунальне некомерційне підприємство «Одеський обласний клінічний медичний центр»

Одеської обласної ради (м. Одеса)

gemostatik@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дослідження виконане відповідно до НДР кафедри хірургії № 2 ОНМедУ «Пошук, розробка і впровадження новітніх методів профілактики і лікування хірургічних та онкологічних захворювань органів гепатопанкреатодуоденальної зони та шлунково-кишкового тракту» (№ державної реєстрації 0109У008575).

Вступ. Одним з найменш досліджених розділів сучасної альгології є закономірності формування больового синдрому при хірургічній патології підшлункової залози, приймаючи до уваги те, що його терапія вимагає мультимодального підходу, а необхідність залучення як медикаментозних так й хірургічних засобів для його контролю часто ігнорується [1,2,3,4,5].

Рак підшлункової залози (РПЗ) за частотою посідає 12-е місце серед найбільш поширених онкозахворювань у чоловіків та 11-е – у жінок. У 2018 році у світі було зареєстровано 460 000 нових випадків РПЗ. За даними World Cancer Research Fund найвищі рівні поширеності РПЗ у світі визначаються в Угорщині 10,8 випадків на 100000 населення на рік, Уругваї – 10,7 на 100000 та Молдові 10,5 на 100000 населення [6]. Шодо України, то за даними Національного канцер-реєстру у 2018 році стандартизований світовий показник захворюваності складає для загальної популяції 6,7 випадків на 100000 населення (відповідає українському національному 11,2), при чому патологія значно частіше зустрічалася серед чоловіків (9,2 випадків), аніж серед жінок (4,2 випадки на 100000 населення) [7].

Виражений больовий синдром визначається у 80% хворих на РПЗ. Основними механізмами альгогенезу вважаються вісцеральний, соматичний та невропатичний. Вісцеральні ноцицептивні впливи формуються переважно за рахунок залучення панкреатичної протоки та її розгалужень. Соматичний біль викликаний поширенням первинної пухлини або метастатичного процесу на очеревину і кістки. Сигнали досягають нервів черевного сплетення на рівні хребців Th12-L1 через симпатичну систему. Первинні сенсорні нейрони, що беруть участь у больових відчуттях, виділяють переважно речовину Р та глутамат у задніх рогах спинного мозку. Там вони утворюють синапси через шлункові нерви з дорсальними корінцевими гангліями Th5-Th12, надаючи аферентну стимуляцію по висхідних шляхах до центральної нервової системи [2,4,5]. Найбільш характерним аспектом альгогенезу РПЗ є інвазія у парапанкреатичні нервові сплетіння. Це пояснює невропатичне больове відчуття, яке виникає при РПЗ вже на відносно ранніх стадіях захворювання. Pour et al. підкреслили гістогене-

тичну схожість між клітинами нейронів та раковими клітинами підшлункової залози. Клітини двох типів можуть мати однакові рецептори фактора росту та молекули поверхневої адгезії та мають спорідненість до нервових тканин [4,5]. Окрім того, що пухлинний процес може безпосередньо пошкоджувати нерви у зоні розташування первинної пухлини, декілька досліджень показали зв'язок між адгезією ракової клітини до нервової клітини та міграцією клітин раку підшлункової залози вздовж нервів та корінцевих гангліїв, що викликає взаємну трофічну взаємодію нервових та ракових клітин [2,4]. Нервові клітини в свою чергу продукують речовини, здатні посилювати інвазивність пухлини. З іншого боку, пухлинні клітини виділяють нейромодуючі субстанції, які впливають на нейропластичність та на виникнення невропатичного болю. Відмічено збільшення щільності пептиду, пов'язаного з геном кальцитоніну (CGRP), і тирозин гідроксилази, які впливають на рост нервових волокон. У свою чергу зростання сенсорних волокон пов'язане з некротичним пошкодженням закінчень нервових волокон та посиленням больового відчуття [2,3,4].

Ще одним описаним механізмом болю є неоваскуляризація та підвищення щільності сенсорних та симпатичних нервових волокон у цих новоутворених судинах [2,4]. Молекули, що секретуються пухлинними клітинами, такі як фактор росту ендотелію судин, артемін, інтерлейкін-1 та простагландини, відіграють певну роль у взаємодії судинної системи та сенсорних нейронів [2,3,4,5].

Крім локальної інвазії нерва, в пухлині відзначається висока щільність макрофагів, що індукуює надмірну експресію та секрецію факторів росту нервових волокон. Підшлункова залоза інервується сенсорними нейронами, які експресують CGRP і рецептор тирозинкінази А, які є рецепторами факторів росту нервів. Висока щільність факторів росту нервів, що секретуються макрофагами, активізує чутливі нерви та породжує больові відчуття. Таким чином, запалення через макрофаги та інші запальні клітини сприяє відчуттю болю [2,4,5].

