

Сироваткові біомаркери болю при хронічному панкреатиті

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

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

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

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

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

⁵Saint Louis University, Saint Louis, Missouri, USA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1. Вступ

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

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

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

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

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

2. Матеріал та методи

2.1. Північноамериканські дослідження панкреатиту (NAPS2)

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

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

2.2. Біологічний аналіз

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

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

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

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

2.3. Статистичний аналіз

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

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

3. Результати

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

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

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

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

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

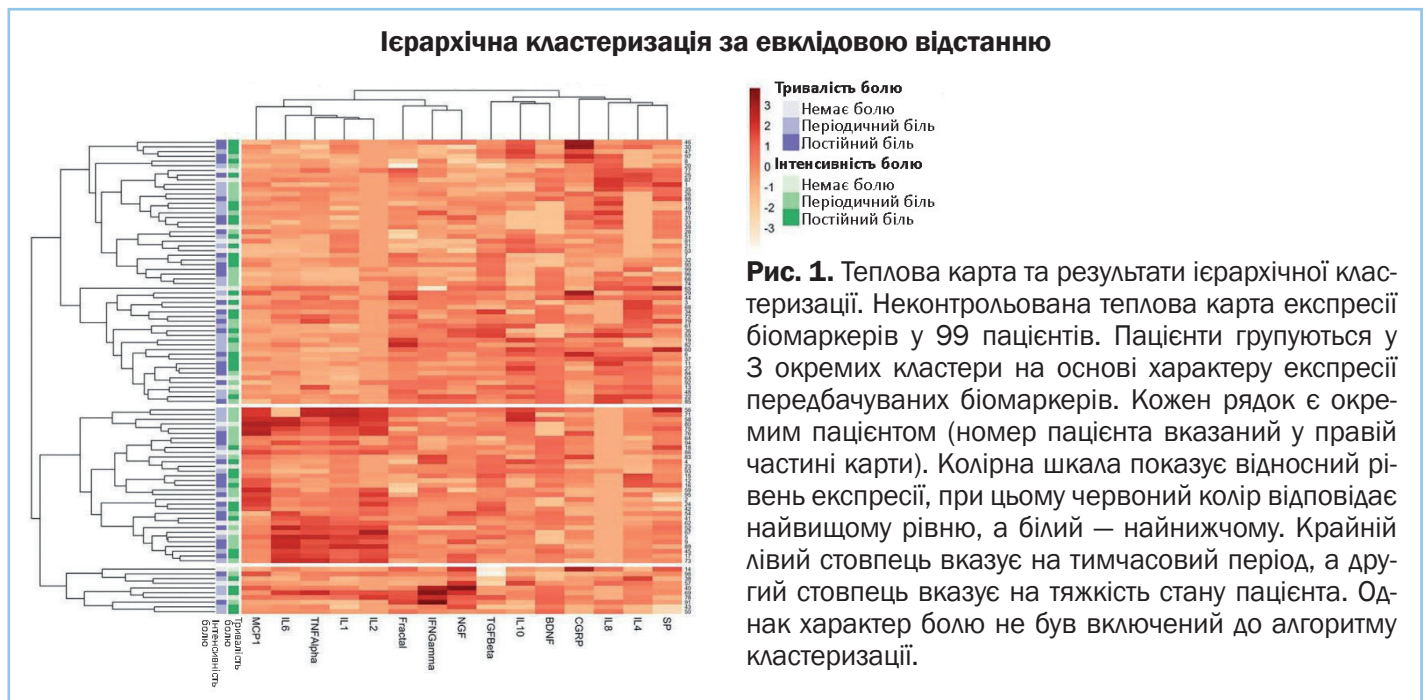
3.3. Унікальне зниження рівня сироваткових біомаркерів відрізняє інтенсивний та постійний біль

