

Ukrainian Pancreatic Club



Український Клуб Панкреатологів

Gastroenterological Publication

Herald of
Pancreatic Club

Гастроэнтерологический журнал

Вестник

№2⁽²³⁾

Май 2014

Клуба Панкреатологов

Издание для практикующих врачей

Лекция для врачей

*И. Н. Григорьева, О. В. Ефимова,
Т. С. Суворова, Н. Л. Тов*

Роль ожирения при воспалительных
и онкологических заболеваниях
поджелудочной железы

Оригинальные исследования

*K. Ohuchida, T. Ohtsuka,
K. Mizumoto, M. Hashizume,
M. Tanaka*

Рак поджелудочной железы:
клиническая значимость
биомаркеров

Обзор

Н. Б. Губергриц

Панкреатическая боль:
как помочь больному
(10 лет спустя)

Не только панкреатология

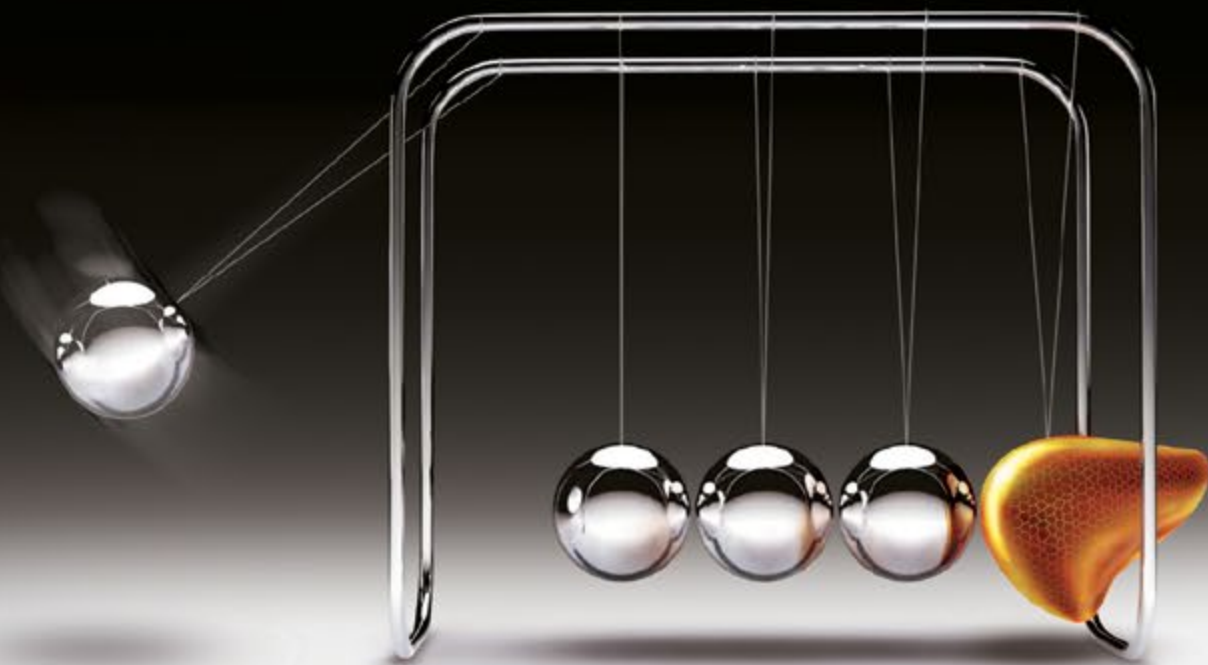
Е. Ю. Плотникова, Е. А. Талицкая

Некоторые аспекты
алкогольной болезни печени



IAP
International Association of Pancreatology

ПЕЧІНКА МОЖЕ БУТИ ПІД УДАРОМ*



Ессенціалє® форте Н



UA.PCH.13.12.04

Гепатопротектор на основі есенціальних фосфоліпідів®, який відновлює клітини печінки***

* В більшості випадків деякі захворювання печінки протікають безсимптомно.²

** Не розжовувати, запивати невеликою кількістю води.

*** Доведено в експериментальних дослідженнях.³

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Ессенціалє® форте Н. Наказ МОЗ України № 684 від 02.08.13. Р.Л. № UA/8682/01/01.

² Дралкіна О.М., Смирин В.И., Івахкін В.Т. Патогенез, лічення і епідеміологія НАЖБП в Росії // РМЖ: Болізни органів травлення. — 2011. — № 28.

³ Gundermann K.J., Kuenker A., Kantz E., Drozdik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. Pharmacol Rep 2011; 63: 643–659.

Реклама лікарського засобу призначена для медичних установ та лікарів, інформація подана скорочено.

З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату.

Перед застосуванням препарату уважно прочитайте інструкцію для медичного застосування препарату.

Ессенціалє® форте Н. Зберігати в недоступному для дітей місці.

ТОВ «Санфі-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жилинська, 48–50а. тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

SANOFI 

Gastroenterological Publication

Гастроэнтерологический журнал

Herald of
Pancreatic Club

ВЕСТНИК Клуба Панкреатологов

Издание для практикующих врачей



Ukrainian Pancreatic Club

Рекомендовано Ученым Советом Донецкого национального
медицинского университета им. М. Горького,
Протокол № 9 от 27.12.2013 г.

№ 2 (23)
Май 2014

Основатели:

Общественная организация «Украинский Клуб Панкреатологов»
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Свидетельство о государственной регистрации

КВ №15708 - 4180Р от 08.10.2009

ISSN 2077-5067

Журнал входит в Перечень научных периодических специализированных изданий в соответствии с Приложением 7 к Приказу Министерства образования и науки Украины №153 от 14.02.2014 г. Журнал включен в наукометрическую базу данных Science Index

Издатель: ООО "РедМед Агентство Популярных Медицинских Изданий"

Руководитель проекта: Труш В.В.

Периодичность: 4 раза в год

Тираж: 3000 шт.

Подписано в печать: 5.05.2014 г.

№ заказа: 1634-25

Цена договорная

Главный редактор:

проф., д. мед. н. Н. Б. Губергриц (Донецк, Украина)

Редакционная коллегия:

доц., к. мед. н. А. Н. Агибалов (Донецк, Украина) – ответственный секретарь
В. В. Аржаев (Черкассы, Украина)

проф., д. мед. н. Э. И. Архий (Ужгород, Украина)

проф., д. мед. н. О. Я. Бабак (Харьков, Украина)

ведущий научный сотрудник, д. мед. н. Л. В. Винокурова (Москва, Россия)

проф., д. мед. н. А. Э. Дорофеев (Донецк, Украина)

проф., д. мед. н. Н. В. Драгомирецкая (Одесса, Украина)

проф., д. мед. н. М. М. Каримов (Ташкент, Узбекистан)

проф., д. мед. н. И. Л. Кляритская (Симферополь, Украина)

проф., д. мед. н. П. Г. Кондратенко (Донецк, Украина) – зам. главного редактора

проф., д. мед. н. А. П. Кошель (Томск, Россия)

проф., д. мед. н. Ю. В. Линеvский (Донецк, Украина) – зам. главного редактора

проф., д. мед. н. В. Г. Передерий (Киев, Украина)

проф., д. мед. н. Е. Ю. Плотникова (Кемерово, Россия)

О. П. Ревко (Чернигов, Украина)

проф., д. мед. н. И. Н. Скрыпник (Полтава, Украина)

проф., д. мед. н. Г. Д. Фадеенко (Харьков, Украина)

проф., д. мед. н. Т. Н. Христин (Черновцы, Украина)

проф., д. мед. н. Г. М. Ходжиматов (Андижан, Узбекистан)

проф., д. мед. н. С. С. Чубенко

проф., д. мед. н. И. В. Хомяк (Киев, Украина).

проф., д. мед. н. С. Н. Чуклин (Львов, Украина)

доц., к. мед. н. О. В. Швец (Киев, Украина)

Адрес редакции, издателя:

ул. Тимофея Строкача, 1, оф. 2
03148, г. Киев, Украина.
тел/факс +38 044 500 87 03
e-mail: redmed.dir@gmail.com

Отдел маркетинга и рекламы:

тел. 044 383 68 45
моб. 050 500 67 03
e-mail: redmed.dm@gmail.com
www.redmed.com.ua

Дизайн/верстка:

Татьяна Мельникова,
ООО "Дарума Украина", Киев

Печать: ООО "Арт Студія Друку"

Киев, ул. Бориспольская, 15
тел. 067-509-71-16

**Редакция журнала выражает свою
благодарность спонсорам выпуска**



Материалы рекламного характера обозначаются знаком ®. Ответственность за их содержание несет рекламодатель.

Он также самостоятельно отвечает за достоверность рекламы, за соблюдение авторских прав и других прав третьих лиц, за наличие в рекламной информации и необходимых ссылок, предусмотренных законодательством.

Передачей материалов рекламодатель подтверждает передачу Издательству прав на их изготовление, тиражирование и распространение.

Редакция не использует в статьях стандартные знаки для обозначения зарегистрированных прав на объекты любого рода собственности.

Все указанные в публикации торговые марки являются собственностью их владельцев.

Предисловие главного редактора	3
Обзор	
Н. Б. Губергриц Панкреатическая боль: как помочь больному (10 лет спустя)	4
Лекция для врачей	
И. Н. Григорьева, О. В. Ефимова, Т. С. Суворова, Н. А. Тов Роль ожирения при воспалительных и онкологических заболеваниях поджелудочной железы	22
Оригинальные исследования	
К. Ohuchida, Т. Ohtsuka, К. Mizumoto, М. Hashizume, М. Tanaka Рак поджелудочной железы: клиническая значимость биомаркеров	27
Ю. Я. Коцаба, Л. С. Бабінець Комплексна корекція якості життя хворих на хронічний панкреатит за допомогою динамічної електронейростимуляції	33
А. Г. Самарин, А. Б. Бабочкин К возможности использования ультразвуковой эластографии сдвиговой волной для диагностики хронического панкреатита	36
А. А. Ярошенко Патогенез и лечение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у больных с сочетанием хронического панкреатита и хронического бронхита	39
Не только панкреатология	
Е. Ю. Плотникова, Е. А. Талицкая Некоторые аспекты алкогольной болезни печени	43
А. В. Налетов Оценка состояния системной эндотоксинемии и напряженности антиэндотоксинового иммунитета у детей с эрозивно-язвенными изменениями слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки	47
Н. Б. Губергриц, Н. Г. Агапова, Л. И. Шкарбун Клинико-патогенетическое обоснование эффективности комбинации Эссенциале Н и Глутаргина в лечении хронического абдоминального ишемического синдрома	51

RED+MED

АГЕНТСТВО ПОПУЛЯРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДАНИЙ

www.redmed.kiev.ua

УЧАСТКОВЫЙ ВРАЧ

Популярный журнал
для профессионалов



Вестник Клуба Панкреатологов

Издание для практикующих врачей

РЕДКИЕ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ БОЛЕЗНИ ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Уважаемые коллеги!

Если Вы держите в руках этот номер нашего журнала, то понимаете, что в создавшихся новых условиях в Украине мы продолжаем активно работать. К сожалению, люди также болеют и панкреатитами, и опухолями поджелудочной железы. Это значит, что мы просто обязаны продолжать нашу просветительскую деятельность и ни в коем случае не можем расслабляться. Мы продолжаем подготовку к встрече Европейского Клуба Панкреатологов и уверены, что сможем провести ее на высоком уровне.

В этом номере Вестника помещена очень важная, на мой взгляд, статья о лечении панкреатической боли. Причем я постаралась адаптировать рекомендации к условиям Украины, чтобы врачи получили реальные и практические рекомендации по лечению больных с учетом малодоступности наркотических препаратов. В то же время, рекомендации основаны на доказательной медицине и самых последних зарубежных публикациях. Планируется обсудить представленный в статье алгоритм на ближайшей встрече Украинского Клуба Панкреатологов и представить его в виде рекомендаций нашего Клуба.

Большой интерес представляет лекция проф. И. Н. Григорьевой с соавт. из Новосибирска. Ожирение — бич нашего времени. Течение и терапия заболеваний поджелудочной железы на фоне ожирения требует пристального внимания. В журнале представлены результаты целого ряда оригинальных исследований, касающихся диагностики и лечения хронического панкреатита и рака поджелудочной железы.

В разделе «Не только панкреатология» опубликованы статьи об алкогольной болезни печени, эндотоксинемии у детей с эрозивно-язвенными изменениями слизистой двенадцатиперстной кишки, а также данные, полученные в ходе исследований, проведенных в нашей клинике, об эффективности Эссенциале Н и Глутаргина в лечении хронической абдоминальной ишемии.

Все статьи этого номера, по нашему мнению, представляют, прежде всего, практический интерес.

Наш журнал включён в Перечень научных периодических специализированных изданий МЗ Украины. Поздравляем членов нашего Клуба с этим значительным событием! Учитывая, что Вестник включён также в наукометрическую базу данных Science Index, мы приглашаем диссертантов присылать статьи для публикации.

Традиционно желаю Вам всего доброго, здоровья и успехов!

Главный редактор,
Президент Украинского Клуба Панкреатологов,
проф. Н. Б. Губергриц



Н.Б. Губергриц —
Президент Украинского
Клуба Панкреатологов,
член Совета
Международной
Ассоциации
панкреатологов,
доктор медицинских наук,
профессор,
главный редактор журнала
«Вестник Клуба
Панкреатологов».

ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ: КАК ПОМОЧЬ БОЛЬНОМУ (10 ЛЕТ СПУСТЯ)

Н. Б. Губергриц

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Ключевые слова

хронический панкреатит, абдоминальная боль, патогенез, ноцицепция, алгоритм лечения

Приди, последней мукою карая,
о боль, в мою еще живую плоть:
мой дух горел, теперь я сам сгораю
в тебе; нет, дереву не побороть
огонь, чьи языки меня обвили;
тебя питаю и горю в тебе.
И мучится теперь мое бессилье
в твоей безжалостной алчбе.
Как истинно, невозвратно как
уже взошел я на костер страданий,
без будущего и без упований, —
запас сердечных сил, увы, иссяк.
И я ли это в пекле мук моих?
Воспоминанья мечутся в огне.
О жизнь, о жизнь, ты вся — вовне.
Я в пламени. Чужой среди чужих.

Райнер Мария Рильке,
австрийский поэт

В 2004 г. в Украине вышла в свет монография «Панкреатическая боль: как помочь больному» [4]. В следующем году книга вышла и в России [3]. В этой монографии детально проанализированы патогенез, особенности клинических проявлений, лечение абдоминальной боли при различных заболеваниях поджелудочной железы (ПЖ), особенно при хроническом панкреатите (ХП). В монографии я использовала эпиграф — стихи выдающегося поэта Р. М. Рильке, который написал их, страдая именно от панкреатической боли. Прошло 10 лет. Конечно, накопились новые знания и представления о панкреатической боли, проведены доказательные исследования, оценивающие безопасность и эффективность различных методов лечения. Безусловно, пришло время представить врачам новую информацию, основанную на доказательной медицине.

Абдоминальная боль — основное клиническое проявление ХП. Она имеет место у более чем 90% больных; в подавляющем большинстве случаев является основной причиной госпитализации [106, 110]. Обычно панкреатическая боль интенсивная, постоянная, тупая. Как правило, она локализуется в эпигастрии, левом подреберье и иррадирует в поясницу. Характерно усиление боли после еды, особенно после приема жирной пищи. Описаны различные клинические варианты боли: от минимальной боли и даже от ее отсутствия до рецидивирующих эпизодов с безболевыми интервалами или до постоянной боли с периодами усиления (рис. 1) [26, 107].

Постоянная боль с периодическим усилением имеет место в меньшей части случаев — у 10–20% больных.

Эффект лечения у таких пациентов оценить легче: используют визуальные аналоговые шкалы, частоту приема анальгетиков и т.д. В случае рецидивирующей боли с эпизодами по типу острого панкреатита (с панкреатическими атаками) эффект лечения оценить сложнее, так как безболевые периоды могут иметь различную длительность (от дней до месяцев и даже лет) [26, 144].

Таким образом, интенсивность боли, ее характер, время возникновения и, конечно, ответ на лечение варьируют. Боль может изменяться с течением времени у конкретного больного, а у некоторых пациентов исчезать. Боль может развиваться на ранних стадиях ХП — до появления видимых структурных изменений ПЖ. В этих ситуациях сложно понять, связана ли боль с ХП или с другой патологией. Именно купирование панкреатической боли требует наибольших финансовых затрат, и именно абдоминальная боль при ХП является основной причиной снижения качества жизни пациентов. Постоянная боль, даже если она менее интенсивна чем рецидивирующая, ассоциируется с более низкими качеством жизни, работоспособностью и более высокими затратами на лечение [70, 153].

Только у 15% больных ХП боли отсутствуют, что иногда наблюдается на фоне прогрессирующего снижения экзокринной функции ПЖ [12].

Действительно, в исследовании, проведенном в Цюрихе, было показано, что боль уменьшается с течением времени параллельно с развитием внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ). Эти данные явились основанием для гипотезы «выгорания» ПЖ и конкретно,

боли при ХП [26, 47]. Однако результаты двух крупных проспективных исследований противоречат этой гипотезе [99, 153]. В этих исследованиях не было найдено связи между длительностью ХП и выраженностью или частотой болевого синдрома. В настоящее время гипотезы «выгорания» ПЖ придерживается большая часть клиницистов. У некоторых пациентов боль может спонтанно исчезнуть при отсутствии прогрессирующей ВНПЖ, и в подавляющей части случаев ее течение непредсказуемо [40, 117, 153].

Выделяют следующие варианты патогенеза панкреатической боли у больных ХП (рис. 2) [3, 4]:

- I. Болезнь «малых протоков»
 - воспалительно-деструктивные изменения паренхимы, интерстиция, капсулы ПЖ;
 - повышение давления в ткани ПЖ (растяжение капсулы);
 - ишемия ПЖ (как составляющая ХП или как следствие общей абдоминальной ишемии);
 - псевдокисты и кисты ПЖ.
- II. Болезнь «больших протоков»
 - внутрипротоковая гипертензия - деструкция протоковой эпителии.
- III. Боль, связанная с ВНПЖ.
- IV. Парапанкреатические боли
 - парапанкреатит;
 - пара- и перипанкреатический фиброз с вовлечением нервных стволов, развитием холедохо- и/или дуодено-стеноза, кист салниковой сумки.
- V. Боли, связанные с осложнениями ХП со стороны других органов
 - панкреатогенные гастродуоденальные язвы;
 - тромбоз селезеночной, portalной вен;
 - абдоминальный ишемический синдром (ишемия других органов брюшной полости как следствие ХП);
 - раздражение (воспаление) брюшины;
 - плеврит;
 - компрессия и/или смещение желудка, двенадцатиперстной кишки (ДПК), portalной вены;
 - солярпатия (солярит).
- VI. Псевдопанкреатические боли.

В отличие от прежних взглядов на патогенез панкреатической боли, когда боль, связанную с ВНПЖ, относили к боли при болезни «малых протоков», в настоящее время такой болевой синдром считают самостоятельным патогенетическим вариантом боли при ХП.

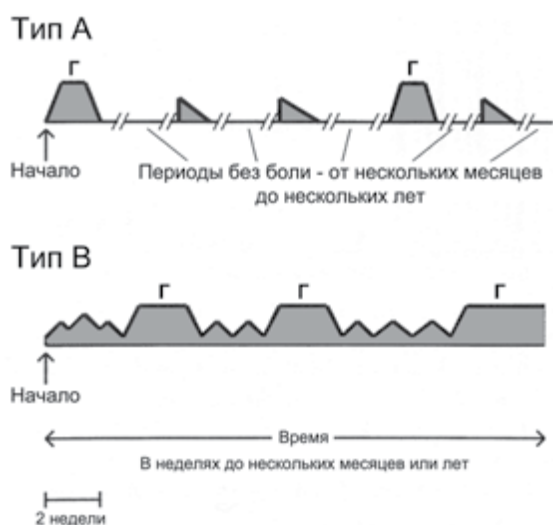


Рис. 1. Варианты течения болевого синдрома при алкогольном ХП (по R. W. Ammann et al., 1999 [26]).

Панкреатическая боль при ВНПЖ имеет следующий патогенез (рис. 3). При экзокринной недостаточности ПЖ развивается дефицит панкреатических ферментов в просвете ДПК, вследствие чего по механизму обратной связи стимулируется продукция панкреозимина дуоденальной слизистой. Поступающий в кровь панкреозимин стимулирует, в свою очередь, панкреатическую секрецию. В условиях ХП это способствует усугублению аутолиза, воспалительно-деструктивных изменений ткани ПЖ. Кроме того, в случае обструкции протоков, стимуляция секреции без налаживания оттока приводит к внутрипротоковой гипертензии. Т.о., боль усугубляется в связи с интенсификацией механизмов, характерных как для «болезни малых протоков», так и для болезни «больших протоков». В свою очередь, усугубление ХП как такового имеет следствием нарастание функциональной недостаточности ПЖ, и патогенетическое кольцо замыкается (рис. 3). Прервать эту цепь возможно, назначив классический двухболочечный минимикросферический ферментного препарата для заместительной терапии.

Следует также учитывать, что при ВНПЖ достаточно легко присоединяется вторичный энтерит, синдром избыточного бактериального роста. В результате к панкреатическим болям присоединяются спастические и дистензионные боли в мезогастрии, типичные для энтерита. Но этим не ограничиваются моторные нарушения пищеварительного тракта, развивающиеся при ВНПЖ. Для нее характерны также замедление эвакуации химуса из желудка, дуоденостаз и дуоденальная гипертензия, спазм гладких мышц толстой кишки. Абдоминальная боль ассоциируется также с увеличением объема химуса, достигающего конечных отделов тонкой кишки [10].

Одним из последних достижений в области изучения панкреатической боли явилось доказательство того, что ВНПЖ снижает эффективность целого ряда фармакологических средств, в т. ч. анальгетиков [113]. A. E. Olesen et al. (2013) продемонстрировали, что при



Рис. 2. Патогенетические варианты панкреатической боли
 I. Болезнь «малых протоков» — методы визуализации (МРХПГ, ЭРХПГ, УЗИ, КТ и др.) не выявляют расширения хотя бы одного или более панкреатических протоков.
 II. Болезнь «больших протоков» — методы визуализации выявляют расширение хотя бы одного панкреатического протока (главного или боковых).
 III. Боль, связанная с ВНПЖ.
 IV. Парапанкреатические боли — связаны с вовлечением соседних тканей и/или органов в воспалительный или фиброзный процесс по продолжению.
 V. Боли, связанные с осложнениями ХП со стороны других органов.
 VI. Псевдопанкреатические боли — боли при заболеваниях других органов, при которых ошибочно ставят диагноз ХП.

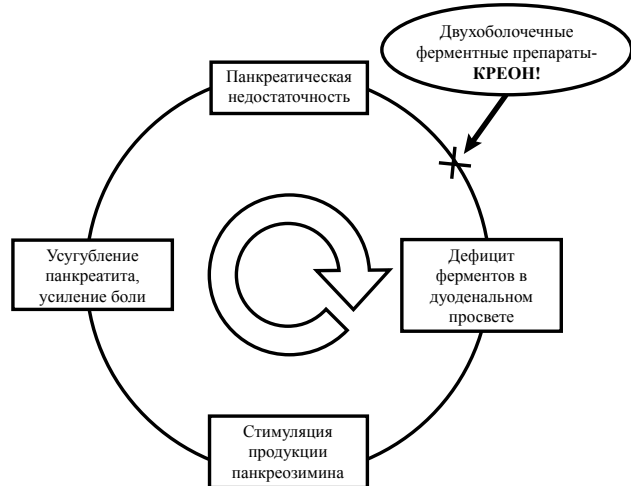


Рис. 3. Патогенез боли при внешнесекреторной панкреатической недостаточности — объяснения в тексте.



Рис. 4. Периферическая, спинальная и центральная сенситизация при ХП (по J. L. Poulsen et al., 2013 [106]).

ВНПЖ нарушается абсорбция анальгетиков из-за изменений моторики пищеварительного тракта, синдрома избыточного бактериального роста, изменений pH в просвете тонкой кишки и снижения панкреатической секреции [113]. Например, задержка эвакуации из желудка при ВНПЖ может привести к отсрочке начала действия препарата, замедлению его высвобождения из лекарственной формы [80, 121]. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке нарушает всасывание лекарственных препаратов из-за закисления тонкокишечного просвета, мальабсорбции желчных кислот и нарушения проницаемости стенки кишки [93, 112]. Кроме того, избыточный бактериальный рост с течением времени приводит к структурным изменениям, атрофии слизистой тонкой кишки [50].

Снижение продукции бикарбонатов ПЖ также способствует закислению тонкокишечного содержимого, инактивации панкреатических ферментов и является существенным основанием для недостаточного эффекта медикаментозной терапии [52, 90]. Уменьшение экскреции липазы ПЖ приводит к нарушению усвоения некоторых препаратов, связанного с абсорбцией жиров [113].

Следует учитывать также, что клинические проявления ВНПЖ (тошнота, снижение аппетита и др.) могут способствовать нарушению комплаенса.

Все вышеперечисленные механизмы существенно влияют, например, на абсорбцию прегабалина [113].

Исследованиями, проведенными в последние годы, доказано большое значение нарушений ноцицептивных и антиноцицептивных механизмов в патогенезе боли при ХП. Ранее считали, что боль связана преимущественно с повышением внутрипротокового давления и ишемией паренхимы из-за распространения этой гипертензии на окружающую протоки ткань. В связи с этим, для купирования боли действием первого порядка была эндоскопическая или хирургическая декомпрессия. В настоящее время декомпрессия не утратила своего значения, но только при болезни «больших протоков». Такой подход является абсолютно логичным, однако результат не всегда предсказуем. Пациенты с ранней стадией ХП могут страдать от интенсивной боли, не имея признаков обструкции протоков, а больные с явной протоковой гипертензией иногда вообще не указывают на абдоминальную боль.

В более поздних исследованиях показана роль нарушения ноцицепции. Еще в 2002 г. H. Friess et al. показали практически двукратное увеличение числа нервов в

паренхиме и значительное увеличение площади нервной ткани ПЖ у больных алкогольным ХП по сравнению со здоровыми [101]. Это может быть объяснением упорной нейропатической боли при ХП [66]. Множество медиаторов в ткани ПЖ в результате хронического воспаления являются причиной формирования висцеральной гиперчувствительности [94, 96]. Кроме того, раздражению интрапанкреатических нервов способствуют трипсин, метаболиты этанола, брадикинин, серотонин, кальций и т. д. (рис. 4). Периферические ноцицептивные нейроны контактируют с нейронами второго порядка, находящимися в спинном мозге. В связи с этим может развиваться спинальная сенситизация, результатом которой являются гипeralгезия (избыточный болевой ответ на ноцицептивные стимулы) и аллодиния (болевой ответ на нормальные физиологические стимулы). Нейроны второго порядка контактируют с нейронами третьего порядка в головном мозге. Они, в свою очередь, передают сигналы в лимбическую систему и соматосенсорный отдел коры. Это приводит к центральной сенситизации боли и эмоциональному ответу (страданию) [70].

Рядом работ выявлены значительные изменения функции мозга, его макро- и микроструктуры у пациентов с болевым ХП, что отражается в изменениях электроэнцефалограммы, мозговых вызванных потенциалов, организации коры и ее толщины [25, 37, 77, 81, 106, 115]. Эти изменения сходны с изменениями у больных с другими причинами хронической висцеральной или соматической боли. Выявленные изменения ноцицепции указывают на то, что панкреатическая боль может быть в большей мере проблемой нарушения ноцицепции и сенситизации, чем проблемой, связанной с протоковой гипертензией. Это объясняет, почему некоторые больные с болезнью «больших протоков» не отвечают снижением интенсивности боли на декомпрессию [110]. Сенситизация на различных уровнях формируется и при наличии, и при отсутствии протоковой гипертензии (рис. 5).

Механизмы сенситизации являются основанием для назначения препаратов центрального действия, например, габапентоидов [120]. Их эффективность является результатом модулирования ноцицепции. Центральные нарушения объясняют также тот факт, что эффект плацебо при панкреатической боли очень низок — не более 20% [70].

Таким образом, патогенез боли при ХП разнообразен [64, 84, 106, 141]. У конкретного больного часто сочетаются различные механизмы развития абдоминальной боли. Следовательно, подход к лечению

должен быть мультидисциплинарным (рис. 6), а выбор правильного алгоритма терапии принципиально зависит от индивидуальных особенностей патогенеза панкреатической боли. Не следует забывать, что одним из важнейших факторов, влияющих на достижение удовлетворительного результата лечения, является достижение взаимопонимания и сотрудничество между больным и врачом [64, 71, 115].

После объяснения современных представлений о патогенезе панкреатической боли приступим к описанию практического алгоритма купирования боли при ХП. Первым этапом этого алгоритма является диагностика ХП (рис. 7). К сожалению, качество этого принципиального этапа значительно страдает в странах СНГ. Причем, преобладает склонность к гипердиагностике ХП. Так, по мнению проф. Е. И. Ткаченко (2002), гипердиагностика заболевания имеет место в 45% случаев [18]. Это означает, что почти у половины больных с диагнозом ХП абдоминальная боль обусловлена другой причиной. Правильной диагностикой врач сразу же избегает ошибки лечения псевдопанкреатической боли (рис. 2), при котором, естественно, эффективности достичь невозможно. Очень важно не только установить диагноз ХП, но и выявить его этиологию, осложнения, сопутствующие заболевания. Принципиальным является также выявление способствующих (разрешающих) факторов, например, злоупотребления алкоголем, курения и др. Наиболее частыми причинами диагностических ошибок являются отсутствие специфичных для ХП клинических симптомов, разнообразие причин, клинических вариантов, осложнений заболевания; неправильная интерпретация некоторых клинических проявлений (особенно опоясывающие боли), влияние сопутствующих заболеваний на клинику; преувеличение диагностической роли неспецифических сонографических симптомов, неоправданно редкое применение более точных инструментальных методов (МРХПГ, эндоУЗИ, КТ и др.), отсутствие существенных изменений структуры ПЖ на ранних стадиях заболевания; неправильная трактовка показателей панкреатических ферментов в биологических жидкостях, редкое применение и неправильная трактовка результатов фекального эластазного теста; сложность прижизненной морфологической верификации диагноза и многие другие. На наш взгляд, ошибки диагностики ХП требуют прицельного внимания и объяснения, которые выходят за рамки настоящей статьи.

Второй этап алгоритма купирования абдоминальной боли при ХП складывается из трех направлений (рис. 7): собственно лечение ХП и купирование боли; лечение ВНПЖ, которая часто является одним из доминирующих синдромов в формировании панкреатической боли (рис. 2); лечение сопутствующих заболеваний, которые сами могут быть причиной болевого синдрома или

поддерживают прогрессирование ХП. Начнем с устранения этиологических и разрешающих факторов ХП (табл. 1).

Факторы риска ХП выделяют в соответствии с классификацией M-ANNHEIM [134]. Согласно этой классификации, множественные (M – multiple) факторы риска делятся на 6 больших категорий: злоупотребление алкоголем (A – alcohol), курение (N – nicotine), факторы питания (N – nutrition), наследственные факторы (H – hereditary factors), эфферентный панкреатический проток — pancreas divisum (E – efferent pancreatic duct), иммунологические факторы (I – immunology), различные редкие и метаболические факторы (M – metabolic factors). Понятно, что, исключая факторы риска, врач снижает риск прогрессирования заболевания и абдоминальной боли.

Доказано, что у больных с алкогольным ХП отказ от алкоголя способствует торможению прогрессирования заболевания и снижению интенсивности боли [24, 138]. Отказ от курения также важен, так как оно участвует в прогрессировании ХП [41, 136]. Отказ от курения должен быть рекомендован, хотя ассоциации с облегчением абдоминальной боли требует дальнейшего подтверждения [115, 152].

Данные о связи панкреатической боли с факторами питания разноречивы [102]. В исследовании по типу «случай-контроль» показано, что избыток жира и белка в питании ассоциируется с развитием ХП [98]. Однако у большинства больных было достаточно сложно получить точные сведения о дневном рационе в предыдущий исследованию период, поэтому выводы, сделанные в исследовании, требуют подтверждения перед тем, как давать практические рекомендации в этом отношении [115].

Проведено еще одно исследование — перекрестное исследование типа случай-контроль [132]. Обследованы 168 больных с ХП. Диагноз устанавливали по результатам эндоскопической сонографии. ВНПЖ выявляли с помощью триглицеридного дыхательного теста. Оказалось, что богатый жиром рацион питания ассоциировался с повышенной вероятностью постоянной абдоминальной боли и более молодым возрастом развития ХП. Однако избыток жира в питании не ассоциировался с осложнениями и этиологией ХП, курением, злоупотреблением алкоголем, индексом массы тела.

По мнению некоторых авторов, боль при ХП усиливается при злоупотреблении крепким кофе [152].

У больных с билиарным ХП для предотвращения прогрессирования заболевания целесообразно рекомендовать холецистэктомию [30, 133]. Больные с рецидивирующими панкреатическими атаками на



Рис. 5. Механизмы развития центральной сенситизации при ХП (по R. Talukdar et al., 2013 [142]).



Рис. 6. Схема мультидисциплинарного подхода к лечению панкреатической боли при ХП. ИПП — ингибиторы протонной помпы, ТКСМП — транскраниальная стимуляция магнитным полем, КДО — кишечная дисфункция, связанная с опиоидами, СИБР — синдром избыточного бактериального роста, ЭУВЛ — экстракорпоральная ударноволновая литотрипсия.



Рис. 7. Алгоритм лечения абдоминальной боли при ХП, адаптированный к практическому здравоохранению Украины (по Н. Б. Губергриц, публикуется впервые). СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

фоне *pancreas divisum* нуждаются в эндоскопическом или хирургическом лечении [42]. Не существует специфического лечения наследственного ХП. При аутоиммунном панкреатите, безусловно, необходимо назначение кортикостероидов [137].

При гиперлипидемическом панкреатите принципиальным является снижение гипертриглицеридемии. Это способствует уменьшению риска рецидивирующих панкреатических атак и прогрессирования ХП [65]. Больные с гиперкальциемией нуждаются в лечении гиперпаратиреоза [115].

Кроме модификации факторов риска очень важно выявить и постараться устранить экстрапанкреатические причины боли, например, пептические язвы (табл. 1). Больным следует проводить эрадикационную и антисекреторную терапию [123]. Еще один частый источник боли — псевдокисты ПЖ, которые требуют соответствующего лечения [150]. Следует иметь в виду также такую причину абдоминальной боли, как обструкцию ДПК или общего желчного протока [157]. Все же, механизмы такой «обструктивной боли» остаются не совсем понятными [33].

В последнее десятилетие большее значение стали уделять роли хронического оксидативного стресса в патогенезе ХП и панкреатической боли. Оксидативный стресс в ПЖ является результатом избыточной продукции свободных кислородных радикалов при метаболизме ксенобиотиков, в т. ч. алкоголя, никотина, пищевых токсинов. Показано, что при этом индуцируются ферменты системы цитохрома Р450, участвующие в первой фазе метаболизма ксенобиотиков. Затем нарушается способность конъюгации метаболитов во второй фазе из-за снижения резервов глутатиона. В результате формируется перегрузка печени и ПЖ и токсическими метаболитами, и свободными радикалами кислорода. В этих условиях может повышаться токсичность продолжающих поступать в организм ксенобиотиков. Дисбаланс между оксидативным стрессом и антиоксидантной защитой нарушает физиологические процессы в ацинарных клетках ПЖ [28, 49]. Роль оксидативного стресса в патогенезе ХП и панкреатической боли подтверждена в клинических и экспериментальных исследованиях. В частности, продемонстрировано, что антиоксиданты уменьшают интенсивность боли. В исследованиях на животных показано, что антиоксиданты тормозят прогрессирование фиброза ПЖ. В крупном рандомизированном исследовании получены данные о достоверном уменьшении боли, выраженности оксидативного стресса при лечении антиоксидантами больных с алкогольным и идиопатическим ХП [32]. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании получено уменьшение уровня трансформирующего фактора роста $\beta 1$ и тромбоцитарного фактора роста АА и маркеров оксидативного стресса в крови больных ХП при лечении антиоксидантами [54].

В 2013 г. опубликованы данные мета-анализа 9 рандомизированных контролируемых исследований, в который вошли результаты лечения 390 больных ХП [28]. Показано, что комбинированные антиоксиданты (600 мкг селена, 0,54 г аскорбиновой кислоты, 9000 ЕД β -каротина, 270 ЕД α -токоферола, 2 г метионина) уже через 3 месяца приводят к уменьшению боли. Через 6 месяцев количество дней в месяц с болью и количество потребляемых анальгетиков стало достоверно меньше при лечении антиоксидантами, чем плацебо, а через 6 месяцев при лечении антиоксидантами 32% больных совсем не жаловались на абдоминальную

боль (в группе плацебо — 13% больных без боли; $p < 0,001$). У больных, получавших антиоксиданты, значительно снизились показатели перекисного окисления липидов и улучшились показатели антиоксидантной защиты. При лечении однокомпонентными препаратами достоверной динамики боли не достигнуто [28].

Результаты исследований по эффективности антиоксидантной терапии при ХП представлены в таблице 2.

Безусловно, в лечение панкреатической боли уже на втором этапе алгоритма должны быть включены нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и/или анальгетики [131, 145]. Необходимо следовать рекомендациям ВОЗ по купированию боли при ХП (рис. 8) [108]. При первом назначении рекомендуют парацетамол при боли типа А (острой боли) или боли типа В (длительной постоянной боли), так как он является относительно безопасным препаратом, в т. ч. у больных, злоупотребляющих алкоголем [46, 55, 122]. Кроме того, при острой боли возможно назначение НПВП, в т. ч. метамизола [131]. Последний целесообразно назначать только при острой боли, т. е. недлительно, так как он, хотя и редко, может вызвать агранулоцитоз [23, 31, 89]. Эти препараты рекомендуют принимать за 30 минут до еды, чтобы избежать постпрандиального усиления боли [73].

При назначении НПВП и/или анальгетиков целесообразно придерживаться рекомендаций Общества гастроэнтерологов Германии (табл. 3) [74].

Как видно из алгоритма (рис. 7), в него не включены ферментные препараты для купирования панкреатической боли, так как точка зрения на целесообразность применения этих препаратов в последние годы кардинально изменилась.

В конце 70-х годов прошлого века описан механизм торможения панкреатической секреции по механизму обратной связи, а затем подтверждено, что внутрикишечное введение трипсина или химотрипсина ингибирует секрецию ферментов [76, 105, 127]. В 80-х годах обосновано применение таблетированных безоболочечных ферментных препаратов с высокой протеолитической активностью для уменьшения болей при ХП [14, 82].

Совершенно справедливо и четко отмечено в Рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации, что подобные таблетированные ферментные препараты без кислотоустойчивой оболочки не зарегистрированы в России (а также и в других странах СНГ), поэтому недоступны, а какой-либо доказательной базы по зарегистрированным в СНГ таблеткам с энтеросолюбильной оболочкой не существует [16]. Факт отсутствия регистрации безоболочечных ферментных препаратов для купирования панкреатической боли отмечен и в рекомендациях по лечению ХП других стран, в т. ч. европейских стран [131]. Тем

не менее, в странах СНГ продолжают публиковаться работы, в которых авторы рекомендуют применять безоболочечный таблетированный ферментный препарат Мезим форте или таблетированные ферментные препараты Мезим 10 000 или Мезим 20 000 с энтеросолюбильной оболочкой для купирования боли при ХП [15, 21]. Эти рекомендации, на наш взгляд, не имеют оснований.

В мета-анализе (6 рандомизированных исследований — 186 больных) и обзоре Cochrane (2 параллельных и 8 перекрестных исследований — 361 больной) не получено достоверных данных об облегчении боли безоболочечными ферментными препаратами — они оказались эффективны менее чем у половины больных [48, 109].

Несмотря на убедительные результаты современных высокодоказательных исследований (уровень 1 А), приверженцы препаратов серии Мезим продолжают придерживаться устаревшего алгоритма Американской гастроэнтерологической ассоциации по купированию боли при ХП, в который внесены безоболочечные таблетированные препараты [148]. При этом, авторы мифической и, к счастью, развенчанной идеи, не задумываясь или не зная (а может быть, по каким-то другим соображениям), экстраполируют полученные 30 лет назад весьма скромные и не без дефектов дизайна данные об эффективности таблетированного панкреатина на зарегистрированные таблетированные препараты [12].

Различные схемы с этими препаратами, например, трехэтапная (step up или step down) [15], не имеют ни логического, ни доказательного обоснования.

В связи с отрицательными результатами мета-анализа и обзора Cochrane [48, 109] в европейских рекомендациях по лечению ХП конкретно и четко указано, что ферментные препараты не следует применять для купирования боли [83, 87].

В некоторых рекомендациях [131] таблетированные безоболочечные ферментные препараты с высоким содержанием протеаз, зарегистрированные только в США, исключены из основных лечебных действий, но указано на возможность их применения *ex juvantibus* (по результатам мета-анализа, есть шанс получить эффект у молодых женщин, при неалкогольной этиологии панкреатита, при боли типа В, при отсутствии или легкой ВНПЖ [48, 159]).

Мы много лет пытаемся переубедить врачей СНГ не назначать таблетированные ферментные препараты для купирования панкреатической боли, аргументируя вышеуказанными доказательными данными и собственным опытом. Для убедительности приведем еще сведения о препарате Виоказе, который зарегистрирован только в



Рис. 8. Шаги купирования боли при ХП (по Рекомендациям ВОЗ, 2008 [108]).



Рис. 9. Патогенетические направления купирования абдоминальной боли при ХП Креоном.

США и одобрен FDA. Именно подобные препараты ранее применяли для купирования боли. В настоящее время препарат Виоказе показан только для лечения ВНПЖ у взрослых пациентов и только в сочетании с ингибиторами протонной помпы (ИПП) (для предотвращения инактивации ферментов в кислой среде желудка) [www.Viakase.com]. Назначают не менее 4 таблеток Виоказе 16 или 8 таблеток Виоказе 8 на прием. Для справки: Виоказе 8 содержит 30 000 USP Ед. протеаз, а препарат Виоказе 16 — 60 000 USP Ед. протеаз. Это соответствует 480 Ед. FIP и 960 Ед. FIP протеаз, т. е. 15,5 таблеток Мезима форте на прием. Кроме того, больному необходимо еще принять ИПП, чтобы сохранить активность ферментов при пассаже через желудок. Итак, для достижения мифического результата, который отвергается современными доказательными исследованиями, пациент должен принять целую горсть таблеток.

В 7% случаев и чаще при лечении Виоказе формируются желчные конкременты, развивается анальный зуд. Эффективность и безопасность препарата для детей не доказаны, так как эффект из-за инактивации ферментов в желудке может быть недостаточным, поэтому у детей следует применять минимикросферы / микропланкетки с энтеросолюбивой оболочкой. Безопасность Виоказе у беременных, кормящих и пациентов старше 65 лет не доказана. Препарат противопоказан при лактазной недостаточности. Характеристики Виоказе не могут быть применены к другим ферментным препаратам [www.Viakase.com].

Таким образом, безоболочечный таблетированный препарат, даже одобренный FDA, не так прост и безопасен.