Цікаво, що наявність болю є предиктором виживання при аденокарциномі підшлункової залози [8]. Це не стосується інших злоякісних захворювань підшлункової залози, де механізми пухлинної інвазії різні і не передбачають нейронної інвазії. Крім того, локалізація пухлини відіграє певну роль у альгогенезі, найбільш часто біль реєструється при локалізації пухлини у ділянці голівки ПЗ [2,3]. Ймовірно, це пов'язано з близькістю до ціліакального сплетіння. Таким чином, біль при РПЗ має складну патофізіологію, яка досі недостатньо вивчена.

У розвинутих країнах світу щорічна захворюваність на хронічний панкреатит становить 1-9 на 100 000 з поширеністю 13-33 на 100 000. Він вражає чоловіків більше, ніж жінок (4:1), і середній вік дебюту захворювання значно помолодшав – значна кількість хворих хворіє вже до досягнення 40 років [3,9,10,11,12,13]. В Україні епідеміологічні показники захворюваності на ХП в 3-4 рази гірші ніж в Європі, причому захворюваність і розповсюдженість продовжують зростати. Первинна інвалідизація при ХП досягає 15 %. Хворі на ХП складають 25 % всіх, які звертаються в гастроентерологічні кабінети поліклінік України, а в спеціалізованих гастроентерологічних стаціонарах нашої країни ці хворі займають 9-12 % ліжок [14].

У 80-90% хворих на ХП біль проявляється як основний симптом, виникаючи або при першому нападі гострого панкреатиту, або стаючи причиною повторних госпіталізацій. В залежності від анатомічного субстрату хронічний панкреатит можна спрощено розділити на захворювання великих або малих проток. Великі або розширені протоки є наслідком непрохідності обумовленої холелітіазом або фіброзом. Непрохідність може виникати всередині підшлункової протоки, в ампулі, а також в результаті позапанкреатичних причин, таких як стеноз жовчних проток та дванадцятипалої кишки [3,9,10,11,13]. Підвищення тиску у внутрішніх протоках та пов'язана з цим ішемія описуються як головний тригер болю. Ендоскопічне видалення каменів та хірургічні процедури декомпресії, такі як бічна панкреатико'єюностомія, призводять до полегшення болю у більшості пацієнтів. Нажаль, подальша робота показала, що між усуненням обструкції та поліпшенням больових показників взаємозв'язок є слабким. Іншими словами, анатомічні та морфологічні зміни суттєво не відрізняються між особами, що мають виражений больовий синдром та тими, що на біль не скаржаться [1,13].

Безсумнівно, запальні процеси впливають на структури всередині підшлункової залози та сусідніх структур. Сучасні поняття про патогенез болю при ХП розглядають пошкодження нейронів, що призводять до периферичної сенсibilізації та результативну центральну сенсibilізацію, як фундаментальний момент для розвитку стійких, часто рефрактерних болів. На периферії больовий імпульс підтримують численні місцеві медіатори, такі як простаноїди, брадикінін, серотонін, тахікініни та інші сполуки що сприяють периферичній сенсibilізації, що спостерігається при хронічному панкреатиті [1,5]. Крім змін на периферії, виникають зміни у центральній нервовій системі, при цьому фіксуються зміни в лімбічній системі та в кіркових центрах, зокрема передній цингулярній корі [15]. Таким чином хронічний панкреатит призводить до змін кортикальних проєкцій ноцицептивної системи.

Подальше розуміння цих процесів може призвести до більш цілеспрямованого підходу з точки зору вибору знеболювальної терапії. Сьогодні питання альгогенезу при РПЗ та ХП залишаються предметом жвавої наукової дискусії, зокрема обговорюється вплив гіпербілірубінемії при механічній жовтяниці на вираженість больового синдрому [8].

Метою дослідження була оцінка впливу холемії на вираженість больового синдрому у пацієнтів з хірургічною патологією підшлункової залози.

Об'єкт і методи дослідження. В основу цього дослідження покладено аналіз результатів хірургічного лікування 54 хворих на хронічний псевдотуморозний панкреатит та 218 хворих на РПЗ, ускладнених розвитком синдрому механічної жовтяниці, яким було виконано радикальне оперативне втручання в обсязі панкреатодуоденальної резекції (ПДР). Всіх хворих було оперовано в хірургічному відділенні КНП «ООКМЦ» ООР з 2007 по 2019 рр.

Для оцінки впливу декомпресійних заходів на інтенсивність холемії та больового синдрому, загальна вибірка пацієнтів також рандомізовано розподілялася на дві когорти, у першу (основну групу) увійшли 112 пацієнтів, яким підготовка до ПДР здійснювалася за власно розробленим алгоритмом із залученням консервативних заходів експрес-детоксикації та декомпресії жовчовивідних шляхів. У другу (групу контролю) – 160 пацієнтів – підготовка виконувалася лише за рахунок консервативної терапії, а декомпресія біліарної гіпертензії не проводилася (табл. 1).