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

Таблиця 2. Характеристики пацієнтів

	Без болю	Інтермітуючий легкий/помірний біль	Постійний легкий/помірний біль	Інтермітуючий інтенсивний біль	Постійний інтенсивний біль	Разом
Стать Чоловіча	11 (58)	10 (50)	13 (65)	9 (45)	11 (55)	P = 0,76 54 (55)
Вік*	58 (18)	47 (18)	47 (13)	56 (20)	41 (16)	P = 0,01 50 (18)
Раса Європейська	18 (95)	17 (85)	15 (75)	19 (95)	18 (90)	P = 0,27 87 (88)
Неєвропейська	1(5)	3(15)	5 (25)	1 (5)	2 (10)	12 (12)
Зловживання алкоголем У даний час	7 (37)	8 (40)	2(10)	3(15)	4 (20)	P = 0,10 24 (24)
Куріння Ні	5 (26)	8 (40)	3 (15)	9 (45)	7 (35)	P = 0,14 32 (32)
У минулому	9 (47)	4 (20)	4 (20)	3(15)	4 (20)	24 (24)
У даний час	5 (26)	8 (40)	13 (65)	8 (40)	9 (45)	43 (43)
Етіологія Алкогольна	9 (47)	6 (30)	13 (65)	9 (45)	7 (35)	P = 0,02 44 (44)

Примітки: * – середнє значення (стандартне відхилення). Дисперсійний аналіз для безперервної змінної віку. Критерій хі-квадрат Пірсона для дискретних змінних.