В то же время, получены результаты большого количества высокодоказательных исследований об эффективности минимикросферических/минипланкетированных ферментных препаратов с энтеросолюбивой оболочкой в купировании боли, связанной с ВНПЖ [95, 128, 129, 135, 149, 158]. Для достижения эффекта эти препараты необходимо назначать в достаточной дозе — 40-50-70 Ед. FIP на основной прием пищи и 10-20-30 Ед. FIP на промежуточный прием пищи. Продемонстрированы преимущества минимикросфер панкреатина над планкетками с энтеросолюбивой оболочкой [16]. Очень важно, что фармакоэкономический анализ, проведенный в России, показал достоверные преимущества (включая анализ по купированию боли) при использовании современных минимикросфер и микропланкеток по сравнению с таблетированными препаратами с энтеросолюбивой оболочкой [16, 19].

Ферментные препараты при ХП с интенсивной болью более эффективны при болезни «малых протоков» и минимальных изменениях паренхимы ПЖ [86].

Почему же произошло такое изменение взглядов? Как объяснить эффективность минимикросферических ферментных препаратов при ХП с абдоминальной болью? «Золотой стандарт» ферментной терапии — Креон действует в такой клинической ситуации по трем направлениям (рис. 9). Одно из направлений обеспечивает улучшение абсорбции медикаментозных средств, в т. ч. анальгетиков.

На втором этапе терапии абдоминальной боли, безусловно, следует обратить внимание на лечение ВНПЖ. Лидирующую роль в этом отношении занимает Креон. В ряде международных рекомендаций обоснована целесообразность сочетания минимикросферических/микропланкетированных ферментных препаратов с

антисекреторными средствами (иногда в двойных дозах), преимущественно ИПП [50, 92, 131]. Кроме того, ИПП [17, 85]:

- входят в рекомендации по лечению острого панкреатита и алгоритмы купирования боли при ХП в ряде стран;
- необходимы для лечения сопутствующих кислото-зависимых заболеваний (пептической язвы, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни);
- показаны для снижения риска НПВП-гастропатии (при длительном приеме анальгетиков);
- назначаются для предупреждения инактивации и усиления действия ферментных препаратов (особенно безоболочечных), которые ранее применялись для уменьшения болевого синдрома.

В лечении ВНПЖ значительное место занимает коррекция вторичных нарушений моторики пищеварительного тракта. Именно на этом основано назначение спазмолитиков для устранения спастической кишечной боли, а в ряде случаев — спазма сфинктера Одди (СО). Следует выбирать надежные селективные препараты, такие, как Дуспаталин, Дицетел.

Мебеверин (Дуспаталин) зарегистрирован в 74 странах и широко используется в течение 35 лет как эффективный спазмолитик [1].

Безопасность мебеверина подтверждается длительным опытом его применения в широкой практике, а также результатами клинических исследований более чем у 3500 пациентов.

Кроме того, Дуспаталин имеет следующие преимущества:

- избирательное действие на кишечник и билиарный тракт (в т. ч. селективное действие в отношении СО);
- отсутствие системных эффектов, т. е. вся вводимая доза полностью метаболизируется при прохождении через стенку кишки и печень до неактивных метаболитов;
- двойной механизм действия — устраняет спазм (вследствие прямого блокирования натриевых каналов, что, в свою очередь, ограничивает приток кальция в клетку) и не вызывает гипотонию (в результате непрямого ограничения оттока калия из клетки);
- действие непосредственно на гладкомышечную клетку, что позволяет получить предсказуемый клинический результат;
- отсутствие влияния на холинергическую систему (не имеет атропиноподобных эффектов);
- медленное высвобождение из капсул при пассаже по кишке (продолжительное действие).

Дуспаталин купирует боли, связанные с дисфункцией желчного пузыря и СО, в т. ч. после холецистэктомии [6, 8, 9, 11, 22], а также у больных на физико-химической [44] и клинически выраженной стадиях ЖКБ [5], при билиарном сладже [7].

В лечении дисфункции СО и особенно ХП важно уникальное преимущество Дуспаталина, которое состоит во влиянии только на измененный тонус СО, в способности устранить его спазм и не вызвать гипотонию, т. е. фактически свойство корригировать тонус этого сфинктера. Показано, что развитию панкреатической боли способствует как гипертонус СО, ведущий к внутрипротоковой гипертензии, так и его недостаточность, ведущая к дуоденопанкреатическому рефлюксу с активацией панкреатических ферментов в вирсунговом протоке. Устраняя спазм СО и не допуская его недостаточности, Дуспаталин блокирует оба механизма развития ХП и купирует панкреатическую боль. Неспособность вызвать недостаточность СО делает Дуспаталин спазмолитиком

выбора в лечении ХП, т. к. другие спазмолитики этой особенности не имеют. Дуспаталин не влияет на сохранную сократительную функцию не только СО, но и желчного пузыря [13].

В клинике внутренней медицины им. А. Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета Дуспаталин назначают в качестве базисного средства подавляющей части больных с ЖКБ, постхолецистэктомическим синдромом, дисфункциями билиарного тракта, ХП с прекрасными результатами.

При доминировании кишечной боли преимущество за другим спазмолитиком, эффективность и безопасность которого также имеет обширную доказательную базу (уровень 1 А) — за пинаверия бромидом, который впервые был зарегистрирован в 1975 г., а в настоящее время продается более чем в 60 странах под торговым названием Дицетел®. Пинаверия бромид — антагонист кальция, ингибирующий поступление кальция в клетки гладкой мускулатуры кишечника путем блокирования потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа на уровне α_1 -субъединицы. Пинаверия бромид представляет собой препарат именно такого класса антагонистов кальция, которые действуют только на пищеварительный тракт. Пинаверия бромид в целом ряде исследований продемонстрировал купирование абдоминальной боли при синдроме раздраженного кишечника, причем его эффективность превосходила результаты лечения другим селективным блокатором кальциевых каналов [119].

Преимущества пинаверия бромиды:

- высокая спазмолитическая активность;
- устраняет гиперчувствительность кишечника, вызванную холецистокинином, гастрином и субстанцией P;
- действует на все 3 состояния Ca^{2+} -канала — покоя, инактивации и открытого состояния;
- удлиняет время общего толстокишечного транзита при диарее — эффективно купирует диарею, сочетающуюся с гипермоторикой кишечника;
- ускоряет время толстокишечного транзита у пациентов с запором, купирует спазм мышц толстой кишки;
- быстро устраняет спазма, боли и других симптомов при функциональных заболеваниях кишечника;
- надежная доказательная база;
- отсутствие холинэргических и нежелательных сердечно-сосудистых эффектов;
- доказанная хорошая переносимость и безопасность;

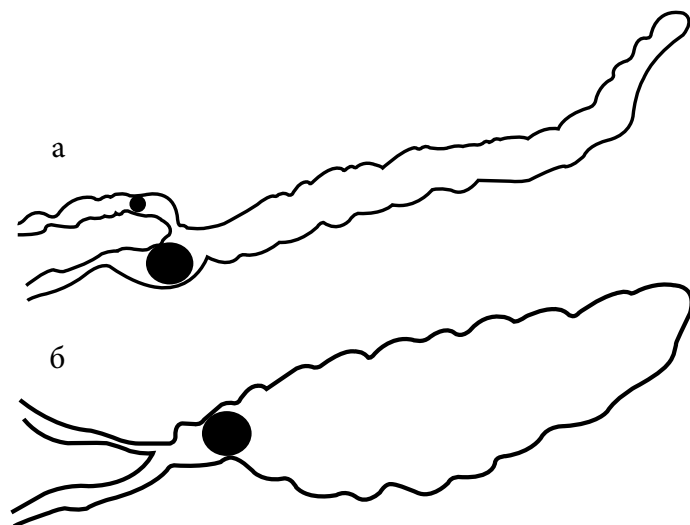


Рис. 10. Типы 4 (а) и 5 (б) изменений протоковой системы ПЖ (по М. Cremer, 1991 [45], М. W. Büchler, 1996 [34]).

- облегчает проведение рентгенологического исследования толстой кишки, снижая спастическую реакцию;

- подтвержденное спазмолитическое действие при дуоденальном зондировании;

- эффективность при других функциональных заболеваниях органов пищеварения (бескаменном холецистите, дисфункции СО и желчного пузыря, билиарном панкреатите, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, эзофагите, гастродуодените). Это продемонстрировано доказательными исследованиями; в нашей клинике выполнено диссертационное исследование, в котором убедительно показана эффективность пинаверия бромиды в лечении хронического билиарного панкреатита в связи с эффективным купированием спазма СО и улучшением оттока панкреатического секрета [2].

Спазмолитики предпочтительны при боли типа А, так как с определенной вероятностью она может быть связана с дисфункцией СО или с кишечным спазмом.

В лечении дистензионной кишечной боли при ВНПЖ важна деконтаминация тонкой кишки. Известно, что при ВНПЖ больные склонны к рецидивированию синдрома избыточного бактериального роста. Именно с ним связаны дистензионные боли, а также снижение эффективности ферментных препаратов из-за закисления просвета ДПК [108]. Показательны результаты пилотного исследования E. Trespi et al. (1999) [151]. Авторы показали, что избыточный бактериальный рост в тонкой кишке развивается у 35% больных ХП. Отчетливый положительный эффект получен от лечения рифаксимидом по 400 мг 2-3 р/д. 7 дней с повторением курсов не менее 3 месяцев подряд.

На том же втором этапе алгоритма по купированию панкреатической боли (рис. 7) нельзя обойтись без лечения сопутствующих заболеваний, которые и сами проявляются абдоминальной болью, и могут поддерживать обострение ХП. Примером является пептическая язва желудка и/или ДПК (см. выше). В этой связи, как правило, есть необходимость в назначении ИПП, так как ХП нередко сопутствуют кислотозависимые заболевания. Да и сам ХП ряд авторов относят к этой категории [3, 4, 17]. Для лечения сопутствующей патологии обосновано назначение спазмолитиков или прокинетики. Вопрос о выборе группы препаратов, конечно, решается в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Переходим к третьему этапу алгоритма (рис. 7). При достаточной эффективности назначенного лечения,

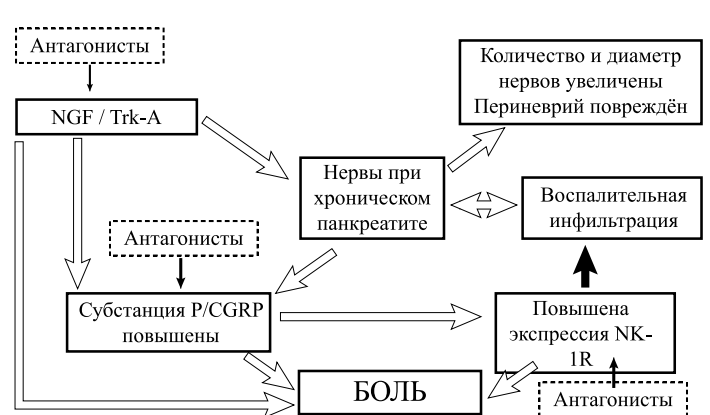


Рис. 11. Нервы при ХП и их взаимодействие с нейротрансмиттерами, фактором роста и воспалительным инфильтратом (по Ed. M.W. Büchler et al., 2002 [39]). NGF — фактор роста нервов; Trk-A — рецепторы, воспринимающие NGF; CGRP — пептид, относящийся к гену кальцитонина; NK-1R — рецепторы, воспринимающие субстанцию P.

которое должно продолжаться до оценки результата не менее 6-8 недель, терапию продолжают до 3-6 месяцев и только затем отменяют. При недостаточной эффективности лечения его усиливают на 3-4 недели. Согласно рекомендациям ВОЗ [108], следующим шагом анальгетической терапии является назначение слабых наркотических анальгетиков, одним из которых является трамадол. Препарат не менее эффективен в отношении контроля панкреатической боли, чем морфин, и имеет значительно меньше побочных эффектов по сравнению с мощными опиоидами (табл. 4) [56, 57]. Трамадол можно сочетать с прегабалином [131]. Трамадол обладает и слабой опиоидной активностью и способностью захвата норадреналина и серотонина в спинном мозге [115].

Возможно применение кодеина, который также относится к слабым опиоидам. Однако он имеет достаточно широкий спектр побочных эффектов, сходных с побочными эффектами мощных опиоидов (запоры, тошнота, диспепсия и др.) [104].

На этом же этапе алгоритма купирования боли (рис. 7), как было указано выше, возможно применение прегабалина, который относится к адьювантным анальгетикам. Это гетерогенная группа препаратов, созданных вначале для применения по другим показаниям (не как анальгетики). Позже многие из них оказались эффективными при боли различного происхождения. Адьювантные анальгетики модифицируют процесс ноцицепции различными путями. Они оказывают анксиолитическое (бензодиазепины, α -2- δ -лиганды), антидепрессивное (антидепрессанты), антигипералгетическое (антидепрессанты, α -2- δ -лиганды) действие. Хотя большинство из этих препаратов широко применяются для лечения абдоминальной боли при ХП, в доказательных исследованиях при этой патологии была изучена только эффективность и безопасность α -2- δ -лиганда прегабалина [86, 120]. В плацебо-контролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании была доказана эффективность прегабалина при ХП. Препарат в дозе 600 мг 2 раза в день оказывал значительно более выраженное действие по сравнению с плацебо. Кроме того, прегабалин способствовал существенному улучшению качества жизни пациента. Побочные эффекты наблюдали очень редко, они не были выраженными (чувство «опьянения») [120]. Анальгетический механизм действия прегабалина не совсем понятен. Наиболее вероятно, что он влияет на передачу ноцицептивных импульсов [36, 68]. В исследованиях *in vitro* показано, что прегабалин селективно связывает α -2- δ -субъединицы потенциал-зависимых кальциевых каналов, блокируя поступление кальция в пресинаптические пространства. Это приводит к уменьшению высвобождения нейротрансмиттеров, в т. ч. глутамата, норадреналина и субстанции P, и тормозит передачу болевых импульсов [67, 78].

При болевом ХП эксперты ВОЗ рекомендуют антидепрессанты [108], которые действительно эффективны в сочетании с анальгетиками. Однако такая терапия не имеет доказательного подтверждения и основана только на мнении экспертов (табл. 4).

Кроме того, на этом этапе алгоритма необходимо пересмотреть дозу Клеона (возможно, ее нужно увеличить), ИПП (увеличить дозу и/или перейти на другой препарат, парентеральное введение). Возможно, целесообразно их *juvantibus* попытаться перейти со спазмолитиков на прокинетики или наоборот.

Если такое лечение будет эффективным, то его следует продолжить в течение 3-6 месяцев; при неэффективности в течение 3-4 недель необходимо перейти к четвертому этапу алгоритма (рис. 7). На этом этапе назначают мощные опиоиды, причем предпочтительны препараты с постепенным высвобождением действующего вещества, чтобы избежать пиков концентрации в крови для постепенного и постоянного влияния на ЦНС, а также не допустить развития эйфории [114]. Дозу препарата необходимо подбирать в соответствии с потребностями больного. В клиническом исследовании, в котором сравнивались кожный пластырь фентанила и морфин *per os*, требовалась более высокая доза фентанила, и при его применении чаще развивались кожные реакции [103]. Решение об инвазивном лечении при болезни «малых протоков» (денервирующие манипуляции, резекция ПЖ) следует принимать в случае, если трехмесячный курс мощных опиоидов неэффективен, или развились побочные реакции, а также во избежание привыкания (в условиях Украины вероятность такого привыкания минимальна из-за крайне низкой доступности мощных опиоидов). В случае выраженного прогрессирующего расширения протоков ПЖ в сочетании с интенсивной болью вопрос об инвазивном лечении следует рассмотреть уже на втором-третьем этапе лечения (рис. 7).

Вообще, на четвертом этапе лечения необходимо четко понять: страдает ли больной болезнью «малых протоков» или болезнью «больших протоков». Если расширенные протоки не были выявлены ранее при рутинных методах исследования, то необходимо выполнить МРХПГ / ЭРХПГ или эндосонографию для уточнения состояния протоковой системы. При болезни «малых протоков» показаны мощные опиоиды, а при необходимости (см. выше) — денервирующие манипуляции и/или резекция ПЖ.

К денервирующим манипуляциям относятся билатеральная торакоскопическая спланхникэктомия, чрескожная радиочастотная абляция спланхнических нервов, блокада солнечного сплетения и др. M. B. Malec-Milewska et al. (2013) [124] выполнили билатеральную торакоскопическую спланхникэктомию в рамках проспективного исследования 30 больным ХП. Авторы получили уменьшение абдоминальной боли в течение года у 80% больных, что сопровождалось существенным улучшением качества их жизни. B. P. Verhaegh et al. (2013) [111] провели 18 процедур чрескожной радиочастотной абляции nn. splanchnici 11 больным ХП, рефрактерным к анальгетикам. Получено достоверное снижение выраженности боли по визуальной аналоговой шкале; период без боли продолжался в среднем 45 недель. 5 больных значительно уменьшили или даже исключили прием анальгетиков.

Еще один метод денервации — блокада солнечного сплетения с введением анестетиков в комбинации или без комбинации с кортикостероидами. Хотя эта процедура может быть выполнена чрескожно, ее проведение под контролем эндосонографии более эффективно; ниже риск развития пареплегии, возникновение которой вероятно при чрескожной манипуляции [126]. Эффект блокады солнечного сплетения постепенно снижается с течением времени и составляет около 55% через 4-6 недель, 26% и 10% через 12 и 24 недели соответственно [62]. Тем не менее, эта манипуляция является методом выбора у больных, которые

не отвечают на анальгетики, эндоскопическое лечение и имеют противопоказание к оперативному лечению [142].

Еще один способ денервации — нейролизис ганглиев солнечного сплетения под контролем эндосонографии с помощью этанола. Однако этот метод обычно является избыточным для лечения доброкачественного заболевания, особенно при наличии центральных механизмов хронической боли [79].

Побочные эффекты блокады солнечного сплетения развиваются у 10–33% больных (диарея, ортостатическая гипотензия) [58, 62]. Диарея обычно развивается в первые 48 часов после манипуляции. Иногда больные отмечают усиление боли, еще реже — ретроперитонеальное кровотечение или перипанкреатический абсцесс. При применении этанола возможно возникновение еще одной проблемы — плотной десмоплазии, которая затрудняет хирургическое вмешательство в перспективе [142].

Прежде, чем принять решение об инвазивном лечении при болезни «больших протоков», есть смысл применить препараты октреотида. Они ингибируют панкреатическую секрецию путем торможения высвобождения холецистокинина и секретина, а также в результате прямого действия на ацинарные клетки [72]. В результате уменьшается протоковое давление и снижаются центральные эффекты холецистокинина. Данные об эффективности октреотида в лечение панкреатической боли противоречивы. Хотя более ранние пилотные исследования продемонстрировали контроль абдоминальной боли, этот эффект не был подтвержден в двойном слепом перекрестном исследовании, в котором больным ХП назначали октреотид по 100 мкг 3 раза в день или плацебо в течение 3 дней [147].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (4 недели) октреотид в дозе 40–200 мкг 3 р/д достоверного влияния на боль не оказывал, но в дозе 600 мкг/сут. купировал боль в 65% случаев против 35% в группе плацебо. Препарат был более эффективен при боли типа В, при болезни «больших протоков» [97].

В более позднем пилотном исследовании был применен октреотид длительного действия (Октреотид LAR) один раз в месяц, эффект которого сравнивали с короткодействующим октреотидом трижды в день. Хотя и незначительно, но все же было выявлено преимущество длительно действующего препарата в отношении купирования боли [118]. Однако эффективность октреотида при болевом ХП не изучалась в плацебо контролируемых исследованиях. Учитывая множество побочных эффектов и стоимость препарата, широкое применение октреотида для лечения боли при ХП не может быть рекомендовано [154].

У пациентов с болезнью «больших протоков» эндоскопическая и оперативная декомпрессия играют огромную роль в купировании боли. Цель эндоскопического лечения — устранить обструкцию (стриктуры или кальцинаты) главного протока. Этот подход требует тщательного отбора пациентов и изучения состояния протоковой системы. Эндоскопическое лечение наиболее целесообразно при расширении главного протока более 5–6 мм из-за обтурирующего камня или стриктуры протока в головке. Неизвестно точно, какая часть больных ХП подлежат эндоскопическому лечению, но это точно меньше половины. Лечение при множественных и вклиненных конкрементах менее эффективно. Следует учитывать, что выраженные изменения протоков не всегда коррелируют с клиникой. Более того, уменьшение диаметра протоков после эндоскопической декомпрессии не коррелирует

со степенью облегчения боли. Эндоскопическая терапия включает следующие методы: панкреатическую и билиарную сфинктеротомию, дилатацию стриктур, стентирование, экстракцию камней и литотрипсию. Камни и стриктуры, расположенные далеко от ампулы, обычно не подлежат эндоскопическому лечению. Крупные или вклиненные конкременты требуют проведения вначале экстракорпоральной ударноволновой литотрипсии (ЭКУВЛ) или внутрипротоковой литотрипсии для фрагментирования этих конкрементов. Для оценки эффективности эндоскопической терапии при болевом ХП проведен целый ряд крупных ретроспективных исследований. Ретроспективный анализ 1000 пациентов, для лечения которых применяли различные эндоскопические методы, в т. ч. ЭКУВЛ, показал, что терапия была эффективной в 69% случаев. Более низкие показатели успеха ассоциировались со сложными изменениями протоков [61]. После периода наблюдения, которое длилось в среднем 4,9 года, у 66% больных вообще не было боли, а у 19% — боль сохранялась. Около 25% больных были оперированы из-за отсутствия облегчения боли после эндоскопического лечения.

Ретроспективный анализ 146 больных ХП показал, что у около половины больных после эндоскопического лечения боли облегчаются, а половина неотвечивает на лечение в оперативном лечении [60]. Боль уменьшалась у 33% больных, получавших только медикаментозную терапию.

Многие больные с панкреолитиазом нуждаются в ЭКУВЛ в комбинации с эндоскопическим лечением. В рандомизированном исследовании сравнили результаты проведения только ЭКУВЛ с ЭКУВЛ в сочетании с эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией для извлечения фрагментов конкрементов [146]. Частота облегчения боли была сходной в обеих группах, но лечение имело меньшую стоимость в первой группе. Следовательно, фрагментирование обтурирующих конкрементов является достаточным для улучшения оттока секрета ПЖ и облегчения боли. Однако можно предположить, что литотрипсия уменьшает боль не только благодаря разрешению обструкции, но и благодаря изменению ноцицепции из-за влияния на интрапанкреатические нервы [70].

Выше уже шла речь о денервирующих процедурах под контролем эндосонографии. Еще один вариант эндоскопического лечения — блокада нервов или нейролизис именно под контролем эндоУЗИ. Такой нейролизис безопаснее и эффективнее, чем процедура под контролем КТ.

Хирургическое лечение показано больным, которые не ответили на медикаментозную или эндоскопическую терапию. Оперативные вмешательства облегчают боль, связанную с осложнениями (дуоденальной или билиарной обструкцией), они показаны при подозрении на рак ПЖ, который невозможно исключить другим методом. Выбор варианта хирургического вмешательства требует проведения анализа состояния протоков, диагностики осложнений и решения вопроса о возможных хирургических подходах. При болезни «больших протоков» чаще выполняют латеральную панкреатикоэюностомию или модифицированную операцию Puestow. Это вмешательство показано больным с расширенным главным протоком (обычно более 6 мм). У около 80% больных боль уменьшается непосредственно после операции, но только у половины пациентов этот эффект сохраняется на 5 и более лет [70].

При болезни «малых протоков» применяют различные типы резекции ПЖ. При выборе варианта вмешательства следует учитывать, что после панкреатикодуоденэктомии (операции Whipple) чаще развиваются сахарный диабет и ниже качество жизни больных [35, 53]. Применяют три основных варианта дуоденум-сохраняющих резекций головки ПЖ (операции Frey, Veger и модификация Verne). Выбор зависит от конкретной клинической ситуации, но боль после всех трех операций облегчается на более длительный срок, чем после операции Puestow [35]. У больных после резекций ПЖ часто развивается внешне- и внутрисекреторная недостаточность ПЖ как результат самой резекции и продолжающегося ХП в оставшейся части (культе) ПЖ [70].

Реже выполняют дистальную резекцию ПЖ. Она показана больным с преимущественным поражением хвоста ПЖ, например, при дистальной стриктуре протока вследствие травмы, при ХП с обструкцией в области хвоста [70].

Редко выполняется тотальная панкреатэктомия. Обычно ее дополняют аутотрансплантацией островковых клеток. Эта операция — один из последних шансов облегчить боль для больных, которые не ответили на предыдущие хирургические вмешательства; хотя в некоторых случаях такая операция выполняется и тем пациентам, которые ранее не были оперированы. Облегчение боли наступает у 66% больных после тотальной панкреатэктомии. Это указывает на то, что у трети больных боль связана с экстрапанкреатическими механизмами [75, 140]. 45% больных после панкреатэктомии не нуждаются в инсулине, но с течением времени это количество уменьшается [140].

В двух исследованиях проведено сравнение результатов эндоскопических и хирургических методов для облегчения боли при ХП. Первое исследование включало 72 больных ХП, которым были выполнены эндоскопические методы (сфинктеротомия, дилатация стриктуры, стентирование, экстракция конкрементов с ЭКУВА при необходимости) или хирургическое вмешательство (дренирование или дуоденум-сохраняющая резекция ПЖ,

или операция Whipple) [125, 157]. Через год облегчение боли имело место с одинаковой частотой в обеих группах. Через пять лет отсутствие боли — в 34% случаев в группе хирургического лечения и 15% в группе эндоскопического лечения. Частичное облегчение боли было сходным в двух группах (около 50%) [125].

Исследование, в которое вошли 39 пациентов ХП, было остановлено в связи с тем, что больные в группе хирургического лечения имели значительные преимущества в отношении уменьшения боли [63]. После периода наблюдения, которое длилось в среднем 24 мес., у 75% пациентов из группы хирургии и 32% больных из группы эндоскопии не было боли вообще, или больные отмечали значительное облегчение. Через пять лет 68% больных из группы эндоскопии были оперированы, и только после этого боль исчезла [88]. Расходы на лечение, качество жизни больных и функция ПЖ были сходными в двух группах при анализе результатов наблюдения после лечения.

Таким образом, хирургическое лечение более эффективно и имеет более длительный эффект, чем эндоскопическое [59, 84, 139]. Эти результаты полезно обсудить с больными, многие из которых предпочитают эндоскопическое лечение и отказываются от хирургических вмешательств [70].

В Украине приняты следующие показания к эндоскопическому лечению [20]:

- сдавление общего желчного протока увеличенной головкой ПЖ с развитием холестаза (дистальный холедохостеноз);
- папиллостеноз, стриктуры препапиллярного отдела, множественные и одиночные камни вирсунгианова протока;
- изменения протоковой системы 4-5-го типов (рис. 10 а, б);
- свищи ПЖ, исходящие из дистальных отделов главного панкреатического протока;
- кисты и псевдокисты ПЖ, расположенные парадуроденально либо в ретрогастральном пространстве и выпячивающие стенку органа.

Таблица 1

Рекомендации по устранению (лечению) факторов риска и этиологических факторов панкреатической боли при ХП (по S. S. Olesen et al., 2013 [115])

Факторы риска / этиологические факторы	Лечение	Комментарии
Алкоголь	Отказ от алкоголя	Уменьшение прогрессирования заболевания, снижение интенсивности боли
Курение	Отказ от курения	Уменьшение прогрессирования заболевания, снижение интенсивности боли
Питание	Специальные рекомендации отсутствуют	Нет доказательных данных
Наследственность	Контроль за состоянием протоков в динамике Панкреатэктомия	Нет доказательных данных При высоком риске малигнизации
Pancreas divisum	Эндоскопическое или хирургическое лечение	Результаты противоречивы
Аутоиммунный ХП	Глюкокортикостероиды	Результаты лечения убедительны [65]
Метаболические нарушения	Гиполипидемическая терапия, лечение гиперпаратиреоза и др.	Необходима консультация эндокринолога
Пептическая язва	ИПП +/- эрадикация <i>Helicobacter pylori</i>	Исключить НПВП
Псевдокисты	Эндоскопическое, чрескожное дренирование, хирургическое лечение	Метод лечения зависит от локализации, размера псевдокисты, гистологии
Обструкция ДПК	Эндоскопическая дилатация или хирургическое лечение	Эндоскопическая дилатация – лечение первого выбора
Обструкция общего желчного протока	Стентирование	Данные о связи обструкции желчного протока с болью противоречивы

Показания к хирургическому лечению ХП [20]:

- кальциноз ПЖ и камни протоков с выраженным болевым синдромом;
- обструктивный ХП — при невозможности эндоскопической декомпрессии;
- обтурационная желтуха за счет сдавления холедоха;
- дуоденостеноз;
- подпеченочная портальная гипертензия;
- кисты более 6 см в диаметре или свищ ПЖ, не лечивающиеся консервативно в течение 3 месяцев;
- вторичный ХП, связанный с ЖКБ, пенетрирующей язвой, дуоденостазом, абдоминальным ишемическим синдромом;
- неэффективность консервативной терапии: стойкий болевой синдром, прогрессирование панкреатической недостаточности, частые рецидивы;
- невозможность исключить злокачественную опухоль;
- бактериально-гнойные осложнения при неэффективности медикаментозного, малого оперативного лечения;
- парафатеральные дивертикулы.

При сохранении интенсивной абдоминальной боли даже после выполнения лечебных действий, предусмотренных четвертым этапом алгоритма, переходят к альтернативным методам (рис. 7). На пятом этапе, кроме этого, больные продолжают получать опиоиды, антидепрессанты, прегабалин, психотерапию (ее можно присоединить на более ранних этапах). В некоторых случаях симптоматический эффект могут оказать новокаиновые блокады.

Лучевая терапия — один из крайних методов лечения боли при ХП. L. Guamer et al. (2009) [91] в проспективном исследовании обследовали 15 больных, которым проводили лучевую терапию по поводу болевого ХП. В течение последующего наблюдения (в среднем 39 месяцев) 12 больных не испытывали боли. Авторы сделали вывод, что лучевая терапия — эффективный метод лечения резистентной к медикаментам боли при ХП, он может заменить или отсрочить хирургическое вмешательство.

В дополнение к указанным выше методам купирования панкреатической боли следует упомянуть

антагонисты лейкотриенов и стимуляторы секретина [51, 116]. Еще один метод с недоказанной эффективностью — транскраниальная стимуляция магнитным полем [115].

Мы еще далеки от решения проблемы панкреатической боли, однако прогресс в этом отношении есть. Разрабатываются и изучаются результаты лечения анальгетиками, направленными на нейро- и гуморальные медиаторы боли. Эти препараты еще предстоит оценить в клинических испытаниях у больных ХП [143, 156]. Доказана избыточная продукция фактора роста нервов при ХП, а также известно, что он играет ведущую роль в развитии периферической сенситизации. Можно предположить, что антагонисты этого фактора могут быть эффективны для облегчения боли при ХП [100]. Перспективы новых направлений лечения панкреатической боли представлены на рис. 11.

В лечении больных ХП в последнее десятилетие отмечен значительный прогресс. Лечение стало более эффективным благодаря мультидисциплинарному подходу и доказательной медицине. Несмотря на это, лечение немалого количества пациентов все же не приносит желаемых результатов. На мой взгляд, важен не только научный подход, но также создание и поддержка различных ассоциаций больных ХП, которые созданы за рубежом, и которых, к сожалению, нет в Украине.

Свою статью я хочу закончить так же, как закончила монографию «Панкреатическая боль: как помочь больному» [3, 4].

Современная медицина имеет в своем арсенале множество средств для купирования абдоминальной и, в т. ч. панкреатической боли. Но для этого нужны не только мощные препараты, — нужны знания, упорство, интеллектуальные и эмоциональные усилия врачей. Как нельзя более уместным в финале статьи привести высказывание австрийской писательницы Мари Эбнер:

«Пока горит огонь, никто не смотрит на звездное небо».

Если мы применим современные возможности и приложим усилия, то обязательно погасим огонь боли, облегчим страдания больных, возвратим им радости жизни, и они обязательно будут смотреть на звездное небо.

Таблица 2

Влияние антиоксидантов на клиническое течение ХП (по R. Talukdar et al., 2013 [142])

Исследования	Тип исследования	Антиоксиданты	Вариант панкреатита, длительность исследования	Результат
S. Uden et al., 1990 [29]	Двойное слепое плацебо-перекрестное	Вит. С, вит. Е, β-каротин, селен, метионин	n=20; алкогольный ХП, идиопатический ХП, идиопатический острый панкреатит, 20 недель	Уменьшение боли по визуальной аналоговой шкале
G. De las Heras Castano et al., 2000 [155]	Открытое контролируемое	Вит. С, вит. Е, β-каротин, селен, метионин	n=19; алкогольный ХП, идиопатический ХП, рецидивирующий острый панкреатит, 12 месяцев	Уменьшение боли по визуальной аналоговой шкале, частоты госпитализаций, улучшение экзокринной функции ПЖ
P. Dite et al., 2003 [38]	Открытое контролируемое	Вит. С, вит. Е	n=70, алкогольный ХП, идиопатический ХП, 12 месяцев	Боль исчезла в 44% случаев
G. R. Kirk et al., 2006 [43]	Двойное слепое рандомизированное контролируемое перекрестное	Вит. С, вит. Е, β-каротин, селен, метионин	n=19, алкогольный ХП, 20 недель	Улучшение качества жизни
P. Bhardwaj et al., 2009 [130]	Двойное слепое рандомизированное контролируемое	Вит. С, вит. Е, β-каротин, селен, метионин	n=127, алкогольный ХП, идиопатический ХП, 6 месяцев	Боль исчезла в 32% случаев, уменьшение количества дней с болью и потребности в анальгетиках
A. K. Siriwardena et al., 2012 [27]	Двойное слепое рандомизированное контролируемое	Вит. С, вит. Е, β-каротин, селен, метионин	n=70, алкогольный ХП, идиопатический ХП, 6 месяцев	Выраженность боли и качество жизни не изменились

Суточные и максимальные дозы анальгетиков для купирования боли при ХП
(Консенсус Общества гастроэнтерологов Германии, 1998 [74])

Название	Суточная доза	Максимальная доза
Парацетамол	2–3 X 500–1000 мг	4000 (6000) мг
Метамизол	1–4 X 500–1000 мг	4000 (6000) мг
Трамадол	До 4 X 100 мг 2–3 X 200 мг (ретард)	400 (600) мг
Бупренорфин	3–4 X 0,2–0,4 мг	Максимальная разовая доза 6–9 мкг/кг
Пентазоцин	6–7 X 50 мг	350 мг
Тилидин	3 X 50–200 мг	600 мг
Морфин	Индивидуальная ежедневная доза	По необходимости
Левопромацин	3–5 X 10 мг	300 мг
Кломипрамин	1 X 50–100 мг	100 мг

Таблица 4

Анальгетики и адьювантные анальгетики для лечения боли при ХП
(по S. S. Olesen et al., 2013 [115])

Группа препаратов и направленные действия	Препараты	Комментарии	Литературная ссылка
Центральная сенситизация	Антидепрессанты (трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы захвата серотонина/ норэпинефрина)	Мнение экспертов, доказательных исследований не проведено	[86]
	Габапентиноиды (габапентин/прегабалин)	Умеренное влияние на боль доказано в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (прегабалин)	[78]
	Кетамин	Устранял гипералгезию в экспериментальном исследовании	[69]
Анальгетики	Трамадол в сравнении с морфином	Нет различия в облегчении боли, меньше побочных эффектов при лечении трамадолом (рандомизированное контролируемое исследование)	[56]
	Фентанил в сравнении с морфином	Нет различия в облегчении боли (рандомизированное контролируемое исследование)	[115]
	Оксикодон в сравнении с морфином	Оксикодон эффективнее морфина (экспериментальное исследование)	[115]
	ADL 10-0101: агонист к-опиоидных рецепторов	ADL 10-0101: агонист к-опиоидных рецепторов более эффективен, чем морфин (экспериментальные и клинические данные; ограниченное количество пациентов — n=6)	[104]

Литература

- Амелин А. В. Клиническая фармакология мебеверина (Дуспаталина) и его роль в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта / А. В. Амелин // Клин. фармакология и терапия. — 2001. — № 1. — С. 1–4.
- Губергриц Н. Б. Клинико-патогенетическое обоснование лечения хронического рецидивирующего панкреатита селективным блокатором кальциевых каналов дицетелом / Н. Б. Губергриц, О. А. Челоманова // Журн. практического врача. — 2002. — № 3. — С. 33–40.
- Губергриц Н. Б. Панкреатическая боль: как помочь больному / Н. Б. Губергриц. — М.: ИД Медпрактика-М, 2005. — 176 с.
- Губергриц Н. Б. Панкреатическая боль: как помочь больному / Н. Б. Губергриц. — Киев: Экспресс, 2004. — 176 с.
- Ильченко А. А. Дуспаталин (мебеверин) в купировании боли при желчнокаменной болезни / А. А. Ильченко, Э. Я. Селезнева // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2002. — № 3. — С. 2–3.
- Ильченко А. А. Опыт применения Дуспаталина при функциональных нарушениях сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомию / А. А. Ильченко, Е. А. Быстровская // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2002. — № 4. — С. 21–22.
- Ильченко А. А. Современный взгляд на проблему билиарного сладжа / А. А. Ильченко // Гастроскоп. — 2011. — № 2. — С. 6–8.
- Ильченко А. А. Эффективность мебеверина гидрохлорида при билиарной патологии / А. А. Ильченко, Е. А. Быстровская // Consilium Medicum. Экстра-вып.: Симпозиум: Патология билиарного тракта — проблемы и успехи. — Б.г. — С. 11–14.
- Климов А. Е. Дуспаталин в терапии функциональных заболеваний кишечника и желчевыводящих путей / А. Е. Климов // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 5. — С. 47–51.
- Коротько Г. Ф. Физиология системы пищеварения. — Краснодар, 2009. — 608 с.

11. Лечение и профилактика постхолецистэктомического синдрома / Е. М. Липницкий, О. В. Исакова, А. Д. Джаджанидзе, М. Д. Ардатская // Гастроскоп. — 2010. — № 4. — С. 2–3.
12. Механизмы боли при хроническом панкреатите : что и кому назначить практикующему врачу? / Ю. В. Кучерявый, А. В. Смирнов, Р. Т. Джаватханова, Н. Н. Устинова // Фарматека. — 2013. — № 14. — С. 21–27.
13. Минушкин О. Н. Лечение функциональных расстройств кишечника и желчевыводящей системы, протекающих с абдоминальными болями и метеоризмом / О. Н. Минушкин, Г. А. Елизаветина, М. Д. Ардатская // Клин. фармакология и терапия. — 2002. — № 11. — С. 24–26.
14. Наиболее частые ошибки ведения больных хроническим панкреатитом / Ю. В. Кучерявый, Р. Т. Джаватханова, А. В. Смирнов, Н. Н. Устинова // Медицинский совет. — 2012. — № 2. — С. 43–47.
15. Пахомова И. Г. Дифференцированный подход к противоболевой терапии при хроническом панкреатите / И. Г. Пахомова // Consilium medicum. Гастроэнтерология. — 2013. — № 1. — С. 32–35.
16. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (Проект) / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, О. С. Шифрин и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2013. — № 1. — С. 66–87.
17. Ткач С. М. Эффективность ингибиторов протонной помпы в профилактике и лечении НПВП-гастропатий с позиций доказательной медицины / С. М. Ткач, А. К. Сизенко // Український терапевтичний журнал. — 2012. — № 1. — С. 93–102.
18. Ткаченко Е. И. Ошибки в гастроэнтерологии / Е. И. Ткаченко, В. А. Лисовский. — СПб : Невский Диалект, 2002. — 397 с.
19. Фармакоэкономическая эффективность заместительной терапии различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной панкреатической недостаточностью / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, Т. С. Оганесян и др. // Фарматека. — 2010. — № 15. — С. 98–104.
20. Хронический панкреатит : современные концепции патогенеза, диагностики и лечения / А. А. Шалимов, В. В. Грубник, Дж. Горовиц и др. — Київ : Здоров'я, 2000. — 255 с.
21. Щекина М. И. Применение панкреатических энзимов в лечении болевой формы хронического панкреатита с умеренной внешнесекреторной недостаточностью / М. И. Щекина, М. С. Панчук // Медицинский совет. — 2013. — № 10. — С. 81–88.
22. Эффективность Дуспаталина в лечении и профилактике постхолецистэктомического синдрома / Е. М. Липницкий, О. В. Исакова, А. Д. Джаджанидзе, М. Д. Ардатская // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2008. — № 3. — С. 86–93.
23. Agranulocytosis associated with dipyron (metamizol) / L. Ibanez, X. Vidal, E. Ballarin, J. R. Laporte // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2005. — Vol. 60. — P. 821–829.
24. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis / G. A. Coté, D. Yadav, A. Slivka [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — Vol. 9. — P. 266–273.
25. Altered central pain processing after pancreatic surgery for chronic pancreatitis / S. A. Bouwense, U. Ahmed Ali, R. P. Ten Broek [et al.] // Br. J. Surg. — 2013. — Vol. 100, No 13. — P. 1797–1804.
26. Ammann R.W. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis / R. W. Ammann, B. Muellhaupt // Gastroenterology. — 1999. — Vol. 116. — P. 1132–1140.
27. Antioxidant therapy does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis : the ANTICIPATE study / A. K. Siriwardena, J. M. Mason, A. J. Sheen et al. // Gastroenterology. — 2012. — Vol. 143. — P. 655–663.
28. Antioxidant Therapy for pain relief in patients with chronic pancreatitis : systematic review and meta-analysis / G. H. Cai, J. Huang, Y. Zhao [et al.] // Pain Physician. — 2013. — Vol. 16, No 6. — P. 521–532.
29. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis : placebo-controlled trial / S. Uden, D. Bilton, L. Nathan et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1990. — Vol. 4. — P. 357–371.
30. Banks P. A. Practice guidelines in acute pancreatitis / P. A. Banks, M. L. Freeman // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 2379–2400.
31. Basak G. W. Update on the incidence of metamizole sodium-induced blood dyscrasias in Poland / G. W. Basak, J. Drozd-Sokolowska, W. Wiktor-Jedrzejczak // J. Int. Med. Res. — 2010. — Vol. 38. — P. 1374–1380.
32. Bhardwaj P. Chronic pancreatitis : role of oxidative stress and antioxidants / P. Bhardwaj, R. K. Yadav // Free Radic. Res. — 2013. — Vol. 47, No 11. — P. 941–949.
33. Biliary strictures are not the cause of pain in patients with chronic pancreatitis / S. Kahl, S. Zimmermann, I. Genz [et al.] // Pancreas. — 2004. — Vol. 28. — P. 387–390.
34. Büchler M. W. Pankreaserkrankungen / M. W. Büchler, W. Uhl, P. Malfertheiner. — Basel [et al.] : Karger, 1996. — 186 s.
35. Büchler M. W. Resection versus drainage in treatment chronic pancreatitis / M. W. Büchler, A. L. Warshaw // Gastroenterology. — 2008. — Vol. 134. — P. 1605–1607.
36. Central sensitization and Ca(V) $\alpha_2\delta$ ligands in chronic pain syndromes : pathologic processes and pharmacologic effect / M. Tuchman, J. A. Barrett, S. Donevan [et al.] // J. Pain. — 2010. — Vol. 11. — P. 1241–1249.
37. Cerebral excitability is abnormal in patients with painful chronic pancreatitis / S. S. Olesen, T. M. Hansen, C. Graversen [et al.] // Eur. J. Pain. — 2013. — Vol. 17, No 1. — P. 46–54.
38. Changes of reactive oxidative substances in patients with morphologically different degrees of chronic pancreatitis and effects of long-term therapy with natural antioxidants / P. Dite, M. Precechtelova, I. Novotny et al. // Gastroenterologia Polska. — 2003. — Vol. 33. — P. 58–62.
39. Chronic Pancreatitis : Novel concepts in biology and therapy / Ed. M.W. Büchler [et al.] — Berlin ; Wien : Wissenschafts-Verlag ; A Blackwell Publishing Company, 2002. — 614 p.
40. Chronic pancreatitis and its effect on employment and health care experience : results of a prospective American multicenter study / T. B. Gardner, A. T. Kennedy, A. Gelrud [et al.] // Pancreas. — 2010. — Vol. 39. — P. 498–501.
41. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis / P. Maisonneuve, A. B. Lowenfels, B. Müllhaupt [et al.] // Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 510–514.
42. Clinical presentation and outcome of endoscopic therapy in patients with symptomatic chronic pancreatitis associated with pancreas divisum / D. K. Bhasin, S. S. Rana, R. S. Sidhu [et al.] // JOP. — 2013. — Vol. 14. — P. 50–56.
43. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis / G. R. Kirk, J. S. White, L. McKie et al. // J. Gastrointest. Surg. — 2006. — Vol. 10. — P. 499–503.
44. Comparison of effects of pirenzepine and other anti-ulcer agents on gastric mucosal blood flow and mucus / T. Kawamura, A. Torii, H. Nozawa [et al.] // Excerpta Medica. — 1984. — No 9. — P. 18.