Таблиця 1 – Розподіл хворих в залежності від виду передопераційної підготовки

Причина біліарної обструкції	Кількість хворих	
	Осн. група n=112	Контр. гр. n=160
Рак голівки ПЗ (174)	81 (72,3%)	93 (58,1%)
Рак фатерова соска (20)	12 (10,7%)	8 (5,0%)
Рак дистального відділу гепатико-холедоха (24)	8 (7,1%)	16 (10,0%)
Хронічний псевдотуморозний панкреатит (54)	11 (9,8%)	43 (26,9%)

Більшість хворих надходили з вираженими ознаками механічної жовтяниці. Значна кількість з них зверталася за медичною допомогою лише через 7-10 днів після проявів зовнішніх ознак біліарної обструкції. Середній вік хворих склав 49,1±3,6 року, що свідчить про превалювання даного захворювання у хворих працездатного віку і відображає соціально економічний характер досліджуваної проблеми. Чоловіків було 141 (51,8%), жінок – 131 (48,2%).

У доопераційному періоді з метою дообстеження всім хворим виконувались загальноприйняті клініко-лабораторні та інструментальні методи досліджень, з обов'язковим виконанням КТ та МРТ-холангіопанкреатографії. Дослідження рівня холемії проведене всім пацієнтам у динаміці із застосуванням колориметричного методу. Серед онкохворих переважали особи із ІІА, ІІВ та ІІІ стадіями онкопечесу.

Вираженість больового синдрому на передопераційному етапі та після проведеного лікування оцінювали за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), а також субшкалами опитувальників EORTC QLQ-C30 та SF-36. Термін катamnестичного спостереження склав 12 місяців.

Всім хворим із верифікованим злоякісним новоутворенням була виконана пакеатодуоденальна резекція. У хворих на хронічний псевдотуморозний панкреатит основним показанням до виконання ПДР була неможливість виключити початок злоякісної

Таблиця 2 – Варіанти виконання панкреатодуоденальної резекції

Варіант формування ПДА	Кількість хворих	
	Основна група	Контрольна група
Термінолатеральний анастомоз за Уіпплом (38 (13,8%))	-	38 (23,7%)
Терміно-термінальний за Шалімовим-Копчаком (40 (14,6%))	-	40 (25,0%)
Панкреатоєюноанастомоз із накладанням дуктомукозного анастомозу в дуплікатуру голодної кишки (128 (47,0%))	73 (65,2%)	55 (34,4%)
Панкреатогастроанастомоз із інвагінацією кукуси ПЗ в кукусу шлунка (термінолатеральний) (35 (12,8%))	19 (16,9%)	16 (10,0%)
Панкреатогастроанастомоз ПЗ із зануренням кукуси у викрешений з великої кривизни шлунка «рукав» (32 (11,8%))	20 (17,9%)	12 (7,5%)
Всього	112	160
	272 (100%)	

трансформації хронічного запального процесу (табл. 2).

Статистична обробка проводилася методами дисперсійного аналізу за допомогою пакету прикладних програм Statistica 10.0 (Dell StatSoft Inc., США, ліцензійний номер JPZ706E091603APACA-1).

Результати дослідження. При оцінці динаміки рівня білірубінемії на різних етапах спостереження встановлено, що на момент надходження до стаціонару у пацієнтів рівень загального білірубину в основній групі склав $274,3 \pm 5,9$ мкмоль/л, прямого – $211,2 \pm 2,2$ мкмоль/л, непрямого – $63,4 \pm 2,6$ мкмоль/л. В контрольній групі вихідні рівні холестерину були порівнюваними – загального білірубину – $270,6 \pm 4,6$ мкмоль/л, прямого – $206,3 \pm 2,4$ мкмоль/л, непрямого – $64,1 \pm 2,6$ мкмоль/л (рис.). В подальшому відбувалося поступове зниження вмісту білірубину.

Завдяки дотриманню застосування розробленого алгоритму детоксикації із застосуванням ПБД у хворих основної групи на третій день рівень білірубінемії склав в середньому $185,1 \pm 2,4$ мкмоль/л, тоді як на п'ятий день після оперативного втручання – вже $163,2 \pm 2,6$ мкмоль/л і напередодні ПДР – $112,3 \pm 2,7$ мкмоль/л. У контрольній групі, де дотримувалися звичайного обсягу підготовки хворих до радикального оперативного втручання, рівень загального білірубину на третій день склав $258,4 \pm 2,9$ мкмоль/л, на п'ятий – $222,2 \pm 3,8$ мкмоль/л, а напередодні ПДР – $198,3 \pm 3,3$ мкмоль/л.