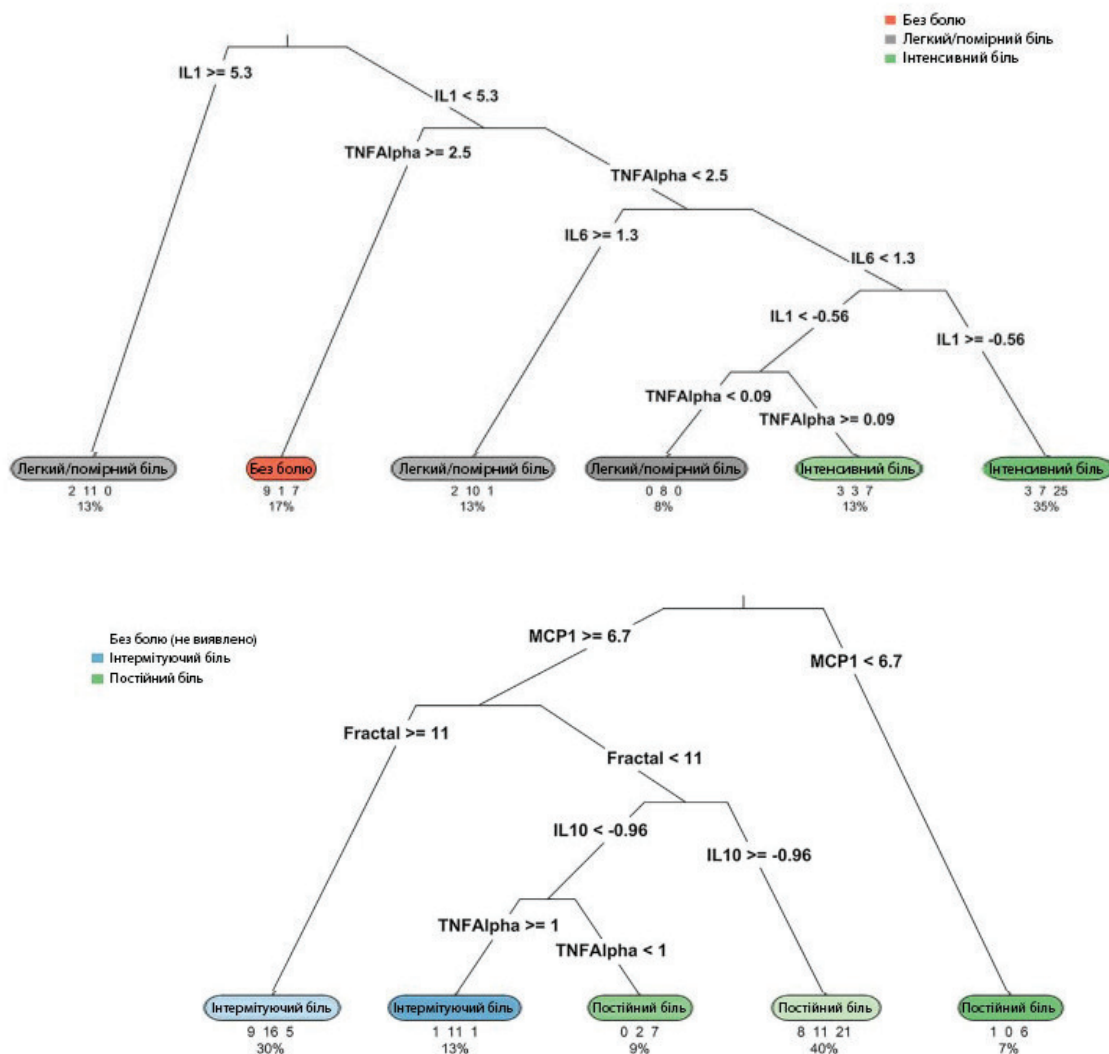


різними часовими особливостями, виявив профіль біомаркерів, що відрізняється. Зокрема спостерігалася тенденція до зниження рівнів фракталкіну ($p=0,09$) та TNF α ($p=0,08$) у пацієнтів з постійним боєм порівняно з відсутністю болю або періодичним боєм (табл. 4). Інші кількісні маркери не були пов'язані ні з тяжкістю болю, ні з перебігом болю у часі з p -значеннями в діапазоні від 0,16 до 0,94.

3.4. Якісні цитокіни, не пов'язані з тяжкістю чи частотою болю

У кількох пацієнтів були відсутні значення для вимірювань IL-2, IL-4, IL-8 та BDNF. Тому ми використали якісний аналіз для порівняння цих

цитокінів у кожній категорії болю. Пацієнти з інтенсивним боєм з більшою ймовірністю мали невизначений рівень IL-2 порівняно з відсутністю болю або з легким чи помірним боєм (табл. 5). Аналогічний аналіз кожного цитокіну було проведено для порівняння експресії у різних закономірностях перебігу болю за часом. Пацієнти з постійним боєм з більшою ймовірністю мали невизначений рівень IL-2 порівняно з відсутністю або періодичним боєм (табл. 6). Жоден з інших якісних маркерів не був пов'язаний з тяжкістю болю чи тривалістю болю, при цьому p -значення критерію хі-квадрат Пірсона варіювали від 0,25 до 0,96.



А

В

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

4. Обговорення

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

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

Таблиця 3. Розподіл кількісних маркерів за вираженістю болю

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

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

Таблиця 4. Розподіл кількісних маркерів за перебігом болю за часом

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

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

4.1. Частота та тяжкість є незалежними характеристиками болю

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

Таблиця 5. Розподіл якісних маркерів за вираженістю болю

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

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

Таблиця 6. Розподіл якісних маркерів за тривалістю болю

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

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

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

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

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

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

4.3. Нейропептиди та біль при ХП

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

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

4.4. Обмеження

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

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

5. Висновок

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

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

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

Література:

- Buchler M., Weihe E., Friess H., et al. Changes in peptidergic innervation in chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1992. Vol. 7. P. 183–192.
- Cahen D. L., Gouma D. J., Nio Y., et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. P. 676–684.
- Capossela S., Pavlicek D., Bertolo A., Landmann G., Stoyanov J. V. Unexpectedly decreased plasma cytokines in patients with chronic back pain. *J. Pain Res.* 2018. Vol. 11. P. 1191–1198.
- Cattaruzza F., Johnson C., Leggit A., et al. Transient receptor potential ankyrin 1 mediates chronic pancreatitis pain in mice. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2013. Vol. 304. P. G1002–1012.
- Ceyhan G. O., Deucker S., Demir I. E., et al. Neural fractalkine expression is closely linked to pain and pancreatic neuritis in human chronic pancreatitis. *Lab. Invest.* 2009. Vol. 89. P. 347–361.
- Chen Q., Vera-Portocarrero L. P., Ossipov M. H., Vardanyan M., Lai J., Porreca F. Attenuation of persistent experimental pancreatitis pain by a bradykinin b2 receptor antagonist. *Pancreas*. 2010. Vol. 39. P. 1220–1225.
- Clarke B., Slivka A., Tomizawa Y., et al. Endoscopic therapy is effective for patients with chronic pancreatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. Vol. 10. P. 795–802.
- Demir I. E., Schorn S., Schremmer-Danninger E., et al. Perineural mast cells are specifically enriched in pancreatic neuritis and neuropathic pain in pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *PLoS One*. 2013. Vol. 8. P. e60529.
- Di Sebastiano P., di Mola F. F., Di Febbo C., et al. Expression of interleukin 8 (IL-8) and substance P in human chronic pancreatitis. *Gut*. 2000. Vol. 47. P. 423–428.
- Dite P., Ruzicka M., Zboril V., Novotny I. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 2003. Vol. 35. P. 553–558.
- Drewes A. M., Bouwense S. A. W., Campbell C. M., et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2017. Vol. 17. P. 720–731.
- Drewes A. M., Kempeneers M. A., Andersen D. K., et al. Controversies on the endoscopic and surgical management of pain in patients with chronic pancreatitis: pros and cons! *Gut*. 2019. Vol. 68. P. 1343–1351.
- Emmrich J., Weber I., Nausch M., et al. Immunohistochemical characterization of the pancreatic cellular infiltrate in normal pancreas, chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Digestion*. 1998. Vol. 59. P. 192–198.
- Fazzari J., Sidhu J., Motkur S., et al. Applying serum cytokine levels to predict pain severity in cancer patients. *J. Pain Res.* 2020. Vol. 13. P. 313–321.
- Friess H., Zhu Z. W., di Mola F. F., et al. Nerve growth factor and its high-affinity receptor in chronic pancreatitis. *Ann. Surg.* 1999. Vol. 230. P. 615–624.
- Gardner T. B., Kennedy A. T., Gelrud A., et al. Chronic pancreatitis and its effect on employment and health care experience: results of a prospective American multicenter study. *Pancreas*. 2010. Vol. 39. P. 498–501.
- Goecke H., Forssmann U., Uguccioni M., et al. Macrophages infiltrating the tissue in chronic pancreatitis express the chemokine receptor CCR5. *Surgery*. 2000. Vol. 128. P. 806–814.
- Hughes M. S., Shenoy M., Liu L., Colak T., Mehta K., Pasricha P. J. Brain-derived neurotrophic factor is upregulated in rats with chronic pancreatitis and mediates pain behavior. *Pancreas*. 2011. Vol. 40. P. 551–556.
- Kamath M. G., Pai C. G., Kamath A., Kurien A. Monocyte chemoattractant protein-1, transforming growth factor-beta 1, nerve growth factor, resistin and hyaluronic acid as serum markers: comparison between recurrent acute and chronic pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.: 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, cytokines expression in the thoracic spinal dorsal horn. *BMC Gastroenterol.* 2012. Vol. 12. P. 148.
30. Robinson S. M., Rasch S., Beer S., et al. Systemic inflammation contributes to impairment of quality of life in chronic pancreatitis. *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9. P. 7318.
31. Saloman J. L., Albers K. M., Cruz-Monserrate Z., et al. Animal models: challenges and opportunities to determine optimal experimental models of pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreas*. 2019. Vol. 48. P. 759–779.
32. Schwartz E. S., Christianson J. A., Chen X., et al. Synergistic role of TRPV1 and TRPA1 in pancreatic pain and inflammation. *Gastroenterology*. 2011. Vol. 140. P. 1283–1291, e1281–1282.
33. Song P., Zhao Z. Q., Liu X. Y. Expression of IL-2 receptor in dorsal root ganglion neurons and peripheral antinociception. *Neuroreport*. 2000. Vol. 11. P. 1433–1436.
34. Sri Manjari K., Nallari P., Vidyasagar A., Jyothy A., Venkateshwari A. Plasma TGF-beta1, MMP-1 and MMP-3 levels in chronic pancreatitis. *Indian J. Clin. Biochem.* 2012. Vol. 27. P. 152–156.