45. Cremer M. Stenting in severe chronic pancreatitis: results of medium term follow-up in seventy six patients / M. Cremer, J. Deviere, M. Delhaye // *Endoscopy*. — 1991. — Vol. 23. — P. 171–176.
46. Dart R. C. Treatment of pain or fever with paracetamol (acetaminophen) in the alcoholic patient: a systematic review/ R. C. Dart, E. K. Kuffner, B. H. Rumack // *Am. J. Ther.* — 2000. — Vol. 7. — P. 123–134.
47. Differences in the natural history of idiopathic (nonalcoholic) and alcoholic chronic pancreatitis. A comparative long-term study of 287 patients / R. W. Ammann, H. Buehler, R. Muench [et al.] // *Pancreas*. — 1987. — Vol. 2. — P. 368–377.
48. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis : a meta-analysis / A. Brown, M. Hughes, S. Tenner, P. A. Banks // *Am. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 92. — P. 2032–2035.
49. Domínguez-Muñoz J. E. Latest advances in chronic pancreatitis / J. E. Domínguez-Muñoz // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 36, Suppl. 2. — P. 86–89.
50. Domínguez-Muñoz J. E. Pancreatic exocrine insufficiency : diagnosis and treatment / J. E. Domínguez-Muñoz // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 26, Suppl. 2. — P. 12–16.
51. A double-blind placebo-controlled trial of a leukotriene receptor antagonist in chronic pancreatitis in humans / M. T. Cartmell, D. A. O'Reilly, C. Porter, A. N. Kingsnorth // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* — 2004. — Vol. 11. — P. 255–259.
52. Dressman J. B. Oral drug absorption, prediction and assessment / J. B. Dressman, H. Lennernäs. — New York : Marcel Dekker Inc., 2005. — 352 p.
53. Duodenum-preserving pancreatic head resection versus pancreatoduodenectomy for surgical treatment of chronic pancreatitis : a systematic review and meta-analysis / M. K. Diener, N. N. Rahbari, L. Fischer [et al.] // *Ann. Surg.* — 2008. — Vol. 247. — P. 950–961.
54. Effect of antioxidant supplementation on surrogate markers of fibrosis in chronic pancreatitis : a randomized, placebo-controlled trial / R. Dhir, N. Singh, V. Sachdev [et al.] // *Pancreas*. — 2013. — Vol. 42, No 4. — P. 589–595.
55. Effect of maximal daily doses of acetaminophen on the liver of alcoholic patients : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / E. K. Kuffner, R. C. Dart, G. M. Bogdan [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 161. — P. 2247–2252.
56. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis / C. H. Wilder-Smith, L. Hill, W. Osler, S. O'Keefe // *Dig. Dis. Sci.* — 1999. — Vol. 44. — P. 1107–1116.
57. Effects of morphine and tramadol on somatic and visceral sensory function and gastrointestinal motility after abdominal surgery / C. H. Wilder-Smith, L. Hill, J. Wilkins, L. Denny // *Anesthesiology*. — 1999. — Vol. 91. — P. 639–647.
58. Efficacy of endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block and celiac plexus neurolysis for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis and pancreatic cancer / M. Kaufman, G. Singh, S. Das [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 44. — P. 127–134.
59. Endoscopic or surgical intervention for painful chronic pancreatitis / U. Ahmed Ali, J. M. Pahlplatz, W. H. Nealon [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — Vol. 1. — CD007884.
60. Endoscopic therapy is effective for chronic pancreatitis/ B. Clarke, A. Slivka, Y. Tomizawa [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 10. — P. 795–802.
61. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis : a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up/ T. Rosch, S. Daniel, M. Sholz [et al.] // *Endoscopy*. — 2002. — Vol. 34. — P. 765–771.
62. Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis: a prospective single center experience / F. Gress, C. Schmitt, S. Sherman [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 409–416.
63. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct painful chronic pancreatitis / D. L. Cahen, D. J. Goura, Y. Nio [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356. — P. 676–684.
64. Enwelu C. Pain management in chronic pancreatitis: taming the beast / C. Enwelu, L. Thabano // *Clin. Exp. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 5, No 6. — P. 167–171.
65. Etemad B. Chronic pancreatitis : diagnosis, classification, and new genetic developments / B. Etemad, D. C. Whitcomb // *Gastroenterology*. — 2001. — Vol. 120. — P. 682–707.
66. Evidence of pancreatic neuropathy and neuropathic pain in hereditary chronic pancreatitis / E. Tieftrunk, I. E. Demir, P. Simon [et al.] // *Pancreatol.* — 2013. — Vol. 13, No 6. — P. 629–630.
67. Fehrenbacher J. C. Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C // J. C. Fehrenbacher, C. P. Taylor, M. R. Vasko // *Pain*. — 2003. — Vol. 105. — P. 133–141.
68. Finnerup N. B. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain / N. B. Finnerup, S. H. Sindrup, T. S. Jensen // *Pain*. — 2010. — Vol. 150. — P. 573–581.
69. Fioravanti B. The ORL-1 receptor system : are there opportunities for antagonists in pain therapy? / B. Fioravanti, T. W. Vanderah // *Curr. Top. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 8. — P. 1442–1451.
70. Forsmark C. E. Management of chronic pancreatitis / C. E. Forsmark // *Gastroenterology*. — 2013. — Vol. 144, No 6. — P. 1282–1291.
71. Forsmark C. E. The challenging task of treating painful chronic pancreatitis / C. E. Forsmark, R. A. Liddle // *Gastroenterology*. — 2012. — Vol. 143. — P. 533–535.
72. Foster E. Pharmacotherapy for the prevention of post-ERCP pancreatitis / E. Foster, J. Leung // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 52–55.
73. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis / P. C. Bornman, J. F. Botha, J. M. Ramos [et al.] // *S. Afr. Med. J.* — 2010. — Vol. 100, No 12, Pt. 2. — P. 845–860.
74. Guidelines for therapy of chronic pancreatitis: Consensus Conference of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases // *Z. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 36. — P. 359–367.
75. Harris H. Systematic review of total pancreatectomy and islet cell autotransplantation for chronic pancreatitis / H. Harris // *Br. J. Surg.* — 2012. — Vol. 99. — P. 761–766.
76. Ihse I. Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion by intestinal trypsin in man / I. Ihse, P. Lilja, I. Lundquist // *Digestion*. — 1977. — Vol. 15. — P. 303.
77. Influence of religiosity on the quality of life and on pain intensity in chronic pancreatitis patients after neurolytic celiac plexus block: case-controlled study / A. Basiński, T. Stefaniak, M. Stadnyk [et al.] // *J. Relig. Health*. — 2013. — Vol. 52, No 1. — P. 276–284.
78. Inhibition of neuronal Ca(2+) influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex / K. Fink, D. J. Dooley, W. P. Meder [et al.] // *Neuropharmacology*. — 2002. — Vol. 42. — P. 229–236.
79. Initial evaluation of the efficacy and safety of endoscopic ultrasound-guided direct Ganglia neurolysis and block / M. J. Levy, M. D. Topazian, M. J. Wiersma [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103. — P. 98–103.

80. Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient / B. S. Smith, D. Yogarathnam, K. E. Levasseur-Franklin [et al.] // *Chest*. — 2012. — Vol. 141. — P. 1327–1336.
81. Is altered central pain processing related to disease stage in chronic pancreatitis patients with pain? An exploratory study / S. A. Bouwense, S. S. Olesen, A. M. Drewes et al. // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8, No 2. — P. 554–560.
82. Isakson G. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation on chronic pancreatitis / G. Isakson, I. Ihse // *Dig. Dis. Sci.* — 1983. — Vol. 28. — P. 97–102.
83. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis/ L. Frulloni, M. Falconi, A. Gabbriellini [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2010.— Vol. 42, Suppl. 6. — P. 381–406.
84. Lerch M. M. New guidelines on chronic pancreatitis: interdisciplinary treatment strategies / M. M. Lerch, K. A. Bachmann, J. R. Izbicki // *Chirurg*. — 2013. — Vol. 84, No 2.— P. 99–105.
85. Lerch M. M. 50 years of progress in pathophysiology, diagnosis and treatment of chronic pancreatitis / M. M. Lerch, J. Mayerle // *Z. Gastroenterol.* — 2013. — Bd. 51, No 4. — S. 358–362.
86. Lieb J. G. Review article : pain and chronic pancreatitis/ J. G. Lieb, P. E. Forsmark // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 29, No 7. — P. 706–719.
87. Löhr J.-M. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency / J.-M. Löhr, M. R. Oliver, L. Frulloni // *UEG Journal*. — 2013. — Vol. 1, No 2. — P. 79–83.
88. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis/ D. L. Cahen, D. J. Goura, P. Laramee [et al.] // *Gastroenterology*.— 2011. — Vol. 141. — P. 1690–1695.
89. Maj S. A prospective study of the incidence of agranulocytosis and aplastic anemia associated with the oral use of metamizole sodium in Poland / S. Maj, P. Centkowski // *Med. Sci. Monit.* — 2004. — Vol. 10. — P. 193–195.
90. Maldigestion associated with exocrine pancreatic insufficiency: implications of gastrointestinal physiology and properties of enzyme preparations for a cause-related and patient-tailored treatment / M. J. Bruno, E. B. Haverkort, G. N. Tytgat, D. J. van Leeuwen // *Am. J. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 90. — P. 1383–1393.
91. Management of painful chronic pancreatitis with single-dose radiotherapy / L. Guarner, B. Navalpotro, X. Molero [et al.]// *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104, No 2. — P. 349–355.
92. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations / J. Toouli, A. V. Biankin, M. R. Oliver [et al.] // *Med. J. Australia*. — 2010. — Vol. 193, No 8. — P. 461–467.
93. Mathias J. R. Review : pathophysiology of diarrhea caused by bacterial overgrowth of the small intestine/J. R. Mathias, M. H. Clench // *Am. J. Med. Sci.* — 1985.— Vol. 289. — P. 243–248.
94. Mononuclear cells modulate the activity of pancreatic stellate cells which in turn promote fibrosis and inflammation in chronic pancreatitis / C. W. Mickalski, A. Gorbachevski, M. Erkan et al. // *J. Transl. Med.* — 2007. — Vol. 5. — P. 63.
95. A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery / N. B. Gubergrijs, E. Malecka-Panas, G. A. Lehman [et al.]// *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 33.— P. 1152–1161.
96. Müller-Lissner S. Symptoms and their interpretation in patients self-treating abdominal cramping and pain with a spasmolytic (Butylscopolamine Bromide). A pharmacy based survey / S. Müller-Lissner, E. Schäfer, A. Kondla // *Pharmacol. Pharm.* — 2011. — Vol. 2. — P. 82–87.
97. A multicenter controlled trial of octreotide for the pain of chronic pancreatitis / P. P. Toskes, C. E. Forsmark, M. T. DeMeo [et al.] // *Pancreas*. — 1993. — Vol. 8, No 6. — P. 774.
98. A multidimensional case-control study of dietary, alcohol, and tobacco habits in alcoholic men with chronic pancreatitis / P. Lévy, P. Mathurin, A. Roqueplo [et al.] // *Pancreas*. — 1995. — Vol. 10. — P. 231–238.
99. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease / P. G. Lankisch, A. Löhr-Happe, J. Otto, W. Creutzfeldt // *Digestion*. — 1993. — Vol. 54. — P. 148–155.
100. Nerve growth factor and its high-affinity receptor in chronic pancreatitis / H. Friess, Z. W. Zhu, F. F. di Mola [et al.] // *Ann. Surg.* — 1999. — Vol. 230. — P. 615–624.
101. Neural alterations in surgical stage chronic pancreatitis are independent of the underlying aetiology / H. Friess, S. Shrikhande, M. Shrikhande [et al.] // *Gut*. — 2002. — Vol. 50, No 5. — P. 682–686.
102. Nutrition in chronic pancreatitis / H. H. Rasmussen, O. Irtun, S. S. Olesen [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19, No 42. — P. 7267–7275.
103. Opioid treatment of painful chronic pancreatitis/ T. Niemann, L. G. Madsen, S. Larsen, N. Thorsgaard // *Int. J. Pancreatol.* — 2000. — Vol. 27. — P. 235–240.
104. Opioid-induced bowel dysfunction : pathophysiology and management / C. Brock, S. S. Olesen, A. E. Olesen [et al.] // *Drugs*. — 2012. — Vol. 72. — P. 1847–1865.
105. Owyang C. Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion / C. Owyang, D. Louie, D. Tatum // *J. Clin. Invest.* — 1986. —Vol. 77. — P. 2042.
106. Pain and chronic pancreatitis: a complex interplay of multiple mechanisms / J. L. Poulsen, S. S. Olesen, L. P. Malver [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19, No 42. — P. 7282–7291.
107. Pain in chronic pancreatitis and pancreatic cancer / K. E. Fasanella, B. Davis, J. Lyons [et al.] // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 2007. — Vol. 36. — P. 335–364.
108. The pancreas : an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery / H. G. Beger, A. L. Warshaw, M. W. Büchler [et al.]. — 2-nd ed. — Massachusetts, USA [et al.] : Blackwell Publ., [2008]. — 1006 p.
109. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis / N. Shafiq, S. Rana, D. Bhasin [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2009. — Vol. 4. — CD006302.
110. Pasricha P. J. Unraveling the mystery of pain in chronic pancreatitis / P. J. Pasricha // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*— 2012. — Vol. 9. — P. 140–151.
111. Percutaneous radiofrequency ablation of the splanchnic nerves in patients with chronic pancreatitis : results of single and repeated procedures in 11 patients / B. P. Verhaegh, M. van Kleef, J. W. Geurts [et al.] // *Pain Pract.* — 2013. — Vol. 13, No 8. — P. 621–626.
112. Pezzilli R. Chronic pancreatitis: maldigestion, intestinal ecology and intestinal inflammation / R. Pezzilli // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 1673–1676.
113. Pharmacological challenges in chronic pancreatitis/ A. E. Olesen, A. Brokjaer, I. W. Fisher, I. M. Larsen // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19, No 42. — P. 7302–7307.

114. Pharmacological management of pain in chronic pancreatitis / A. A. Van Esch, O. H. Wilder-Smith, J. B. Jansen [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2006. — Vol. 38. — P. 518–526.
115. Pharmacological pain management in chronic pancreatitis / S. S. Olesen, J. Juel, C. Graversen [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19, No 42. — P. 7292–7301.
116. A phase II trial of human secretin infusion for refractory type B pain in chronic pancreatitis / J. M. Levenick, C. L. Andrews, E. D. Purich [et al.] // *Pancreas.* — 2013. — Vol. 42. — P. 596–600.
117. Physical and mental quality of life in chronic pancreatitis: a case-control study from the North American Pancreatitis Study 2 cohort / S. T. Amann, D. Yadav, M. M. Barmada [et al.] // *Pancreas.* — 2013. — Vol. 42. — P. 293–300.
118. A pilot study of octreotide LAR vs. octreotide tid for pain and quality of life in chronic pancreatitis / J. G. Lieb, J. J. Shuster, D. Theriaque [et al.] // *JOP.* — 2009. — Vol. 10. — P. 518–522.
119. Pinaverium bromide versus otilonium bromide in patients with irritable bowel syndrome / M. Galeone, F. Stock, G. Moise [et al.] // *Curr. Ther. Res.* — 1986. — Vol. 39. — P. 613–624.
120. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial / S. S. Olesen, S. A. Bouwense, O. H. Wilder-Smith [et al.] // *Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 141. — P. 536–543.
121. Prescott L. F. Gastric emptying and drug absorption / L. F. Prescott // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 1974. — Vol. 1. — P. 189–190.
122. Prescott L. F. Paracetamol, alcohol and the liver / L. F. Prescott // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 49. — P. 291–301.
123. Prevalence and pathogenesis of duodenal ulcer in chronic alcoholic pancreatitis / J. M. Chebli, A. F. de Souza, P. D. Gaburri [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 35. — P. 71–74.
124. Prospective evaluation of pain control and quality of life in patients with chronic pancreatitis following bilateral thoracoscopic splanchnicectomy / M. B. Malec-Milewska, W. Tamowski, A. E. Ciesielski [et al.] // *Surg. Endosc.* — 2013. — Vol. 27, No 10. — P. 3639–3645.
125. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis / P. Dite, M. Ruzicka, V. Zboril [et al.] // *Endoscopy.* — 2003. — Vol. 35. — P. 553–558.
126. A prospective randomized comparison of endoscopic ultrasound- and computed tomography-guided celiac plexus block for managing chronic pancreatitis pain / F. Gress, C. Schmitt, S. Sherman [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94. — P. 900–905.
127. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion / J. I. Staff, D. Jacobson, C. R. Tillman [et al.] // *Gastroenterology.* — 1984. — Vol. 87. — P. 44.
128. Randomised clinical trial : a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension / C. M. Seiler, J. Izbicki, L. Varga-Szabó [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2013. — Vol. 37, No 7. — P. 691–702.
129. Randomised clinical trial : the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis - a double-blind, placebo-controlled study / V. Thorat, N. Reddy, S. Bhatia [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 36. — P. 426–436.
130. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis / P. Bhardwaj, P. K. Garg, S. K. Maulik et al. // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 136. — P. 149–159.
131. Recommendations of the Spanish Pancreatic Club on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis : part 2 (treatment) / E. de-Madaria, Á. Abad-González, J. R. Aparicio [et al.] // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 36, No 6. — P. 422–436.
132. The role of high fat diet in the development of complications of chronic pancreatitis / M. Castiñeira-Alvarino, B. Lindkvist, M. Luaces-Regueira [et al.] // *Clin. Nutr.* — 2013. — Vol. 32, No 5. — P. 830–836.
133. An update on recurrent acute pancreatitis: data from five European countries / L. Gullo, M. Migliori, R. Pezzilli [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97. — P. 1959–1962.
134. Schneider A. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease / A. Schneider, J. M. Löhr, M. V. Singer // *J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 42. — P. 101–119.
135. Self-administration of enzyme substitution in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency / O. J. Ramo, P. A. Puolakkainen, L. Seppala, T. M. Schroder // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1989. — Vol. 24. — P. 688–692.
136. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men : a population-based cohort study / J. S. Tolstrup, L. Kristiansen, U. Becker, M. Grønbaek // *Arch. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 169. — P. 603–609.
137. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis / T. Kamisawa, T. Shimosegawa, K. Okazaki [et al.] // *Gut.* — 2009. — Vol. 58. — P. 1504–1507.
138. Strum W. B. Abstinence in alcoholic chronic pancreatitis. Effect on pain and outcome / W. B. Strum // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 20. — P. 37–41.
139. Surgical and endoscopic treatment of pain in chronic pancreatitis : a multidisciplinary update / Y. Issa, H. C. van Santvoort, H. van Goor [et al.] // *Dig. Surg.* — 2013. — Vol. 30, No 1. — P. 35–50.
140. Systematic review of total pancreatectomy and islet cell autotransplantation for chronic pancreatitis / K. Bramis, A. N. Gordon-Weeks, P. J. Friend [et al.] // *Br. J. Surg.* — 2012. — Vol. 99. — P. 761–766.
141. Talukdar R. Is there a single therapeutic target for chronic pancreatitis pain? / R. Talukdar, D. Nageshwar Reddy // *Gastroenterology.* — 2013. — Vol. 144, No 3. — P. 18.
142. Talukdar R. Pain in chronic pancreatitis: managing beyond the pancreatic duct / R. Talukdar, D. Nageshwar Reddy // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19, No 38. — P. 6319–6328.
143. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee / N. E. Lane, T. J. Schnitzer, C. A. Birbara [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363. — P. 1521–1531.
144. Testoni P. A. Acute and chronic pancreatitis / P. A. Testoni, A. Mariani, P. G. Arcidiacono. — Turin: Edizioni Minerva Medica, 2013. — 193 p.
145. Thiagarajan P. Aspirin and NSAIDs; benefits and harms for the gut / P. Thiagarajan, J. A. Jankowski // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 26. — P. 197–206.
146. Treatment for painful chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment: a randomized controlled trial / J. M. Dumonceau, G. Costamanga, A. Tringali [et al.] // *Gut.* — 2007. — Vol. 5. — P. 545–552.
147. Treatment of pain in chronic pancreatitis by inhibition of pancreatic secretion with octreotide / P. Malfertheiner, D. Mayer, M. Büchler [et al.] // *Gut.* — 1995. — Vol. 36. — P. 450–454.

148. Treatment of pain in chronic pancreatitis : AGA medical position statement // *Gastroenterology*. — 1998. — Vol. 115. — P. 763–764.

149. Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis: results of a prospective placebo-controlled multicenter trial / J. Mossner, R. Secknus, J. Meyer [et al.] // *Digestion*. — 1992. — Vol. 53. — P. 54–66.

150. Treatment of pancreatic pseudocysts / A. Andrén-Sandberg, C. Ansorge, K. Eiriksson [et al.] // *Scand. J. Surg.* — 2005. — Vol. 94. — P. 165–175.

151. Trespi E. Intestinal bacterial overgrowth during chronic pancreatitis / E. Trespi, A. Ferrieri // *Curr. Med. Res. Opin.* — 1999. — Vol. 15, No 1. — P. 47–52.

152. Turner R. C. Intake patterns of food nutrients and other substances associated with chronic pancreatitis / R. C. Turner, L. B. Brazionis, R. McDermott // *Pancreatology*. — 2013. — Vol. 13, No 1. — P. 33–37.

153. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis : a prospective cohort study / D. K. Mullady, D. Yadav, S. T. Amann [et al.] // *Gut*. — 2011. — Vol. 60. — P. 77–84.

154. Use and perceived effectiveness of non-analgesic medical therapies for chronic pancreatitis in the United States/

F. Burton, S. Alkaade, D. Collins [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 33. — P. 149–159.

155. Use of antioxidants to treat pain in chronic pancreatitis/ G. De las Heras Castaño, A. García de la Paz, M. D. Fernández, J. L. Fernández Forcelledo // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* — 2000. — Vol. 92. — P. 375–385.

156. Vanilloid receptor antagonists : emerging class of novel anti-inflammatory agents for pain management / M. Pal, S. Angaru, A. Kodimuthali, N. Dhingra // *Curr. Pharm. Des.* — 2009. — Vol. 15. — P. 1008–1026.

157. Vijungco J. D. Management of biliary and duodenal complications of chronic pancreatitis / J. D. Vijungco, R. A. Prinz // *World J. Surg.* — 2003. — Vol. 27. — P. 1258–1270.

158. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis / H. Ramesh, N. Reddy, S. Bhatia [et al.] // *Pancreatology*. — 2013. — Vol. 13. — P. 133–139.

159. Zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne w przewlekłym zapaleniu trzustki. Rekomendacje Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Klubu Trzustkowego / K. Żuk, E. Czekwianiec, M. Degowska [et al.] // *Przegląd Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 6, No 6. — P. 339–352.

УДК 617.55-009.7-039.13+616.37-009.7-08 «45-10»

ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ: КАК ПОМОЧЬ БОЛЬНОМУ (10 ЛЕТ СПУСТЯ)

Н. Б. Губергриц

Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького, Украина

УДК 617.55-009.7-039.13+616.37-009.7-08 «45-10»

ПАНКРЕАТИЧНИЙ БІЛЬ: ЯК ДОПОМОГИ ХВОРОМУ (10 РОКІВ ПОТОМУ)

Н. Б. Губергриц

Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького, Украина

PANCREATIC PAIN: HOW TO HELP THE PATIENT (10 YEARS LATER)

N. B. Gubergrićs

Donetsk National Medical University
n. a. M. Gorky, Ukraine

Ключевые слова: хронический панкреатит, абдоминальная боль, патогенез, ноцицепция, алгоритм лечения

В статье представлен подробный обзор литературы последнего десятилетия о современных возможностях купирования абдоминальной боли при хроническом панкреатите. Автор представила для обсуждения алгоритм лечения, основанный на доказательной медицине и реальный для практических врачей Украины. Описаны множество подходов к лечению, но наиболее эффективным является мультидисциплинарный подход.

Ключові слова: хронічний панкреатит, абдомінальний біль, патогенез, ноцицепція, алгоритм лікування

У статті представлений детальний огляд літератури останнього десятиріччя про сучасні можливості зменшення абдомінального болю при хронічному панкреатиті. Автор представила до обговорення алгоритм лікування, побудований на доказовій медицині і реальний для практичних лікарів України. Описано багато підходів до лікування, але найбільш ефективним є мультидисциплінарний підхід.

Key words: chronic pancreatitis, abdominal pain, pathogenesis, nociception, treatment algorithm
Detailed literature review of the last decade on the modern opportunities of abdominal pain relief in chronic pancreatitis is presented in the article. The author put forward for discussion the algorithm of treatment based on evidentiary medicine and useful for Ukrainian general practitioners. A number of treatment options are described, but multidisciplinary approach is the most effective.

РОЛЬ ОЖИРЕНИЯ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И. Н. Григорьева¹, О. В. Ефимова², Т. С. Суворова³, Н. Л. Тов³

¹НИИ терапии и профилактической медицины;

²Городская клиническая больница № 1;

³Новосибирский государственный медицинский университет,
Новосибирск, Россия

Ключевые слова

рак поджелудочной железы, ожирение, образ жизни, эндокринные расстройства, генетическая предрасположенность

В XXI веке избыточный вес отмечают у 1,1 млрд жителей планеты, и 312 млн из них страдают ожирением [21]. Ожирение зачастую сочетается с гиперлипидемией, что, помимо развития атеросклероза, также способствует жировой инфильтрации поджелудочной железы (ПЖ) и развитию панкреатита [2]. Например, злоупотребление жирной пищей приводит к избыточной продукции холецистокинина и ферментов ПЖ, сгущению панкреатического сока, нарушению оттока секрета. Кроме того, гиперхолестеринемия способствует перенасыщению желчи холестерином и образованию мелких камней в билиарном тракте, что также увеличивает риск развития хронического панкреатита (ХП) [4]. Однако диета с высокой гликемической нагрузкой также связана с повышенным риском небилиарнозависимого острого панкреатита (ОП) [20]. Гипертриглицеридемия является причиной 1,4-5% ОП: доказано, что гидролиз богатых триглицеридами липопротеинов приводит к высокой концентрации свободных жирных кислот, которые повреждают сосудистый эндотелий и ацинарные клетки ПЖ, что обеспечивает «замкнутый круг» ишемии и закисления внутренней среды ПЖ [33]. По другим данным, причиной ОП может быть дисбеталипопротеинемия, характеризующаяся накоплением ремнантов хиломикрон и липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП) из-за повреждения ЛОНП-рецепторов на фоне дефицита аполипопротеина E [29].

В мета-анализе, проведенном с включением 607 пациентов, обследованных с 1965 по 2002 г., была подтверждена негативная роль ожирения в развитии как системных осложнений панкреатита (ОШ=2,0; 95% ДИ 1,1-4,6), так и местных (ОШ=4,3; 95% ДИ 2,4-7,9), но смертность практически не различалась между больными панкреатитом с избыточным и нормальным весом (ОШ=1,3; 95% ДИ 0,5-3,6) [25]. Позже было доказано, что больные ОП с ожирением достоверно более полиморбидны и имеют более интенсивный системный воспалительный ответ [35].

В Руководстве Азиатско-Тихоокеанского региона по классификации ожирения с учетом скрининговой системы АРАСНЕ-О и его роли в прогнозировании исходов ОП (2013) доказано, что индекс массы тела (ИМТ) ≥ 23 кг/м² является важным предиктором тяжелого течения заболевания и летального исхода у пациентов с ОП [23]. У больных острым билиарнозависимым панкреатитом ожирение также является фактором риска развития тяжелых форм ОП, причем этот эффект является «дозозависимым»: у больных ОП с 1 степенью ожирения (ИМТ=30-34,9 кг/м²) ОШ по сравнению с больными с нормальным весом составляет 3,47 (95% ДИ 1,15-

10,43), а у больных ОП с 2-3 степенью ожирения (ИМТ=35-49,9 кг/м²) этот показатель возрастает до 7,33 (95% ДИ 1,62-33,24) [22].

Рак поджелудочной железы (РПЖ) — злокачественное заболевание, развивающееся из эпителия железистой ткани или протоков ПЖ; более 80% опухолей ПЖ являются инвазивными аденокарциномами [45]. Обычно опухоль поражает головку ПЖ (50–60% случаев), тело (10%), хвост (5–8%). Также в 20–35% случаев наблюдается полное поражение ПЖ. РПЖ занимает шестое место по распространенности среди онкологических заболеваний у взрослого населения, является четвертой по значимости причиной смерти от рака в США, где РПЖ имеет частоту 9 случаев на 100000 в год [45], однако в США в 2009 г. более 35000 человек умерли от этого заболевания [14].

В странах Европейского Союза РПЖ занимает 10 место среди онкологических болезней, на его долю приходится приблизительно 2,6% от всех злокачественных новообразований. Вест о том, что Лучано Паваротти, известный оперный певец, болен РПЖ, огорчила миллионы его поклонников во всем мире. В России РПЖ среди причин смерти у мужчин находится на 5 месте после рака легкого, желудка, колоректального рака и рака предстательной железы и составляет 4,2% [5]. Средние показатели заболеваемости и смертности при РПЖ среди мужчин и женщин составляют 7,3-8,7/100 тыс. и 4,5-5,7/100 тыс. населения в год соответственно. Одной из основных причин плохого прогноза является резистентность клеток РПЖ к химиотерапии и лучевой терапии [17]. Заболеваемость прогрессивно увеличивается с возрастом до 55 случаев на 100 тыс. населения в год в возрастной группе старше 65 лет. Риск развития РПЖ повышается в 18 раз, если в семье есть случаи заболевания РПЖ у родственников первой линии [39]. РПЖ является одной из немногих злокачественных опухолей с почти 100% смертностью. Бессимптомное течение на ранних стадиях и отсутствие эффективных скрининговых тестов для РПЖ приводит к диагностике аденокарциномы ПЖ на поздних стадиях, пятилетняя выживаемость при РПЖ составляет менее 5%, а при наличии метастазов медиана продолжительности жизни при РПЖ составляет всего 4-6 месяцев [15]. В России в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями доля РПЖ составила 3,1% у мужчин (12 ранговое место) и 2,7% у женщин (10 ранговое место) [1].

Наиболее частыми симптомами РПЖ были боли и вздутие в животе, отрыжка, изжога, изменение характера стула, симптомы обструкции желчных путей (желтуха, обесцвеченный стул и зуд), а также общие симптомы

(утомляемость, инсомния и потеря веса) [17]. Однако, за исключением желтухи, специфичность этих симптомов для РПЖ остается проблематичной. В таблице 1 представлена стратификация пациентов с высоким риском развития sporadic РПЖ с учетом факторов риска этого заболевания.

Таким образом, доказано, что образ жизни человека может существенно влиять на риск развития РПЖ. В частности, прием нестероидных противовоспалительных препаратов в течение 2 лет до выявления РПЖ был связан со значительным снижением риска РПЖ (ОШ=0,75; 95% ДИ 0,62-0,97) [34].

К факторам риска развития РПЖ относятся злоупотребление спиртными напитками, курение, ожирение, сахарный диабет, цирроз печени, отягощенный семейный анамнез РПЖ, мужской пол и возраст старше 65 лет [5]. Также заболевание ассоциировано с несколькими генетическими синдромами, включающими наследственный панкреатит, наследственный неполипозный рак толстой кишки, наследственный BRCA2-зависимый рак молочной железы и яичников и синдром Peutz-Jeghers [44].

Ожирение и высокий ИМТ в настоящее время рассматриваются как факторы риска развития РПЖ [40]. Данные, опубликованные в течение последних 25 лет, подтверждают, что ожирение является причиной около 20% случаев смерти от рака у женщин, в то время как этот показатель составляет примерно 14% у мужчин [38]. J. R. Jagers et al. (2009) на основании своих исследований увеличили уровень смертности от рака при наличии ожирения до 24% [30]. Более высокая смертность от рака у лиц с ожирением также объясняет снижение выживаемости, что может быть связано с повышением воздействия ожирения на прогрессирование злокачественного роста. В большинстве эпидемиологических исследований обнаружено, что высокий ИМТ связан с повышенным риском РПЖ независимо от наличия сахарного диабета [10, 12, 27, 41]. Результаты мета-анализа, проведенного S. C. Larsson et al. (2007) на основе 21 независимого проспективного исследования, подтверждают положительную связь между ИМТ и риском РПЖ у мужчин и женщин: увеличение ИМТ на 5 кг/м² повышает риск РПЖ на 16% у мужчин, на 10% у женщин и на 12% у обоих полов вместе [27]. Согласно результатам объединенного анализа 7 когортных исследований, риск РПЖ при увеличении ИМТ на 5 кг/м² составил 1,06 для мужчин и 1,12 для женщин [12]. В объединенном анализе 14 когортных исследований также выявлена связь между ожирением и риском РПЖ: у лиц с ожирением риск РПЖ повышается на 47% [41].

В мета-анализе [10], включавшем 14 исследований (6 исследований «случай-контроль» и 8 когортных исследований) граждан Европы или Северной Америки обнаружено, что риск РПЖ был достоверно (но не выраженно) ассоциирован с ИМТ (относительный риск (ОР) увеличивался на 1,02 на единицу увеличения ИМТ (95% ДИ 1,01-1,03)). Тем не менее, ОР увеличились с 1,02 до 1,03 с поправкой на курение ($p=0,04$). Кроме того, поправка на наличие сахарного диабета незначительно изменяла ОР, и при этом не было разницы в ОР между мужчинами (1,03) и женщинами (1,02). Тем не менее, тучные люди (с ИМТ ≥ 30 кг/м²) имели более высокий ОР (1,19) развития РПЖ по сравнению с лицами с нормальным весом (ИМТ < 25 кг/м²) (сходные результаты получили A. V. Patel et al. (2005) [37] и L. N. Anderson et al. (2009) [7]). Мужчины и женщины с центральным ожирением имеют больший риск развития РПЖ по сравнению с лицами с периферическим типом ожирения (ОР=1,45; 95% ДИ 1,02-2,07) [9], что было подтверждено и в исследовании A. A. Arslan et al. (2010) [8].

Тем не менее, несколько исследований не подтвердили значимую роль ИМТ при РПЖ или обнаружили, что роль ИМТ варьирует в зависимости от других факторов

риска: курения или пола. Например, в исследовании в Японии было доказано, что ИМТ обратно пропорционально связан с риском РПЖ [13], а в исследовании Y. Lin et al. (2007) — влияние ожирения на риск развития РПЖ зависит от возраста и пола [36].

Механизм повышенного риска РПЖ при ожирении плохо изучен. Самая популярная гипотеза, объясняющая связь между ожирением и раком, — снижение чувствительности к инсулину и гиперинсулинемия [40]. Повышенные уровни инсулина сыворотки способствуют быстрому росту и увеличению агрессивности РПЖ [46]. Несколько эпидемиологических когортных исследований показали прямую зависимость между уровнем циркулирующего С-пептида и РПЖ [9, 18].

В настоящее время жировая ткань рассматривается как эндо- и паракринный орган, который способен влиять на другие органы и системы, в ней продуцируется ряд биологически активных молекул-адипокинов, которые играют большую роль в регуляции чувствительности к инсулину, углеводного, липидного обмена, иммунного ответа и ангиогенеза [40]. При ожирении происходит не только пролиферация и гипертрофия адипоцитов, но и их инфильтрация макрофагами с последующим развитием воспалительных реакций, вследствие чего изменяется метаболическая активность жировой ткани, а также нарушается баланс адипокинов: повышается выработка провоспалительных адипокинов и угнетается выработка противовоспалительных [1].

Адипонектин — белок, синтезируемый жировой тканью, относится к противовоспалительным цитокинам, при нормальных физиологических условиях циркулирует в плазме крови в высоких концентрациях. Адипонектин выполняет ряд протективных функций: противовоспалительную, противодиабетическую, ангио- и кардиопротективную. Уровень адипонектина в плазме отрицательно коррелирует с ИМТ, уровнем глюкозы натощак, инсулина, триглицеридов, лептина, ФНО- α [26].

В ряде исследований показана связь гиподипонектиемии с риском рака толстой кишки, молочной железы и с РПЖ [42, 47]. Повышение уровней адипонектина снижает риск РПЖ, в то время как низкие уровни увеличивает риск РПЖ [42]. Хотя молекулярный механизм действия адипонектина, предотвращающий развитие опухолей, не ясен, его потенциальная роль в развитии рака может быть объяснена несколькими механизмами: адипонектин повышает чувствительность к инсулину и уменьшает резистентность к нему путем фосфорилирования тирозина инсулиновых рецепторов в мышечной ткани, что приводит к снижению регуляции инсулин/IGF-1 сигнализации. Адипонектин является противовоспалительным цитокином, он подавляет экспрессию воспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и ИЛ-6; адипонектин влияет на развитие рака непосредственно через активацию AMPK (АМФ-зависимой протеинкиназы) — участвует в регуляции энергетического баланса и делении клеток, в ингибировании ангиогенеза путем активации PPAR- γ и запуска каскада каспаз [16].

Лептин, один из первых идентифицированных и наиболее изученных адипокинов, является многофункциональным гормоном, секретируемым преимущественно адипоцитами белой жировой ткани, участвует в регуляции энергетического обмена и массы тела, влияет на процессы ангио-, термо- и фиброгенеза, на иммунные реакции. Рецепторы лептина (Ob-R) принадлежат к I классу суперсемейства цитокиновых рецепторов. Связывание лептина с длинным цитоплазматическим доменом ObRb приводит к активации Jak (киназы Януса) и белков-активаторов транскрипции STAT (signal transducers and activators of transcription) [32].

Лептин обладает антиапоптозной и проангиогенной активностью, опосредованной активацией фактора роста эндотелия сосудов, — мощного стимулятора образования новых сосудов — и, возможно, играет роль в развитии РПЖ [16]. Патологическое ожирение является хроническим системным воспалительным процессом. К местным воспалительным реакциям относится инфильтрация макрофагами, к системным воспалительным реакциям — увеличение производства ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1, СРБ, ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), фибриногена [40]. Снижение массы тела приводит к снижению уровней маркеров воспаления, в то время как увеличение веса приводит к увеличению этих маркеров, что свидетельствует о том, что контроль массы тела может уменьшить хроническое воспаление и таким образом снизить риск развития РПЖ [43]. РПЖ характеризуется снижением концентрации лептина в сыворотке крови [28].

При ожирении повышается уровень ряда матриксных металлопротеиназ, которые являются ключевыми медиаторами инвазии раковых клеток и метастазирования и коррелируют с высоким риском рака, включая РПЖ [3, 16].

Несмотря на то, что в большинстве случаев РПЖ имеет спорадический характер, около 5-10% больных РПЖ сообщают о семейной истории заболевания [24]. Генетические факторы, которые могут предрасполагать к развитию РПЖ при ожирении, еще не были идентифицированы. Одним из наиболее изученных генов, ассоциированных с накоплением избыточного веса, является ген FTO (fat mass and obesity associated), который картирован в 16 хромосоме (16q12.2) и кодирует один из регуляторов липолиза, участвует в контроле дифференцировки адипоцитов, энергетического гомеостаза, лептин-независимом контроле аппетита. Аллель А гена FTO ассоциирована со сниженным липолизом, нарушением

контроля аппетита, отсутствием чувства насыщения после адекватного приема пищи. Фенотипическое проявление А-аллеля — избыточный вес/ожирение. Однонуклеотидный полиморфизм T/A (rs9939609) гена FTO ассоциирован с предрасположенностью к диабету 2 типа [19]. В исследовании H. Tang et al. (2011) обнаружены статистически значимые взаимодействия IVS1-2777C> и IVS1-23525A> T генотипов FTO с ожирением и с риском РПЖ: при генотипе AA гена FTO у лиц с ИМТ <25 кг/м² наблюдалось снижение риска РПЖ на 22-28% (p<0,0001), а ИМТ ≥25 кг/м² был связан с 54-60% увеличением риска РПЖ (p<0,0015) [11]. Существуют также немодифицируемые или генетические факторы риска РПЖ: мутации в генах BRCA2, FAMMM и CDKN2A/p16, KRAS, микроRNA [31].

Существует необходимость определить «индикаторы», которые могут предупредить лечащего врача о возможности злокачественных новообразований ПЖ. В подозрительных случаях больным выполняют компьютерную томографию или эндоскопическую ультрасонографию с тонкоигольной биопсией, в отдельных случаях рекомендуется проведение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии.

Выявление модифицируемых факторов риска развития РПЖ может помочь уменьшить заболеваемость и смертность от этой весьма опасной болезни, которая имеет несколько известных потенциально модифицируемых факторов риска, включая ожирение. Пути и механизмы связи риска развития РПЖ при ожирении плохо изучены и, вероятно, включают эффекты жировой ткани на развитие инсулинорезистентности, нарушение баланса адипокинов, цитокинов и хемокинов и дополняются воздействием мутагенов и канцерогенов, содержащихся в табачном дыме и в продуктах питания.

Таблица 1

Факторы риска, на которых основана стратификация пациентов с высоким риском развития спорадического РПЖ [17]

Группа риска	Фактор риска
Высокий риск (ОШ ≥2)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ожирение (ИМТ >30). 2. Курение в настоящем. 3. Курение в прошлом или в настоящем с полиморфизмом Arg188His (в XRCC2) или с комбинацией полиморфизмов Asp312 (экзон 10) и Lys751Gln в гене XPD. 4. Сахарный диабет II типа в анамнезе (<3 лет). 5. ОП или ХП в анамнезе ≥1 года. 6. ХП. 7. Наличие симптомов, позволяющих заподозрить РПЖ (боли и вздутие в животе, отрыжка, изжога, изменение характера стула, симптомы обструкции желчных путей — желтуха, обесцвеченный стул и зуд, а также утомляемость, инсомния и потеря веса) ≥3 лет. 8. Подтвержденная при эндоскопической ультрасонографии умеренная или тяжелая степень ХП (по Кембриджским критериям).
Средний риск (ОШ ≥1,5 но <2)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Группа крови IV (AB) или III (B). 2. Избыточный вес (25 ≤ ИМТ < 30). 3. Потребление насыщенных жиров более 25 г/сут (только для мужчин). 4. Раса: афроамериканцы.
Низкий риск (ОШ <1,5)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Группа крови. 2. Желчные камни в анамнезе. 3. В детстве подвергался воздействию табачного дыма в окружающей среде («жизнь среди курильщиков»).
Нет существенных рисков	<ol style="list-style-type: none"> 1. Бывший курильщик, бросивший курить более 15 лет назад, независимо от количества пачко/лет. 2. Алкоголь (независимо от типа и продолжительности). 3. Безалкогольные напитки: чай, кофе, соки. 4. Красное мясо. 5. Уровень образования или доходов.
Снижение риска РПЖ	<ol style="list-style-type: none"> 1. Возраст менархе ≥15 лет. 2. ≥4 беременностей. 3. Аллергия (крапивница, сезонная аллергия, и аллергия на любых животных).
Возможные факторы риска (указаны в отдельных исследованиях и требуют дальнейшего подтверждения)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Больные с приступом ОП в присутствии предшествующей мутации Kras G12D. 2. Семейное положение (овдовевшие или никогда не состоявшие в браке против замужних/женатых).