Зміни вмісту прямого та непрямого білірубину були відповідними, при чому напередодні операції в основній групі показники склали відповідно $79,0 \pm 1,6$ мкмоль/л та $33,3 \pm 0,9$ мкмоль/л. У групі контролю напередодні оперативного втручання ці показники відповідно склали $150,7 \pm 2,3$ мкмоль/л та $47,6 \pm 1,8$. Таким чином, в основній групі після декомпресії декремент рівня загального білірубину склав $\Delta = 59,1\%$, прямого білірубину – $\Delta = 62,5\%$, а непрямого – $\Delta = 47,6\%$. Натомість, у групі контролю напередодні ПДР декремент рівня загального білірубину склав $\Delta = 26,7\%$, прямого білірубину – $\Delta = 27,2\%$, а непрямого – $\Delta = 25,0\%$.

Після виконання ПДР декремент білірубінемії в обох групах не перевищував 40% й

склав в основній групі $32,7 \pm 2,8\%$, а в групі контролю – $27,4 \pm 1,6\%$.

Больовий синдром у всіх обстежених хворих пояснювався інтрапанкреатичною внутрішньопротоковою гіпертензією, залученням в фіброзно-дегенеративний та параканкротозний процеси перипанкреатичних магістральних складових черевного нервового сплетіння.

Інтенсивність больового синдрому на момент надходження до стаціонару склала $4,9 \pm 0,4$ та $5,7 \pm 0,2$ балів в основній та контрольній групі відповідно. Завдяки проведенню передопераційної підготовки відзначалося деяке зменшення інтенсивності болю за ВАШ ($4,5 \pm 0,4$ балів основній та $5,4 \pm 0,3$ балів в контрольній групі), водночас наближалися до нормальних показники за субшкалами болю опитувальників EORTC QLQ-C30 та SF-36 (табл. 3).

У ранньому, пізньому та віддаленому післяопераційному періоді (після ПДР) в основній групі інтенсивність болю відповідно зменшувалася з $6,4 \pm 0,3$ через $5,1 \pm 0,4$ до $2,8 \pm 0,4$ балів. В контрольній групі зменшення інтенсивності відповідно відбувалося з $8,6 \pm 0,4$ через $6,7 \pm 0,5$ до $3,1 \pm 0,2$ балів за ВАШ.

Описані тенденції були притаманні майже всьому терміну катамнестичного спостереження. Втім, як видно з наведеної таблиці 3, після проведеного оперативного лікування біль повністю не зник. Протягом катамнестичного спостереження, виникнення болю мало у хворих обох груп переважно постпрандіальний характер, або було пов'язане із порушенням режиму дозованого фізичного навантаження. На нашу думку, збереження низькоінтенсивного болю постпрандіального характеру впродовж першого року після проведеного лікування може пояснюватися операційною травмою та формуванням патологічного патерну у ЦНС.

При оцінці тривалості інтенсивного больового синдрому в ранньому післяопераційному періоді (як результату травматизації тканин і структур, скомпрометованих холестерією) встановлено, що в основній групі цей період був коротший ($6,4 \pm 0,2$ доби), ніж в

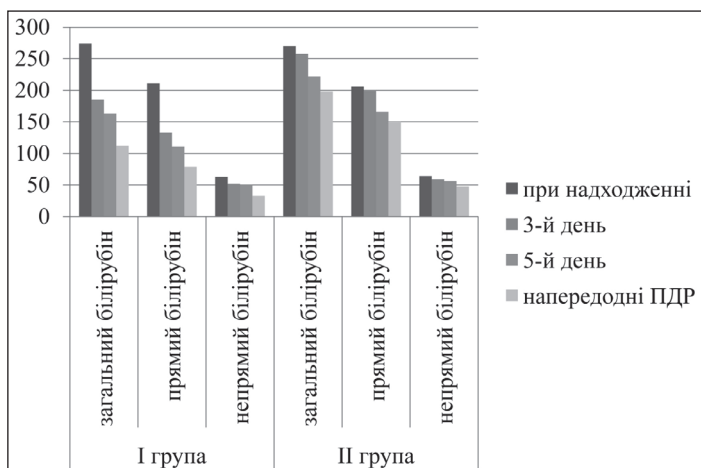


Рисунок – Динаміка білірубінемії у хворих протягом підготовки до радикального оперативного втручання.

Таблиця 3 – Динаміка вираженості болю у пацієнтів

Шкали	При госпіталізації		Перед ПДР		Період після ПДР Ранній (пізній)		Катамнез	
	Осн. група	Контр. група	Осн. група	Контр. група	Осн. група	Контр. група	Осн. група	Контр. група
ВАШ, бали (max=10)	4,9±0,4	5,7±0,2	4,5±0,4	5,4±0,3	6,4±0,3 (5,1±0,4)	8,6±0,4 (6,7±0,5)	2,8±0,4*	3,1±0,2*
EORTC, бали (max=4)	2,3±0,3	2,8±0,2	2,2±0,2	2,9±0,2	3,2±0,2	3,6±0,2	1,9±0,3	2,1±0,2
SF-36, бали (max=100, min=0)	44,4±3,2	39,2±3,2	46,5±4,2	38,4±3,6	57,8±3,4	63,2±3,5	49,9±3,6	42,7±1,9

Примітка: * – статистично достовірна різниця між групами (p<0,05).