35. Talar-Wojnarowska R., Gasiorowska A., Smolarz B., Romanowicz-Makowska H., Kulig A., Malecka-Panas E. Clinical significance of interleukin-6 (IL-6) gene polymorphism and IL-6 serum level in pancreatic adenocarcinoma and chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2009. Vol. 54. P. 683–689.
36. Teo K., Johnson M. H., Drewes A. M., Windsor J. A. A comprehensive pain assessment tool (COMPAT) for chronic pancreatitis: development, face validation and pilot evaluation. *Pancreatology*. 2017. Vol. 17. P. 706–719.
37. Terada Y., Fujimura M., Nishimura S., et al. Contribution of TRPA1 as a downstream signal of proteinase-activated receptor-2 to pancreatic pain. *J. Pharmacol. Sci.* 2013. Vol. 123. P. 284–287.
38. Vardanyan M., Melemedjian O. K., Price T. J., et al. Reversal of pancreatitis-induced pain by an orally available, small molecule interleukin-6 receptor antagonist. *Pain*. 2010. Vol. 151. P. 257–265.
39. Vera-Portocarrero L. P., Lu Y., Westlund K. N. Nociception in persistent pancreatitis in rats: effects of morphine and neuropeptide alterations. *Anesthesiology*. 2003. Vol. 98. P. 474–484.
40. Weber A., Schneider J., Neu B., et al. Endoscopic stent therapy for patients with chronic pancreatitis: results from a prospective follow-up study. *Pancreas*. 2007. Vol. 34. P. 287–294.
41. Welle S., Jozefowicz R., Statt M. Failure of dehydroepiandrosterone to influence energy and protein metabolism in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990. Vol. 71. P. 1259–1264.
42. Whitcomb D. C., Yadav D., Adam S., et al. Multicenter approach to recurrent acute and chronic pancreatitis in the United States: the North American Pancreatitis Study 2 (NAPS2). *Pancreatology*. 2008. Vol. 8. P. 520–531.
43. Wilcox C. M., Sandhu B. S., Singh V., et al. Racial differences in the clinical profile, causes, and outcome of chronic pancreatitis. *Am J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 111. P. 1488–1496.
44. Wilcox C. M., Yadav D., Ye T., et al. Chronic pancreatitis pain pattern and severity are independent of abdominal imaging findings. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 13. P. 552–560, quiz e528–559.
45. Winston J. H., He Z. J., Shenoy M., Xiao S. Y., Pasricha P. J. Molecular and behavioral changes in nociception in a novel rat model of chronic pancreatitis for the study of pain. *Pain*. 2005. Vol. 117. P. 214–222.
46. Xu C., Shen J., Zhang J., et al. Recombinant interleukin-1 receptor antagonist attenuates the severity of chronic pancreatitis induced by TNBS in rats. *Biochem. Pharmacol.* 2015. Vol. 93. P. 449–460.
47. Xu G. Y., Winston J. H., Shenoy M., Yin H., Pendyala S., Pasricha P. J. Transient receptor potential vanilloid 1 mediates hyperalgesia and is up-regulated in rats with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007. Vol. 133. P. 1282–1292.
48. Xue J., Sharma V., Hsieh M. H., et al. Alternatively activated macrophages promote pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis. *Nat. Commun.* 2015. Vol. 6. P. 7158.
49. Yasuda M., Ito T., Oono T., et al. Fractalkine and TGF-beta1 levels reflect the severity of chronic pancreatitis in humans. *World J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14. P. 6488–6495.

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

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

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

УДК: 616.37-002.2-009.7-074/-078

doi: 10.33149/vkp.2022.04.07

UA Сироваткові біомаркери болю при хронічному панкреатиті

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

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

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

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

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

⁵Saint Louis University, Saint Louis, Missouri, USA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

УДК: 616.37-002.2-009.7-074/-078

doi: 10.33149/vkp.2022.04.07

RU Сывороточные биомаркеры боли при хроническом панкреатите

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

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

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

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

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

⁵Saint Louis University, Saint Louis, Missouri, USA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EN Serum biomarkers for chronic pancreatitis pain patterns

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

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

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

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

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

⁵Saint Louis University, Saint Louis, Missouri, USA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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