1. Аксель Е. М. Статистика рака поджелудочной железы / Е. М. Аксель, Т. И. Ушакова // *Материалы IV Российской онкологической конференции*. Москва, 21–23 ноября 2000 г. : [электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.rosoncoweб.ru/library/congress/ru/04/08.php>
2. Антипина Т. В. Коварство ожирения: [электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.zdravosil.ru/endokrinnaya-sistema/ozhirenie/25834-kovarstvo-ozhireniya.html>
3. Григорьева И. Н. Матриксные металлопротеиназы и их роль в патогенезе панкреатитов / И. Н. Григорьева // *Consilium Medicum*. — 2010. — № 1. — С. 21–24.
4. Калинин А. В. Хронический панкреатит: диагностика, лечение, профилактика / А. В. Калинин // *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. — 2007. — № 1. — С. 3–15.
5. Костюкевич О. И. Ранняя диагностика злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта / О. И. Костюкевич, Ю. Я. Карагодина // *Рус. мед. журн.* — 2011. — № 19. — С. 1213–1218.
6. Adipokines in inflammation and metabolic disease / N. Ouchi, J. L. Parker, J. J. Lugus, K. Walsh // *Nat. Rev. Immunol.* — 2011. — Vol. 11, No 2. — P. 85–97.
7. Anderson L. N. Lifestyle, dietary, and medical history factors associated with pancreatic cancer risk in Ontario, Canada / L. N. Anderson, M. Cotterchio, S. Gallinger // *Cancer Causes Control*. — 2009. — Vol. 20, No 6. — P. 825–834.
8. Anthropometry, physical activity, and the risk of pancreatic cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition / A. A. Arslan, K. J. Helzlsouer, C. Kooperberg [et al.] // *JAMA Internal Medicine*. — 2010. — Vol. 170, No 9. — P. 791–802.
9. Becker S. Obesity related hyperinsulinaemia and hyperglycaemia and cancer development / S. Becker, L. Dossus, R. Kaaks // *Arch. Physiol. Biochem.* — 2009. — Vol. 115, No 2. — P. 86–96.
10. Berrington de G. A. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer / A. de G. Berrington, S. Sweetland, E. Spencer // *Br. J. Cancer*. — 2003. — Vol. 89, No 3. — P. 519–523.
11. Body mass index and obesity- and diabetes-associated genotypes and risk for pancreatic cancer / H. Tang, X. Dong, M. Hassan [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2011. — Vol. 20, No 5. — P. 779–792.
12. Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer : a pooled study of seven prospective cohorts / L. Jiao, A. de G. Berrington, R. Z. Stolzenberg-Solomon // *Cancer Causes Control*. — 2010. — Vol. 21, No 8. — P. 1305–1314.
13. Body mass index, physical activity and the risk of pancreatic cancer in relation to smoking status and history of diabetes: a large-scale population-based cohort study in Japan— the JPHC study / J. Luo, M. Iwasaki, M. Inoue [et al.] // *Cancer Causes Control*. — 2007. — Vol. 18, No 6. — P. 603–612.
14. Cancer facts and figures 2008 / American Cancer Society. — Atlanta, 2008. — 70 p.
15. Cancer statistics, 2009 / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* — 2009. — Vol. 59, No 4. — P. 225–249.
16. The complexities of obesity, diabetes, and the development and progression of pancreatic cancer / B. Bao, Z. Wang, Y. Li [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2011. — Vol. 1815, No 2. — P. 135–146.
17. Current status of molecular markers for early detection of sporadic pancreatic cancer / S. Chakraborty, M. J. Baine, A. R. Sasson, S. K. Batra // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2011. — Vol. 1815, No 1. — P. 44–64.
18. Effects of a caloric restriction weight loss diet and exercise on inflammatory biomarkers in overweight/obese postmenopausal women : a randomized controlled trial / I. Imayama, C. M. Ulrich, C. M. Alfano [et al.] // *Cancer Research*. — 2012. — Vol. 72, No 9. — P. 2314–2326.
19. Fat mass and obesity associated gene (FTO) expression is regulated negatively by the transcription factor Foxa2 / J. Guo, W. Ren, Y. Ding [et al.] // *PLoS One*. 2012. — Vol. 7, No 12. — P. e51082.
20. High dietary glycemic load increases the risk of non-gallstone-related acute pancreatitis : a prospective cohort study / V. Oskarsson, O. Sadr-Azodi, N. Orsini [et al.] : [электронный ресурс]. — Режим доступа : [http://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(13\)01506-1/abstract](http://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(13)01506-1/abstract)
21. Hossain P. Obesity and diabetes in the developing world— a growing challenge / P. Hossain, B. Kawar, M. el Nahas // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356, No 3. — P. 213–215.
22. Impact of body overweight and class I, II and III obesity on the outcome of acute biliary pancreatitis / B. de Waele, B. Vanmierlo, Y. van Nieuwenhove, G. Delvaux // *Pancreas*. — 2006. — Vol. 32, No 4. — P. 343–345.
23. Implementation of the Asia-Pacific guidelines of obesity classification on the APACHE-O scoring system and its role in the prediction of outcomes of acute pancreatitis : a study from India / R. B. Thandassery, S. Appasani, T. D. Yadav [et al.] : [электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10620-013-3000-7>
24. Inherited predisposition to pancreatic cancer / E. Efthimiou, T. Crnogorac-Jurcevic, N. R. Lemoine, T. A. Brentnall // *Gut*. — 2001. — Vol. 48. — P. 143–147.
25. Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta-analysis / J. Martínez, J. Sánchez-Payá, J. M. Palazón [et al.] // *Pancreatol.* — 2004. — Vol. 4, No 1. — P. 42–48.
26. Krysiak R. The role of adipokines in connective tissue diseases / R. Krysiak, G. Handzlik-Orlik, B. Okopien // *Eur. J. Nutr.* — 2012. — Vol. 51, No 5. — P. 513–528.
27. Larsson S. C. Body mass index and pancreatic cancer risk : a meta-analysis of prospective studies / S. C. Larsson, N. Orsini, A. Wolk // *Int. J. Cancer*. — 2007. — Vol. 120, No 9. — P. 1993–1998.
28. Leptin and adiponectin in pancreatic cancer: connection with diabetes mellitus / T. Krechler, M. Zeman, M. Vecka [et al.] // *Neoplasma*. — 2011. — Vol. 58, No 1. — P. 58–64.
29. Marais A. D. Dysbetalipoproteinaemia: a mixed hyperlipidaemia of remnant lipoproteins due to mutations in apolipoprotein E / A. D. Marais, G. A. Solomon, D. J. Blom // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* — 2014. — Vol. 51, No 1. — P. 46–62.
30. Metabolic syndrome and risk of cancer mortality in men / J. R. Jaggars, X. Sui, S. P. Hooker [et al.] // *Eur. J. Cancer*. — 2009. — Vol. 45, No 10. — P. 1831–1838.
31. MicroRNAs as diagnostic markers for pancreatic ductal adenocarcinoma and its precursor, pancreatic intraepithelial neoplasm / Y. Xue, A. N. Abou Tayoun, K. M. Abo [et al.] // *Cancer Genet.* — 2013. — Vol. 206, No 6. — P. 217–221.
32. Myers M. G. Jr. Defining clinical leptin resistance — challenges and opportunities / M. G. Myers Jr., S. B. Heymsfield // *Cell Metab.* — 2012. — Vol. 15, No 2. — P. 150–156.
33. Nagayama D. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis / D. Nagayama, K. Shirai // *Nihon Rinsho*. — 2013. — Vol. 71, No 9. — P. 1602–1605.
34. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and pancreatic cancer risk: a nested case-control study / M. C. Bradley, C. M. Hughes, M. M. Cantwell [et al.] // *Br. J. Cancer*. — 2010. — Vol. 102. — P. 1415–1421.
35. Obesity and fat distribution imply a greater systemic inflammatory response and a worse prognosis in acute pancreatitis / L. Sempere, J. Martínez, E. de Madaria [et al.] // *Pancreatol.* — 2008. — Vol. 8, No 3. — P. 257–264.
36. Obesity, physical activity and the risk of pancreatic cancer in a large Japanese cohort / Y. Lin, S. Kikuchi, A. Tamakoshi [et al.] // *Int. J. Cancer*. — 2007. — Vol. 120, No 12. — P. 2665–2671.
37. Obesity, recreational physical activity, and risk of pancreatic cancer in a large U.S. Cohort. / A. V. Patel,

C. Rodriguez, L. Bernstein [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2005. — Vol. 14, No 2. — P. 459–466.

38. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults / E. E. Calle, C. Rodriguez, K. Walker-Thurmond, M. J. Thun // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348, No 17. — P. 1625–1638.

39. Pancreatic cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / S. Cascinu, M. Falconi, V. Valentini, S. Jelic ; ESMO Guidelines Working Group // Ann. Oncol. — Vol. 21 Suppl. 5. — P. v55–58.

40. Pergola G. Obesity as a major risk factor for cancer / G. Pergola, F. Silvestris : [электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.hindawi.com/journals/jobc/2013/291546/>

41. A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk / J. M. Genkinger, D. Spiegelman, K. E. Anderson // Int. J. Cancer. — 2011. — Vol. 129, No 7. — P. 1708–1717.

42. A prospective study of plasma adiponectin and pancreatic cancer risk in five US cohorts / Y. Bao, E. L. Giovannucci,

P. Kraft [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. — 2013. — Vol. 105, No 2. — P. 95–103.

43. A prospective study of weight change and systemic inflammation over 9 y / A. W. Fogarty, C. Glancy, S. Jones [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. — 2008. — Vol. 87, No 1. — P. 30–35.

44. Raimondi S. Epidemiology of pancreatic cancer : an overview / S. Raimondi, P. Maisonneuve, A. Lowenfels // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — Vol. 6, No 12. — P. 699–708.

45. Shi C. Familial pancreatic cancer / C. Shi, R. H. Hruban, A. P. Klein // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2009. — Vol. 133. — P. 365–374.

46. Tsugane S. Insulin resistance and cancer: epidemiological evidence / S. Tsugane, M. Inoue // Cancer Science. — 2010. — Vol. 101, No 5. — P. 1073–1079.

47. Zhang J. Plasma adiponectin: a possible link between fat metabolism and pancreatic cancer risk / J. Zhang, S. N. Hochwald // J. Natl. Cancer Inst. — 2013. — Vol. 105, No 2. — P. 79–80.

УДК 616-056.52+616.37-002-006

РОЛЬ ОЖИРЕНИЯ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И. Н. Григорьева¹, О. В. Ефимова²,
Т. С. Суворова³, Н. Л. Тов³

¹НИИ терапии и профилактической
медицины;

²Городская клиническая больница № 1;

³Новосибирский государственный
медицинский университет,
Новосибирск, Россия

УДК 616-056.52+616.37-002-006

РОЛЬ ОЖИРІННЯ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ І ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

І. М. Григор'єва¹, О. В. Єфімова²,
Т. С. Суворова³, М. Л. Тов³

¹НДІ терапії та профілактичної
медицини;

²Міська клінічна лікарня № 1;

³Новосибірський державний
медичний університет,
Новосибірськ, Росія

ROLE OF OBESITY IN INFLAMMATORY AND ONCOLOGICAL PANCREATIC DISEASES

I. N. Grigoryeva¹, O. V. Yefimova²,
T. S. Suvorova³, N. L. Tov³

¹Institute of Therapy and
Preventive Medicine;

²City Clinical Hospital № 1;

³Novosibirsk State Medical University,
Novosibirsk, Russia

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, ожирение, образ жизни, эндокринные расстройства, генетическая предрасположенность

Цель обзора — проанализировать основные данные о роли ожирения в патогенезе заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) и о современных механизмах этой ассоциации. В странах Европейского Союза и в России частота заболеваний ПЖ растет, например, рак ПЖ (РПЖ) занимает 10 место среди онкологических болезней. Ожирение является фактором риска развития не только тяжелых форм острого панкреатита, но и РПЖ, причем независимо от наличия сахарного диабета. В мета-анализе риск РПЖ у лиц с ожирением повышается на 47%, при этом лица с центральным ожирением имеют больший риск развития РПЖ по сравнению с лицами с периферическим типом ожирения (OR=1,45; 95% ДИ 1,02-2,07), однако в Японии связь между ожирением и РПЖ иная, чем в других странах, иногда даже обратная пропорциональная. Показана роль факторов образа жизни (курение, потребление насыщенных жиров и т. д.) в повышении риска РПЖ. Связь между ожирением и раком объясняется снижением чувствительности к инсулину и гиперинсулинемией: доказана прямая зависимость между уровнем циркулирующего С-пептида и РПЖ, низкие уровни адипонектина и лептина в сыворотке крови увеличивают риск РПЖ. Существуют также генетические факторы риска РПЖ. Обнаружены статистически значимые взаимодействия IVS1-2777C> и IVS1-23525A> T генотипов гена FTO с ожирением и риском РПЖ: при генотипе AA у лиц с ИМТ <25 кг/м² наблюдалось снижение риска РПЖ на 22–28% (p<0,0001), а ИМТ ≥25 кг/м² был связан с 54–60% увеличением риска РПЖ (p<0,0015).

Ключові слова: рак підшлункової залози, ожиріння, спосіб життя, ендокринні розлади, генетична схильність

Мета огляду — проаналізувати основні дані про роль ожиріння в патогенезі захворювань підшлункової залози (ПЗ) і про сучасні механізми цієї асоціації.

У країнах Європейського Союзу і в Росії частота захворювань ПЗ зростає, наприклад, рак ПЗ (РПЗ) посідає 10 місце серед онкологічних хвороб. Ожиріння є фактором ризику розвитку не тільки важких форм гострого панкреатиту, а й РПЗ, причому незалежно від наявності цукрового діабету. У мета-аналізі ризик РПЗ в осіб з ожирінням підвищується на 47%, при цьому особи з центральним ожирінням мають більший ризик розвитку РПЗ порівняно з особами з периферичним типом ожиріння (BP=1,45; 95% ДІ 1,02-2,07), проте в Японії зв'язок між ожирінням і РПЗ відрізняється від інших країн, іноді навіть зворотно пропорційно. Показано роль факторів способу життя (куріння, споживання насичених жирів і т. п.) у підвищенні ризику РПЗ. Зв'язок між ожирінням і раком пояснюється зниженням чутливості до інсуліну і гіперінсулінемією: доведена пряма залежність між рівнем циркулюючого С-пептиду і РПЗ, низькі рівні адипонектину і лептину в сироватці крові збільшують ризик РПЗ. Існують також генетичні чинники ризику РПЗ. Виявлені статистично значущі взаємодії IVS1-2777C> та IVS1-23525A> T генотипів гена FTO з ожирінням і ризиком РПЗ: при генотипі AA у осіб з ІМТ <25 кг/м² спостерігалось зниження ризику РПЗ на 22–28% (p<0,0001), а ІМТ ≥25 кг/м² був пов'язаний з 54–60% збільшенням ризику РПЗ (p<0,0015).

Key words: pancreatic cancer, obesity, lifestyle, endocrine disorders, genetic susceptibility

Aim of review is to analyze the basic data on the role of obesity in the pathogenesis of pancreatic cancer (PC) and the modern mechanisms of this association.

Incidence of pancreatic diseases is constantly increasing in the European Union and in Russia, e. g. pancreatic cancer (PC) takes 10th place among oncological diseases. Obesity is a risk factor for not only severe acute pancreatitis, but for PC regardless of diabetes. Meta-analysis shows the PC risk in patients with obesity increasing by 47%, while persons with a central obesity have a higher PC risk compared to those with a peripheral type of obesity (OR=1,45; 95% CI: 1,02–2,07), but association between BMI and the PC risk in Japan may differ from that in other states, sometimes inversely. Lifestyle factors (smoking, consumption of saturated fats, etc.) increase the PC risk. The link between obesity and PC is explained by insulin resistance and hyperinsulinemia: direct correlation between the level of circulating C-peptide and PC is proved, low levels of serum adiponektin and leptin increase the PC risk. There are also genetic risk factors for PC. Statistically significant interaction between IVS1-2777C> and IVS1-23525A> T genotypes of the FTO gene with obesity and the PC risk exists: AA genotype in patients with BMI <25 kg/m² reduced PC risk by 22–28% (p<0,0001), and BMI ≥25 kg/m² was associated with 54–60% increased PC risk (p<0,0015).

РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БИОМАРКЕРОВ

K. Ohuchida^{1,2}, T. Ohtsuka¹, K. Mizumoto¹, M. Hashizume², M. Tanaka¹

¹Departments of Surgery and Oncology;

²Advanced Medical Initiatives, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University,
Fukuoka, Japan

Статья опубликована в журнале *Gastrointestinal Tumors*. — 2014. — Vol. 1. — P. 33–40.

Ключевые слова

**биомаркеры, рак поджелудочной железы, панкреатические
звездчатые клетки, патогенез, диагностика**

Основная идея. Успехи в понимании канцерогенеза поджелудочной железы и микроокружения опухоли позволили идентифицировать биомаркеры, которые могут быть использованы для скрининга, диагностики и прогнозирования терапевтического ответа, в том числе ответа на новые препараты, действие которых направлено на определенные субпопуляции раковых клеток.

Практическое применение. Хотя генетические мутации (найденные в *K-ras*, *p53* и *p16INK4A*), а также высокая активность теломеразы часто ассоциированы с раком поджелудочной железы (ПЖ), их использование в качестве биомаркеров в практической медицине до сих пор не получило распространения. При исследовании микропанелей было выявлено несколько белков, ассоциированных с раком ПЖ. Возможно количественное определение некоторых из них, таких как *S100P*, *MUC1* и *MUC5AC*, в плазме и других биологических жидкостях, что позволило бы использовать их как потенциальные биомаркеры. При исследованиях резистентности к гемцитабину было обнаружено наличие маркеров, в том числе генов, связанных с метаболизмом и транспортом этого препарата, которые можно использовать для идентификации пациентов с потенциальным отсутствием эффекта от терапии гемцитабином. При профилировании микроРНК был выделен ряд молекул с различным путем экспрессии. Так, *miR-142-5p* и *miR-204* могут выступать маркерами ответа на терапию гемцитабином у пациентов с резецированной ПЖ. Молекулы, секретлируемые панкреатическими звездчатыми клетками, такие, как *CD10* и *CD271*, могут выступать мишенями для клеточно-специфической терапии рака ПЖ. Использование дуоденального сока является перспективным в скрининге рака ПЖ.

Введение

Рак ПЖ занимает четвертое место в структуре смертности от онкологических заболеваний в развитых странах [3]. Только 10–20% больных с раком ПЖ являются операбельными на момент манифестации заболевания, и менее 20% больных выживают в течение 5 лет после резекции ПЖ [26]. Несмотря на последние технологические и медицинские достижения, в настоящее время не существует методов ранней диагностики рака ПЖ. В литературе нет сообщений об эффективных методах лечения рака ПЖ, в том числе при локальной и метастатической формах заболевания, кроме отдельных

статей, посвященных успешному использованию химиотерапии [30]. Для улучшения прогноза у пациентов с раком ПЖ необходимы новые эффективные стратегии скрининга и лечения.

Внутрипротоковая папиллярно-слизистая неоплазия ПЖ (IPMN) является отдельной нозологической единицей, характеризующейся массивной дилатацией протока ПЖ, гиперсекрецией муцина и внутрипротоковым папиллярным ростом [17]. Гистологический спектр IPMN широк, начиная от аденом до инвазивного рака. Достижения в области диагностических методов улучшили выявление IPMN в клинических условиях [39]. Тем не менее, прогнозирование злокачественного потенциала IPMN до хирургической резекции затруднено даже при использовании таких передовых методов. Таким образом, для оценки злокачественного потенциала IPMN необходимы новые диагностические методики.

Успехи в понимании канцерогенеза ПЖ и микроокружения опухолей ПЖ внесли свой вклад в разработку перспективных скрининговых или диагностических биомаркеров и новых методов лечения, ориентированных на конкретные субпопуляции раковых или стромальных клеток (рис. 1). В нашей работе мы представим клиническое значение биомаркеров рака ПЖ и IPMN. Также мы уделили внимание новым типам биомаркеров на основе стромальных клеток в микроокружении опухолей ПЖ, таких, как панкреатические звездчатые клетки.

Генетические мутации как биомаркеры

При раке ПЖ и IPMN выявлено много генетических мутаций. Мутации *K-ras* и *p53* часто упоминаются в литературе как перспективные биомаркеры. В 50–75% случаев рака ПЖ обнаружена инактивация *p53* [25]; ее роль в канцерогенезе ПЖ хорошо известна, но клиническое значение как биомаркера остается неясным. Мутации генов-супрессоров опухолей, таких, как *p53*, возникают во многих «горячих узлах», что усложняет обнаружение самих мутаций и делает методику трудоемкой для практического использования. С другой стороны, в крупном клиническом исследовании выявляли мутации *K-ras*, поскольку они происходят в определенном кодоне (кодон 12 или 13) [18]. Некоторые ученые исследовали панкреатический сок, однако при данной методике мутации *K-ras* определялись у 38,1–90,0% пациентов [8, 18]. Эти противоречивые данные указывают на сложность обнаружения мутаций ДНК в клинической

практике.

Мутации, отсутствие или чрезмерное метилирование промотора p16INK4A были обнаружены в 80–95% случаев рака ПЖ. Эффект отсутствия p16INK4A при раке ПЖ заключается в утрате p53 и мутации K-ras. Такие мутации p16 наблюдаются на ранней стадии канцерогенеза ПЖ, например, панкреатической интраэпителиальной неоплазии (PanIN) и IPMN [12]. K-ras мутации наблюдаются в начале канцерогенеза ПЖ, в том числе PanIN и IPMN [12]. Таким образом, выявление данных мутаций, связанных с ранним канцерогенезом ПЖ, является перспективным для скрининга. Однако практический анализ выявления мутаций или скорости метилирования с использованием крови или плазмы затруднен, поскольку некоторые из них определяются или в крови, или в плазме. По данным литературы, мутации генов SMAD4 (DPC4), LKB1 (STK11) и BRCA2 выявляются соответственно менее, чем у половины больных, в 4–6% и 17% случаях рака ПЖ [10]; их клиническое значение остается неизвестным.

Активность теломеразы и экспрессия обратной транскриптазы теломеразы человека как биомаркеры

Теломераза является РНК-зависимой ДНК-полимеразой и, как правило, инактивируется в нормальных зрелых клетках. В канцерогенезе ПЖ теломераза активируется для предупреждения укорочения теломера в опухолевых клетках. Раковые клетки ПЖ показывают высокий уровень активности теломеразы, в то время как предраковые изменения, такие как PanIN и доброкачественные IPMN имеют низкий уровень активности теломеразы. Таким образом, активность теломеразы является перспективным диагностическим или дифференциальным маркером рака ПЖ [37]. В нашем и в других исследованиях при диагностике рака ПЖ обнаружена повышенная активность теломеразы в панкреатическом соке [36]. Однако клиническое использование этого маркера для диагностики рака в настоящее время нецелесообразно из-за трудностей оценки качества образца и количественного измерения. Обратная транскриптаза теломеразы человека (hTERT) является субъединицей теломеразы, и в качестве диагностического маркера было предложено исследование ее РНК. Для дифференциальной диагностики рака ПЖ/IPMN и хронического панкреатита мы провели масштабный анализ 88 образцов

панкреатического сока, который включал количественный анализ мРНК обратной транскриптазы теломеразы человека [28]. Уровни hTERT мРНК были значительно выше в образцах сока ПЖ при раке по сравнению с образцами при IPMN, что указывает на то, что экспрессия hTERT при анализе панкреатического сока может помочь в дифференцировании рака ПЖ и доброкачественных опухолей. Однако эти данные также показали, что анализ экспрессии hTERT не позволяет дифференцировать рак ПЖ и хронический панкреатит, поскольку в лимфоцитах, выделенных из резецированных тканей с гистологической картиной панкреатита, определялись относительно высокие уровни экспрессии этого маркера.

Молекулы, ассоциированные с раком, как биомаркеры

Анализ микрочипов позволяет идентифицировать молекулы, связанных с раком ПЖ. Результаты этого анализа показали, что при раке ПЖ увеличивается экспрессия генов семейств S100 и MUC [14, 22]. Кроме того, некоторые молекулы, связанные с раком, такие, как факторы роста, цитокины и раково-стромальные клетки взаимодействия, могут выступать прогностическими маркерами для лечения рака ПЖ.

Семейство S100

Белки семейства S100 относятся к малым Ca²⁺-связанным белкам типа EF-hand, влияющим на регуляцию внутри- и внеклеточных процессов, в том числе клеточную пролиферацию, дифференцировку и внутриклеточную сигнализацию. T. Agutugam et al. [35] сообщили, что экспрессия S100P влияет на рост и инвазию клеток при раке ПЖ. Мы также обнаружили, что клетки инвазивной протоковой карциномы, PanIN, IPMN экспрессируют значительно больше S100P, чем нормальные протоковые клетки [33, 34], что свидетельствует о том, что экспрессия S100P повышается при раннем канцерогенезе ПЖ. Мы, как и другие исследователи, также обнаружили другие белки S100 — S100A6, S100A2 и S100A11 — и подтвердили, что в течение ранней фазы панкреатического канцерогенеза повышается экспрессия S100A6 и S100A11 [11, 24, 31, 32]; количественное определение этих белков может помочь в скрининге или обнаружении рака ПЖ, в то время как S100A2 является прогностическим маркером этого заболевания.

Хотя анализ белков S100 панкреатического сока для дифференциальной диагностики рака ПЖ и доброкачественных новообразований не показал достоверных результатов, он может эффективно использоваться для скрининга больных с изменениями ПЖ высокого риска. Некоторые из молекул семейства S100,



Рис. 1. Образцы для исследования биомаркеров для ранней диагностики рака и прогноза персонализированной терапии (EUS-FNA — тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем эндоскопического ультразвукового исследования).

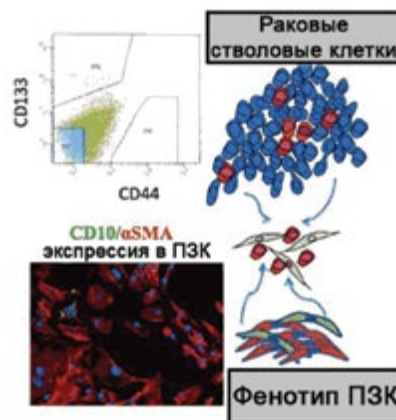


Рис. 2. Клеточно-специфические биомаркеры и персонализированная терапия рака ПЖ (ПЗК — панкреатические звездчатые клетки).

такие как S100P, могут быть качественно и количественно определены в плазме и других биологических жидкостях, что указывает на их определенный потенциал в качестве скрининговых биомаркеров.

Семейство MUC

MUC являются гликопротеинами с высоким молекулярным весом. При раке ПЖ избыточная экспрессия MUC1 и MUC6 и экспрессия *de novo* MUC4 и MUC5AC были обнаружены как на уровне микросомальной РНК, так и на уровне белка [1]. Анализ микрочипов ДНК показал, что при раке ПЖ повышенную экспрессию имеют MUC4 и MUC5AC [14]. Мы также сообщали, что показатели MUC1 и MUC5AC мРНК были значительно повышены в тканях злокачественных опухолей ПЖ и в панкреатическом соке у пациентов с раком ПЖ [29]. Кривая анализов экспрессии MUC1 и MUC5AC (ROC) показала необходимость количественного определения этих маркеров для диагностики рака ПЖ. Эти данные позволяют предположить, что количественный анализ MUC1 и MUC5AC в панкреатическом соке позволит предоперационно установить окончательный диагноз рака ПЖ и, возможно, улучшит его диагностику на ранних этапах.

Функционально родственные молекулы и персонализированная терапия

Многие функционально связанные факторы, такие, как эпидермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, фактор роста гепатоцитов, фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста -1, VEGF, MMP2, MMP7, MMP9, hENT1, Sonic hedgehog и их рецепторы являются потенциальными прогностическими маркерами выживания пациента или предикторами терапевтической эффективности при лечении рака ПЖ. Персонализированная терапия таких типов рака, как рак молочной железы, легких, толстой кишки и желудка, используется все шире. Персонализированное лечение рака ПЖ также имеет перспективы, и разработка такой терапии необходима. Гемцитабин широко применяется в качестве терапии первой линии у больных с распространенным или рецидивированным раком ПЖ. Однако при распространенном раке ПЖ частота полного и частичного ответа и контроля заболевания составляли 8,0–13,5% и 49,2–62,1% соответственно даже при комбинации методов лечения [30]; это говорит о том, что многие пациенты с раком ПЖ не имеют преимуществ при комбинированной терапии на основе гемцитабина. Таким образом, необходимы прогностические маркеры для выбора пациентов, которые наиболее вероятно будут иметь максимальный лечебный эффект при схемах на основе гемцитабина или других препаратов. При исследовании резистентности гемцитабина было выявлено несколько маркеров, в том числе гены, кодирующие метаболизм и транспорт гемцитабина, таких, как деоксицитидин-киназа, рибонуклеотид-редуктаза и равновесный переносчик нуклеозид-1 [15].

В последнее время в литературе сообщалось о значительном терапевтическом эффекте в лечении рака ПЖ таких препаратов, как S1 и капецитабин, по эффективности сопоставимых с гемцитабином. Персонализированная терапия, основанная на прогностических маркерах, может указать на перспективность соответствующего лечения для конкретных подгрупп пациентов с раком ПЖ.

МикроРНК как биомаркер

МикроРНК представляют собой небольшие некодирующие РНК генные продукты, состоящие

приблизительно из 22 нуклеотидов, обнаруженные в различных организмах. Хотя биологические функции большинства микроРНК еще не до конца изучены, они, по видимому, принимают участие в различных биологических процессах, в том числе в пролиферации клеток, гибели клеток, стрессоустойчивости и жировом обмене путем регуляции экспрессии генов [2].

Появляется все больше данных, указывающих на то, что микроРНК мутируют или по-разному экспрессируются при разных типах рака. В особенности, miR-21, miR-196a-2, miR-210 при раке ПЖ значительно коррелируют с плохим прогнозом [9, 20, 21]. Кроме этого, анализ профилей микроРНК на основе микрочипов позволил определить микроРНК, которые по-разному экспрессируются при раке ПЖ [20]. Мы также провели анализ микрочипов на основе микроРНК-профилирования и выявили 24 микроРНК-кандидата с повышенной или пониженной экспрессией в гемцитабин-устойчивых клетках [19]. Наши результаты показали, что пациенты с «высокой» экспрессией miR-142-5p и miR-204 имели достоверно более длительную выживаемость, чем пациенты с «низкой» экспрессией miR-142-5p и miR-204 в группе получавших гемцитабин, но не в группе сравнения; эти данные свидетельствуют о том, что miR-142-5p и miR-204 предсказывают химиотерапевтический ответ у больных с раком ПЖ после резекции.

Стромальные биомаркеры из микроокружения опухоли ПЖ

Рак ПЖ характеризуется чрезмерной десмоплазией, повышением внеклеточного матрикса и ряда клеток, экспрессирующих актин α-гладкой мускулатуры [38]. Десмоплазия способствует агрессивности при раке ПЖ и устойчивости к традиционным методам лечения путем опухолевого-стромального взаимодействия [27]. Недавно было установлено, что стромальные панкреатические клетки являются основным источником избыточного матрикса при хроническом панкреатите и аденокарциноме ПЖ [7]. Растворимые факторы, секретируемые активированными стромальными панкреатическими клетками, также способствуют развитию злокачественных фенотипов и резистентности к гемцитабину или лучевой терапии клеток рака ПЖ [4]. Предыдущее исследование было сосредоточено на роли стволовых раковых клеток при различных раковых заболеваниях. Раковые стволовые клетки — это небольшая популяция, которая может инициировать и поддерживать формирование опухоли [16], в то время как миофибробласты и мезенхимальные клетки, выделенные из различных тканей человека, в том числе из стромальных панкреатических клеток, демонстрируют сходные фенотипы на основе их клеточных поверхностных маркеров. Тем не менее, конкретные фенотипы стромальных панкреатических клеток с различными функциями остаются неизвестными. В последнее время мы изучали разнообразие стромальных панкреатических клеток и обнаружили, что в экспериментах *in vivo* и *in vitro* оно сходно с разнообразием раковых стволовых клеток. Стромальные панкреатические клетки, экспрессирующие CD10 (цинк-зависимые клеточные поверхностные металлопротеиназы размерами 90–110 кДа), являются наиболее значимой клеточной популяцией в прогрессировании рака ПЖ [5]. Используя иммуногистохимический анализ, мы обнаружили, что экспрессия CD10 в стромальных панкреатических клетках

достоверно связана с плохим прогнозом при раке ПЖ. Эти данные позволяют предположить, что экспрессия CD10 является прогностическим предиктором для больных с раком ПЖ, и что CD10 и стромальные панкреатические клетки являются перспективной мишенью для новых методов лечения и контроля десмоплазии.

Также мы сообщали о другом фенотипе стромальных панкреатических клеток, в основе которого лежит экспрессия CD271 [6]. CD271 (рецептор фактора роста нерва или p75NTR), который является нейротрофиновым рецептором, участвующим в паракринной регуляции роста некоторых нейронных и не нейронных типов опухолей [23]. В стромальных панкреатических клетках была выявлена экспрессия CD271 [13]; эти изменения часто наблюдались на периферии, а не в центре опухолей ПЖ. Высокая стромальная экспрессия CD271 была связана с хорошим прогнозом ($p = 0,0040$) [6]. Мы также обнаружили, что клетки стромы вокруг PanIN и IPMN интенсивно окрашивались на CD271. Из этих данных следует, что экспрессия CD271 в стромальных панкреатических клетках появляется на ранней стадии канцерогенеза ПЖ; подобные изменения имеют различное значение, в том числе в защите от рака. Исследование характерных изменений стромальных фенотипов микроокружения опухоли ПЖ поможет определить новые биомаркеры для специфического лечения рака ПЖ (рис. 2).

Выводы

Определение биомаркеров для диагностики рака ПЖ является более сложной задачей, чем определение его прогностических факторов из-за использования небольших образцов, полученных до операции, таких

как панкреатического сока или образцов, взятых при тонкоигольной аспирационной биопсии. Определение скрининговых биомаркеров также затруднено из-за использования крови, сыворотки или кала. В последнее время для оценки нового скринингового метода мы исследовали дуоденальное содержимое. Дуоденальный сок собирается легче, чем панкреатический, так как нет необходимости канюлировать проток ПЖ, и он непосредственно содержит материал, связанный с патологией ПЖ в отличие от крови, сыворотки или кала. Таким образом, исследование дуоденального сока для скрининга рака ПЖ является перспективным.

Для более детального изучения микроокружения рака ПЖ при помощи генной инженерии экспериментально на моделях мышей был индуцирован рак ПЖ. Опухоли в этих моделях вызывали десмоплазию, сходную с таковой при раке ПЖ у человека. Благодаря сходству между PanIN у мышей и человека эти модели также позволили выполнить анализы канцерогенов ПЖ.

Мы надеемся, что в результате данного научного проекта будут сделаны новые выводы относительно биомаркеров, связанных с канцерогенезом ПЖ и микроокружением рака ПЖ.

Благодарность

Исследование частично проведено при поддержке гранта от Министерства образования, культуры, спорта, науки и техники Японии.

Конфликт интересов

У авторов отсутствует конфликт интересов.

Перевод Л. А. Ярошенко,
редактирование к. мед. н. доц. О. А. Голубова,
д. мед. н. проф. Н. Б. Губергриц

Литература

1. Aberrant expression of MUC5AC and MUC6 gastric mucins and sialyl Tn antigen in intraepithelial neoplasms of the pancreas / G. E. Kim, H. I. Bae, H. U. Park [et al.] // *Gastroenterology*.— 2002. — Vol. 123. — P. 1052–1060.
2. Ambros V. MicroRNA pathways in flies and worms: growth, death, fat, stress, and timing / V. Ambros // *Cell*. — 2003. — Vol. 113. — P. 673–676.
3. Cancer statistics, 2007 / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* — 2007. — Vol. 57, No 1. — P. 43–66.
4. Cancer-associated stromal fibroblasts promote pancreatic tumor progression / R. F. Hwang, T. Moore, T. Arumugam [et al.] // *Cancer Res.* — 2008. — Vol. 68. — P. 918–926.
5. CD10+ pancreatic stellate cells enhance the progression of pancreatic cancer / N. Ikenaga, K. Ohuchida, K. Mizumoto [et al.] // *Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 139. — P. 1041–1051, 1051.e1–e8.
6. CD271 (+) subpopulation of pancreatic stellate cells correlates with prognosis of pancreatic cancer and is regulated by interaction with cancer cells / K. Fujiwara, K. Ohuchida, K. Mizumoto [et al.] // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7. — P. e52682.
7. Desmoplastic reaction in pancreatic cancer: role of pancreatic stellate cells / M. V. Apte, S. Park, P. A. Phillips [et al.] // *Pancreas*. — 2004. — Vol. 29. — P. 179–187.
8. Detection of ras gene mutations in pancreatic juice and peripheral blood of patients with pancreatic adenocarcinoma / M. Tada, M. Omata, S. Kawai [et al.] // *Cancer Res.* — 1993. — Vol. 53. — P. 2472–2474.
9. Elevated expression of microRNAs 155, 203, 210 and 222 in pancreatic tumors is associated with poorer survival / T. Greither, L. F. Grochola, A. Udelnow [et al.] // *Int. J. Cancer*. — 2010. — Vol. 126. — P. 73–80.
10. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17% / K. M. Murphy, K. A. Brune, C. Griffin [et al.] // *Cancer Res.* — 2002. — Vol. 62. — P. 3789–3793.
11. Expression of S100A2 calcium-binding protein predicts response to pancreatectomy for pancreatic cancer / A. V. Biankin, J. G. Kench, E. K. Colvin [et al.] // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 137. — P. 558–568, 568.e1–e11.
12. Genetic and epigenetic alterations in pancreatic carcinogenesis / Y. Delpu, N. Hanoun, H. Lulka [et al.] // *Curr. Genomics*. — 2011. — Vol. 12. — P. 15–24.
13. Hepatic stellate cells express the low affinity nerve growth factor receptor p75 and undergo apoptosis in response to nerve growth factor stimulation / N. Trim, S. Morgan, M. Evans [et al.] // *Am. J. Pathol.* — 2000. — Vol. 156. — P. 1235–1243.
14. Highly expressed genes in pancreatic ductal adenocarcinomas: a comprehensive characterization and comparison of the transcription profiles obtained from three major technologies / C. A. Iacobuzio-Donahue, R. Ashfaq, A. Maitra [et al.] // *Cancer Res.* — 2003. — Vol. 63. — P. 8614–8622.
15. Human equilibrative nucleoside transporter 1 levels predict response to gemcitabine in patients with pancreatic cancer / J. J. Farrell, H. Elsaleh, M. Garcia [et al.] // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 136. — P. 187–195.
16. Identification of pancreatic cancer stem cells / C. Li, D. G. Heidt, P. Dalerba [et al.] // *Cancer Res.* — 2007. — Vol. 67. — P. 1030–1037.

17. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas / M. Tanaka, S. Chari, V. Adsay [et al.] // *Pancreatology*. — 2006. — Vol. 6. — P. 17–32.
18. Low sensitivity of the ki-ras po-lymerase chain reaction for diagnosing pancreatic cancer from pancreatic juice and bile: a multicenter prospective trial / L. Trumper, M. Menges, H. Daus [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 4331–4337.
19. MicroRNA expression as a predictive marker for gemcitabine response after surgical resection of pancreatic cancer / K. Ohuchida, K. Mizumoto, T. Kayashima [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* — 2011. — Vol. 18. — P. 2381–2387.
20. MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis / M. Bloomston, W. L. Frankel, F. Petrocca [et al.] // *JAMA*. — 2007. — Vol. 297. — P. 1901–1908.
21. MicroRNA-21 is overexpressed in pancreatic cancer and a potential predictor of survival / M. Dillhoff, J. Liu, W. Frankel [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2008. — Vol. 12. — P. 2171–2176.
22. Molecular alterations in pancreatic carcinoma: expression profiling shows that dysregulated expression of S100 genes is highly prevalent / T. Crnogorac-Jurcevic, E. Missiaglia, E. Blaveri [et al.] // *J. Pathol.* — 2003. — Vol. 201. — P. 63–74.
23. Nerve growth factor and tissue repair remodeling: trkA(NGFR) and p75(NTR), two receptors one fate / A. Micera, A. Lambiase, B. Stampachiacchiere [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2007. — Vol. 18. — P. 245–256.
24. Over-expression of S100A2 in pancreatic cancer correlates with progression and poor prognosis / K. Ohuchida, K. Mizumoto, Y. Miyasaka [et al.] // *J. Pathol.* — 2007. — Vol. 213. — P. 275–282.
25. p53 mutations in pancreatic carcinoma and evidence of common involvement of homocopolymer tracts in DNA microdeletions / M. S. Redston, C. Caldas, A. B. Seymour [et al.] // *Cancer Res.* — 1994. — Vol. 54. — P. 3025–3033.
26. Pancreatic cancer registry in Japan: 20 years of experience / S. Matsuno, S. Egawa, S. Fukuyama [et al.] // *Pancreas*. — 2004. — Vol. 28. — P. 219–230.
27. Pancreatic stellate cells — role in pancreas cancer / M. C. Bachem, S. Zhou, K. Buck [et al.] // *Langenbecks Arch. Surg.* — 2008. — Vol. 393. — P. 891–900.
28. Quantitative analysis of human telomerase reverse transcriptase in pancreatic cancer / K. Ohuchida, K. Mizumoto, D. Yamada [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2006. — Vol. 12. — P. 2066–2069.
29. Quantitative analysis of MUC1 and MUC5AC mRNA in pancreatic juice for preoperative diagnosis of pancreatic cancer / K. Ohuchida, K. Mizumoto, D. Yamada [et al.] // *Int. J. Cancer*. — 2006. — Vol. 118. — P. 405–411.
30. Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan : GEST study / H. Ueno, T. Ioka, M. Ikeda [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2013. — Vol. 31. — P. 1640–1648.
31. S100A11, a putative tumor suppressor gene, is overexpressed in pancreatic carcinogenesis / K. Ohuchida, K. Mizumoto, S. Ohhashi [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2006. — Vol. 12. — P. 5417–5422.
32. S100A6 is increased in a stepwise manner during pancreatic carcinogenesis: clinical value of expression analysis in 98 pancreatic juice samples / K. Ohuchida, K. Mizumoto, J. Yu [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2007. — Vol. 16. — P. 649–654.
33. S100P is a novel marker to identify intraductal papillary mucinous neoplasms / K. Nakata, E. Nagai, K. Ohuchida [et al.] // *Hum. Pathol.* — 2010. — Vol. 41. — P. 824–831.
34. S100P is an early developmental marker of pancreatic carcinogenesis / K. Ohuchida, K. Mizumoto, T. Egami [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2006. — Vol. 12. — P. 5411–5416.
35. S100P promotes pancreatic cancer growth, survival, and invasion / T. Arumugam, D. M. Simeone, K. Van Golen, C. D. Logsdon // *Clin. Cancer Res.* — 2005. — Vol. 11. — P. 5356–5364.
36. Telomerase activity in pure pancreatic juice for the diagnosis of pancreatic cancer may be complementary to K-ras mutation / S. J. Myung, M. H. Kim, Y. S. Kim [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2000. — Vol. 51. — P. 708–713.
37. Telomerase elevation in pancreatic ductal carcinoma compared to nonmalignant pathological states / N. Suehara, K. Mizumoto, T. Muta [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 1997. — Vol. 3. — P. 993–998.
38. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases / M. B. Omary, A. Lugea, A. W. Lowe, S. J. Pandol // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117. — P. 50–59.
39. The role of the DNA damage checkpoint pathway in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas / V. Miyasaka, E. Nagai, H. Yamaguchi [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2007. — Vol. 13. — P. 4371–4377.