групи порівняння – 9,9±0,3 доби. При цьому в окремих випадках тривалість больового синдрому в катамнезному періоді після ПДР була значно більше зазначеної, триваючи декілька місяців, хоч за інтенсивністю біль був суттєво меншим (2,8±0,4 та 3,1±0,2 балів за ВАШ в основній та контрольній групах відповідно). Здебільшого ці випадки стосувалися групи порівняння.

При співставленні інтенсивності больового синдрому та рівню холемії визначений сильний позитивний кореляційний зв'язок (r=0,74 в основній групі та r=0,79 в групі контролю). Втім, ми не вважаємо безпосередньо рівень холемії визначальним фактором у формуванні больового синдрому, проте саме підвищений рівень холемії поглиблює та пролонгує існуючі больові відчуття. Долорогенез при хірургічній патології ПЗ, що супроводжується механічною жовтяницею, є складним. Крім суто анатомічних чинників, зокрема особливостей вегетативної інервації ПЗ, значну роль відіграють імунні механізми. В нормі, імунна система сприяє нівелюванню патологічних змін в паренхімі підшлункової залози. Однак, при хронічному запаленні каскади активованих цитокінів можуть впливати на перцепцію болю, бо не лише зменшують вираженість запалення, але й сприяють виникненню проліферативних змін. У випадку з РПЗ функція імунної системи є зміненою, внаслідок чого можуть продукуватися різноманітні медіатори запалення, які також впливають на ноцицепцію.

Обговорення результатів дослідження. Вісцеральний біль, притаманний хірургічній патології ПЗ, має наступні важливі характеристики: він виникає не у всіх внутрішніх органах, не пов'язаний з травмою (до операції), емоційно забарвлений, дифузний і погано локалізований, передбачає інтенсивні рухові та вегетативні реакції.

Для болю при хронічному панкреатиті, безумовно, притаманні всі риси вісцерального болю – зазвичай проєкується на черевну стінку в більш ніж у одній локації, виникає в епігастрії, іррадіюючи в спину, праве або ліве підбер'я.

Пацієнти описують біль як сильний, постійний і невинний. Деякі описують його як «гризучий», «ниючий» або «зубний біль». Зазвичай біль посилюється після їжі і супроводжується постпрандіальною нудотою та блювотою. Пацієнти з хронічним панкреатитом часто уникають регулярного прийому їжі, боячись болю, пов'язаного з прийомом їжі. Прогресуючі

мальабсорбція та екзокринна недостатність на фоні обтураційної жовтяниці викликають тривожність, яку вони відчують, очікуючи появу болю. Тому не дивно, що багато хворих на хронічний панкреатит недоїдають. Автономні та рухові симптоми зазвичай супроводжують нудоту. Спінтілість, спастичні розлади кишечника, серцебиття, здуття живота та м'язові спазми – всі ці супутні симптоми є частими при хронічному панкреатиті. Наявність нейропатичний компонент болю при хронічному панкреатиті

часто недостатньо діагностується, через що і лікується не в повному обсязі. Характеристики сильного, раптового, несподіваного болю, який відчувають усі пацієнти з хронічним панкреатитом, не відрізняються від тих, що спостерігаються при багатьох інших невропатичних больових синдромах.

Як і чисельні дослідники, ми спостерігаємо дві типові картини болю при хронічному панкреатиті. Больовий синдром I типу спостерігається при загостреннях ХП. Він нетривалий, а епізоди тривають менше 10 днів, розділені довгими безболісними інтервалами від кількох місяців до року. Майже всі ці пацієнти потребують госпіталізації. Больовий синдром II типу характеризується тривалими періодами постійних болів, які можуть тривати місяцями, з епізодами посилення інтенсивності болю. Зазвичай ці пацієнти потрапляють до лікарні, але, якщо не розвиваються нові ускладнення, такі як гостре запалення, псевдокиста, холестаза, непрохідність кишечника або погіршення протокової гіпертензії, тривале перебування в лікарні не рекомендується. Основна тактика при цьому типі больового синдрому – якісне знеболення. Втім, при ускладненому ХП альтернативи оперативному втручанню, як правило, немає.

Паліативні втручання у вигляді торакоскопічної симпатектомії або блокади черевного сплетення не знайшли поширення. Натомість набувають популярності ендоскопічні втручання, які втім недостатньо ефективні у пацієнтів з хронічним панкреатитом малих проток, але показали свою ефективність у пацієнтів із ураженням великих проток.

Щодо особливостей больового синдрому у післяопераційному періоді у пацієнтів з РПЗ, то в ньому набагато більш значущим є нейропатичний компонент. З іншого боку, при ХП також спостерігаються ознаки специфічної невропатії підшлункової залози, при чому вона викликана не стільки безпосередніми механічними впливами (компресія, фібротизація оточуючих нервові стовбури тканин), а насамперед імунними механізмами. Так, імунореактивність GAP-43 у внутрішньопанкреатичних нервах розглядається як можливий патогенетичний чинник для генерації болю при хронічному панкреатиті. Спільними механізмами альгогенезу як для ХП так й для РПЗ є активація нейронної мережі між підшлунковою залозою та центральною нервовою системою, спровокованої внутрішньопанкреатичною нейропатією.

Можливість виникнення невропатичного болю при ХП та РПЗ стає більш ймовірною, якщо приймати до уваги роль глії. При травмах нерва активуються Шваннові клітини – клітини глії периферичної нервової системи які починають розмежуватись і розповсюджуватись, з експресією GAP-43. Підвищена внутрішньопанкреатична експресія GAP-43 є надійним маркером невропатичного болю. Проте все це попри значні досягнення у цій сфері на теперішній час потребує подальшого вивчення і продовжує бути предметом численних наукових дискусій.

Висновки

1. Больовий синдром є типовим проявом хірургічної патології панкреатобіліарної зони в цілому, а у випадках зляканої трансформації є несприятливим предиктором поширення патологічного процесу на навколопанкреатичні магістральні структури.

2. Інтенсивність больового синдрому тісно корелює з рівнем холемії.

3. Оперативне лікування хірургічної патології панкреатобіліарної зони, ускладненої обтураційною жовтяницею, зменшує інтенсивність болю, але не

усуває його повністю тим більше, чим більш виражена холемія.

4. Високі показники холемії в передопераційному періоді суттєво впливають на тривалість та інтенсивність больового синдрому в ранньому та пізньому післяопераційному періоді, а їх правильна корекція в передопераційному періоді дозволяє суттєво поліпшити якість життя пацієнта після оперативного втручання.

5. Збереження низькоінтенсивного болю постпрандіального характеру впродовж першого року після проведеного лікування може пояснюватися операційною травмою та формуванням патологічного патерну у ЦНС.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати не лише підкреслюють багатогранність проблеми розуміння патофізіологічних основ виникнення болю у хворих із патологією панкреатобіліарної зони, «забарвленого» супутнім синдромом обтураційної жовтяниці, а й стимулюють до пошуку нових підходів до її хірургічного розв'язання.

Література

1. Fillingim RB, Loeser JD, Baron R, Edwards RR. Assessment of Chronic Pain: Domains, Methods, and Mechanisms. *J. Pain.* 2016;17(9):T10-T20. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.08.010
2. Koulouris AI, Banim P, Hart AR. Pain in Patients with Pancreatic Cancer: Prevalence, Mechanisms, Management and Future Developments. *Dig. Dis. Sci.* 2017;62(4):861-70. DOI: 10.1007/s10620-017-4488-z
3. Kuhlmann L, Olesen SS, Olesen AE, Arendt-Nielsen Lars, Drewes AM. Mechanism-based pain management in chronic pancreatitis – is it time for a paradigm shift? *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2019;12(3):249-58. DOI: 10.1080/17512433.2019.1571409
4. Lohse I, Brothers SP. Pathogenesis and Treatment of Pancreatic Cancer Related Pain. *Anticancer Res.* 2020;40(4):1789-96. DOI: 10.21873/anticancer.14133
5. So M, Bansal N, Piracha MM. Neuromodulation and Pancreatic Cancer Pain. *J. Palliat. Med.* 2018;21(8):1064-6. DOI: 10.1089/jpm.2018.0109
6. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. World cancer report: cancer research for cancer prevention. Lyon: 2020. 600 p. Available from: <https://www.iccp-portal.org/sites/default/files/resources/IARC%20World%20Cancer%20Report%202020.pdf>
7. Fedorenko ZP. Bulletin of National cancer registry of Ukraine. Kyiv: 2020. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_21/PDF_E/30-31-podg.pdf
8. Dumitra S, Jamal MH, Aboukhalil J, Doi SA, Chaudhury P, Hassanain M, et al. Pancreatic cancer and predictors of survival: comparing the CA 19-9/bilirubin ratio with the McGill Brisbane Symptom Score. *HPB (Oxford).* 2013;15(12):1002-9. DOI: 10.1111/hpb.12085
9. Arora A, Rajesh S, Mukund A, Patidar Y, Thapar S, Arora A, et al. Clinico-radiological appraisal of 'paraduodenal pancreatitis': Pancreatitis outside the pancreas! *Indian J. Radiol. Imaging.* 2015;25(3):303-14. DOI: 10.4103/0971-3026.161467
10. Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic Pancreatitis. *The Lancet.* 2020;396(10249):499-512. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31318-0
11. Patel V, Willingham F. The Management of Chronic Pancreatitis. *Med. Clin. North. Am.* 2019;103(1):153-62. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.08.012
12. Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: a review. *JAMA.* 2019;322(24):2422-34. DOI: 10.1001/jama.2019.19411
13. Téllez-Ávila FI, Villalobos-Garita A, Giovannini M, Chan C, Hernández-Calleros J, Uscanga L, et al. Follow-up of patients with pseudotumoral chronic pancreatitis: outcome and surveillance. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(26):8612-6. DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8612
14. Nichitaylo ME, Snopok YuV, Bulik II. Kisty i kistozyne opukholi podzheludochnoy zhelezy. Kiyev: CHAO «Poligrafkniga»; 2012. 544 s. [in Russian].
15. Zhu J, Miao XR, Tao KM, Zhu H, Liu ZhY, Yu DW, et al. Trypsin-protease activated receptor-2 signaling contributes to pancreatic cancer pain. *Oncotarget.* 2017;8(37):61810-23. DOI: 10.18632/oncotarget.18696