УДК 616.37-006.6-076

**РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:
КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БИОМАРКЕРОВ**K. Ohuchida^{1,2}, T. Ohtsuka¹, K. Mizumoto¹,
M. Hashizume², M. Tanaka¹¹Departments of Surgery and Oncology;²Advanced Medical Initiatives, Graduate
School of Medical Sciences, Kyushu University,
Fukuoka, JapanСтатья опубликована в журнале
Gastrointestinal Tumors. — 2014. — Vol. 1. —
P. 33–40.

УДК 616.37-006.6-076

**РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ : КЛІНІЧНА
ЗНАЧИМОСТЬ БИОМАРКЕРІВ**K. Ohuchida^{1,2}, T. Ohtsuka¹, K. Mizumoto¹,
M. Hashizume², M. Tanaka¹¹Departments of Surgery and Oncology;²Advanced Medical Initiatives, Graduate
School of Medical Sciences, Kyushu University,
Fukuoka, JapanСтаття опублікована в журналі Gastrointestinal
Tumors. — 2014. — Vol. 1. — P. 33–40.**PANCREATIC CANCER: CLINICAL SIGNIFI-
CANCE OF BIOMARKERS**K. Ohuchida^{1,2}, T. Ohtsuka¹, K. Mizumoto¹,
M. Hashizume², M. Tanaka¹¹Departments of Surgery and Oncology;²Advanced Medical Initiatives, Graduate
School of Medical Sciences, Kyushu University,
Fukuoka, JapanArticle was published in journal Gastrointestinal
Tumors. — 2014. — Vol. 1. — P. 33–40.**Ключевые слова:** биомаркеры, рак поджелудочной железы, панкреатические звездчатые клетки, патогенез, диагностика**Аннотация.** Необходимо улучшить прогноз у больных с раком ПЖ, а также разработать новые эффективные скрининговые и диагностические стратегии и методы лечения. Последние достижения в понимании канцерогенеза ПЖ и микроокружения опухоли позволили идентифицировать биомаркеры для скрининга, диагностики и прогнозирования лечения рака, в т. ч. новыми методами, направленными на конкретные субпопуляции раковых или стромальных клеток. Поскольку есть данные о нескольких препаратах, таких, как S1, капецитабин и гемцитабин, оказывающих значительные терапевтические эффекты, разработка персонализированной терапии при раке ПЖ является перспективной. Для выбора пациентов, у которых наиболее вероятно терапия гемцитабином или другими препаратами будет эффективна, необходимы прогностические маркеры.**Резюме.** На основе генетических и эпигенетических изменений и аномалий микроРНК при раке ПЖ мы изучили клиническое значение перспективных скрининговых, диагностических, прогностических и предиктивных биомаркеров. Мы также исследовали новые типы маркеров на основе стромальных клеток микроокружения опухолей ПЖ, таких, как звездчатые клетки ПЖ.**Ключові слова:** біомаркери, рак підшлункової залози, панкреатичні зірчасті клітини, патогенез, діагностика**Анотація.** Необхідно поліпшити прогноз у хворих на рак ПЗ, а також розробити нові ефективні скринінгові та діагностичні стратегії і методи лікування. Останні досягнення в розумінні канцерогенезу ПЗ і мікрооточення пухлини дозволили ідентифікувати біомаркери для скринінгу, діагностики та прогнозування лікування раку, в т. ч. новими методами, спрямованими на конкретні субпопуляції ракових або стромальних клітин. Оскільки є дані про декілька препаратів, таких, як S1, капецитабін і гемцитабін, що мають значні терапевтичні ефекти, розробка персоналізованої терапії при раку ПЗ є перспективною. Для вибору пацієнтів, у яких найбільш імовірно терапія гемцитабіном або іншими препаратами буде ефективною, необхідні прогностичні маркери.**Резюме.** На основі генетичних та епігенетичних змін та аномалій мікроРНК при раку ПЗ ми вивчили клінічне значення перспективних скринінгових, діагностичних, прогностичних і предиктивних біомаркерів. Ми також досліджували нові типи маркерів на основі стромальних клітин мікрооточення пухлин ПЗ, таких, як зірчасті клітини ПЗ.**Key words:** biomarker, pancreatic cancer, pancreatic stellate cell, pathogenesis, diagnostics**Abstract.** Improvement in the prognosis of patients with pancreatic cancer, novel effective screening and diagnostic strategies and treatments are needed. Recent advances in the understanding of pancreatic carcinogenesis and tumor microenvironment have allowed identification of biomarkers for screening, diagnosis and prediction of cancer treatments, including novel therapies targeting specific cancer or stromal cell subpopulations. Personalized therapy in pancreatic cancer is also promising as several drugs such as S1, capecitabine and gemcitabine reportedly have significant therapeutic effects. Predictive markers are thus needed to select patients most likely to benefit from therapies based on gemcitabine or other drugs.**Summary.** We review the clinical significance of promising screening, diagnostic, predictive and prognostic biomarkers based on genetic and epigenetic alterations and microRNA abnormalities in pancreatic cancer. We also review new types of biomarkers based on stromal cells, such as pancreatic stellate cells, in the microenvironment of pancreatic cancer.

КОМПЛЕКСНА КОРЕКЦІЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ЗА ДОПОМОГОЮ ДИНАМІЧНОЇ ЕЛЕКТРОНЕЙРОСТИМУЛЯЦІЇ

Ю. Я. Коцаба, Л. С. Бабінець

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, Україна

Ключові слова

хронічний панкреатит, якість життя, динамічна електронейростимуляція,
ДЕНС-терапія, акупунктура

Вступ. Хронічний панкреатит (ХП) — запалення підшлункової залози, яке характеризується деструкцією її основних анатомічних структур і розвитком проявів функціональної недостатності, що залишаються і прогресують навіть після припинення дії етіотропних факторів.

У початковій стадії патологічний процес може бути обмеженим і не поширюватися на всю залозу, але у пізній — стає дифузним, з ураженням всього органа. У міру прогресування хвороби вираженість склеротичних змін збільшується. Склероз залози з кальцинозом або без нього є фіналом ХП будь-якої етіології. Такі зміни супроводжуються відповідною симптоматикою: болем, диспепсичними розладами, зовнішньосекреторною недостатністю, ендокринними порушеннями, супутнім ураженням інших органів травної системи [1, 6].

Корекцію клінічної симптоматики при ХП здійснюють шляхом тривалого, а часто і пожиттєвого дотримання рекомендацій раціонального харчування, ведення здорового способу життя (повна відмова від вживання алкоголю та тютюну), призначення медикаментозних засобів і фізичних чинників, а в разі потреби — застосування хірургічних методів лікування. Такі зміни викликають дискомфорт і змушують хворих на ХП змінювати свій стиль життя, часто погіршуючи його якість. Це примушує як пацієнтів, так і лікарів шукати альтернативні, більш комфортні методи корекції змін, викликаних ХП [1].

Одним з таких методів є динамічна електронейростимуляція (ДЕНС) — метод немедикаментозного лікування, заснований на впливі на активні рефлекторні зони і точки динамічними імпульсами електричного струму, форма яких постійно змінюється і залежить від величини електричного опору поверхні шкіри на піделектродній ділянці. При цьому позитивний ефект полягає не тільки у вигляді ліквідації болю, але й у дії на причину захворювання [4, 5].

Мета дослідження — провести порівняльний аналіз динаміки показників якості життя (ЯЖ), клінічних проявів у хворих на ХП із супутнім дисбіозом товстої кишки (ДБК) під впливом комплексних схем лікування та реабілітації із включенням синбіотику і курсу ДЕНС-терапії з впливом на біологічно активні зони та точки акупунктури.

Об'єкт і методи дослідження. Об'єктом дослідження стали 45 пацієнтів з ХП та супутнім ДБК у фазі ремісії віком від 18 до 75 років (23 жінки і 22 чоловіки).

Верифікацію діагнозу проводили згідно із робочою класифікацією ХП, запропонованою Я. С. Циммерманом з доповненнями Н. Б. Губергіц [3]. Для оцінки ЯЖ використовували два опитувальника: SF-36 — для вивчення всіх компонентів ЯЖ (складається з 36 запитань, які об'єднуються

у 8 шкал, кожна з яких оцінюється від 0 до 100 балів, і чим вищий показник, тим кращий стан здоров'я) та GSRS, що використовується для оцінки якості життя (ЯЖ) хворих із шлунково-кишковими захворюваннями (складається з 15 пунктів, які об'єднуються у 5 шкал, де нижчі показники відповідають слабшій симптоматиці та відповідно вищій ЯЖ) [2]. Дослідження копрокультури на ДБК проводили за методикою Р. В. Епштейн-Литвак і Ф. Л. Вільшанської (1977). Ступінь тяжкості ДБК встановлювали згідно із загальноприйнятою класифікацією (Г. І. Кузнецова, 1975; І. Б. Куваєва, К. С. Ладо, 1991) [1, 7].

20 пацієнтів (1 група) отримували загальноприйнятну схему лікування (ЗСЛ) при ХП, яка включала в себе застосування регуляторів моторики органів травлення — спазмолітиків (но-шпа 0,04 по 2 таб. 2 р/д) та/або прокінетиків (мотиліум 0,01 по 1 таб. 3 р/д), блокаторів H₂-гістамінових рецепторів (квamatел 0,02 ввечері) та/або інгібіторів протонної помпи (проксіум 0,04 вранці) і ферментів (креон 25000 по 1 кап. 3 р/д). Усі ліки призначалися «на вимогу» відповідно до клінічної симптоматики. Також додатково усі хворі отримували синбіотик Лактіале по 2 капсули в день після основного прийому їжі протягом 4 тижнів [6].

Додатково до ЗСЛ 25 хворих отримували курс ДЕНС-терапії з 12-14 сеансів апаратом ДіаДЕНС ПК (вплив проводили за двома різними схемами — дією на сегментарні зони та на точки акупунктури). У 2 групі (12 пацієнтів) обробку проводили по сегментарних зонах: зона прямої проекції больових відчуттів (індивідуально у кожного хворого) та прямої проекції підшлункової залози (епігастральна ділянка) на частоті 77 Гц, зона сегментарного кільця на рівні 6-8 грудних сегментів на частоті 60 Гц 3-5 разів, замикаючи коло, попереково-крижова зона на частоті 20 Гц. Вплив проводився лабільним методом у режимі «Терапія», в комфортному енергетичному діапазоні впливу ЕД — 2 по 5 хвилин на кожній ділянці.

У 13 хворих (3 група) здійснювали вплив виносним точковим терапевтичним електродом стабільним методом в режимі «Терапія» на частоті 60 Гц при ЕД — 2 по 2-3 хвилини на точку. Оброблялися наступні точки: АТ 96 — проекція підшлункової залози; АТ 55 — точка шень-мень (здійснює знеболюючий та седативний вплив); АТ 22 — точка залоз внутрішньої секреції; АТ 39 — точка грудного відділу хребта (має знеболюючий та протизапальний ефекти). Точки проекції підшлункової залози на долоні та стопі по системі Су Джок [2, 3].

Результати досліджень та їх обговорення. У ході клінічного обстеження серед хворих спостерігали такі

провідні синдроми: больовий у 85,0% 1 групи та у 83,3% і 76,9% 2 та 3 груп, астено-невротичний — у 80,0%, 91,7% і в 92,3%, диспепсичний — у 100,0% пацієнтів всіх груп, анемічний — у 70,0%, 58,3% і в 61,5%, алергічний — у 75,0%, 66,7% і в 61,5%, гіповітамінози — у 85,0%, 66,7% і в 84,6%, стеаторея — у 75,0%, 83,3% і в 76,9% відповідно.

За результатами оцінки ЯЖ за шкалами опитувальника GSRС усі хворі мали досить високі значення, що відображало зниження ЯЖ. Синдром абдомінального болю сягав позначки 8 балів у 1 групі, по 10 балів у 2 і 3 групах, гастральний рефлюкс — 12, 13 і 12 балів відповідно, диспепсичний синдром — 15, 18 і 16 балів, ознаки діареї — по 9, 13 і 10 балів, симптоми закрепи — по 7, 10 і 8 балів. Було також встановлено зниження показників ЯЖ переважно за компонентами фізичного здоров'я опитувальника SF-36 (шкали рольового функціонування в середньому сягали 37 балів — у 1 групі, 33 балів — у 2 групі та 30 у 3 групі, фізичного

функціонування — по 28, 21 і 24 бали, інтенсивності болю — 30, 29 і 33 бали та загального стану здоров'я — 40, 38 і 42 бали відповідно).

Вихідні показники були приблизно однаковими в усіх групах, що дозволило їх співставити.

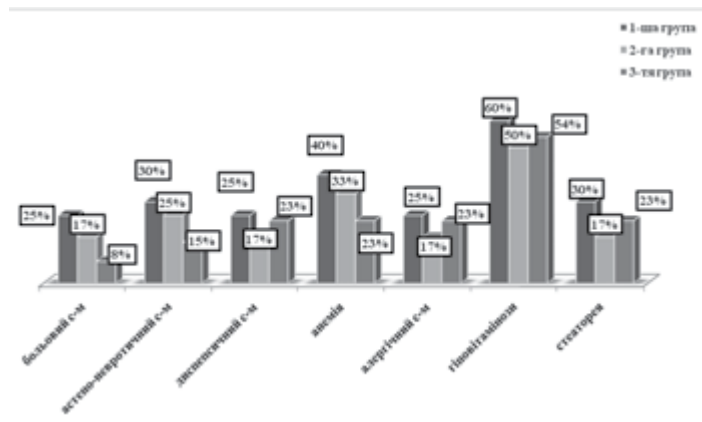
Інтенсивність клінічної симптоматики у хворих на ХП із супутнім ДБК після проведення комплексу лікувальних заходів наведено на малюнку 1.

Результати показників ЯЖ за опитувальником GSRС після проведеного лікування, наведені на мал. 2, показують, що параметри ЯЖ у хворих 3 групи достовірно покращилися в середньому на 5,8 бали, 2 групи — на 7,2 бали проти 2,8 балів у 1 групі.

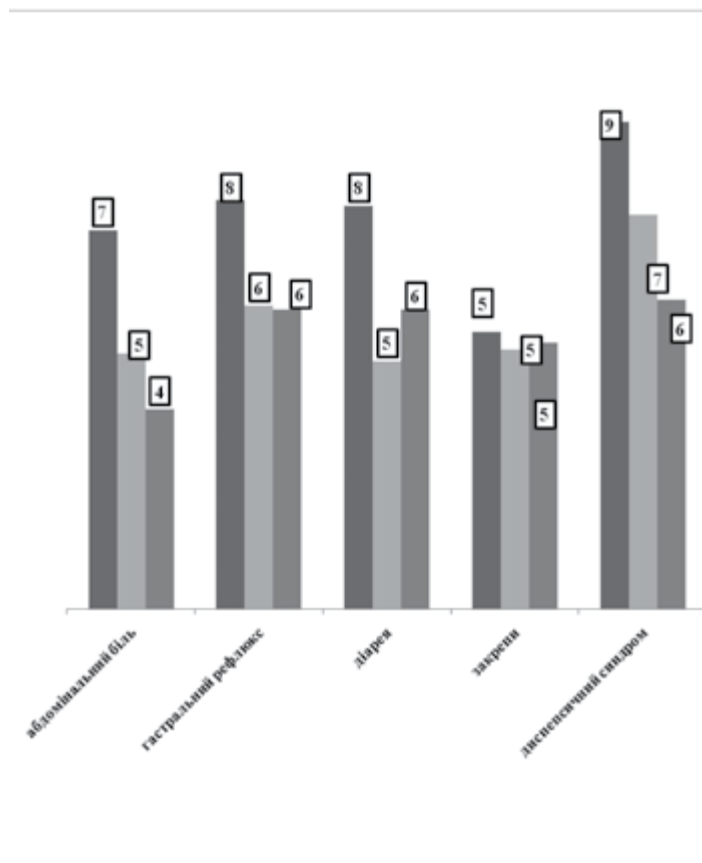
За даними оцінки шкал SF-36 (мал. 3), покращення ЯЖ у хворих на ХП становило 64,2% серед пацієнтів 3 групи, 63,8% — серед 2 групи і 24,6% у хворих 1 групи, які отримували ЗСЛ.

Висновки. Після проведеного комплексу лікувальних заходів встановлено, що стан хворих, які отримували ЗСЛ, покращився за параметрами клінічної симптоматики в середньому на 46%, за показниками ЯЖ — на 31%, результати пацієнтів 2 групи поліпшилися на 53% і на 60%, а показники 3 групи — на 55% та 56% відповідно. Результати лікування доводять, що використання курсу апаратної рефлексотерапії з 12-14 сеансів ДЕНС в комплексному лікуванні та реабілітації хворих на ХП достовірно покращують стан хворих порівняно із ЗСЛ ХП ($p < 0,05$).

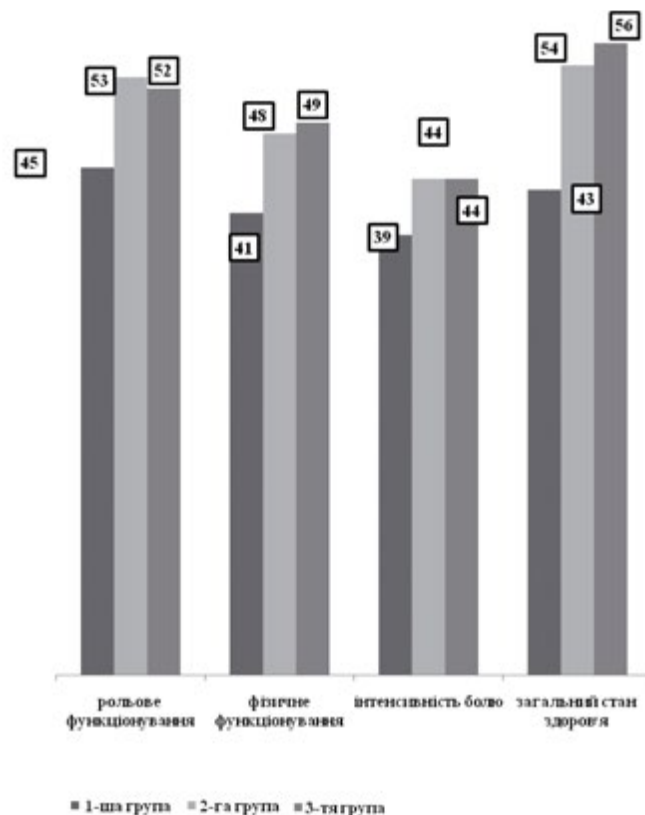
У перспективі подальших досліджень плануємо збільшити кількість обстежених, а також дослідити вплив ДЕНС-терапії на інші параметри трофологічного статусу у хворих на ХП.



Мал. 1. Динаміка клінічної симптоматики під впливом різних схем корекції.



Мал. 2. Показники ЯЖ (у балах) після лікування за шкалами опитувальника GSRС.



Мал. 3. Показники ЯЖ (у балах) після лікування за шкалами опитувальника SF-36.

Література

1. Бабінець Л. С. Переваги поєднаного використання рефлексотерапії та гомеопатії в комплексному лікуванні хворих на хронічний панкреатит / Л. С. Бабінець // Архів клін. мед.— 2005. — № 2 (8). — С. 42—44.
2. Бримкулов Н. Н. Применение опросника SF-36 для оценки качества жизни / Н. Н. Бримкулов, Н. Ю. Сенкевич, А. Д. Калиева // Центрально-азиатский медицинский журнал.— 1998. — № 4—5. — С. 236—241.
3. Губергриц Н. Б. Хронический панкреатит: лечение // Лікування та діагностика. — 2003. — № 1. — С. 47—58.
4. ДиаДЭНС. Руководство по динамической электро-нейростимуляции аппаратами ДиаДЭНС-Т и ДиаДЭНС-ДТ/ Под ред. В. В. Чернышева. — Екатеринбург: ООО «РЦ АРТ», 2005. — 283 с.
5. ДиаДЭНС-ПК лечебно-диагностический комплекс. Руководство по эксплуатации. — Екатеринбург: ООО «РЦ АРТ», 2010. — 84 с.
6. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія»: Наказ від 13.06.2005 № 271 / Міністерство охорони здоров'я України: [електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050613_271.html
7. Beger H. G. Diseases of the pancreas / H. G. Beger, S. Matsuno, J. L. Cameron. — Berlin ; Heidelberg: Springer-Verlag, 2008. — 905 p.

УДК 616.37-002-036.12-08.487

**КОМПЛЕКСНА КОРЕКЦІЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ
ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ
ЗА ДОПОМОГОЮ ДИНАМІЧНОЇ
ЕЛЕКТРОНЕЙРОСТИМУЛЯЦІЇ**

Ю. Я. Коцаба, Л. С. Бабінець
Тернопільський державний
медичний університет
ім. І. Я. Горбачевського, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, якість життя, динамічна електронейростимуляція, ДЕНС-терапія, акупунктура

За останні 30 років у світі відзначено двократне зростання кількості хворих гострим і хронічним панкреатитом (ХП) (А. І. Хазанов і співавт., 1999). Інвалідизація таких хворих сягає 15% (М. Jaakkola et al., 1998). Низька ефективність, висока вартість і часто велика тривалість прийому лікарських препаратів при ХП змушують хворих шукати нові немедикаментозні засоби для боротьби з недугою. У статті обґрунтовано доцільність включення до комплексного лікування та реабілітації хворих на ХП курсу динамічної електронейростимуляції за запропонованою методикою для покращення клінічної симптоматики (больовий, астено-невротичний, диспепсичний, анемічний, алергічний синдроми, гіповітамінози та стеаторея) порівняно із загальноприйнятою схемою лікування. Після проведеного комплексу лікувальних заходів встановлено, що стан хворих, які отримували загальноприйнятую схему лікування, покращився в середньому на 46%, результати пацієнтів 2 групи поліпшилися на 53%, а показники 3 групи — на 55% ($p < 0,05$). Порівнюючи результати 2 і 3 груп, встановлено, що при впливі на сегментарні зони достовірно кращими були показники за параметрами диспепсичного, алергічного синдромів та стеатореї. Достовірну перевагу при впливі на точки акупунктури виявлено за показниками больового та астено-невротичного синдромів.

УДК 616.37-002-036.12-08.487

**КОМПЛЕКСНАЯ КОРРЕКЦИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ
С ПОМОЩЬЮ ДИНАМИЧЕСКОЙ
ЭЛЕКТРОНЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ**

Ю. Я. Коцаба, Л. С. Бабінець
Тернопольский государственный
медицинский университет
им. И. Я. Горбачевского, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, качество жизни, динамическая электронейростимуляция, ДЭНС-терапия, акупунктура

За последние 30 лет в мире отмечен двукратный рост числа больных острым и хроническим панкреатитом (ХП) (А. И. Хазанов и соавт., 1999). Инвалидизация таких больных достигает 15% (М. Jaakkola et al., 1998). Низкая эффективность, дороговизна и часто большая продолжительность приема лекарственных препаратов при ХП заставляет больных искать новые немедикаментозные средства для борьбы с недугом. В статье обоснована целесообразность включения в комплексное лечение и реабилитацию больных ХП курса динамической электронейростимуляции по предложенной методике для улучшения клинической симптоматики (болевого, астено-невротического, диспепсического, аллергического синдромы, анемии, гиповитаминозы и стеаторея) по сравнению с общепринятой схемой лечения. После проведенного комплекса лечебных мероприятий установлено, что состояние больных, получавших общепринятую схему лечения, улучшилось в среднем на 46%, результаты пациентов 2 группы улучшились на 53%, а показатели 3 группы — на 55% ($p < 0,05$). Сравняя результаты 2 и 3 групп, установлено, что при воздействии на сегментарные зоны достоверно лучшими были показатели по параметрам диспепсического, аллергического синдромов и стеатореи. Достоверное преимущество при воздействии на точки акупунктуры выявлено по показателям болевого и астено-невротического синдромов.

**COMPLEX CORRECTION OF QUALITY
OF LIFE BY DYNAMIC
ELECTRONEUROSTIMULATION IN
PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS**

Y. Y. Kotsaba, L. S. Babinets
Ternopil State Medical University
n. a. I. Y. Horbachevsky, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, quality of life, dynamic electroneurostimulation, DENS-therapy, acupuncture

Number of patients with acute and chronic pancreatitis (CP) in the world has been doubled for the last 30 years (A. I. Khazanov et al., 1999). Disability of such patients reaches 15% (M. Jaakkola et al., 1998). Low efficiency, high cost and often long duration of medication upon CP makes patients seek for new non-pharmacological means to overcome the disease. Article justifies the reasonability of including a dynamic electroneurostimulation according to proposed methods for the improvement of clinical symptoms (pain, asthenoneurotic, dyspeptic, allergic syndromes, anemia, hypovitaminosis and steatorrhea) into a complex treatment and rehabilitation of patients with CP as compared with a conventional treatment. It is proved after the complex therapeutic measures that state of patients, receiving conventional treatment, improved by an average of 46%, results of patients of group 2 improved by 53%, and rates of group 3 — by 55% ($p < 0.05$). Having compared the results of groups 2 and 3, it was determined that indices in terms of dyspeptic, allergic syndromes and steatorrhea were significantly better upon the exposure on segmental zones. Significant advantage was identified in indices of pain and asthenoneurotic syndromes upon the exposure on acupuncture points.

К ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ СДВИГОВОЙ ВОЛНОЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

А. Г. Самарин¹, А. Б. Бабочкин²

¹Республиканский клинико-диагностический центр;

²Республиканская клиническая инфекционная больница, Ижевск, Россия

Ключевые слова

диагностика хронического панкреатита, эластография, сдвиговая волна, поджелудочная железа, фекальная эластаза

Введение. Хронический панкреатит (ХП) можно с уверенностью отнести к числу заболеваний, относящихся к т. н. «болезням цивилизации» [1, 8]. Все исследователи в этой области отмечают неуклонный рост больных с ХП, число которых за последние 25 лет практически удвоилось. В настоящее время ХП развивается в среднем у 1 человека на 10000 населения [4], составляя в структуре общей заболеваемости органов пищеварения от 5 до 9% [2, 5]. Для пациента, помимо нарушений пищеварения, ХП представляет серьезную проблему в связи с возможными серьезными осложнениями. Так, практически у каждого десятого больного он приводит к сахарному диабету, а у каждого двадцатого — к раку поджелудочной железы (ПЖ) [3, 4, 10]. Следует добавить, что ХП часто приводит к фиброзу органа [7, 9], который сводит возможность излечения практически к нулю ХП [6, 11]. Очевидно, что только раннее выявление заболевания может способствовать полноценному и качественному лечению, направленному на предотвращение фиброза органа.

Необходимо признать, что диагностика ХП с помощью ультразвуковой диагностики (УЗД) малоэффективна. Только с внедрением в последние годы новой технологии — ультразвуковой эластографии и эластометрии, основанных на измерении скорости продвижения в тканях сдвиговых волн (ЭСВ), в руках специалистов появился реальный инструмент, способный сдвинуть эту проблему с мертвой точки.

Цель работы — определить диагностические возможности эластометрии паренхимы ПЖ у больных с ХП, выявить закономерности изменения жесткости ткани ПЖ в зависимости от степени нарушений внешнесекреторной функции органа.

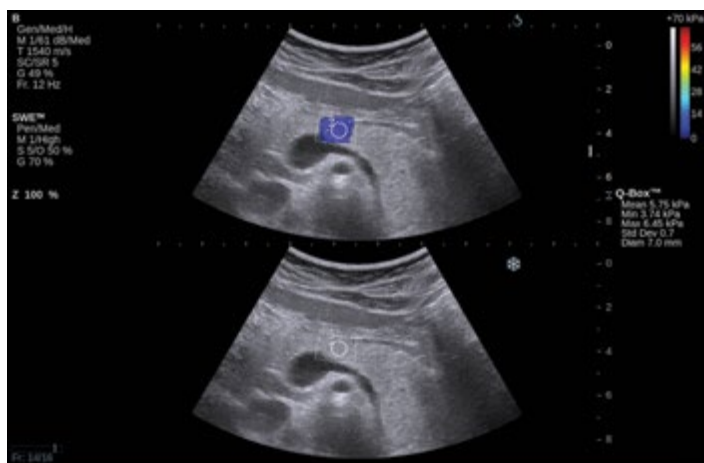


Рис. 1. ЭСВ поджелудочной железы. Пациентка Аш-на, 37 лет (контрольная группа). Уровень эластазы 440 мкг/г. Средняя жесткость ткани железы 5,75 кПа.

Материал и методы. Для решения поставленных задач нами было обследовано 102 больных (47 мужчин и 55 женщин) с клинически, инструментально и лабораторно подтвержденным ХП в фазе ремиссии. В работу не включены результаты обследования пациентов с сочетанной патологией ПЖ (диабетом различных типов, псевдотуморозными изменениями, выраженным липоматозом ПЖ и ожирением).

Возраст обследованных больных варьировал от 28 до 73 лет (средний возраст составил 43±5 лет). Длительность заболевания была от 3 до 22 лет (в среднем 8±2,5 лет). В зависимости от степени выраженности нарушений внешнесекреторной функции ПЖ все больные были разделены на три группы: группа 1 (27 больных) с нормальной внешнесекреторной функцией (уровень эластазы более 200 мкг/г); группа 2 (65 больных) с умеренно сниженной внешнесекреторной функцией (уровень эластазы от 100 до 200 мкг/г); группа 3 (10 больных) с выраженным снижением внешнесекреторной функции (уровень эластазы менее 100 мкг/г).

Контрольную группу составили 30 человек (15 мужчин и 15 женщин) с нормальными клиническими и лабораторными данными. Средний возраст в контрольной группе составил 33±2,5 года. У всех пациентов контрольной группы уровень эластазы был более 300 мкг/г. Показатель панкреатической амилазы составил в среднем 16,7±1,2 Ед/л, липазы — 27,5±0,9 Ед/л.

Оценку внешнесекреторной функции ПЖ осуществляли путем определения эластазы в кале твердофазным иммуоферментным анализом на анализаторе Digi Scan. Биохимические исследования (в т. ч. анализ панкреатических ферментов: общей и панкреатической амилазы и липазы крови)

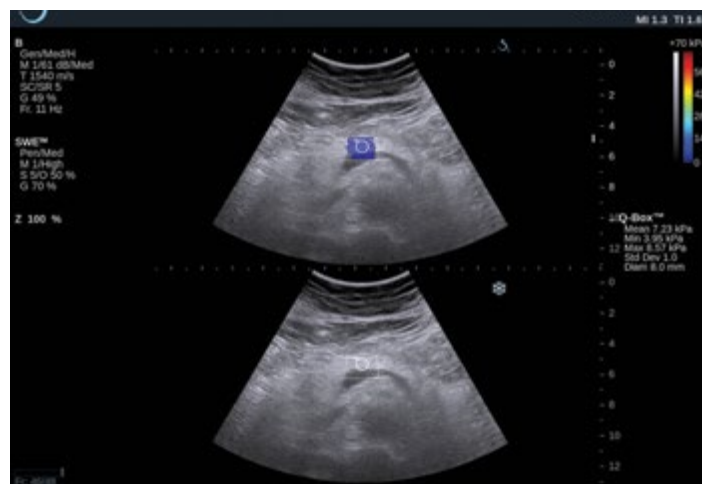


Рис. 2. ЭСВ поджелудочной железы. Больной Вах-в, 42 лет (группа 1). Уровень эластазы 426 мкг/г. Средняя жесткость ткани железы 7,23 кПа.

проводились на аппаратах ASCA AG II (автоматический биохимический анализатор) и Humalyser 2000 (полуавтоматический биохимический анализатор). У 14 пациентов дополнительно проведено эндоскопическое ультразвуковое исследование. Всем больным была проведена компьютерная или магнитно-резонансная томография ПЖ.

Эхографию, эластографию и эластометрию паренхимы ПЖ проводили на ультразвуковом сканере Aixplorer с использованием широкополосного конвексного датчика 6-1 МГц. Эхографическое обследование ПЖ проводили по стандартной методике, в утренние часы, натощак, без специальной подготовки. При проведении ЭСВ цветовая шкала выставлялась в диапазоне 0-40 или 0-70 кПа. Использовался Q-box (измерительная зона) диаметром 6-8 мм. Эластография и эластометрия ПЖ осуществлялись в положении пациента лежа на спине при спокойном дыхании с умеренной компрессией датчика на брюшную стенку.

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Excel 2003». При статистической обработке результатов определяли M — среднюю арифметическую величину, m — ошибку средней арифметической величины. Сравнение показателей проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования. При УЗИ в контрольной группе ни в одном из наблюдений размеры ПЖ не выходили за пределы нормы. Выраженных неровностей контуров железы не отмечалось, у 8 (26,7%) обследованных контур органа был недостаточно четким. У 21 (70%) человек эхоструктура ПЖ была однородной, эхогенность не изменена. В 9 (30%) случаях отмечалось некоторое повышение эхогенности паренхимы ПЖ без нарушения однородности; в 5 (16%) — наряду с повышением эхогенности имела место неоднородность структуры. Расширения вирсунгова протока не отмечалось. При эластометрии в

контрольной группе у всех 30 обследованных жесткость ткани ПЖ колебалась, не превышала 6,3 кПа и составила в среднем $5,1 \pm 0,2$ кПа (рис. 1).

При УЗИ в группе 1 у всех 27 больных размеры ПЖ были в пределах нормы, но отмечалось различное повышение эхогенности паренхимы и неоднородность структуры. У 8 (29,6%) пациентов отмечалась нечеткость контуров органа. Расширения вирсунгова протока отмечено не было.

В группе 2 размеры ПЖ так же оставались в норме. Однако, уже у 49 (75,3%) пациентов имели место неровность и нечеткость контуров, неоднородность и повышение эхогенности структуры железы. Расширения вирсунгова протока также не отмечалось.

В группе 3 у 6 (60%) пациентов эхографические изменения в ПЖ ничем не отличались от эхокартины ПЖ группы 2 — обычные размеры, неровность контуров, повышение эхогенности и неоднородность структуры. У 4 (40%) больных зарегистрированы выраженные повышение эхогенности структуры и неровность контуров, уменьшение размеров головки ПЖ до $11,2 \pm 0,4$ мм, тела — до $7,6 \pm 0,2$ мм, хвоста — до $6,2 \pm 0,2$ мм. Ни у одного из пациентов группы 3 вирсунгов проток расширен не был.

У больных с ХП при эластометрии отмечено нарастание показателя жесткости ткани железы по мере снижения внешнесекреторной функции (табл. 1).

Таким образом, у пациентов группы 1 показатели жесткости ткани ПЖ не превышали в среднем $7,8 \pm 0,34$ кПа (рис. 2). В группе 2 этот показатель в среднем составил $10,6 \pm 0,46$ кПа (рис. 3), у больных группы 3 — $16,3 \pm 0,63$ кПа (рис. 4). Статистический анализ показал достоверность разницы результатов измерений жесткости ПЖ в контрольной и группе 1 ($P < 0,001$), а также достоверное различие при сравнении среднего показателя жесткости паренхимы железы в группах 1 и 2 ($P < 0,01$) и в группах 2 и 3 ($P < 0,01$).



Рис. 3. ЭСВ поджелудочной железы. Больная Ст-ова, 45 лет, (группа 2). Уровень эластазы 156 мкг/г. Средняя жесткость ткани железы 10,74 кПа.

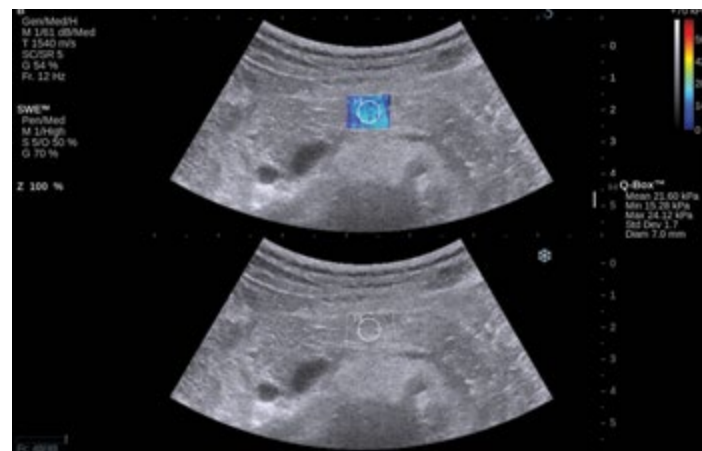


Рис. 4. ЭСВ поджелудочной железы. Больной Пер-в, 64 лет (группа 3). Снижение уровня эластазы до 56 мкг/г. Средняя жесткость ткани железы 21,60 кПа.

Таблица 1

Жесткость паренхимы ПЖ в зависимости от степени выраженности снижения внешнесекреторной функции

Группы больных с ХП	Всего	Уровень эластазы в мкг/г (M±m)	Уровень жесткости в кПа (M±m)	Оценка достоверности разницы результатов
Группа 1 с нормальной внешнесекреторной функцией	27	Более 200	$7,8 \pm 0,34$ кПа	Между контрольной и группой 1 $P < 0,001$
Группа 2 с умеренно сниженной внешнесекреторной функцией	65	От 100 до 200	$10,6 \pm 0,46$ кПа	Между группами 1 и 2 $P < 0,01$
Группа 3 с выраженным снижением внешнесекреторной функции	10	Менее 100	$16,3 \pm 0,63$ кПа	Между группами 3 и 2 $P < 0,01$

Обсуждение. Таким образом, мы выявили определенные связи между изменением внешнесекреторной функции ПЖ и изменением (повышением) эластометрической жесткости (плотности) органа. При этом, безусловно, надо проводить повторные в динамике исследования, чтобы установить наиболее точный результат. Очевидной корреляции эхографических и эластографических данных мы не получили.

Выявленная в процессе исследования взаимосвязь повышения показателя жесткости паренхимы ПЖ и степени выраженности нарушений ее внешнесекреторной функции дает основание надеяться, что в руках врача УЗИ появился новый метод оценки состояния этого органа.

Безусловно, необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы показать реальную эффективность ЭСВ в повседневной клинической практике, однако уже сегодня становится очевидным, что заключение врача УЗИ «хронический панкреатит» впервые начинает базироваться на объективных данных.

Выводы. При использовании нового метода ЭСВ отмечена статистически значимая взаимосвязь повышения показателей жесткости паренхимы ПЖ и степени выраженности нарушений ее внешнесекреторной функции, указывающая на возможность объективной оценки ХП с помощью УЗИ.

Литература

1. Ахмедов В. А. Патологические и терапевтические аспекты хронического панкреатита / В. А. Ахмедов, Н. В. Ширинская, В. М. Шадевский. — М. : Анахарсис, 2007. — 120 с.
2. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христинич. — Донецк : Лебедь, 2000. — 415 с.
3. Лазебник Л. Б. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская. — М. : Анахарсис, 2003. — 136 с.
4. Маев И. В. Хронический панкреатит / И. В. Маев, А. Н. Казюлин, Ю. А. Кучерявый. — М. : ОАО «Издательство Медицина», 2005. — 504 с.
5. Минушкин О. Н. Хронические панкреатиты / О. Н. Минушкин // Тер. архив. — 2001. — № 63 (1). — С. 62—65.
6. Хронический панкреатит / Под. ред. Я. М. Вахрушева. — Ижевск : Ижевская гос. мед. академия, 2006. — 220 с.
7. Шалимов А. А. Хронический панкреатит. Сове-

- менные концепции патогенеза, диагностики и лечения / А. А. Шалимов, В. В. Трубник. — Киев : Здоровье, 2000. — 256 с.
8. Эзокринная недостаточность поджелудочной железы у детей: методы диагностики и коррекции : методические аспекты / С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина, П. А. Завалин, А. А. Коваленко. — М. : РГМУ, 2001. — 12 с.
9. Lankisch P. G. Chronic pancreatitis / P. G. Lankisch // Bockus Gastroenterology. — 5th ed. — Philadelphia, 1995. — Vol. 4. — P. 2930—2958.
10. No effect of long-term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patients with chronic pancreatitis / A. Malesci, E. Gaia, A. Fioretta [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 30, No 4. — P. 392—398.
11. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults : results of a population-based study / D. Rothenbacher, M. Löw, P. D. Hardt [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 2005. — Vol. 40, No 6. — P. 697—704.

УДК 616.37-002.2-073.432.19

**К ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ
СДВИГОВОЙ ВОЛНОЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ
ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА**

А. Г. Самарин¹, А. Б. Бабочкин²

¹Республиканский клинико-диагностический центр;

²Республиканская клиническая инфекционная больница, Ижевск, Россия

Ключевые слова: диагностика хронического панкреатита, эластография, сдвиговая волна, поджелудочная железа, фекальная эластаза
У 102 больных с подтвержденным хроническим панкреатитом проведено исследование поджелудочной железы (ПЖ) с помощью эластографии сдвиговой волной. В работе впервые изучалась взаимосвязь между степенью нарушения внешнесекреторной функции ПЖ и повышением жесткости ее паренхимы. Сопоставлены данные эластометрии и стандартной эхографии. В результате получены достоверно значимые (P<0,001) различия показателей жесткости тканей ПЖ в норме и при хронических панкреатитах с различными вариантами течения: в контрольной группе — 5,0±1,1 кПа; у больных с нормальной внешнесекреторной функцией — 7,8±1,3 кПа; у больных с умеренно сниженной внешнесекреторной функцией — 10,6±1,4 кПа; у больных с выраженным снижением внешнесекреторной функции — 16,3±2,6 кПа. Очевидной взаимосвязи эхографических и эластографических данных не получено.

УДК 616.37-002.2-073.432.19

**ЩОДО МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ
УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ЕЛАСТОГРАФІЇ ЗСУВНОЮ
ХВИЛЕЮ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ХРОНІЧНОГО
ПАНКРЕАТИТУ**

А. Г. Самарин¹, О. Б. Бабочкин²

¹Республіканський клініко-діагностичний центр;

²Республіканська клінічна інфекційна лікарня, Іжевськ, Росія

Ключові слова: діагностика хронічного панкреатиту, еластографія, зсувна хвиля, підшлункова залоза, фекальна еластаза
У 102 хворих з підтвердженням хронічним панкреатитом проведено дослідження підшлункової залози (ПЗ) за допомогою еластографії зсувною хвилею. У роботі вперше вивчався взаємозв'язок між ступенем порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ і підвищенням жорсткості її паренхіми. Зіставлено дані еластометрії і стандартної ехографії. В результаті отримано достовірно значущі (P<0,001) відмінності показників жорсткості тканин ПЗ в нормі та при хронічних панкреатитах з різними варіантами перебігу: в контрольній групі — 5,0±1,1 кПа; у хворих з нормальною зовнішньосекреторною функцією — 7,8±1,3 кПа; у хворих з помірно зниженою зовнішньосекреторною функцією — 10,6±1,4 кПа; у хворих з вираженим зниженням зовнішньосекреторної функції — 16,3±2,6 кПа. Очевидного взаємозв'язку ехографічних та еластографічних даних не отримано.