РОЛЬ ХОЛЕМІЇ В АЛГОГЕНЕЗІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХІРУРГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Муравйов П. Т., Шевченко В. Г., Гомонюк І. В., Кравець К. В., Хархурі Макрем

Резюме. Питання альгогенезу при раці панкреатобіліарної зони та хронічному панкреатиті залишаються предметом жвавої наукової дискусії, зокрема обговорюється вплив гіпербілірубінемії при механічній жовтяниці на вираженість больового синдрому. Метою дослідження була оцінка впливу холемії на вираженість больового синдрому у пацієнтів з хірургічною патологією підшлункової залози. В основу цього дослідження покладено аналіз результатів хірургічного лікування 54 хворих на хронічний псевдотуморозний панкреатит та 218 хворих на рак панкреатобіліарної зони, ускладнених розвитком синдрому механічної жовтяниці, яким було виконано радикальне оперативне втручання в обсязі панкреатодуоденальної резекції. В основній групі (112 пацієнтів) підготовка до панкреатодуоденальної резекції здійснювалася за власно розробленим алгоритмом із залученням консервативних заходів експрес-детоксикації та декомпресії жовчовивідних шляхів. У контрольній групі (160 пацієнтів) – підготовка виконувалася лише за рахунок консервативної терапії. Вираженість больового синдрому оцінювали за візуально-аналоговою шкалою, а також субшкалами опитувальників EORTC QLQ-C30 та SF-36. Термін катамнестичного спостереження склав 12 місяців. На момент надходження до стаціонару у пацієнтів основної групи рівень загального білірубину склав 274,3±5,9

мкмоль/л, прямого – $211,2 \pm 2,2$ мкмоль/л, непрямого – $63,4 \pm 2,6$ мкмоль/л. В групі контролю вихідні рівні загального білірубину були $270,6 \pm 4,6$ мкмоль/л, прямого – $206,3 \pm 2,4$ мкмоль/л, непрямого – $64,1 \pm 2,6$ мкмоль/л. Інтенсивність болювого синдрому на момент надходження до стаціонару складала $4,9 \pm 0,4$ та $5,7 \pm 0,2$ балів в основній та контрольній групі відповідно. Завдяки проведенню передопераційної підготовки відзначалося деяке зменшення інтенсивності болю за ВАШ ($4,5 \pm 0,4$ балів основній та $5,4 \pm 0,3$ балів в контрольній групі), водночас наближалися до нормальних показники за субшкалами болю опитувальників EORTC QLQ-C30 та SF-36. У ранньому, пізньому та віддаленому післяопераційному періоді (після ПДР) в основній групі інтенсивність болю відповідно зменшувалася з $6,4 \pm 0,3$ через $5,1 \pm 0,4$ до $2,8 \pm 0,4$ балів. В контрольній групі зменшення інтенсивності відповідно відбувалося з $8,6 \pm 0,4$ через $6,7 \pm 0,5$ до $3,1 \pm 0,2$ балів за ВАШ. Описані тенденції були притаманні майже всьому терміну катамнестичного спостереження. При співставленні інтенсивності болювого синдрому та рівню холемії визначений сильний позитивний кореляційний зв'язок ($r=0,74$ в основній та $r=0,79$ в контрольній групах).

Ключові слова: холемія, болювий синдром, підшлункова залоза, хронічний панкреатит, рак підшлункової залози, панкреатодуоденальна резекція.