**ON THE POSSIBILITY OF USING THE ULTRASONIC
ELASTOGRAPHY BY SHEAR WAVE
FOR THE DIAGNOSTICS OF CHRONIC
PANCREATITIS**

A. G. Samarin¹, A. B. Babochkin²

¹Republican Clinical Diagnostic Center;

²Republican Clinical Hospital of Infectious Diseases, Izhevsk, Russia

Key words: diagnostics of chronic pancreatitis, elastography, shear wave, pancreas, fecal elastase
Examination of the pancreas with the use of elastography by shear wave was conducted in 102 patients with confirmed chronic pancreatitis. It's the first time the correlation between the degree of exocrine pancreatic dysfunction and increasing stiffness of its parenchyma has been studied. Elastometry and standard echography data have been compared. As a result, we obtained significantly valid (P<0.001) difference between stiffness of pancreatic tissue in normal state and upon various types of course of chronic pancreatitis: in the control group — 5.0±1.1 kPa; in patients with normal exocrine function — 7.8±1.3 kPa; in patients with slightly reduced exocrine function — 10.6±1.4 kPa; in patients with a moderate reduction in exocrine function — 16.3±2.6 kPa. Obvious correlation between echographic and elastographic data wasn't obtained.

ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА В ТОНКОЙ КИШКЕ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА И ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА

Л. А. Ярошенко

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Ключевые слова

хронический панкреатит, синдром избыточного бактериального роста, патогенез, диагностика, лечение

За последние 10 лет в Украине распространенность гастроэнтерологической патологии выросла на 24,7%, заболеваемость — на 8,7%, смертность — на 14,0% [27, 29].

Эпидемиологические показатели заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) в Украине также значительно ухудшились за последние годы, а удельный вес этой патологии в структуре заболеваний органов пищеварения достигает 10,5%. Причем растет частота развития хронического панкреатита (ХП) у молодых людей и детей [21, 36, 41], наблюдается высокая частота сочетанной патологии, непрерывно рецидивирующее течение заболевания, резистентность к медикаментозной терапии, а тяжелый болевой синдром и прогрессирующая функциональная недостаточность ПЖ нередко приводят к инвалидизации пациентов [2, 3, 5, 9, 16, 27, 28, 33].

ХП ведет к значительному ухудшению качества жизни [6, 22, 23, 30], что обусловлено как тяжестью клинических проявлений заболевания, снижением функционального состояния ПЖ, так и повышенным риском трансформации в онкологическую патологию [1, 13, 14, 18, 25, 26, 31, 35].

При ХП высока частота осложнений, которые нередко приводят к летальному исходу [19, 34, 39, 46].

Закономерным результатом и последствием ХП является развитие функциональной недостаточности ПЖ. Из-за внешнесекреторной панкреатической недостаточности не полностью переваренные нутриенты поступая в тонкую кишку, поддаются гниению и брожению. Результат — метеоризм, флатуленция. Кроме того, на фоне уменьшения содержания панкреатических ферментов в двенадцатиперстной кишке снижается ее барьерная функция, которая приводит к формированию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), тем более что есть питательная среда для бактерий в виде недостаточно гидролизированных компонентов химуса. СИБР, в свою очередь, вносит свой вклад в кишечную диспепсию.

Важным звеном патогенеза СИБР при ХП является нарушение общего и местного иммунитета при панкреатической недостаточности, которая сопровождается белково-энергетической недостаточностью [45]. Местный иммунитет при ХП изучен недостаточно. Это связано с трудностями биопсии органа и протеолизом иммуноглобулинов ферментами в полученном для исследования панкреатическом секрете. Результаты определения концентрации иммуноглобулинов в панкреатическом секрете также неоднозначны, как и при их определении в крови. С одной стороны, есть указания на практически полное отсутствие в панкреатическом секрете секреторного IgA. С другой стороны, учитывая существенное его повышение при обострении ХП, предлагают использовать этот показатель как диагностический критерий [37].

В то же время, известно, что при внешнесекреторной недостаточности ПЖ развивается дефицит магния [45].

Связь этого дефицита с развитием СИБР при ХП не изучена.

Цель исследования: изучить особенности СИБР при ХП и оценить возможность патогенетической взаимосвязи выраженности СИБР и дефицита магния.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 64 больных ХП в стадии обострения в сочетании с хроническим бронхитом вне обострения. Обследование и лечение проводилось в гастроэнтерологическом отделении Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения.

Среди обследованных было 56 (87,5%) женщин и 8 (12,5%) мужчин. Возраст обследованных больных составил от 36 до 64 лет. Распределение пациентов по возрасту было следующим: от 36 до 45 лет включительно — 16 (25,0%) пациентов, от 46 до 55 лет включительно — 21 (32,8%) пациент, 56 лет и старше — 27 (42,2%) пациентов.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых, пол и возраст которых соответствовали полу и возрасту больных.

33 больным проведено получение содержимого тонкой кишки утром натощак (после 12–14 часов воздержания от приема пищи) на расстоянии 15–20 см за дуоденоюнальной связкой с помощью зонда конструкции Ц. Г. Масевича, предложенного для аспирационной биопсии слизистой оболочки желудка [15], но более длинного (до 150 см). Положение капсулы зонда перед биопсией контролировалось рентгеноскопически.

Активность лизоцима в секреторном химусе тощей кишки оценивалась турбодиметрическим методом [10].

Для изучения микробной флоры в секреторном химусе тощей кишки проводили посев на ряд питательных сред (Эндо, Сабуро, бактагар Плоскирева, кровяной и солевой агар) с последующим выделением чистых культур для идентификации и с пересчетом количества микробных тел в 1 мл секреторного химуса.

Уровень IgG, A, M исследовался автоматизированным методом на биохимическом анализаторе KONE, Финляндия [32]. Уровень секреторного IgA изучался в дуоденальном содержимом с помощью антисывороток Биомед, Россия методом радиальной иммунодиффузии [43].

Всем больным и здоровым до лечения определяли уровень магния в крови с помощью наборов Lachema (Чехия) на биохимическом фотометрически-кинетическом анализаторе ABXk-02-“NPP-TM” (Россия). Содержание магния в волосах определяли методом атомно-абсорбционной спектрометрии на анализаторе THERMO ELECTRON (США) [8].

Для диагностики СИБР в тонкой кишке до и после лечения проводили водородный дыхательный тест (Микро H2-анализатор; Микро Медикал Лимитед, Великобритания). Пациенты принимали 10 г лактулозы утром натощак после обработки полости рта антисептиком. Выдыхаемый водо-

род измеряли перед проведением теста и через 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150 и 180 минут [20].

При выявлении СИБР необходимо назначение препарата, который имеет свойства кишечного антисептика. Наше внимание в этом отношении было уделено энтерожермину — препарату, который имеет антимикробные и пробиотические свойства. Кроме того, *Bacillus clausii* производит энзимы, которые также участвуют в улучшении процесса пищеварения. Таким образом, можно избежать назначения двух последовательных препаратов (кишечного антисептика, а потом пробиотика) и ввести в пищеварительный тракт микробные ферменты, которые имеют стабильность в кислой среде. Причем, важна не только толерантность бактериальной липазы к кислой среде желудка пациента, но и к закислению дуоденального содержимого при снижении продукции бикарбонатов ПЖ в случае выраженной внешнесекреторной панкреатической недостаточности [7]. Для бактериальных ферментов характерны широкая субстратная специфичность; стойкость к протеазам, которые снижают активность липазы, и к ингибиторам ферментов ПЖ человека и животных; отсутствие угнетения собственной панкреатической секреции пациента и даже стимулирующее влияние на нее [4]. Важным является также тот факт, что *Bacillus clausii* синтезирует витамин B2, аминокислоты (в т. ч. незаменимые: треонин, глутаминовую кислоту, аланин, валин, тирозин, гистидин, орнитин и др.), которые, безусловно, нужны при панкреатической недостаточности [24].

Больные были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 34 (53,1%) пациента, а в группу сравнения — 30 (46,9%) пациентов. Больным основной группы назначали традиционное лечение ХП (антисекреторные средства, инфузионную терапию, при необходимости антибиотика, анальгетики, как ферментный препарат креон), энтерожермину по одному флакону 3 раза в день между приемом пищи (через ровные промежутки времени) в течение 3 недель. Больные группы сравнения получали только традиционное лечение.

При статистической обработке материала вычислялись средняя арифметическая (M), ее ошибка (m), среднее квадратичное отклонение (s). При изучении возможной взаимосвязи между двумя выборками для оценки ее степени определялся коэффициент линейной корреляции (r) и непрямой корреляции (η). Достоверность отличий средних величин двух выборок оценивали на основании критерия Стьюдента (t) с учетом его параметров, принятых в медико-биологических исследованиях [11, 17].

Результаты и обсуждение. Исследование лизоцима в секреторном химусе тощей кишки при ХП не выявило его снижения ($p > 0,05$) — $1,6 \pm 0,2$ мкг/мл в сравнение со здоровыми, у которых этот показатель составил $2,60 \pm 0,45$ мкг/мл.

У больных ХП микробная флора в еюнальном содержимом обнаруживалась достоверно ($p < 0,001$) чаще (в $67,7 \pm 8,2\%$), чем у здоровых людей (в $13,3 \pm 6,2\%$). Средние показатели количества микроорганизмов в секреторном химусе из тощей кишки у обследованных больных также были статистически значимо ($p < 0,001$) увеличены до $162,6 \times 103 \pm 32,1 \times 103$ /мл (у здоровых этот показатель составил $160,0 \pm 21,0$ /мл). Число видов микроорганизмов в содержимом тощей кишки отличалось ($p < 0,05$) от контрольной группы. Так, при ХП количество видов бактерий достигало $1,03 \pm 0,17$, а у здоровых — $0,14 \pm 0,09$. Кроме того важно, что у здоровых в тонкокишечном содержимом обнаруживали только один вид микроорганизмов — энтерококки, а у больных ХП один вид микроорганизмов выявляли только в $45,5 \pm 8,6\%$ случаев. С частотой $9,1 \pm 5,0\%$ определялись 2 вида, а с частотой $12,1 \pm 5,7\%$ — 3 вида микроорганизмов. Мы проанализировали частоту встречаемости различных видов бактерий при ХП. В $39,4 \pm 8,5\%$ — кишечные палочки, в $21,2 \pm 7,1\%$ — стафилококки, в т. ч. в $6,1 \pm 4,1\%$ — гемолизующие ста-

филококки, в $15,2 \pm 6,2\%$ случаев выявлялись энтерококки, в $3,0 \pm 2,9\%$ — *B. faecalis alcaligenes*, в $3,0 \pm 2,9\%$ — паракишечные палочки. В $18,2 \pm 6,7\%$ случаев в тонкокишечном содержимом были выявлены дрожжевые и дрожжеподобные грибки.

У больных ХП был достоверно повышен уровень IgG ($0,42 \pm 0,04$ г/л), IgA ($0,25 \pm 0,04$ г/л) в тонкокишечном содержимом по сравнению со здоровыми, у которых эти показатели составили соответственно $0,19 \pm 0,06$ г/л и $0,07 \pm 0,01$ г/л. Достоверного различия в содержании секреторного IgA в тонкокишечном содержимом у больных ХП и здоровых не выявлено (соответственно $0,86 \pm 0,04$ г/л и $0,68 \pm 0,08$ г/л; $P < 0,95$).

При анализе содержания магния в крови оказалось, что показатели обследованных больных не имеют достоверного отличия от соответствующих показателей здоровых. У больных уровень магния в крови составил $0,85 \pm 0,14$ моль/л, а у здоровых — $0,82 \pm 0,11$ моль/л ($p > 0,05$). Большую информацию мы получили при изучении содержания магния в волосах. У больных этот показатель был существенно снижен и составлял $218,7 \pm 20,9$ мкг/г, тогда как у здоровых — $293,5 \pm 29,6$ мкг/г ($p < 0,05$) (рис. 1).

Больные, у которых был диагностирован СИБР с помощью водородного дыхательного теста, распределились по группам следующим образом: 30 пациентов вошло в основную группу, а оставшиеся 26 пациентов — в группу сравнения. Таким образом, в основной группе СИБР был диагностирован в $88,2\%$ случаев, а в группе сравнения — в $86,7\%$ случаев. После основного варианта лечения СИБР имел место только у 8 (23,5%) больных основной группы и у 18 (60,0%) больных группы сравнения (рис. 2). Такая выраженная разница в результатах лечения связана с тем, что больные основной группы получали энтерожермину и креон, а больные группы сравнения — только креон, который, вероятно, способствовал снижению частоты СИБР в результате уменьшения количества недостаточно гидролизированных компонентов химуса в тонкой кишке.

Важно, что была обнаружена отрицательная корреляционная связь между степенью дефицита магния в волосах и количеством микробных тел в 1 мл еюнального содержимого ($r = -0,42$). Следовательно, можно предположить, что панкреатическая недостаточность, одним из проявлений которой является дефицит магния, способствует развитию СИБР при ХП.

Сведений о микрофлоре тонкой кишки, о содержании в секреторном химусе лизоцима у больных ХП в литературе нам найти не удалось.

Следует отметить недостаточное изучение состояния местного иммунитета при ХП. Это связано с трудностями биопсии ПЖ и с протеолизом Ig ферментами в получаемом для исследования кишечном содержимом. Принципиально важными являются сведения о способности ПЖ синтезировать Ig [38]. Данные об уровне Ig в соке ПЖ крайне разноречивы — от сведений об отсутствии в нем секреторного IgA [40] до предложения использовать этот показатель в качестве диагностического критерия ХП [12, 42, 44].

Снижение уровня лизоцима в химусе тощей кишки согласуется с увеличением количества микроорганизмов, числа их видов в тощей кишке при ХП. Вероятно, уменьшение бактерицидных свойств кишечного содержимого как за счет снижения активности панкреатических ферментов, так и за счет уменьшения содержания в просвете тонкой кишки лизоцима, объясняет развитие СИБР. Этому же, возможно, способствует отсутствие увеличения продукции тонкокишечной слизистой секреторного IgA. Можно предположить, что проникновение в полость кишки сывороточных IgG, А для обеспечения контакта антител с антигенами является лишь результатом СИБР, но не влияет на вероятность его развития и выраженность.

Выводы

1. У подавляющей части больных ХП в сочетании с хроническим бронхитом формируется СИБР, нарушение

местного иммунитета и снижение содержания лизоцима в тонкой кишке.

2. Для больных ХП характерен дефицит магния, который является результатом внешнесекреторной недостаточности ПЖ.

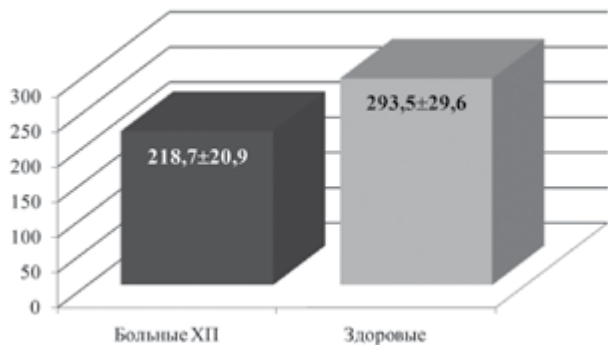


Рис. 1. Содержание магния в волосах больных ХП и здоровых.

3. Энтерожермина является эффективным препаратом для лечения СИБР при ХП в сочетании с хроническим бронхитом.

Перспективы исследования состоят в более подробном изучении патогенетического значения дефицита магния при ХП и в разработке лечения этого дефицита.

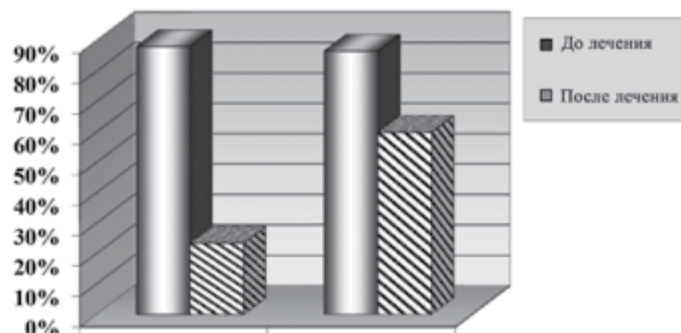


Рис. 2. Частота СИБР до и после лечения у больных двух групп.

Литература

- Аналіз ліпідограми і параметрів трофологічного статусу хворих на хронічний панкреатит / Л. С. Бабінець, Л. М. Мігенько, І. В. Кузьменко [та ін.] // Здобутки клін. і експерим. медицини. — 2009. — № 1. — С. 22–24.
- Бабінець Л. С. Взаємозв'язок стану кісткової тканини, параметрів анемії та білкового статусу при хронічному панкреатиті / Л. С. Бабінець // Укр. морфол. альманах. — 2008. — Т. 6, № 3. — С. 93–95.
- Бабінець Л. С. Математична модель прогнозування остеоденситету у хворих на хронічний панкреатит / Л. С. Бабінець // Вісн. наук. дослідж. — 2008. — № 2. — С. 6–8.
- Беляев О. А. Энзимотерапия недостаточности пищеварения / О. А. Беляев // Хим.-фарм. журн. — 1997. — № 6. — С. 3–7.
- Винокурова Л. В. Клинико-патологические механизмы развития внешне- и внутрисекреторной недостаточности при хроническом панкреатите / Л. В. Винокурова // Междунар. эндокринолог. журн. — 2010. — № 4. — С. 57–64.
- Григорьева И. Н. Физические и психические аспекты качества жизни у больных острым и хроническим панкреатитом / И. Н. Григорьева // Вестн. клуба панкреатологов. — 2010. — № 3. — С. 54–56.
- Губергриц Н. Б. Практическая панкреатология / Н. Б. Губергриц. — М.: «АТЕ АРТ», 2008. — 319 с.
- Диагностика, лечение и профилактика нарушений минерального обмена у женщин: [метод. рекомендации] / В. К. Чайка, Т. Н. Демина, О. Н. Долгошапка [и др.]. — Киев: СПД ФЛ Малик Д. С., 2007. — 36 с.
- Дмитриева Т. В. Совершенствование формирования индивидуальной программы реабилитации для инвалидов вследствие хронического панкреатита / Т. В. Дмитриева // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. — 2010. — № 2. — С. 18–21.
- Каграманова К. А. Сравнительная характеристика методов определения активности лизоцима / К. А. Каграманова, З. В. Ермольева // Антибиотики. — 1966. — Т. 11, № 10. — С. 917–919.
- Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — Киев: Морион, 2000. — 320 с.
- Лаптев В. В. Иммунорегуляция при лечении больных острым панкреатитом / В. В. Лаптев, Г. А. Гривазян, С. Г. Шаповальянц // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. — 1987. — № 3. — С. 40–42.
- Маев И. В. Болезни поджелудочной железы: т. 2 / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый. — М.: Медицина, 2008. — 560 с.
- Маев И. В. Хронический панкреатит / И. В. Маев, А. Н. Казюлин, Ю. А. Кучерявый. — М.: Медицина, 2005. — 504 с.
- Масевич П. Г. Новый комплексный метод диагностики заболеваний кишечника / П. Г. Масевич, Г. П. Кудряшова, А. М. Уголев // Терапевт. архив. — 1976. — Т. 48, № 3. — С. 96–103.
- Осипенко М. Ф. Клинические особенности различных вариантов экскреторной недостаточности поджелудочной железы / М. Ф. Осипенко, Ю. Ю. Венжина // Терапевт. архив. — 2009. — № 2. — С. 62–65.
- Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко // Донецк: Папакица Е. К., 2006. — 214 с.
- Пальцев А. И. Историко-философские аспекты проблемы боли. Клиника, диагностика и принципы терапии абдоминальной боли / А. И. Пальцев // Новые врачев. ведомости. СПб. — 2009. — № 4. — С. 11–17.
- Панкреатогенный плеврит как осложнение хронического рецидивирующего панкреатита с формированием свища / А. И. Киселев, И. И. Данциг, Г. С. Сабурова, Э. А. Синявский // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. — 2009. — Т. 168, № 2. — С. 101–102.
- Парфенов А. И. Энтерология: рук. для врачей / А. И. Парфенов. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2009. — 880 с.
- Римарчук Г. В. Диагностика и лечение хронического панкреатита у детей / Г. В. Римарчук, Т. К. Тюрина, Л. А. Васечкина // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2010. — № 8. — С. 92–97.
- Самарин А. Г. Качество жизни у больных хроническим панкреатитом и возможности фармакокоррекции препаратом Тианептин / А. Г. Самарин // Вестн. клуба панкреатологов. — 2011. — № 1. — С. 34–36.
- Самарин А. Г. Хронический панкреатит: качество жизни и возможности фармакокоррекции препаратом этилметилгидроксипиридина сукцинат / А. Г. Самарин, Л. Т. Пименов // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2010. — № 6. — С. 77–81.
- Скрыпник И. Н. Роль и место современного пробиотика Энтерожермина в лечении заболеваний внутренних органов / И. Н. Скрыпник, А. С. Маслова // Здоров'я України. — 2009. — № 11. — С. 216.
- Ткач С. М. Современные подходы к лечению боли при хронических панкреатитах / С. М. Ткач // Новости медицины и фармации. — 2008. — № 13–14. — С. 3–4.
- Трофологічні порушення при хронічному панкреатиті

титі і чинники їх виникнення / Л. С. Бабінець, О. С. Квасніцька, Л. М. Мігенько, О. С. Пінкевич // Вісн. наук. дослідж. — 2009. — № 4. — С. 27–29.

27. Філіппов Ю. О. Динаміка поширеності і захворюваності основними хворобами органів травлення в Україні за 10 останніх років (1997–2006 рр.) / Ю. О. Філіппов, І. Ю. Скірда // Гастроентерологія: міжвід. зб. — Д.: Журфонд, 2008. — Вип. 40. — С. 3–10.

28. Характеристика первинної інвалідності дорослого населення України та у працездатному віці по класу хвороб органів травлення / О. В. Сергієні, С. С. Паніна, Н. О. Гондуленко, Т. С. Ігумнова // Гастроентерологія: міжвід. зб. — Д.: Пороги, 2009. — Вип. 42. — С. 24–29.

29. Харченко Н. В. На пути серьезных преобразований гастроэнтерологической службы в Украине / Н. В. Харченко // Здоров'я України. — 2008. — № 19. — С. 7.

30. Ширинская Н. В. Психологический статус и оценка качества жизни больных хроническим панкреатитом / Н. В. Ширинская, А. Е. Росляков // Вестн. клуба панкреатологов. — 2009. — № 1. — С. 79–82.

31. Шульпекова Ю. Симптом висцеральной боли при патологии органов пищеварения / Ю. Шульпекова // Врач. — 2008. — № 9. — С. 12–16.

32. Bruver R. M. The automatic method of qualitative determination of immunoglobulines in biological liquors / R. M. Bruver, M. L. Salkie // Clin. Biochem. — 1978. — Vol. 11. — P. 112–118.

33. Choudhuri G. Pancreatic diabetes / G. Choudhuri, C. P. Lakshmi, A. Goel // Trop. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 30, No 2. — P. 71–75.

34. Chronic pancreatitis. 5. Treatment of complications with pancreatic stones / K. Inui, J. Yoshino, H. Miyoshi [et al.] // Nippon. Naika. Gakkai. Zasshi. — 2010. — Vol. 10, No 99. — P. 62–67.

35. Chronic pancreatitis as a risk factor for the development of pancreatic cancer—diagnostic challenges / T. Pickartz, J. Mayerle, M. Kraft [et al.] // Med. Klin. (Munich). — 2010. — Vol. 105, No 4. — P. 281–285.

36. Chronic pancreatitis in Chinese children: etiology, clinical presentation and imaging diagnosis / W. Wang, Z. Liao, Z.

S. Li [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — Vol. 24, No 12. — P. 1862–1868.

37. Chronic pancreatitis is associated with disease-specific regulatory T-cell responses / H. Schmitz-Winnenthal, D. H. Pietsch, S. Schimmack [et al.] // Gastroenterology. — 2010. — Vol. 138, No 3. — P. 1178–1188.

38. Crabbe P. A. The distribution of immunoglobulin-containing cells along human gastrointestinal tract / P. A. Crabbe, J. F. Heremans // Gastroenterology. — 1966. — Vol. 51. — P. 305–316.

39. Danish patients with chronic pancreatitis have a four-fold higher mortality rate than the Danish population / C. Nojgaard, F. Bendtsen, U. Becker [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 8, No 4. — P. 384–390.

40. Immunoglobulin characterization of human pancreatic fluid / G. W. Brasher, W. P. Dyck, F. F. Hall, A. Spiekermann // Amer. J. Dig. Dis. — 1975. — Vol. 20, No 5. — P. 454–458.

41. Incidence, prevalence, etiology, and prognosis of first-time chronic pancreatitis in young patients: a nationwide cohort study / M. Joergensen, K. Brusgaard, D. G. Crüger [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 2010. — Vol. 55, No 10. — P. 2988–2998.

42. Le IgA scroire nelle pancreatiti croniche / S. Sanguigni, B. S. Paparo, G. Meledandri, F. Cifalelli // Epatologia. — 1983. — Vol. 29, No 5. — P. 221–226.

43. Mancini G. A single radial-diffusion method for the immunological quantitation of proteins / G. Mancini, A. O. Carbonara, I. F. Heremans / Ed. N. Peeter / Proc of the biological fluids. — Amsterdam, N. Y., Z.: Elsevier, 1964. — P. 370–379.

44. Soto J. The pancreas and immunoglobulins: 2: Immunoglobulin levels in the pancreatic secretion of patients with chronic pancreatitis / J. Soto, A. H. Aufses Jr., D. A. Drelling // Am. J. Gastroenterol. — 1977. — Vol. 67, No 6. — P. 561–564.

45. Testoni P. A. Acute and chronic pancreatitis: new concepts and evidence-based approaches / P. A. Testoni, A. Mariani, P. G. Arcidiacono. — Turin: Edizioni Minerva Medica S. p. A., 2013. — 193 p.

46. Vogt W. Chronic pancreatitis / W. Vogt // Praxis (Bern 1994). — 2010. — Vol. 15, No 99. — P. 1559–1564.

УДК 616.37–002+616.233–002]–0.36.12:616.314–022.6–085–092

ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА В ТОНКОЙ КИШКЕ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА И ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА

Л. А. Ярошенко

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, синдром избыточного бактериального роста, патогенез, диагностика, лечение

Автор представила результаты обследования больных с сочетанными заболеваниями. С помощью исследования фекального содержимого и водородного дыхательного теста установлена высокая частота синдрома избыточного бактериального роста. Получено также низкое содержание магния в волосах. Продемонстрирована корреляционная связь между степенью дефицита магния и выраженностью избыточного бактериального роста. Препарат Энтерожермина эффективен в лечении обследованных больных.

УДК 616.37–002+616.233–002]–0.36.12:616.314–022.6–085–092

ПАТОГЕНЕЗ ТА ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ НАДМІРНОГО БАКТЕРІАЛЬНОГО РОСТУ У ТОНКІЙ КИШЦІ У ХВОРИХ ЗІ СПОЛУЧЕННЯМ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ З ХРОНІЧНИМ БРОНХІТОМ

Л. А. Ярошенко

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Ключові слова: хронічний панкреатит, синдром надмірного бактеріального росту, патогенез, діагностика, лікування

Автор представила результати обстеження хворих із поєднаними захворюваннями. За допомогою дослідження фекального вмісту та водневого дихального тесту встановлено високу частоту синдрому надмірного бактеріального росту. Одержаний також низький вміст магнію у волоссі. Продемонстрований кореляційний зв'язок між ступенем дефіциту магнію та враженістю надмірного бактеріального росту. Препарат ентерожерміна є ефективним у лікуванні обстежених хворих.

PATHOGENESIS AND TREATMENT OF BACTERIAL OVERGROWTH SYNDROME IN THE SMALL INTESTINE IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS WITH CHRONIC BRONCHITIS

L. A. Yaroshenko

Donetsk National Medical University n. a. M. Gorky, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, bacterial overgrowth syndrome, pathogenesis, diagnosis, treatment

The author presented the results of patients with comorbidities examination. With the help of jejunal contents examination and hydrogen breath test high rates of bacterial overgrowth syndrome were found. Low magnesium content in hair was determined. A correlation between the degree of magnesium deficiency and severity of bacterial overgrowth was shown. Enterozhermina is effective in the treatment of examine patients.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Е. Ю. Плотникова¹, Е. А. Талицкая²

¹Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия

²Городская клиническая больница №1, Новокузнецк, Россия

Ключевые слова

алкогольный стеатоз, стеатогепатит, цирроз печени, качество жизни, алкоголизм

Если вы знаете алкоголизм, то вы знаете всю медицину

Перепрашивая William Osler

История показывает, что употребление сброженных напитков существует со времен неолита (около 10000 до н.э.), и, как следствие, столько же давно развиваются заболевания печени [23]. Алкоголь остается приоритетной причиной заболеваний печени во всем мире. Болезни печени, связанные с потреблением алкоголя, протекают по 1 из 3 вариантов: жировая дистрофия печени, алкогольный гепатит с фиброзом и цирроз печени. Стеатогепатит, который развивается на фоне приема большого количества алкоголя, как правило, обратим при абстиненции и необязательно предрасполагает к формированию хронического заболевания печени, если в дальнейшем сохраняется воздержание или умеренность в приеме алкоголя. Острый алкогольный гепатит, который возникает при потреблении большого количества алкоголя в течение длительного периода времени, может протекать от бессимптомного «биохимического» расстройства до молниеносной печеночной недостаточности и смерти. Цирроз печени в исходе стеатоза/стеатогепатита предусматривает трансформацию нормальной печеночной паренхимы до дегградации коллагеновых волокон, которые становятся основной «тканью» печени, что приводит к клиническим проявлениям портальной гипертензии и печеночной недостаточности.

Распространенность алкогольной болезни печени (АБП) зависит от многих факторов, включая генетические (например, склонность к злоупотреблению алкоголем, пол) и фенотипические (например, доступность алкоголя, социальную доступность и приемлемость употребления алкоголя), и поэтому трудно определить, какие из них основные и первичные. В целом, риск заболеваний печени возрастает с увеличением количества и длительностью употребления алкоголя [4, 13]. Важно знать, что чрезмерное употребление алкоголя не является достаточным для возникновения АБП. По данным В. F. Grant и соавт., только у 1 из 5 алкоголиков развивается алкогольный стеатогепатит (АСГ), а у 1 из 4 развивается цирроз печени. Порог ежедневного потребления чистого этанола в 40 г может вызывать патологические изменения по типу АСГ, а потребление более 80 г в день связано с увеличением степени тяжести алкогольного гепатита. Существует четкое дозозависимое соотношение между потреблением алкоголя и частотой формирования алкогольного цирроза печени — это ежедневное употребление более 60 г чистого этанола у мужчин и 20 г у женщин [11]. По другим данным, жировая инфильтрация печени развивается примерно у 90% людей, которые ежедневно принимают больше, чем 60 г чистого этанола [7], но такая же жировая дистрофия печени может формироваться у людей, которые вообще не принимают алкоголя [14]. Неосложненная жировая дис-

трофия печени обычно протекает бессимптомно и может быть полностью обратима при отказе от алкоголя примерно через 4-6 недель [18]. Тем не менее, некоторые исследования показали, что прогрессирование фиброза и цирроза происходит у 5-15% пациентов, несмотря даже на полную абстиненцию [12, 26].

Проблема злоупотребления алкоголем очень актуальна и в нашей стране. В литературе часто приводятся различные эпидемиологические данные и цифры по этому поводу, но все они только верхушка айсберга под названием «АБП». Как говорилось выше, алкоголизм у пациентов формируется раньше и чаще, чем АБП. Алкогольная зависимость — это сложная биохимическая «комбинация» превращения этанола в центральной нервной системе с выработкой в конечном этапе эндорфинов и дофамина, которые становятся «жизненно» необходимы пациентам с алкоголизмом. Эти люди в нашем обществе натываются часто на различные виды социального порицания, административного и уголовного наказаний, но, в силу определенных особенностей заболевания, не воспринимаются социумом, как тяжелобольные.

Диагностика алкоголизма основывается клиническом обследовании и на проведении специальных тестов, например, опросник CAGE [10], тест на выявление постинтоксикационного алкогольного синдрома, перечень физических признаков хронической алкогольной интоксикации («Сетка LeGo», 1976) в модификации О. Б. Жаркова, П. П. Огурцова, В. С. Моисеева и многих других.

Диагноз алкогольного гепатита также основан на тщательном сборе анамнеза, осмотре и клинических лабораторных и инструментальных исследованиях. Клинические проявления скудные: тяжесть в правом подреберье, вздутие живота, тошнота и диарея после употребления жирной пищи. Большинство больных жалобы не предъявляет. У большинства (более 70%) из них наблюдается гепатомегалия с гладкой поверхностью. Иктеричность и увеличение селезенки обнаруживаются редко. В лабораторных исследованиях характерно увеличение коэффициента де Ритиса — соотношение аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы. Другие общие и неспецифические лабораторные отклонения включают анемию, лейкоцитоз, тромбоцитопению, гипоальбуминемию, гипергаммаглобулинемию, гипербилирубинемия, гипераллмониемию и другие метаболические нарушения. Для установления диагноза иногда необходима биопсия печени. Наиболее характерные гистологические проявления АБП: жировая дистрофия гепатоцитов, наличие телец Мэллори, нейтрофильная инфильтрация и перивенулярный фиброз [16].

Диагноз АБП основан на выявлении классических признаков и симптомов поражения печени у пациента со значительным потреблением алкоголя в анамнезе. Пациенты, как правило, занижают свое потребление алкоголя, но опрос членов семьи и близких друзей может обеспечить более точную оценку потребления алкоголя. При этом клиническое подозрение на алкогольный гепатит может быть неточным у больных до 30% случаев [22].

Мы провели сравнительный клинический анализ пациентов с АСГ и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), контрольную группу составили люди аналогичного возраста, не имеющие патологии печени. Различия между параметрами сравнения считались статистически различными при $p \leq 0,05$. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2000 г. с разъяснениями, данными на генеральной ассамблее ВМА, Токио, 2004), с правилами Качественной Клинической Практики Международной Конференции по Гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в Директиве Европейского союза 2001/20/ЕС и требованиями национального Российского законодательства. Протокол исследования одобрен Комитетом по этике ГБОУ ВПО КемГМА МЗ РФ; процедуры рассмотрения и одобрения исследования соответствовали требованиям национального законодательства. Каждый больной подписал «Информированное согласие» на участие в исследованиях.

Диагноз был подтвержден клинически, лабораторно, инструментально, большинству пациентов выполнена биопсия печени. Между рядом клинических показателей были выявлены статистически значимые различия. В задачи исследования не входило выявлять у пациентов алкоголизм, консультации нарколога не были предусмотрены, но диагноз АБП выставлялся на основании данных анамнеза со слов самих пациентов и их родственников, а также объективных клинических данных. Всем обследуемым предлагалось заполнить ряд тестов, в которые входили Ноттингемский профиль здоровья (Nottingham Health Profile) по оценке качества жизни пациентов [2], интенсивность субъективных недомоганий оценивалась с помощью Гиссенского опросника «давления соматических жалоб», разработанном в психосоматической клинике Гиссенского Университета [1].

К удивлению исследователей, показатели по уровню качества жизни самые лучшие оказались у пациентов с АСГ, а результаты по Гиссенскому опроснику указывали на самое высокое «давление жалоб» в контрольной группе. Результаты исследований представлены в таблице 1.

Данные исследования указывают на то, что пациенты с АСГ вполне удовлетворительно чувствуют себя, несмотря даже на клинико-лабораторные изменения. Поэтому мы часто видим впервые этих пациентов уже на стадии тяжелых осложнений АБП — асцит, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка или прямой кишки, печеночной энцефалопатии и других. Воздействие алкоголя на центральную нервную систему настолько коварно, что кроме тяжелого поражения печени, пациенты не «замечают», как страдают миокард, почки, опорно-двигательная и периферическая нервная системы и другие системы и органы. Очередная доза этанолсодержащего напитка нивелирует все проявления алкоголизма — тяжелого системного заболевания, определяя хорошее настроение и самочувствие пациента. При этом болезнь прогрессирует, поражение печени утяжеляется. Проблема АБП, как и алкоголизма, давно вышла за рамки медицинской. К этим пациентам нужно относиться не как к преступникам, а как к тяжелым

больным, которым необходима и медицинская помощь, и серьезная социальная поддержка.

Чем же мы можем помочь этим пациентам на стадии АСГ?

Сегодня существуют различные методики, от психотерапевтических до медикаментозных и хирургических, по лечению алкоголизма и алкогольных поражений печени. Основой терапии АБП является полное воздержание от алкоголя. Пациенты часто не могут достичь полного и прочного отказа от приема алкоголя без посторонней помощи, поэтому является целесообразным лечение, направленное на борьбу с химической зависимостью, с успехом применяются сегодня, как дисульфирам [25], так и высокоэффективные налтрексон и акампрозат (ацетимотаурин) [6, 9, 15, 17, 30]. Госпитализация показана пациентам с желтухой, энцефалопатией, асцитом, кровотечением, лихорадкой и другими грозными осложнениями. Почти все пациенты с алкогольным гепатитом имеют различные степени недоедания, но оценка тяжести трофических расстройств остается проблемой, т. к. нет высокочувствительных и специфичных клинических или лабораторных параметров для этих больных. Также у этих пациентов часто выявляются дефициты по ряду витаминов и микроэлементов, включая витамины А, D, тиамин, фолиевую кислоту, пиридоксин, цинк и ряд других [20]. Степень недоедания у этих больных напрямую определяет краткосрочную (1 месяц) и долгосрочную (1 год) смертность. В течение 1 года с момента постановки диагноза алкогольного гепатита у пациентов с легкой степенью недоедания регистрируются 14% смертности по сравнению с 76% смертности у пациентов с тяжелой степенью недостаточностью питания [32]. Энтеральное питание для таких пациентов предпочтительнее парентерального, а количество белка в рационе должно обеспечивать положительный баланс азота [22, 29, 32].

Применение кортикостероидов, как специфическая терапия при алкогольном гепатите, вызывает большой интерес у гепатологов всего мира. Три рандомизированных контролируемых исследования, изучающих применение кортикостероидов (преднизолон 40 мг/сут, или его эквивалент метилпреднизолон 28 мг/сут, в течение 28 дней) у пациентов с тяжелым острым алкогольным гепатитом, указывают на достоверное повышение непосредственной выживаемости таких больных [19, 28]. Результаты других рандомизированных контролируемых исследований были противоречивыми [8, 31]. Современные практические рекомендации поддерживают использование кортикостероидов у пациентов, у которых диагноз тяжелого алкогольного гепатита является бесспорным [22]. Однако эффективность кортикостероидов не была оценена у пациентов с почечной недостаточностью, активной инфекцией, панкреатитом, желудочно-кишечными кровотечениями и некоторыми другими тяжелыми осложнениями.

Нарушение регуляции цитокинов, включая фактор некроза опухоли (TNF) и некоторые другие, играет ключевую роль в патофизиологии АСГ. Наиболее изучен в группе антицитокиновых препаратов при АБП пентоксифиллин, который является ингибитором синтеза TNF. Повышение уровня TNF было связано с более высокой смертностью от алкогольного гепатита. В ряде рандомизированных, двойных слепых контролируемых исследованиях по применению пентоксифиллина при алкогольном гепатите имелось значительное снижение смертности [1, 24].

АСГ, особенно острый, является вторым наиболее распространенным показанием для трансплантации печени после хронических заболеваний печени в ряде стран

Европы, Северной Америки и др. [5, 21]. В России на сегодняшний день выполняется очень малое количество таких операций. На «вооружении» отечественных гастроэнтерологов, терапевтов, реаниматологов, которые сталкиваются с необходимостью проведения эффективной терапии АБП, сегодня находятся препараты различных механизмов действия, которые объединены в группу «гепатопротекторов». К ним относятся адеметионин, урсодезоксихолевая кислота, орнитин-аспартат, силимарин, α -липоевая кислота и некоторые другие.

Заключение. Как подчеркивается в самых последних международных руководствах, медицинские работники должны быть внимательны к признакам у пациента скрытого злоупотребления алкоголем [22]. Часто многие пациенты скрывают употребление алкоголя. Кроме того, не существует никаких клинических или лабораторных признаков, специфических для АБП. Алкогольная зависимость пациента определяется по физической толерантно-

сти и симптомам абстиненции. Очень удобно использовать скрининговую анкету CAGE:

С — Испытывали ли Вы потребность выпить «до отключения»?

А — Возникает ли у Вас раздражение в ответ на намеки, касающиеся употребления алкоголя?

Г — Появляется ли у Вас чувство вины за избыточное употребление алкоголя?

Е — Употребляете ли Вы алкоголь по утрам для устранения похмелья?

Является предпочтительным инструментом скрининга, при более чем 2 положительных ответах, она имеет чувствительность 71% и специфичность 95% для алкогольной зависимости [3]. При выявлении АБП необходимо применять все современные методы воздействия на пациента, чтобы максимально сохранить его здоровье, несмотря на нестандартное течение этого тяжелого заболевания.

Таблица 1

Результаты показателей качества жизни по NHP и по Гиссенскому опроснику («давления соматических жалоб»)

Показатель	АСГ		НАСГ		Контрольная группа		p
	М	\pm SD	М	\pm SD	М	\pm SD	
КЖ-ЭНЕР	5,60000	13,41702	32,16271	35,81925	10,40000	12,09617	0,000000 ⁴
КЖ-БОЛЬ	9,67305	15,70354	19,89525	28,36756	8,27633	12,68954	0,012430 ⁴
КЖ-ЭМОЦ	12,08085	14,95820	12,32085	14,18457	13,37567	13,88680	0,920190
КЖ-СОН	28,52695	33,31003	35,33644	28,70661	19,19500	26,54171	0,059933
КЖ-СОЦ	8,66542	13,13223	11,95441	18,88667	9,91533	17,41684	0,554153
КЖ-ФИЗ	7,53136	11,39543	15,10407	17,25977	11,66100	12,51378	0,017090 ⁵
КЖ-ОБЩ	71,9251	62,2467	125,8500	118,6458	75,4307	61,0578	0,0025104
Г-И	3,627119	2,778602	5,779661	3,939490	7,300000	2,878577	0,000004 ¹
Г-Ж	5,237288	3,962492	6,016949	3,785141	4,366667	3,547542	0,149593
Г-Р	5,96610	4,820810	8,06780	5,429372	10,03333	5,536608	0,002187 ¹
Г-С	2,576271	2,877999	4,508475	3,887969	4,633333	3,809999	0,004331 ²
Г-ДЖ	17,40678	12,20672	24,01695	15,44009	26,53333	12,66473	0,004489 ²

Примечание:

1 — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между всеми группами;

2 — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 1 группой и 2-3 группами;

4 — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 2 группой и 1,3 группами;

5 — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между 1 группой и 2 группой.

КЖ-ЭНЕР — энергичность, КЖ-БОЛЬ — болевые ощущения, КЖ-ЭМОЦ — эмоциональное состояние, КЖ-СОН — сон, КЖ-СОЦ — социальная изоляция, КЖ-ФИЗ — физическая активность, КЖ-ОБЩ — общая сумма баллов — по NHP.

Г-И — «истощение», Г-Ж — «желудочные» жалобы, Г-Р — «ревматические» жалобы, Г-С — «сердечные» жалобы, Г-ДЖ — общее («давление») жалоб по Гиссенскому опроснику

Литература

1. Голдынкина Е. А. Гиссенский опросник давления соматических жалоб: метод. пособие / Е. А. Голдынкина, Г. Л. Исурин. — СПб.: Психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева, 1992. — 24 с.

2. Новик А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова. — СПб.: Издательский дом «Нева», 2002. — 320 с.

3. Aertgeerts B. The value of the CAGE in screening for alcohol abuse and alcohol dependence in general clinical populations: a diagnostic meta-analysis / B. Aertgeerts, F. Buntinx, A. Kester // J. Clin. Epidemiol. — 2004. — Vol. 57. — P. 30—39.

4. Alcohol consumption and alcoholic liver disease: evidence of a threshold level of effects of ethanol / V. T. Savolainen, K. Liesto, A. Männikkö [et al.] // Alcohol Clin. Exp. Res. — 1993. — Vol. 17, No 5. — P. 1112—1117.

5. Burra P. Liver transplantation in alcoholic patients / P. Burra, M. R. Lucey // Transpl. Int. 2005. — Vol. 18. — P. 491—498.

6. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a

randomized controlled trial / R. F. Anton, S. S. O'Malley, D. A. Ciraulo [et al.] // JAMA. — 2006. — Vol. 295, No 17. — P. 2003—2017.

7. Crabb D. W. Pathogenesis of alcoholic liver disease: newer mechanisms of injury / D. W. Crabb // Keio J. Med. — 1999. — Vol. 48. — P. 184—188.

8. Double-blind controlled trial of prednisolone therapy in patients with severe acute alcoholic hepatitis and spontaneous encephalopathy / W. Depew, T. Boyer, M. Omata [et al.] // Gastroenterol. — 1980. — Vol. 78, No 3. — P. 524—529.

9. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study / G. Addolorato, L. Leggio, A. Ferrulli [et al.] // Lancet. — 2007. — Vol. 370. — P. 1915—1922.

10. Eighth Special Report to the U.S. Congress on Alcohol and Health / National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. — Bethesda, MD: NIAAA, 1997.

11. Grant B. F. Epidemiology of alcoholic liver disease / B. F. Grant, M. C. Dufour, T. C. Harford // Semin. Liver Dis. — 1988. — Vol. 8, No 1. — P. 12—25.

12. Leevy C. M. Fatty liver: a study of 270 patients with biopsy proven fatty liver and review of the literature / C. M. Leevy // *Medicine (Baltimore)*. — 1962. — Vol. 41. — P. 249–276.
13. Lelbach W. K. Cirrhosis in the alcoholic and its relation to the volume of alcohol abuse / W. K. Lelbach // *Ann. NY Acad. Sci.* — 1975. — Vol. 252. — P. 85–105.
14. Lieber C. S. Effects of prolonged ethanol intake: production of fatty liver despite adequate diets / C. S. Lieber, D. P. Jones, L. M. Decarli // *J. Clin. Invest.* — 1965. — Vol. 44. — P. 1009–1021.
15. The long-term cost-effectiveness of improving alcohol abstinence with adjuvant acamprosate / A. J. Palmer, K. Neeser, C. Weiss [et al.] // *Alcohol. Alcohol.* — 2000. — Vol. 35, No 5. — P. 478–492.
16. Maddrey W. C. Alcoholic hepatitis: clinicopathologic features and therapy / W. C. Maddrey // *Semin. Liv. Dis.* — 1998. — Vol. 8, No 1. — P. 91–102.
17. Mason B. J. Acamprosate in the treatment of alcohol dependence / B. J. Mason // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2005. — Vol. 6. — P. 2103–2115.
18. Mendenhall C. L. Anabolic steroid therapy as an adjunct to diet in alcoholic hepatic steatosis / C. L. Mendenhall // *Am. J. Dig. Dis.* — 1968. — Vol. 13. — P. 783–791.
19. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis / R. L. Carithers, H. F. Herlong, A. M. Diehl [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 1989. — Vol. 110. — P. 685–690.
20. Mezey E. Interaction between alcohol and nutrition in the pathogenesis of alcoholic liver disease / E. Mezey // *Semin. Liver Dis.* — 1991. — Vol. 11. — P. 340–348.
21. O'Grady J. G. Liver transplantation alcohol related liver disease: (deliberately) stirring a hornet's nest! / J. G. O'Grady // *Gut.* — 2006. — Vol. 55. — P. 1529–1531.
22. O'Shea R. S. Alcoholic liver disease / R. S. O'Shea, S. Dasarathy, A. J. McCullough // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 51, No 1. — P. 307–328.
23. Patrick C. H. Alcohol, culture, and society / C. H. Patrick. — Durham, NC : Duke University Press, 1952. — P. 12–13.
24. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis : a double-blind, placebo-controlled trial / E. Akriviadis, R. Botla, W. Briggs [et al.] // *Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 119. — P. 1637–1648.
25. Pharmacotherapy for Alcohol Dependence : summary / S. L. West, J. C. Garbutt, T. S. Carey [et al.] // *AHRQ Evidence Report Summaries.* — 1999. — No 3: [электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://archive.ahrq.gov/clinic/epcarch.htm>
26. A pilot study of the safety and tolerability of etanercept in patients with alcoholic hepatitis / K. V. Menon, L. Stadheim, P. S. Kamath [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 255–260.
27. Prospective evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver injury in men as predictors of development of cirrhosis / T. I. Sorensen, M. Orholm, K. D. Bentsen [et al.] // *Lancet.* — 1984. — Vol. 2. — P. 241–244.
28. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis / M. J. Ramond, T. Poynard, B. Rueff [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 326. — P. 507–512.
29. Schenker S. Nutritional therapy in alcoholic liver disease / S. Schenker, G. A. Half // *Semin. Liver Dis.* — 1993. — Vol. 13, No 2. — P. 196–209.
30. Srisurapanont M. Opioid antagonists for alcohol dependence / M. Srisurapanont, N. Jaruraisin // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2005. — Vol. 1. — CD001867.
31. Theodossi A. Controlled trial of methylprednisolone therapy in severe acute alcoholic hepatitis / A. Theodossi, A. L. Eddleston, R. Williams // *Gut.* — 1982. — Vol. 23, No 1. — P. 75–79.
32. VA cooperative study on alcoholic hepatitis II: prognostic significance of protein-calorie malnutrition / C. L. Mendenhall, T. Tosch, R. E. Weesner [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1986. — Vol. 43. — P. 213–218.

УДК 616.36-004.4-036

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Е. Ю. Плотникова¹, Е. А. Талицкая²

¹Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия

²Городская клиническая больница №1, Новокузнецк, Россия

Ключевые слова: алкогольный стеатоз, стеатогепатит, цирроз печени, качество жизни, алкоголизм

Данная статья посвящена алкогольному поражению печени, которое развивается по типу стеатоза/стеатогепатита/фиброза с последующей трансформацией в цирроз печени. Описаны патогенетические механизмы алкогольного повреждения печени по типу стеатоза/стеатогепатита. В отношении лечения алкогольного стеатогепатита рассмотрены современные данные о применении препаратов с высоким уровнем доказательности и рекомендаций. Также в статье приводятся собственные исследования по качеству жизни и давлению соматических жалоб у пациентов с разными вариантами жировой болезни печени.

УДК 616.36-004.4-036

ДЕЯКІ АСПЕКТИ АЛКОГОЛЬНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ

К. Ю. Плотнікова¹, О. А. Таліцька²

¹Кемеровська державна медична академія, Кемерово, Росія

²Міська клінічна лікарня №1, Новокузнецк, Росія

Ключові слова: алкогольний стеатоз, стеатогепатит, цирроз печінки, якість життя, алкоголізм

Дана стаття присвячена алкогольному ураженню печінки, яке розвивається за типом стеатозу/стеатогепатиту/фіброзу із подальшою трансформацією у цирроз печінки. Описано патогенетичні механізми алкогольного ураження печінки за типом стеатозу/стеатогепатиту. Відносно лікування алкогольного стеатогепатиту розглянуто сучасні дані щодо застосування препаратів із високим рівнем доказовості та рекомендацій. Також у статті наведено власні дослідження якості життя і впливу соматичних скарг у пацієнтів із різними варіантами жирового захворювання печінки.

SOME ASPECTS OF THE ALCOHOLIC LIVER DISEASE

Y. Y. Plotnikova¹, Y. A. Talytskaya²

¹Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia

²City clinic hospital №1, Novokuznetsk, Russia

Key words: alcoholic steatosis, steatohepatitis, cirrhosis of the liver, quality of life, alcoholism
Article is devoted to the alcoholic liver disease, which is being developed according to the type of steatosis/steatohepatitis/fibrosis, followed by its transformation into cirrhosis of the liver. Pathogenetic mechanisms of alcoholic liver lesion by the type of steatosis/steatohepatitis are described. Current data on the use of drugs with a high level of evidence and recommendations in the treatment of alcoholic steatohepatitis are represented. Article also provides our own research on the quality of life and the pressure of somatic symptoms in patients with different types of fatty liver disease.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СИСТЕМНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ И НАПРЯЖЕННОСТИ АНТИЭНДОТОКСИНОВОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

А. В. Налетов

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Ключевые слова

дети, гастродуоденальная патология, *Helicobacter pylori*, генотипирование, эндотоксин, антиэндотоксиновый иммунитет, синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки

Введение. Среди множества факторов, рассматриваемых как причины развития хронической гастродуоденальной патологии (ХГДП), основным и общепризнанным является *Helicobacter pylori* (HP) [5]. Инфицированность людей HP в настоящее время очень велика. Частота заболеваний, ассоциированных с HP-инфекцией, варьируется в зависимости от страны и возраста больного. В России и Украине инфицированность взрослого населения составляет около 80%, а детского, в зависимости от возраста, — 40-70% [5, 9, 11]. При этом в возрасте от 12-15 лет частота инфицированности детей HP не отличается от взрослых. Несмотря на столь значительные масштабы распространения HP, лишь у небольшой части инфицированных пациентов выявляется та или иная клинически манифестная форма патологии. Подавляющее большинство инфицированных остаются бессимптомными носителями. Вопрос о том, что определяет развитие той или иной формы заболевания, является наиболее сложным и на сегодняшний день не решенным. Большинство исследователей высказывают предположение о ведущем значении внутривидового разнообразия штаммов HP и влиянии их на характер развития заболевания [4, 8, 10]. В настоящее время расшифрован геном данной бактерии, и ведутся активные исследования штаммов HP, специфичных для развития конкретных гастродуоденальных заболеваний. Однако сообщения о роли различных штаммов в развитии ХГДП среди пациентов детского возраста малочисленны и очень противоречивы.

В геноме HP имеются гены, ассоциированные с повышенной патогенностью микроорганизма — *vacA*, *cadA* [1, 16]. С их присутствием связано развитие наиболее значимых заболеваний желудка: атрофического гастрита, желудочных и дуоденальных язв, рака желудка. Наиболее изучен вакуолизирующий цитотоксин-ассоциированный ген (*Vacuolating cytotoxin-associated gene* — *vacA*), кодирующий образование вакуолизирующего цитотоксина А, который создает кислую среду внутри вакуолей эпителиальных клеток желудка и тем самым обеспечивает поступление из внутриклеточного пространства внутрь вакуолей аммиака и других веществ. Указанные вещества притягивают воду, вызывая набухание вакуолей. Сливаясь друг с другом, вакуоли приводят к разрыву клеточной мембраны и гибели клетки. Ген *vacA* присутствует в геноме всех штаммов HP, обладает мозаичной структурой и содержит переменные части: s-регион (кодирующий сигнальный пептид) и m-регион (кодирующий средний участок зрелого белка). Описаны различные по размеру и нуклеотидной последовательности алельные варианты этого гена: s1 или s2, и m1 или m2 соот-

ветственно. Штаммы s1/m1 имеют самый высокий уровень цитотоксической активности. В то же время s2/m2 штаммы проявляют незначительную токсическую активность [10, 12, 15].

Установлено, что хромосомы некоторых штаммов HP содержат общую специфическую последовательность, включающую более 40 генов, которые собраны в одном из ее сегментов, называемом «островком патогенности», представляющем собой генетически вариабельный участок, ответственный за образование основных факторов вирулентности и адгезию микроорганизма к слизистой оболочке (СО) желудка. Маркером островка патогенности является цитотоксин-ассоциированный ген А — *cadA* (*Cytotoxin-associated gene A*), который кодирует образование криптического иммунодоминантного протеина — *CadA*. Этот белок признан одним из основных факторов патогенности HP. Он вызывает нарушение целостности эпителия СО желудка, индукцию неконтролируемой пролиферации эпителиальных и лимфоидных клеток, секрецию провоспалительных цитокинов и возникновение воспалительной реакции в СО. Ни у какой больше бактерии не обнаружен гомолог гена *cadA*, поэтому полагают, что *cadA* является специфическим геном, возникшим в связи с обитанием HP в желудке человека [7, 10, 15].

Еще одним перспективным вопросом в понимании развития и манифестации клинических проявлений ХГДП является изучение состояния микробиоценоза различных отделов пищеварительной трубки у детей на фоне персистенции HP [6]. Длительное существование HP-инфекции в организме пациента, использование антибактериальных препаратов в эрадикации данной бактерии может приводить к развитию дисбиоза различных отделов пищеварительного тракта с угнетением бифидо- и лактобактерий, кишечной палочки и прогрессивным ростом условно-патогенной флоры. Нарушение нормального соотношения кишечной микрофлоры в различных биотопах пищеварительной трубки обусловлено снижением местных и общих факторов иммунной и естественной резистентности организма. В свою очередь, дисбиотические изменения кишечной микрофлоры могут рассматриваться как одна из причин формирования резистентности HP к антибиотикам, традиционно используемым в схемах антихеликобактерной терапии. Данные изменения способствуют прогрессивному снижению эффективности эрадикации данного микроорганизма [2]. Изменение биоценоза одного биотопа влечет за собой транслокацию микроорганизмов в нехарактерные биотопы со снижением колонизационной резистентности

как отдельных биотопов, так и всей микробиологической системы в целом [17]. Проявлением такой транслокации микрофлоры может служить синдром избыточного бактериального роста (СИБР) тонкой кишки, который диагностируют в тех случаях, когда количество микроорганизмов в тощей кишке превышает $10^{4.5}$ /мл. Таким образом, СИБР можно рассматривать как дисбактериоз тонкой кишки [3, 13, 17].

Нарушение нормального соотношения микрофлоры различных отделов кишечной трубки могут быть сопряжены с накоплением эндотоксинов грамотрицательных бактерий в просвете кишечника с последующим их всасыванием, поступлением в системный кровоток и развитием эндогенной интоксикации. Эндотоксины — липополисахариды (LPS) грамотрицательных бактерий являются мощным токсическим фактором, играют важную роль в регуляции активности иммунитета и поддержании хронического воспаления. LPS при концентрации в сыворотке от 0,1 до 1,0 EU/ml выполняют адаптивную функцию, тогда как более высокий их уровень способствует развитию различных воспалительных реакций. Известно, что при массивном поступлении в кровоток LPS выступают как общепатологический фактор, индуцирующий возникновение каскада реакций и различных синдромов [14]. Биологическая активность LPS значительно нейтрализуется в результате деятельности гуморальных и клеточных антиэндотоксических систем. При их несостоятельности LPS проникают в системный кровоток, где образуют комплекс со специфическим белком, связывающим LPS — LBP (Lipopolysaccharide-binding protein), который представляет собой белок острой фазы воспаления, продуцируемый гепатоцитами и энтероцитами. LBP прочно связывает LPS, переносит их на рецепторы CD14 мононуклеарных фагоцитов, повышая чувствительность этих клеток к данному фактору патогенности в 100-1000 раз. Секретируемые ими медиаторы оказывают локальное действие или вызывают в организме каскад ответных системных патологических реакций с развитием клеточной гипоксии, нарушением метаболических процессов и стимуляцией процессов воспаления [18, 19].

Малое количество исследований, посвященных вопросам влияния системной эндотоксинемии и состояния антиэндотоксинового иммунитета на течение ХГДП у детей, инфицированных различными штаммами НР, обуславливает актуальность проведенного исследования.

Цель исследования — изучить показатели системной эндотоксинемии и состояние гуморального антиэндотоксинового иммунитета у детей с эрозивно-язвенными изменениями в СО двенадцатиперстной кишки (ДПК), инфицированных различными штаммами НР.

Материалы и методы. На базе Городской детской клинической больницы № 1 г. Донецка обследовано 60 детей в возрасте от 14 до 17 лет с эрозивно-язвенными изменениями СО ДПК, ассоциированными с НР: 20 пациентов с язвенной болезнью (ЯБ) ДПК и 40 — с эрозивным бульбитом (ЭБ). Для подтверждения диагноза всем детям проводилось эндоскопическое исследование желудка и ДПК с биопсией СО. Диагностика НР проводилась двумя методами: инвазивным — быстрый уреазный тест с биопсийным материалом и неинвазивный — уреазный дыхательный тест с использованием тест системы «Хелик» с индикаторными трубками («АМА», Россия). Об инфицированности НР говорили в случае положительных результатов обоих методов диагностики.

В исследование были включены дети с проведенным генотипированием НР. Генотипирование НР проводили с использованием наборов реагентов «Хеликопол» («Литех»,

Россия). Все дети были разделены на две клинические группы в зависимости от вирулентности штамма НР. Первую группу сравнения (n=32) составили дети с вирулентным генотипом НР — *cadA+vacAs1/m1* либо *cadA+vacAs1s2/m1m2*. Во вторую группу вошли пациенты с авирулентным генотипом НР (n=28) — у пациентов данной группы при проведении генотипирования НР не обнаружено вирулентной комбинации генов. Группу контроля составили 20 условно здоровых детей, не имеющих ХГДП.

Всем детям была проведена оценка диагностика СИБР тонкой кишки при помощи водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой с использованием цифрового анализатора выдыхаемого водорода «ЛактофаН2» («АМА», Россия).

Исследование системной бактериальной эндотоксинемии и факторов антиэндотоксиновой защиты проводилось при изучении концентрации ряда показателей. Концентрацию LPS в крови определяли при помощи адаптированного к клинике ЛАЛ-теста «E-toxate» («SIGMA», США), основанного на способности ЭТ вызывать коагуляцию белковых фракций лизата гемолимфы краба *Limulus polyphemus*, в EU/мл. Количественное определение LBP в сыворотке крови обследованных пациентов проводили методом ИФА ELISA («HyCult biotechnology», Голландия), в мкг/мл. Определение уровня антител классов IgG (анти-LPS-IgG), IgM (анти-LPS-IgM), IgA (анти-LPS-IgA) отдельно к *core*-региону эндотоксина проводилось количественным методом в сыворотке крови с использованием набора «EndoCab» ELISA («HyCult biotechnology», Голландия) методом ИФА в МУ/мл. В качестве антигена использовали LPS, полученные из четырех грамотрицательных видов бактерий: *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*. Каждый из LPS содержал полностью внутреннюю *core*-часть, но отсутствовала внешняя часть или O-специфическая полисахаридная цепь.

Результаты и обсуждение. При проведении водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой установлено, что для детей с деструктивными изменениями СО ДПК была характерна транслокация бактериальной флоры толстой кишки в тонкий кишечник. Так, СИБР тонкой кишки установлен у 19 (95,0±4,9%) пациентов с ЯБ ДПК и у 30 (75,0±6,8%) — с ЭБ. Среди пациентов группы контроля дисбактериоз тонкой кишки выявлен у 2 (10,0±6,7%).

Установлено, что уровень системной эндотоксинемии у обследованных больных, независимо от глубины поражения СО гастродуоденальной зоны, достоверно превышал ($p < 0,001$) показатели группы контроля ($0,52 \pm 0,1$ EU/мл) и составил при ЭБ $1,9 \pm 0,1$ EU/мл, а при ЯБ ДПК — $2,1 \pm 0,1$ EU/мл. Наиболее высокое содержание LPS в сыворотке крови отмечалось у детей с ЯБ ДПК (табл. 1). Среди группы контроля у всех детей установлена эндотоксинемия в пределах физиологической нормы, которая не превышала 1,0 EU/мл. Физиологический уровень эндотоксинемии выявлен лишь у 2 ($10,0 \pm 6,7\%$) пациентов с ЯБ ДПК и у 5 ($12,5 \pm 5,2\%$) с ЭБ. У пациентов, инфицированных вирулентными штаммами НР, отмечался более высокий уровень эндотоксинемии. Среднее значение концентрации LPS в сыворотке крови детей I группы составило $2,3 \pm 0,1$ EU/мл, что было статистически достоверно выше ($p < 0,001$) относительно детей II группы — $1,6 \pm 0,1$ EU/мл.

Установлено повышение концентрации LBP в сыворотке обследованных детей на фоне прогрессирования воспалительного процесса в СО ДПК. Так, уровень LBP у большинства детей контрольной группы не превышал допустимую концентрацию — 10 нг/мл. Среднее значение

LBP в сыворотке крови пациентов данной группы составило $6,7 \pm 0,7$ нг/мл, что было достоверно ($p < 0,001$) ниже относительно детей с эрозивно-язвенными изменениями в СО ДПК. При этом у детей с ЯБ ДПК уровень LBP был достоверно ($p < 0,01$) выше ($30,6 \pm 2,4$ нг/мл) относительно пациентов с ЭБ ($22,0 \pm 1,1$ нг/мл). Анализируя влияние вирулентности генотипа НР на концентрацию LBP, установлено, что при наличии у ребенка вирулентных штаммов НР концентрация LBP в сыворотке крови достоверно ($p < 0,001$) выше — $29,8 \pm 1,7$ нг/мл относительно пациентов, инфицированных авирулентными штаммами НР — $20,6 \pm 1,1$ нг/мл.

Полученные результаты, вероятнее всего, объясняются более выраженным воспалительным процессом в очаге поражения и глубокими нарушениями микроэкологии не только гастродуоденальной области, но и всего кишечника у детей на фоне прогрессирования эрозивно-язвенных изменений в СО ДПК. Источником эндотоксина на фоне повышенной проницаемости эпителиальных барьеров СО желудка и ДПК может являться сама НР, как представитель грамотрицательной микрофлоры, так и грамотрицательная условно-патогенная микрофлора из толстого кишечника, а также бактерии, находящиеся в избыточном количестве в тонкой кишке.

Проведенный анализ значений антиэндотоксиновых антител у детей с эрозивно-язвенными изменениями в СО ДПК показал низкий уровень данных показателей на фоне выраженности патологического процесса и эндотоксинеми. Так, среднее значение анти-LPS-IgA у детей группы контроля составило $104,9 \pm 6,7$ EU/мл, что было достоверно выше ($p < 0,05$) относительно детей с деструктивными изменениями СО ДПК (табл. 1). Среднее значение уровня анти-LPS-IgA в группе контроля было достоверно выше ($p < 0,001$) относительно детей I группы — $69,3 \pm 4,4$ EU/мл. Уровень средних значений анти-LPS-IgA у детей II группы также был ниже относительно контрольной группы — $90,0 \pm 5,4$ EU/мл, но достоверных отличий не было выявлено ($p > 0,05$).

Уровень анти-LPS-IgG зависел от вирулентности НР и степени деструктивных изменений в СО ДПК. Так, в сыворотке крови пациентов с ХГДП уровень анти-LPS-IgG был ста-

тистически достоверно ниже относительно группы контроля ($p < 0,001$) (табл. 1). Среднее значение анти-LPS-IgG в крови пациентов, инфицированных вирулентными штаммами НР, составило $73,1 \pm 4,2$ EU/мл, а штаммами с низко вирулентным генотипом — $90,1 \pm 4,6$ EU/мл ($p < 0,01$). Концентрация анти-LPS-IgG у детей контрольной группы составила $107,2 \pm 5,3$ EU/мл, что было достоверно ($p < 0,05$) выше относительно групп детей, инфицированных НР.

Концентрация анти-LPS-IgM в крови детей группы контроля составила $110,2 \pm 4,3$ EU/мл, что было достоверно выше ($p < 0,001$) относительно детей с деструктивными воспалительными изменениями в СО (табл. 1). Уровень анти-LPS-IgM у пациентов I группы составил — $74,6 \pm 3,5$ EU/мл, а у детей II группы — $91,0 \pm 3,2$ EU/мл, что было достоверно ($p < 0,001$) ниже относительно группы условно здоровых детей. При этом у детей с персистенцией вирулентных штаммов НР концентрация анти-LPS-IgM в крови была достоверно ($p < 0,01$) ниже относительно группы детей, инфицированных менее вирулентными штаммами.

Выводы. Таким образом, полученные результаты позволяют говорить о том, что эрозивно-язвенные заболевания СО ДПК протекают на фоне нарушения состава нормальной микрофлоры различных отделов пищеварительной системы, что вызывает повышенное всасывание LPS в системный кровоток и системную циркуляцию эндотоксина. Длительное течение воспалительного процесса вызывает постепенное истощение компенсаторных возможностей организма и угнетение гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета. Инфицирование детей с эрозивно-язвенными процессами в СО ДПК вирулентными штаммами НР вызывает более выраженное снижение показателей антиэндотоксиновой гуморальной иммунной защиты на фоне повышения концентрации эндотоксина в крови. Описанные патологические процессы отягощают течение ХГДП, способствуя ее прогрессированию, что необходимо учитывать в лечении данных пациентов.

Таблица 1

Средние значения показателей системной эндотоксинеми и антиэндотоксинового гуморального иммунитета у обследованных пациентов в зависимости от тяжести деструктивного процесса в СО ДПК

Показатель	Дети с ЯБ ДПК (НР+) n=20	Дети с ЭБ (НР+) n=40	Здоровые дети n=20
LPS, EU/мл	$2,1 \pm 0,1^1$	$1,9 \pm 0,1^1$	$0,52 \pm 0,1$
LBP, нг/мл	$32,7 \pm 2,4^{1,2}$	$22,3 \pm 1,6^1$	$6,7 \pm 0,7$
анти-LPS-IgGEndoCabMU/мл	$74,9 \pm 7,0^1$	$84,2 \pm 3,4^1$	$107,2 \pm 5,3$
анти-LPS-IgMEndoCab MU/мл	$77,7 \pm 5,3^1$	$84,6 \pm 2,8^1$	$110,2 \pm 4,3$
анти-LPS-IgAEndoCab MU/мл	$79,0 \pm 7,3^1$	$78,9 \pm 4,2^1$	$104,9 \pm 6,7$

Примечание: 1 — отличие от группы здоровых детей статистически достоверно ($p < 0,05$); 2 — отличие от группы детей с ЭБ статистически достоверно ($p < 0,05$).

Литература

1. Барышникова Н. В. Актуальные проблемы диагностики хеликобактериоза / Н. В. Барышникова // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2009. — № 2. — С. 50–56.
2. Барышникова Н. В. Коррекция нарушений микробиоценоза кишечника у больных хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* / Н. В. Барышникова // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2008. — № 8. — С. 94–101.
3. Белоусова Е. А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника: взгляд на проблему / Е. А. Белоусова // Фарматека. — 2009. — № 2. — С. 8–16.
4. Заболевания гастродуоденальной системы — наиболее распространенная патология органов пищеварения у детей и подростков / В. А. Мирошниченко, Т. Я. Янсонс, М. А. Ивановская [и др.] // Тихоокеанский мед. журн. — 2008. — № 3. — С. 53–55.
5. Захворювання органів травлення у дітей (Стандарти діагностики та лікування) : навч. посіб. / Ю. В. Белоусов, О. Ю. Белоусова, А. Г. Волошина [та ін.]. — Х. : Факт, 2010. — 143 с.
6. Леонтьева Н. И. Роль дисбактериоза кишечника у больных хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, ассоциированными с пилорическими хеликобактерами / Н. И. Леонтьева, Н. М. Грачева, И. Т. Щербаков //

Вестник Башкирского университета. — 2011. — № 3. — С. 702–704.

7. Ливзан М. А. Факторы ответа хозяина на инфекцию *Helicobacter pylori* / М. А. Ливзан // *Consilium medicum*. — 2010. — Т. 12, № 8. — С. 10–14.

8. Мишкина Т. В. Влияние различных генотипов *Helicobacter pylori* на клинико-эндоскопические и морфологические проявления хронических гастродуоденальных заболеваний у детей и подростков / Т. В. Мишкина, В. А. Александрова, А. Н. Суворов // *Педиатрия*. — 2007. — Т. 86, № 5. — С. 28–32.

9. Схемы эрадикации штаммов *Helicobacter pylori*, резистентных к метронидазолу у детей / П. Л. Щербаков, А. С. Потапов, Е. С. Дублина [и др.] // *Вопросы современной педиатрии*. — 2007. — Т. 6, № 5. — С. 100–104.

10. Файзуллина Р. А. Факторы патогенности и вирулентности *Helicobacter pylori* и их роль в развитии хеликобактер-ассоциированной гастродуоденальной патологии / Р. А. Файзуллина, Е. В. Абдуллина // *Практическая медицина*. — 2011. — № 1 (49). — С. 74–78.

11. Хавкин А. И. Современные принципы антихеликобактерной терапии у детей / А. И. Хавкин, Н. С. Жихарева // *Рус. мед. журн.* — 2005. — Т. 13, № 3. — С. 137–139.

12. Functional association between the *Helicobacter pylori* virulence factors *VacA* and *CagA* / R. H. Argent, R. J. Thomas, D. P. Letley [et al.] // *Journal of Medical Microbiology*. — 2008. — Vol. 57. — P. 145–150.

13. Intestinal microbiota in functional bowel disorders : a Rome foundation report / M. Simrén, G. Barbara, H. J. Flint [et al.] // *Gut*. — 2013. — Vol. 62, No 1. — P. 159–176.

14. Hodgson J. C. Endotoxin and mammalian host responses during experimental disease / J. C. Hodgson // *J. Comp. Pathol.* — 2006. — Vol. 135, No 4. — P. 157–175.

15. Jones K. R. Polymorphisms in the intermediate region of *VacA* impact *Helicobacter pylori*-induced disease development / K. R. Jones, S. Jang, J. Y. Chang // *J. Clin. Microbiol.* — 2011. — Vol. 49, No 1. — P. 101–110.

16. Lu H. *Helicobacter pylori* virulence factors: facts and fantasies / H. Lu, Y. Yamaoka, D. Y. Graham // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 21, No 2. — P. 653–659.

17. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome / J. Bures, J. Cyrany, D. Kohoutova [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16, No 24. — P. 2978–2990.

18. Vesey C. J. Lipopolysaccharide-binding protein and phospholipid transfer protein release lipopolysaccharides from gram-negative bacterial membranes / C. J. Vesey, R. L. Kitchens, G. Wolfbauer // *Infect. Immun.* — 2000. — Vol. 68, No 5. — P. 2410–2417.

19. Wang X. Endotoxins: lipopolysaccharides of gram-negative bacteria / X. Wang, P. J. Quinn // *Subcell Biochem.* — 2010. — Vol. 53. — P. 3–25.

УДК 616.342-002.446-079-097-053.2

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СИСТЕМНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ И НАПРЯЖЕННОСТИ АНТИЭНДОТОКСИНОВОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

А. В. Налетов

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

УДК 616.342-002.446-079-097-053.2

ОЦІНКА СТАНУ СИСТЕМНОЇ ЕНДОТОКСИНЕМІЇ ТА НАПРУЖЕНОСТІ АНТИЕНДОТОКСИНОВОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ З ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИМИ ЗМІНАМИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ДВЕНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

А. В. Налетов

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

SYSTEMIC ENDOTOXINEMIA AND TENSION OF ANTIENDOTOXIN IMMUNITY ASSESSMENT IN CHILDREN WITH EROSIIVE AND ULCERATIVE CHANGES IN THE DUODENAL MUCOSA

A. V. Nalyotov

Donetsk National Medical University n. a. M. Gorky, Ukraine

Ключевые слова: дети, гастродуоденальная патология, *Helicobacter pylori*, генотипирование, эндотоксин, антиэндотоксиновый иммунитет, синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки
Изучены показатели системной эндотоксинемии и состояние гуморального антиэндотоксинового иммунитета у 60 детей с эрозивно-язвенными изменениями слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, инфицированных различными штаммами *Helicobacter pylori*. У большинства обследованных детей выявлен синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки в сочетании с системной эндотоксинемией, которая превышала физиологическую норму. Системная эндотоксинемия протекала на фоне снижения уровней антиэндотоксиновых иммуноглобулинов, что свидетельствует об истощении компенсаторных возможностей организма у данных пациентов. Вирулентные штаммы *Helicobacter pylori*, которые имеют в структуре своего генотипа гены *cagA*, *vacAs1/m1* либо *vacAs1s2/m1m2*, вызывают более значительное угнетение показателей антиэндотоксиновой иммунной защиты на фоне повышения концентрации эндотоксина в крови.

Ключові слова: діти, гастродуоденальна патологія, *Helicobacter pylori*, генотипування, ендотоксин, антиендоотоксинувий імунітет, синдром надлишкового бактеріального росту тонкої кишки
Досліджені показники системної ендотоксинемії та стан гуморального антиендоотоксинувий імунітету у 60 дітей з ерозивно-виразковими змінами слизової оболонки двенадцятипалої кишки, що інфіковані різними штаммами *Helicobacter pylori*. У більшості обстежених дітей встановлено синдром надлишкового бактеріального росту тонкої кишки у поєднанні з системною ендотоксинемією, яка перевищувала фізіологічну норму. Системна ендотоксинемія відбувалася на тлі зниження рівнів антиендоотоксинувих імуноглобулінів, що свідчить про виснаження компенсаторних можливостей організму у даних пацієнтів. Вірулентні штами *Helicobacter pylori*, які мають у структурі свого генотипу гени *cagA*, *vacAs1/m1* або *vacAs1s2/m1m2*, викликають більш значне пригнічення показників антиендоотоксинувий імунної захисту на тлі підвищення концентрації ендотоксину у крові.

Key words: children, gastroduodenal pathology, *Helicobacter pylori*, genotyping, endotoxin, antiendotoxin immunity, small intestinal bacterial overgrowth syndrome
Parameters of systemic endotoxemia and state of antiendotoxin humoral immunity have been investigated in 60 children with erosive and ulcerative changes in the duodenal mucosa infected with different strains of *Helicobacter pylori*. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome and systemic endotoxemia, which exceeds the physiological norm, have been diagnosed in the majority of the examined patients. Systemic endotoxemia was accompanied by the decrease of antiendotoxin immunoglobulins levels in all the examined patients. These changes indicate the depletion of compensatory abilities in the organism of these patients. The *Helicobacter pylori* virulent strains, which have *cagA*, *vacAs1/m1* or *vacAs1s2/m1m2* gens in the structure of their genotype, cause more significant inhibition of the antiendotoxin humoral immunity indices in the setting of the increased endotoxin concentrations.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИИ ЭССЕНЦИАЛЕ Н И ГЛУТАРГИНА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО АБДОМИНАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Н. Б. Губергриц, Н. Г. Агапова, Л. И. Шкарбун

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Ключевые слова

абдоминальный ишемический синдром, сонография брюшной аорты, печени и поджелудочной железы, доплерография, Эссенциале Н, Глутаргин

Нет редких болезней —
есть редкие диагнозы

С. А. Рейнберг,
выдающийся рентгенолог

Абдоминальный ишемический синдром (АИС) — один из самых редких диагнозов в клинике внутренних болезней, но это вовсе не редкое заболевание. В 75,5% случаев при аутопсии умерших от ИБС, гипертонической болезни, атеросклероза церебральных артерий, артерий нижних конечностей и от их осложнений выявляется атеросклероз брюшного отдела аорты и его ветвей [20]. То есть, диагностика АИС практически не проводится, несмотря на возможность использования в клинической практике не только инвазивных (ангиография), но и неинвазивных (доплерография) методов. Одна из основных причин такой ситуации — неспецифичность клинических проявлений заболевания, недостаточные знания врачей о нем. В связи с этим соответствующие методы исследования не назначаются, правильный диагноз не ставится, и поэтому лечение оказывается неэффективным. Еще одним следствием недостаточной диагностики АИС является то, что более, чем в половине случаев, диагноз ставится только при развитии острого нарушения мезентериального кровообращения, т. е. при его тяжелом нарушении. В более ранних стадиях, когда АИС следует лечить с целью недопущения острой хирургической ситуации, диагностика не проводится. Таким образом, проблемы диагностики и лечения АИС являются важными как научными, так и практическими заданиями.

В МКБ-10 АИС или его синонимы не имеют шифра; собственные шифры имеют лишь атеросклероз аорты (I 70.0), аневризма брюшной аорты без упоминания о разрыве (I 71.4), эмболия и тромбоз брюшной аорты (I 74.0), синдром компрессии чревного ствола брюшной аорты (I 77.4), сосудистые болезни кишечника (K 55.0 — острые сосудистые болезни кишечника; K 55.1 — хронические сосудистые болезни кишечника; K 55.2 — ангиодисплазия ободочной кишки; K 55.8 — другие сосудистые болезни кишечника; K 55.9 — сосудистые болезни кишечника неуточненные).

При АИС нарушен кровоток в брюшном отделе аорты и/или в ее непарных висцеральных ветвях, первой из которых является чревный ствол (от него отходят селезеночная, общая печеночная и левая желудочная артерии), второй — верхняя и третьей — нижняя брыжеечные артерии.

Причины АИС делят на органические, функциональные и смешанные. Органические причины, в свою очередь, разделяют на внесосудистую компрессию (врожденную и приобретенную), аномалии развития висцеральных артерий и заболевания висцеральных артерий [20].

Врожденные факторы компрессии — аномалии

отхождения и положения висцеральных ветвей, давление серповидной связки диафрагмы или медиальных ножек диафрагмы (чревный ствол расположен между этими ножками), элементов (ганглиев) солнечного сплетения [20].

К приобретенным компрессионным факторам относят опухоли, аневризмы брюшной аорты, периартериальный или ретроперитонеальный фиброз, спаечный процесс, давление увеличенных соседних органов (например, головки поджелудочной железы при ее увеличении) [16, 17, 20, 34].

Аномалии развития висцеральных ветвей, приводящие к АИС: аплазия или гипоплазия артерий, фибромускулярная дисплазия, врожденные гемангиомы и свищи [13, 20, 35].

К развитию АИС приводят заболевания артерий: атеросклероз, неспецифический аортоартериит, посттравматические аневризмы и артериовенозные свищи, артерииты [20, 23, 34].

Факторы, вызывающие внесосудистую компрессию артерий, называют экстравазальными; они являются причиной АИС в 10–38% случаев. Основные этиологические факторы (заболевания, аномалии развития и положения артерий) считают интравазальными; они вызывают АИС в 62–90% случаев. Причем, самой частой причиной АИС является атеросклероз (в 52,2–88,3% случаев) [20, 22, 23, 28, 29].

В патогенезе АИС участвует нарушение реологических и коагуляционных свойств крови, дислипидемии (особенно типа IIa), интенсификация перекисного окисления липидов (ПОЛ) и т. д. [20].

Выделяют 4 стадии в патогенезе АИС [27]. В первой стадии включаются основные патогенетические факторы с развитием ишемии органов и тканей, нарушениями в дыхательной цепи митохондрий, избытком катехоламинов. Вторая стадия — это стадия развития дефицита АТФ, ингибирования цикла трикарбоновых кислот, гликолиза, АТФ-зависимых катионных насосов и накопления жирных кислот; в результате формируются существенные изменения в липидном бислое клеточных мембран. Третья стадия — формирование «липидной триады» (активация липаз, фосфолипаз + активация детергентного действия избытка жирных кислот и лизофосфолипидов на мембраны + активация ПОЛ). Четвертая стадия — некробиоз клеток и тканей.

АИС приводит к морфологическим и функциональным нарушениям всех органов брюшной полости, причем, при интравазальной этиологии (при атеросклерозе) изме-

нения обычно выражены больше, чем при экстравазальной. Это объясняют тем, что при атеросклерозе одновременно поражаются несколько артериальных бассейнов [20].

Обращает на себя внимание высокая частота эрозивно-язвенных изменений слизистой гастродуоденальной зоны у пациентов с АИС, причем, чаще поражается слизистая желудка в антральном отделе и в области малой кривизны. Так, в 44,0% случаев при АИС выявляют язвы желудка, в 24,8% случаев — язвы дуоденальной локализации, в 11,1% случаев — язвы и желудка, и двенадцатиперстной кишки, в 16,5% случаев — язвы антрального отдела желудка, в 4,6% случаев — эрозии в луковице двенадцатиперстной кишки. При этом *Helicobacter pylori* определяется редко — лишь у трети пациентов [20]. Столь частые эрозивно-язвенные изменения объясняют снижением продукции и изменением качественного состава желудочной слизи, нарушением ощелачивающей функции антрального отдела желудка [20, 27]. Доминирующим гистологическим признаком при АИС является прогрессирующая атрофия слизистой желудка, преимущественно в антральном отделе, что связано с особенностями васкуляризации и чувствительности к гипоксии [20, 27]. У 78,9% пациентов с АИС имеет место гипацидность, у 67,8% — нарушения моторной и эвакуаторной функций желудка [20].

При хроническом ишемическом поражении поджелудочной железы постепенно нарастает ее функциональная недостаточность (снижение и экзо-, и эндокринной функций), морфологически наиболее часто встречаются разрастания соединительной ткани внутри долек и между ними, вокруг сосудов и протоков, липоидоз, атрофия ацинусов с замещением их соединительной и жировой тканью [20]. Атеросклероз брюшной аорты и чревного ствола может провоцировать кальцификацию поджелудочной железы.

При пункционной биопсии печени больных с АИС в подавляющей части случаев определяется жировая гепатоз (обычно крупнокапельный стеатоз), перигепатоцеллюлярный, перипортальный и центральный фиброз, баллонная дистрофия гепатоцитов, умеренно выраженный портальный (перипортальный) гепатит. Частота жировой дистрофии гепатоцитов обусловлена гипер- и дислипидемией у больных атеросклерозом как причиной АИС, а также и собственно гипоксией печени. У части больных определяется повышение АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы в 1,5–2 раза. В 21,7% случаев имеет место гипербилирубинемия до 30 мкмоль/л. При тяжелом течении АИС снижается белково-

синтетическая функция печени (уменьшение показателей альбуминов, протромбина, фибриногена в крови) [20].

При ишемии тонкой и толстой кишки возможно развитие их инфаркта и гангрены с распространением некроза на все слои кишки. При преходящих нарушениях («синдром исчезающего колита») морфологические изменения касаются только поверхностных слоев слизистой кишки (изъязвления, очаги атрофии и деструкции) [15, 23]. Для хронического варианта АИС характерны следующие морфологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки [20, 22, 29]:

- атрофия ворсин и крипт;
- уменьшение количества крипт;
- уменьшение количества бокаловидных клеток;
- наличие «гипопорообразных» крипт и извитых ворсин или неправильной формы низких ворсин, участков слизистой с отсутствием ворсин и атрофией крипт.

В результате в 15,0% случаев развивается мальабсорбция со снижением массы тела вплоть до кахексии, диареей, стеатореей. Важнейшими морфологическими признаками ишемических колитов являются следующие [20]:

- частая локализация в селезеночном изгибе;
- поверхностный некроз слизистой с сохранением эпителия крипт на большом протяжении;
- наличие тромбов или сгустков фибрина в мелких артериях;
- макрофаги, нагруженные гемосидерином;
- замещение собственной мышечной пластинки соединительной тканью.

При ишемических колитах страдает моторика толстой кишки: замедляется пассаж содержимого с развитием запоров, метеоризма. Возможно формирование сегментарных стенозов, стриктур толстой кишки [15].