РОЛЬ ХОЛЕМИИ В АЛЬГОГЕНЕЗЕ У ПАЦИЕНТОВ С ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Муравьев П. Т., Шевченко В. Г., Гомонюк И. В., Кравец К. В., Хархури Макрем

Резюме. Вопросы развития боли при раке панкреатобилиарной зоны и хроническом панкреатите остаются предметом оживленной научной дискуссии, в частности обсуждается влияние гипербилирубинемии при механической желтухе на выраженность болевого синдрома. Целью исследования была оценка влияния холемии на выраженность болевого синдрома у больных с хирургической патологией поджелудочной железы. Проанализированы результаты хирургического лечения 54 больных хроническим псевдотуморозный панкреатитом и 218 больных раком панкреатобилиарной зоны, осложненных синдромом механической желтухи. Всем больным была выполнена панкреатодуоденальной резекция. В основной группе (112 пациентов) подготовка к операции осуществлялась с привлечением консервативных мероприятий экспресс-детоксикации и декомпрессии желчевыводящих путей. В контрольной группе (160 пациентов) – только путем консервативной терапии. Выраженность болевого синдрома оценивали по визуально-аналоговой шкале, а также субшкалами опросников EORTC QLQ-C30 и SF-36. Срок катамнестического наблюдения составил 12 месяцев. У пациентов основной группы исходный уровень общего билирубина составил $274,6 \pm 5,9$ мкмоль/л, прямого – $211,2 \pm 2,2$ мкмоль/л, непрямого – $63,4 \pm 2,6$ мкмоль/л. В группе контроля – $270,6 \pm 4,6$ мкмоль/л, $206,3 \pm 2,4$ мкмоль/л и $64,1 \pm 2,6$ мкмоль/л соответственно. Интенсивность болевого синдрома при поступлении составила $4,9 \pm 0,4$ и $5,7 \pm 0,2$ баллов в основной и контрольной группе соответственно. Благодаря проведению предоперационной подготовки отмечалось некоторое уменьшение интенсивности боли по ВАШ ($4,5 \pm 0,4$ баллов основной и $5,4 \pm 0,3$ баллов в контрольной группе), одновременно приближались к нормальным показатели по субшкалами боли опросников EORTC QLQ-C30 и SF-36. В раннем, позднем и отдаленном послеоперационном периоде в основной группе интенсивность боли соответственно уменьшалась с $6,4 \pm 0,3$ через $5,1 \pm 0,4$ до $2,8 \pm 0,4$ баллов. В контрольной группе – с $8,6 \pm 0,4$ через $6,7 \pm 0,5$ до $3,1 \pm 0,2$ баллов по ВАШ. Описанные тенденции были присущи почти всему периоду катамнестического наблюдения. При сопоставлении интенсивности болевого синдрома и уровня холемии определена сильная положительная корреляционная связь ($r = 0,74$ в основной и $r = 0,79$ в контрольной группах).

Ключевые слова: холемия, болевой синдром, поджелудочная железа, хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, панкреатодуоденальная резекция.

HOW DOES CHOLEMIA AFFECT PAIN SYNDROME COURSE IN SURGICAL PATIENTS WITH PANCREATOBILIARIC ZONE FOCAL PATHOLOGY

Muraviov P. T., Shevchenko V. G., Gomoniuk I. V., Kravets K. V., Kharkhuri Makrem

Abstract. The origin of pain in jaundiced patients with the cancer of the pancreatobiliary zone and chronic pancreatitis hasn't been entirely studied yet. The aim of the study was to assess the effect of cholemia on the severity of pain syndrome in patients with surgical pathology of the pancreas. The results of surgical treatment of 54 patients with chronic pancreatitis and 218 patients with pancreatobiliary cancer complicated by obstructive jaundice were analyzed. In these patients pancreatoduodenal resection was performed. The main group patients (112 patients) have been prepared to surgery by combination of conservative measures for express detoxification and decompression of the biliary tract. The control one (160 patients) – only conservatively. The severity of pain syndrome was assessed using a visual analogue scale. In main group, the initial level of total bilirubin was 274.3 ± 5.9 $\mu\text{mol/L}$, direct – 211.2 ± 2.2 $\mu\text{mol/L}$, indirect – 63.4 ± 2.6 $\mu\text{mol/L}$. In the control group – 270.6 ± 4.6 mmol/L , 206.3 ± 2.4 mmol/L and 64.1 ± 2.6 mmol/L . The intensity of pain syndrome on admission was 4.9 ± 0.4 and 5.7 ± 0.2 points in the main and control groups, respectively. Due to the preoperative preparation, there was a slight decrease in the intensity of pain according to the visual analogue scale (4.5 ± 0.4 points in the main and 5.4 ± 0.3 points in the control group). In the main group, the intensity of pain decreased, respectively, from 6.4 ± 0.3 through 5.1 ± 0.4 to 2.8 ± 0.4 points. In the control group – from 8.6 ± 0.4 through 6.7 ± 0.5 to 3.1 ± 0.2 points. A strong positive correlation between the intensity of pain syndrome and the level of cholemia was determined ($r = 0.74$ in the main and $r = 0.79$ in the control groups).

Key words: cholemia, pain syndrome, pancreas, chronic pancreatitis, pancreatic cancer, pancreatoduodenal resection.

*Рецензент – проф. Дудченко М. О.
Стаття надійшла 10.11.2020 року*