Выделяют **три стадии течения АИС**: стадия компенсации (клинические проявления отсутствуют), субкомпенсации (симптомы появляются при приеме большого количества пищи), декомпенсации (симптомы постоянны, усиливаются после приема небольшого количества пищи) [31].

Классические **клинические проявления АИС** складываются из трех симптомов: боли в животе, дисфункции кишечника и похудания [1, 15, 20, 23].

Остановимся на особенностях клинических проявлений ишемического поражения отдельных органов брюшной полости.

Для ишемических гастродуоденопатий характерны

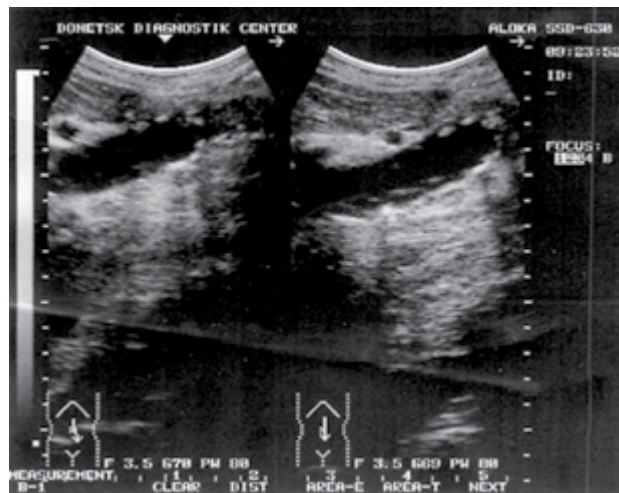


Рис. 1. Примеры сонограмм брюшной аорты обследованных больных АИС.

а) продольное сканирование брюшного отдела аорты. По задней стенке определяется образование 1,5×1,3 см повышенной эхогенности с нечеткими контурами — фибрированная бляшка брюшного отдела аорты.
б) продольное сканирование брюшного отдела аорты. Стенки аорты неравномерно утолщены за счет множества мелких (от 0,3 до 0,6 см) образований повышенной эхогенности, некоторые из них содержат кальцификаты (атерокальциноз). Общий просвет аорты в пределах нормы.

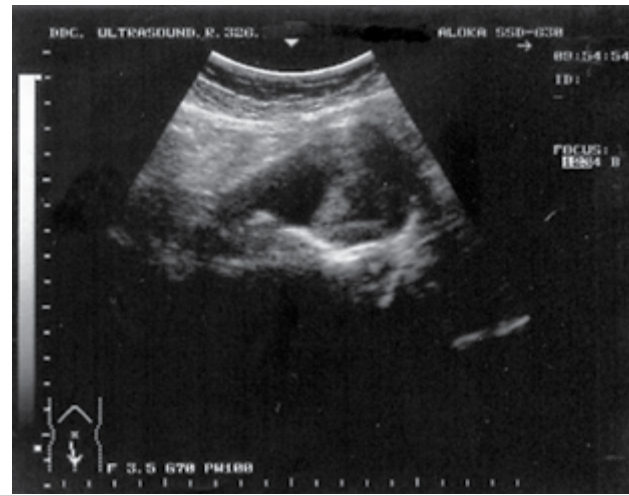
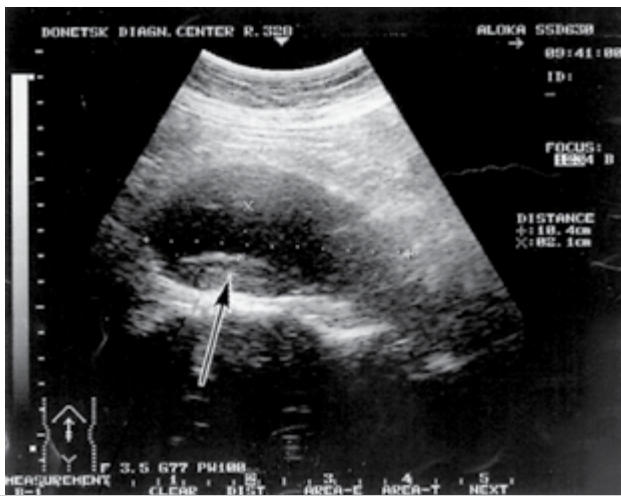


Рис. 2. Примеры сонограмм брюшного отдела аорты у обследованных больных АИС.

а) продольное сканирование брюшного отдела аорты. В проекции мезогастрия на протяжении 10,4 см отмечается аневризматическое расширение брюшного отдела аорты до 6,0 см в диаметре. Пристеночно визуализируются тромботические массы (показаны стрелкой). Диаметр свободного просвета аорты составляет 2,1 см.
б) продольное сканирование брюшного отдела аорты. Определяется аневризматическое расширение брюшного отдела аорты. Диаметры входящего и исходящего отделов аорты в пределах нормы — 1,6–1,8 см. Просвет аневризмы неоднородный за счет тромботических наложений (масс).

манifestация в виде желудочно-кишечного кровотечения, в случае язвенного поражения — отсутствие сезонности обострений. Нередко язвы — гигантские (диаметр более 3 см), длительно не рубцуются [34].

При ишемических панкреатопатиях боли локализируются в эпигастрии и левом подреберье, возникают после еды и имеют большую продолжительность (несколько часов). В отличие от хронического панкреатита банальной этиологии (алкогольной, билиарной и т. д.) при ишемической панкреатопатии, как и при других проявлениях АИС, боли зависят от объема принятой пищи, а не от ее характера. В связи с этим пациенты принимают пищу малыми дробными порциями, как уже было выше сказано, нередко развивается ситосфобия. Более сложные взаимоотношения возникают при сочетании поражения чревной артерии с воспалительными заболеваниями поджелудочной железы. С одной стороны, нарушения кровоснабжения способны вызывать ишемическую панкреатопатию, с другой — вследствие анатомической близости поджелудочной железы и чревного ствола он может быть вторично вовлечен в воспалительный процесс, например, при остром панкреатите [4, 9, 34].

Симптомы ишемической гепатопатии также весьма неспецифичны: тяжесть в правом подреберье, горечь во рту, общая слабость, умеренное увеличение печени. Субиктеричность кожи и склер определяется лишь у пятой части пациентов [20].

При ишемическом поражении тонкой и толстой кишки чаще, чем при ишемии других органов брюшной полости, развиваются острые проявления (инфаркт, гангрена кишечника, кишечное кровотечение, кишечная непроходимость). Диагностика этих состояний разработана лучше, чем других вариантов АИС.

Хроническая мезентериальная ишемия обычно связана с атеросклерозом верхней брыжеечной артерии и ее ветвей. Так как сужение просвета сосудов происходит постепенно, то развивается коллатеральный кровоток. В результате клинические проявления не столь тяжелы, как при острой мезентериальной ишемии. В клинике преобладают боли в животе, особенно на высоте пищеварения, мальабсорбция, похудание. Возможно развитие стриктуры тонкой кишки [22, 29].

Выделяют 3 клинических варианта ишемического колита: гангренозную, транзиторную и стриктурирующую [37].

Гангренозная форма проявляется клиникой острого живота с каловым перитонитом, кишечным кровотечением. Транзиторная форма представлена резкими схваткообразными болями в животе с тенезмами, диареей с примесью крови. Эта ситуация может завершиться разрешением или трансформацией в стриктурирующую форму. В первом случае поверхностные эрозии и мелкие кровоизлияния в слизистой кишки исчезают до очередного ухудшения кровоснабжения. Во втором случае изменения распространяются в подслизистую, мышечный слой, затем происходит рубцевание с формированием сегментарных стриктур.

Боли при ишемическом колите чаще локализуются в гипогастрии, сопровождаются запорами, метеоризмом. Частым симптомом является наличие крови в кале. При тяжелом течении прогрессирует частичная кишечная непроходимость, присоединяются недостаточность анального сфинктера и сфинктера мочевого пузыря [20].

При ишемическом поражении органов пищеварения в анамнезе пациентов имеют место различные проявления атеросклероза: ИБС, нарушения мозгового кровообращения, перемежающаяся хромота; нередко пациенты страдают артериальной гипертензией, сахарным диабетом. Кроме того, АИС обычно развивается у больных старше 50 лет.

Диагностика АИС не является сложной, особенно после внедрения в клиническую практику ангиографии и доплеровского исследования сосудов. Проблема состоит в недостаточном знании врачей об АИС и в связи с этим — с редким назначением обследования, подтверждающего наличие ишемического поражения органов брюшной полости.

Выделяют следующие группы диагностических методов при АИС [20]: подробный сбор анамнеза, пальпация и аускультация брюшной аорты, УЗИ, доплеровское исследование, КТ, ангиография.

При УЗИ брюшной аорты выявляют изменение ее диаметра, атеросклеротические бляшки и кальцификаты в стенке, неровность и бугристость внутреннего контура.

Доплеровское исследование сосудов позволяет оценить максимальную, минимальную линейные и среднюю скорости кровотока, индексы пульсативности, резистентности, систоло-диастолическое соотношение, которые изменяются при атеросклерозе соответствующих сосудов. Выявляют также качественные изменения доплеро-

грамм: ускорение скоростных потоков в систолу и диастолу, прерывистый характер доплерографической кривой, высокие и двугорбые пики, расширенные систолические вершины и др. [20]. Для выявления скрытых форм АИС проводят доплеровское исследование с нагрузочными пробами (велозергометрия, пищевая нагрузка и др.).

Ангиографию следует проводить лишь в сложных случаях и для решения вопроса об оперативном лечении.

Результаты исследования структурных изменений печени, поджелудочной железы неспецифичны. У 60–80% больных при УЗИ, КТ определяются признаки жировой дистрофии этих органов, холестероз желчного пузыря как проявления липидного дистресс-синдрома, одним из компонентов которого является и сам атеросклероз [32].

Особого внимания заслуживают рентгенологические симптомы ишемических поражений толстой кишки (чаще поражаются селезеночный угол и нисходящий отдел; прямая кишка поражается редко в связи с эффективным кровоснабжением из других источников) [20]: дефекты наполнения различной величины, напоминающие «отпечатки пальцев» (ранний признак) или т. н. симптом «дымящей трубы», или картина псевдополипоза; наличие щелевидных участков просветления между контрастным веществом и стенкой кишки, обусловленных сегментарным спазмом ишемизированных участков кишки; сегментарные стенозы.

При колоноскопии отмечается наличие синевато-багровых неправильной формы участков слизистой с отеком и контактной кровоточивостью. Слизистая толстой кишки имеет пестрый вид, определяются эрозии и геморрагии. При тяжелой ишемии формируются язвы различного размера по окружности кишки, стриктуры, особенно в зоне селезеночного угла [20, 22, 29].

Основные **методы лечения АИС** — оперативные; они представлены различными операциями, обеспечивающими реваскуляризацию органов брюшной полости. Плановое хирургическое вмешательство показано при сужении хотя бы одной из висцеральных артерий на 50% и более [25].

При острой мезентериальной ишемии только немедленная лапаротомия и резекция пораженной части кишки (при возможности — эмболектомия) могут спасти жизнь больного [20, 29].

Консервативное лечение АИС направлено как на улучшение кровоснабжения органов пищеварения, так и на предотвращение осложнений и отдаление необходимости хирургического вмешательства. Основные направления

консервативного лечения АИС следующие [20]:

- коррекция гипер- и дислипидемии для уменьшения прогрессирования атеросклероза;
- антиоксидантные средства;
- антиагрегантная терапия, препараты, уменьшающие вязкость крови;
- сосудорасширяющие средства;
- гипогликемические средства при наличии сахарного диабета;
- симптоматическая терапия, направленная на уменьшение структурных изменений и улучшение функционального состояния органов пищеварения;
- лечение осложнений.

Терапия АИС начинается с лечебного питания в рамках стола № 5 (5п) по М. И. Певзнеру (в зависимости от преимущественного поражения печени или поджелудочной железы).

Необходимо постепенное (!) снижение массы тела у больных с избыточным питанием. Голодание с целью снижения массы тела противопоказано, т. к. способствует прогрессированию атеросклероза, жировой дистрофии печени [5]. Для коррекции гиперлипидемии назначают статины (ловастатин, сумвастатин, флювастатин, оторвастатин и др.), секвестранты желчных кислот (холестирамин, квестран и др.), препараты никотиновой кислоты (ксантинола никотинат, ниацин), фибраты (гемфиброзил, ципрофибрат). При лечении статинами следует помнить об их гепатотоксичности. Именно в связи с побочными действиями статинов в отношении печени нам представляется более целесообразным с целью коррекции гипер- и дислипидемии назначать эссенциальные фосфолипиды и, конкретно, наиболее качественный препарат — Эссенциале Н (см. ниже).

Из антиагрегантов целесообразно применять клопидогрель (Плавикс). Препарат является мощным неконкурентным ингибитором АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Он тормозит агрегацию тромбоцитов путем угнетения присоединения АДФ к рецептору P2Y12 тромбоцитарной мембраны, что приводит к снижению активности аденилатциклазы. Причем, это угнетение является необратимым, и тромбоциты остаются недееспособными на весь оставшийся период их существования (7–10 дней). Функция новых тромбоцитов, которые образовались после окончания приема препарата, не страдает. Клопидогрель не оказывает влияния на циклооксигеназу и метаболизм арахидоновой кислоты, поэтому его целесообразно сочетать с ацетилсалициловой кислотой (действия препаратов допол-

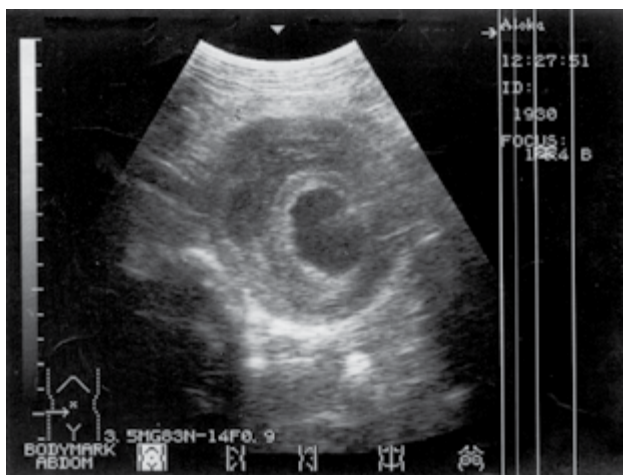


Рис. 3. Поперечное сканирование брюшного отдела аорты. Диаметр аорты расширен. Стенки утолщены до 1,5 см, имеют слоистое строение за счет расслоения и кровоизлияний (гематом). Видимый свободный просвет аорты сужен, гомогенный. Вывод: расслаивающая аневризма брюшного отдела аорты.

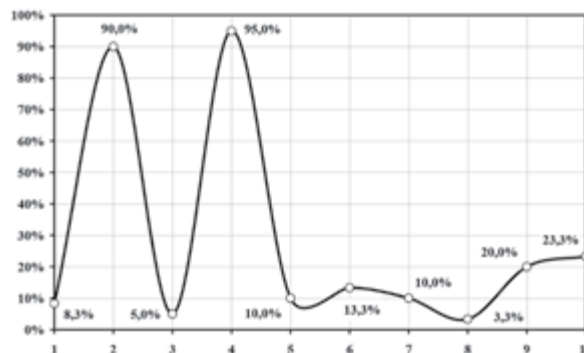


Рис. 4. Частота сонографических симптомов поражения поджелудочной железы у обследованных больных АИС. 1 — увеличение всей поджелудочной железы или ее части; 2 — повышение эхогенности; 3 — снижение эхогенности; 4 — неоднородность структуры; 5 — нечеткость контуров; 6 — кальцификаты в ткани поджелудочной железы; 7 — кальцинаты в протоках поджелудочной железы; 8 — расширение вирсунгового протока; 9 — уменьшение поджелудочной железы; 10 — кисты и псевдокисты.

няют друг друга). Необратимая связь активного метаболита клопидогреля с указанным выше рецептором мембраны тромбоцитов приводит к угнетению АДФ-зависимого высвобождения содержимого гранул тромбоцита, ответственных за агрегацию. Кроме того, клопидогрель опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов на другие агонисты, что связано с блокированием тромбоцитарной активации в ответ на высвобождение АДФ, соединение с которым необходимо для активации рецептора, являющегося местом связывания для фибриногена. А ведь именно фибриноген соединяет тромбоциты друг с другом, формируя тромбоцитарный тромб [36]. Как антиоксиданты используют токоферол, предуктал, витамины А, С, Е [20].

При всех вариантах АИС показаны нитраты, особенно пролонгированные. Одним из лучших препаратов для лечения АИС является Оликард 40 ретард или Оликард 60 ретард (изосорбид-5-мононитрат). В отличие от изосорбида динитрата, который метаболизируется в печени до активных действующих веществ, изосорбида-5-мононитрат не проходит этапа метаболизма в печени, обладает стопроцентной биодоступностью. Важно, что Оликард начинает действовать быстро и, в то же время, имеет продолжительный эффект — 24 часа.

Патогенетически обосновано назначение препаратов эссенциальных фосфолипидов — Эссенциале Н. Эссенциальные фосфолипиды тормозят одновременно несколько звеньев патогенеза АИС [3, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 26, 30, 33, 38]:

- имеют гиполипидемический и гипогликемический эффекты;
- улучшают реологические свойства крови, микроциркуляцию, уменьшают агрегацию тромбоцитов и эритроцитов;
- обеспечивают антиоксидантные свойства мембран, уменьшение образования F2 изопростанов;
- защищают мембрану не только гепатоцитов, но и панкреатоцитов, других клеток от повреждения;
- повышают метаболический, детоксикационный, экскреторный потенциал мембран;
- защищают митохондриальные и микросомальные ферменты от повреждения токсинами;
- обеспечивают функционирование транспортных систем клетки;
- обеспечивают текучесть мембран;
- тормозят фиброгенез;

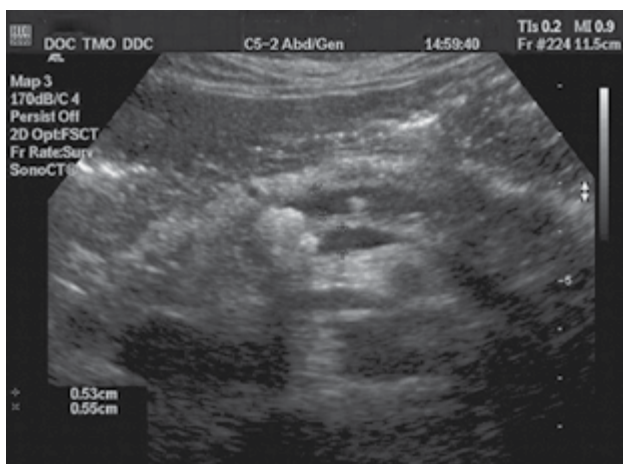


Рис. 5. Сонограмма больного В. с АИС. Поджелудочная железа несколько увеличена в области головки до 3,2 см, контуры волнистые, структура неоднородная. Эхогенность повышена. В проекции головки, тела и в вирсунговом протоке определяются гиперэхогенные структуры овальной формы, которые дают акустическую тень. Наибольший размер этих образований в протоке — до 0,7 см; проток расширен до 0,5 см.

- тормозят синтез провоспалительных цитокинов;
- имеют иммуномодулирующие свойства (регулируют продукцию антител к неоантигенам);
- влияют на клеточный цикл и клеточную дифференциацию;
- участвуют в синтезе простагландинов;
- эмульгаторы желчи, обеспечивают ее нормальное коллоидное состояние, увеличивают толерантность к пищевым нагрузкам.

Особенно важны при АИС, на наш взгляд, антифибротические свойства эссенциальных фосфолипидов, т. к. доказано, что в условиях тканевой гипоксии увеличивается активность звездчатых клеток печени и поджелудочной железы. При этом ускоряются процессы фиброзирования органов, прогрессирует внешнесекреторная панкреатическая недостаточность [39]. Воздействие эссенциальных фосфолипидов на фиброгенез может объясняться несколькими механизмами [14]:

- способностью молекулы дилинолеилфосфатидилхолина (основного компонента полиненасыщенных фосфатидилхолинов) стимулировать активность коллагеназ;
- угнетением продукции коллагена активированными звездчатыми клетками и усилением синтеза тканевого ингибитора металлопротеиназ первого типа, индуцированных факторами роста (в частности, TGF-β1);
- подавлением активации и пролиферации звездчатых клеток;
- уменьшением окислительного стресса.

Для повышения эффективности лечения больных АИС мы использовали в комплексе терапии комбинацию Эссенциале Н с Глутаргином. При этом мы исходили из следующего патогенетического обоснования.

Действующее вещество Глутаргина — L-аргинина L-глутамат — соль двух аминокислот (глутаминовой кислоты и аргинина). Учитывая, что аргинин, входящий в состав препарата, — донатор оксида азота (NO), Глутаргин через NO участвует в поддержании системной и локальной гемодинамики: стимулирует кровоснабжение клеток мозга и внутренних органов. Благодаря противогипоксическим эффектам NO, Глутаргин снижает влияния некоторых токсических веществ, например, аммиака, отрицательные эффекты которого в условиях гипоксии (АИС) резко возрастают [2, 24].

Глутаргин нормализует липидный обмен в печени, предотвращает гиперлипемиию и гиперлипопротеинемию. У леченных Глутаргином животных в крови снижается концентрация холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в 3 раза с одновременным повышением почти

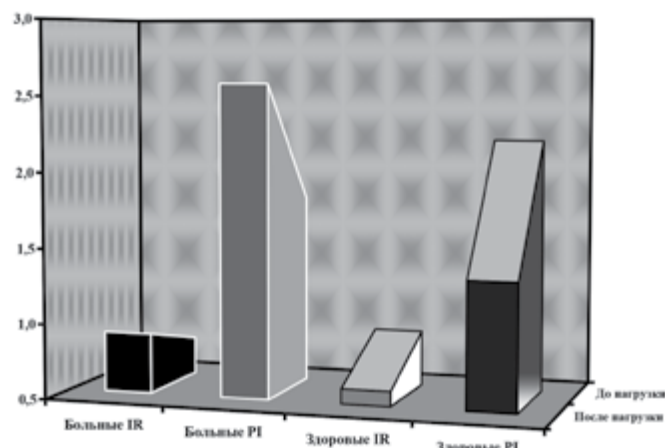


Рис. 6. Динамика IR и PI в верхней брыжеечной артерии до и после нагрузки глюкозой у больных и здоровых.

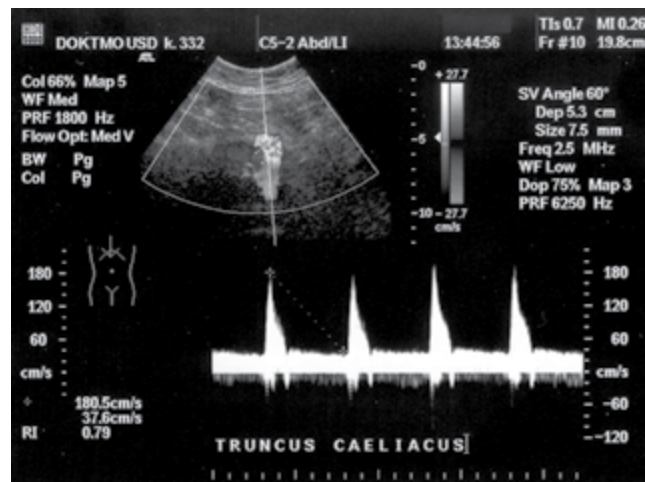
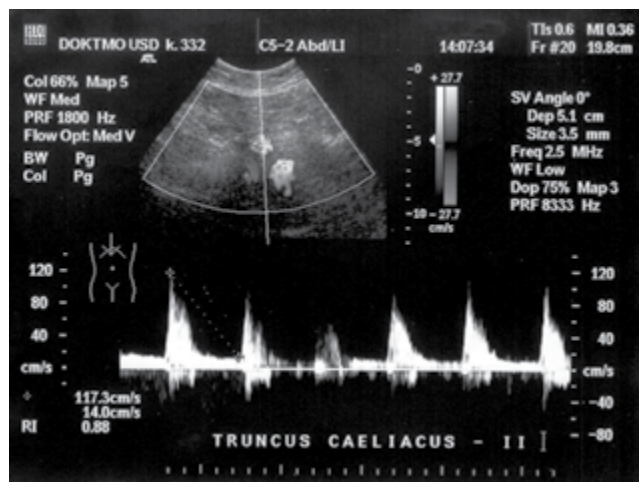


Рис. 7. Допплерограмма чревного ствола больного АИС до (а) и после (б) нагрузки глюкозой.

а) Vps — 1,81 м/с, Ved — 0,38 м/с, RI — 0,79, PI — 1,22;

б) Vps — 1,17 м/с, Ved — 0,14 м/с, RI — 0,88, PI — 1,39.

У больного после нагрузки глюкозой вместо ожидаемого роста Vps и Ved отмечается их снижение, т. е. реакция на пищевую стимуляцию оказалась неадекватной, и условия кровотока в чревном стволе после нагрузки резко ухудшились. Кроме того, зарегистрировано характерное для АИС повышение RI и PI после нагрузки.

в 2 раза холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Снижение при этом коэффициента атерогенности является хорошим прогностическим признаком, свидетельствующим о снижении риска развития атеросклероза. Препарат способствует снижению в 4,5 раза содержания холестерина в крови на фоне повышения в 2 раза концентрации холестерина в эстерифицированной форме [24]. Одним из оснований для включения Глутаргина в терапию АИС является улучшение показателей ЭКГ при лечении препаратом, что важно в связи с практически обязательным сочетанием АИС с ИБС [2].

Кроме того, Глутаргин обладает выраженными антиоксидантными, цитопротекторными, антиоксидантными свойствами [2]. Т. е. назначение препарата обосновано при АИС не только в связи с сосудорасширяющими свойствами NO, но и в связи с его влиянием на другие звенья патогенеза заболевания.

Так как при АИС постепенно прогрессируют мальдигестия и мальабсорбция из-за снижения желудочной и панкреатической секреции, нарушения продукции кишечных ферментов и всасывания в тонкой кишке, практически всем больным необходимы ферментные препараты для заместительной терапии («золотым стандартом» в этом отношении является Креон).

Целью нашего исследования явилось изучение ультразвуковых и доплерографических критериев хронического АИС и их динамики под влиянием комбинированной терапии препаратами Эссенциале Н и Глутаргин.

Материалы и методы. Обследованы 60 пациентов с АИС до и после лечения, а также 30 практически здоровых. При отборе больных мы пользовались следующими критериями включения:

- мужчины и женщины в возрасте 50–75 лет;
- клинические и инструментальные признаки АИС;
- отсутствие резкого повышения (не более 3-х кратного) АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, γ-глутамилтранспептидазы, α-амилазы, панкреатической изоамилазы, липазы крови;
- пациенты, способные дать согласие перед включением в исследование и выполнять процедуры исследования.

Критериями исключения были: участие в каком-либо клиническом испытании в предшествующие настоящему исследованию 30 дней; одновременное участие в другом клиническом испытании; несоответствие больного

критериям включения протокола; алкоголизм, алкогольная зависимость (этанол >80 г/день для мужчин и >40 г/день для женщин); ВИЧ-инфицированные пациенты; наркомания; печеночная недостаточность; цирроз печени; механическая желтуха; вирусный гепатит (положительные реакции на HBsAg, anti-HBcor, anti-HCV); признаки энцефалопатии; новообразования печени и других органов и систем; острые инфекционные заболевания; острый холецистит; острый панкреатит; признаки портальной гипертензии; психические заболевания; признаки нарушения гемостаза; постоянный гемодиализ; известная гиперчувствительность к эссенциальным фосфолипидам, аргинина глутамату или к любому неактивному компоненту исследуемых препаратов; хронические заболевания с декомпенсацией органов и систем II–III степени; больные, которые, вероятно, не будут выполнять требования протокола или не способны выполнить их, включая предоставление согласия (неспособность дать согласие из-за умственной отсталости или языкового барьера); трудность поддержания контакта с больным во время исследования; чрезмерное, по мнению врача, употребление чая, кофе, табака; беременность и лактация; заболевания почек и мочевыводящей системы с ХПН (креатинин $\geq 0,15$ ммоль/л); лейкоциты ниже 2000 /мкл; тромбоциты ниже 70000 /мкл; выраженная гипербилирубинемия. Кроме того, в исследование не включались пациенты, которые нуждались в приеме «запрещенных» для данного протокола препаратов: средств, влияющих на уровень липидов в крови (кроме Эссенциале Н); других «гепатопротекторов»; других препаратов, содержащих L-аргинин (кроме Глутаргина); глюкокортикоидов (в т. ч. ингаляционных); интерферонов; иммуносупрессоров; иммуномодуляторов; любых препаратов, обладающих гепатотоксическим действием.

Больным до и после лечения проводили УЗИ органов брюшной полости с помощью аппарата ALOKA SSD 630. Кроме субъективной оценки сонографической картины учитывали показатели L ультразвуковой гистограммы печени и поджелудочной железы (в области головки), а также вычисляли показатели однородности ткани поджелудочной железы (N) и гистографический коэффициент (K_{gst} — также в области головки поджелудочной железы) [18]. Проводили УЗИ брюшной аорты, чревного ствола.

Одним из основных методов как для диагностики АИС, так и для оценки эффективности лечения служило доплеровское исследование. Допплерографию выполняли на

аппарате Phillips HDI 5000 (Голландия). Определяли пиковую систолическую скорость кровотока (V_{ps}), конечную диастолическую скорость кровотока (V_{ed}), индекс резистентности (IR) и пульсационный индекс (PI) в брюшной аорте, чревном стволе и верхней брыжеечной артерии [21]. Пациентов обследовали до и после лечения. Причем, каждое исследование состояло в проведении доплерографии натощак и через 30–45 минут после приема раствора 50 г глюкозы в 200 мл теплой кипяченой воды [19].

У всех больных регистрировалась ЭКГ, проводился контроль АД.

Больные получали следующее лечение: Эссенциале Н по 5 мл в/в. медленно на аутокрови 1 раз в сутки в течение 10 дней, а затем Эссенциале форте Н — 1800 мг в сутки per os, кратность введения 3 раза в сутки (по 2 капсулы трижды в день) в течение 30 дней; параллельно Глутаргин 4% 5.0 — 10 ампул на 100 мл физ. раствора в/в. капельно в течение 10 дней, а затем 750 мг в сутки per os, кратность введения 3 раза в сутки (по 1 таблетке трижды в день) в течение 30 дней. Кроме того, больные получали базисное лечение: Креон 10000 по 1 капс. 3 р/д. в течение 40 дней, при необходимости спазмолитики (Но-шпа, Дуспаталин) или прокинетики (Церукал, Мотилиум), антисекреторные препараты (блокаторы протонной помпы — омепразол или лансопризол).

Статистическая обработка полученных данных выполнялась на компьютере IBM PC Pentium III с использованием стандартных пакетов программ Microsoft Excel.

Результаты. При УЗИ брюшной аорты у 38 (63,3%) пациентов выявлены атеросклеротические бляшки различного размера (рис. 1а, б), у 2 (3,3%) пациентов — аневризмы брюшной аорты (рис. 2а, б), у 1 (1,7%) пациента — расслаивающая аневризма брюшной аорты (рис. 3). 2 больных с нерасширяющимися аневризмами брюшной аорты в настоящее время находятся под наблюдением сосудистого хирурга, а больной с расслаивающей аневризмой брюшной аорты был прооперирован — проведено удаление аневризмы с протезированием участка аорты.

При УЗИ печени у всех больных выявлялось ее умеренное увеличение, неоднородность паренхимы, неравномерное повышение эхогенности. У 12 (20,0%) больных отмечалось обеднение сосудистого рисунка печени. Показатель L ультразвуковой гистограммы в области правой доли печени составил $31.2 \pm 2,1$ (у здоровых — $18,6 \pm 2,3$; $p < 0,05$), в области левой доли печени — $30,8 \pm 1,9$ (у здоровых — $19,0 \pm 2,1$; $p < 0,05$). Эти данные свидетельствуют об уплотнении ткани печени, которое, в свою очередь, объясняется фиброзом и, в ряде случаев, стеатозом органа. Оба варианта изменений являются типичными для поражения печени при АИС [20].

Частота сонографических симптомов поражения поджелудочной железы у обследованных больных представлена на рис. 4.

Как видно из рис. 4, сонографические симптомы изменений поджелудочной железы при АИС неспецифичны. Чаще всего встречались повышение эхогенности и неоднородность структуры органа. Интересно, что уменьшение размеров поджелудочной железы встречалось хотя и не часто (в 20,0%), но чаще, чем увеличение размеров органа. Это свидетельствует о большей частоте атрофического, чем воспалительного процессов в поджелудочной железе при АИС. Следует учесть, что при АИС встречаются также кальцификаты и кальцинаты поджелудочной железы, хотя на практике при обнаружении таких изменений почти автоматически ставят диагноз хронического панкреати-

та, особенно алкогольного. На рис. 5 в качестве примера представлена сонограмма поджелудочной железы одного из обследованного нами больных АИС, у которого алкогольная этиология заболевания была полностью исключена, а наличие кальцификатов и кальцинатов поджелудочной железы могло быть объяснено только не ишемией.

Из-за высокой частоты повышения эхогенности ткани поджелудочной железы показатель L ультразвуковой гистограммы был значительно повышен до $36,9 \pm 0,7$ по сравнению с нормой ($17,3 \pm 0,5$; $p < 0,05$). Показатель однородности N был снижен до $4,2 \pm 0,2\%$ (норма $5,2 \pm 0,4\%$; $p < 0,05$). Гистографический коэффициент также был существенно снижен до $29,3 \pm 3,5$ (у здоровых $122,4 \pm 12,3\%$; $p < 0,05$).

Сонография брюшной аорты, печени, поджелудочной железы, ультразвуковая гистография проводились и после лечения. К сожалению, существенных изменений ультразвуковой картины, показателей гистограмм выявлено не было. Это свидетельствует о значительных морфологических изменениях, которые в процессе лечения не подвергались обратному развитию.

Безусловно, важнейшее значение как в диагностике АИС, так и в оценке результатов лечения имело доплеровское исследование брюшной аорты, чревного ствола и верхней брыжеечной артерии. Полученные данные представлены в табл. 1. При анализе показателей доплерографии до нагрузки оказалось, что от нормы отличаются только PI брюшной аорты (повышен), V_{ps} верхней брыжеечной артерии (снижена), IR и PI верхней брыжеечной артерии (снижены). Значительно более информативными были показатели после нагрузки глюкозой: все эти показатели (за исключением V_{ed} брюшной аорты) существенно отличались от показателей здоровых после той же нагрузки. Причем, у больных АИС после нагрузки по сравнению с показателями здоровых были снижены только V_{ed} чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, а остальные показатели, полученные после нагрузки с глюкозой, были достоверно выше, чем у здоровых (табл. 1).

Мы провели сравнение показателей доплерографии до и после нагрузки. Оказалось, что V_{ps} и в брюшной аорте, и в чревном стволе, и в верхней брыжеечной артерии под влиянием нагрузки возрастает в большей степени, чем у здоровых. Это свидетельствует об усилении кровотока к органам пищеварения при АИС в условиях меньшего диаметра и большей ригидности стенок крупных сосудов брюшной полости. V_{ed} в результате нагрузки глюкозой у больных АИС возрастала хотя и достоверно, но менее выражено, чем у здоровых. Возможно, это объясняется тем, что диастолическую скорость меньше влияет сердечный выброс, она больше зависит от тонуса сосудов, чем V_{ps} . Поэтому у больных АИС после нагрузки V_{ed} изменяется меньше, чем у здоровых (табл. 1).

IR в брюшной аорте, чревном стволе и верхней брыжеечной артерии при АИС после нагрузки возрос достоверно. У здоровых этот показатель вел себя противоположно: после нагрузки в брюшной аорте и верхней брыжеечной артерии снижался достоверно, в чревном стволе имел недостоверную направленность к снижению. То есть, динамика IR под влиянием нагрузки глюкозой может служить диагностическим критерием АИС. Такое же диагностическое значение имеет и PI, который после нагрузки во всех трех изучавшихся сосудах достоверно увеличивался. У здоровых PI после нагрузки в брюшной аорте и чревном стволе приобретал направленность к снижению, а в верхней брыжеечной артерии — уменьшался достоверно (табл. 1).

Таким образом, в пользу диагноза АИС свидетельствует увеличение IR, PI после нагрузки, более значительный рост V_{ps} под влиянием нагрузки, чем у здоровых. Меньшее значение в диагностике АИС имеет не столь отчетливый рост V_{ed} под влиянием нагрузки, чем у здоровых (рис. 6).

Пример трактовки данных доплерографии представлен на рис. 7.

В процессе лечения больных АИС комбинацией Эссенциале Н и Глутаргина было достигнуто достоверное увеличение V_{ps} и PI в верхней брыжеечной артерии до нагрузки. Так, V_{ps} увеличилась с $0,86 \pm 0,06$ м/с до $1,02 \pm 0,02$ м/с ($p < 0,05$), а PI увеличился с $1,77 \pm 0,15$ до $2,08 \pm 0,03$ ($p < 0,05$). Значительным результатом лечения явилось достоверное снижение RI во всех трех изучавшихся сосудах после нагрузки. Так, IR в брюшной аорте после нагрузки снизился с $1,31 \pm 0,03$ до $0,96 \pm 0,02$ ($p < 0,05$), в чревном стволе — с $0,79 \pm 0,01$ до $0,65 \pm 0,03$ ($p < 0,05$), в верхней брыжеечной артерии — с $0,90 \pm 0,06$ до $0,65 \pm 0,02$ ($p < 0,05$). Вероятно, в связи со снижением IR снизился показатель V_{ps} после нагрузки в брюшной аорте с $1,39 \pm 0,03$ м/с до $1,23 \pm 0,01$ м/с ($p < 0,05$) и в верхней брыжеечной артерии — с $1,25 \pm 0,04$ м/с до $1,12 \pm 0,03$ м/с ($p < 0,05$). В чревном стволе этот показатель, как и другие данные доплерографии у больных АИС, под влиянием лечения изменились незначительно.

В процессе терапии ни один больной не отмечал побочных эффектов. Результаты лечения как «отличные» оценили 28 (46,7%) больных, как «хорошие» — 17 (28,3%) больных, как «удовлетворительные» — 13 (21,7%) больных и только 2 (3,3%) больных не отмечали никакого улучшения от лечения. У последних пациентов была выявлена аневризма брюшной аорты.

Выводы.

1. Сонография брюшной аорты может служить скрининговым методом в диагностике АИС. Изменения, которые выявляются при УЗИ со стороны печени и поджелудочной железы, являются неспецифическими и инертными, т. е. не наблюдается существенной динамики под влиянием лечения.

2. В процессе комбинированной терапии АИС с включением Эссенциале Н и Глутаргина достигается улучшение кровотока в брюшной аорте, чревном стволе и верхней брыжеечной артерии по данным доплерографии.

Перспективы исследования состоят в изучении влияния комбинации Эссенциале Н и Глутаргина на клинические проявления, функциональное состояние печени и поджелудочной железы, качество жизни у больных АИС.

Таблица 1

Показатели доплерографии брюшной аорты, чревного ствола и верхней брыжеечной артерии у обследованных больных АИС и здоровых до и после нагрузки глюкозой

Показатели	Больные АИС, n=60		Здоровые, n=30	
	До нагрузки	После нагрузки	До нагрузки	После нагрузки
Брюшная аорта				
V_{ps} , м/с	$0,89 \pm 0,04$	$1,39 \pm 0,03^{***}$	$0,94 \pm 0,05$	$1,25 \pm 0,04^*$
V_{ed} , м/с	$0,53 \pm 0,03$	$0,64 \pm 0,02^*$	$0,56 \pm 0,06$	$0,71 \pm 0,03^*$
IR	$1,20 \pm 0,04$	$1,31 \pm 0,03^{***}$	$1,15 \pm 0,09$	$0,91 \pm 0,04^*$
PI	$1,86 \pm 0,03^{**}$	$1,98 \pm 0,02^{***}$	$1,68 \pm 0,07$	$1,59 \pm 0,11$
Чревный ствол				
V_{ps} , м/с	$0,97 \pm 0,04$	$1,37 \pm 0,04^{***}$	$1,01 \pm 0,05$	$1,25 \pm 0,02^*$
V_{ed} , м/с	$0,25 \pm 0,02$	$0,36 \pm 0,02^{***}$	$0,30 \pm 0,03$	$0,49 \pm 0,01^*$
IR	$0,70 \pm 0,02$	$0,79 \pm 0,01^{***}$	$0,69 \pm 0,03$	$0,62 \pm 0,02$
PI	$1,79 \pm 0,08$	$2,05 \pm 0,04^{***}$	$1,58 \pm 0,14$	$1,50 \pm 0,08$
Верхняя брыжеечная артерия				
V_{ps} , м/с	$0,86 \pm 0,06^{**}$	$1,25 \pm 0,04^{***}$	$1,01 \pm 0,04$	$1,08 \pm 0,03$
V_{ed} , м/с	$0,21 \pm 0,02$	$0,30 \pm 0,02^{***}$	$0,17 \pm 0,02$	$0,43 \pm 0,05^*$
IR	$0,75 \pm 0,03^{**}$	$0,90 \pm 0,06^{***}$	$0,87 \pm 0,02$	$0,60 \pm 0,01^*$
PI	$1,77 \pm 0,15^{**}$	$2,58 \pm 0,21^{***}$	$2,19 \pm 0,12$	$1,34 \pm 0,18^*$

Примечания: * — показатели до и после нагрузки различаются достоверно;

** — показатели больных и здоровых до нагрузки или больных и здоровых после нагрузки различаются достоверно.

Литература

1. Абулов М. Х. Клинические варианты хронической абдоминальной ишемии при мезентериальном атеросклерозе / М. Х. Абулов, В. В. Мурашко // Тер. архив. — 1986. — № 11. — С. 119–122.
 2. Бабак О. Я. Глутаргин — фармакологическое действие и клиническое применение / О. Я. Бабак, В. М. Фролов, Н. В. Харченко. — Харьков, Луганск : ЭЛТОН-2, 2005. — 456 с.
 3. Бабак О. Я. Хронические гепатиты / О. Я. Бабак. — Киев: Блиц-Информ, 1999. — 208 с.
 4. Богер М. М. Методы исследования поджелудочной железы / М. М. Богер. — Новосибирск : Наука, 1982. — 240 с.
 5. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В. Т. Ивашкина. — М. : М-Вести, 2002. — 416 с.
 6. Буеверов А. О. Место гепатопротекторов в лечении

заболеваний печени / А. О. Буеверов // Болезни органов пищеварения. — 2001. — № 1. — С. 16–18.
 7. Буеверов А. О. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита / А. О. Буеверов, М. В. Маевская // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2003. — № 3. — С. 2–7.
 8. Гепатопротекторы-антиоксиданты в терапии больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / И. И. Дегтярева, И. Н. Скрыпник, А. В. Невоит [и др.] // Новые мед. технологии. — 2002. — № 6. — С. 18–23.
 9. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христинич. — Донецк : Лебедь, 2000. — 416 с.
 10. Гундерманн К.-Й. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных

фосфолипидов / К.-Й. Гундерманн // Клини. перспективи гастроентерології, гепатології. — 2002. — № 2. — С. 21–24.

11. Гуревич К. Г. Эссенциальные фосфолипиды в лечении заболеваний печени / К. Г. Гуревич // Качеств. клин. практика. — 2002. — № 4. — С. 1–4.

12. Ігнатів В. А. Патогенетичне значення прозапальних і профіброгенних цитокінів у формуванні фіброзувальних реакцій при хронічних гепатитах : Автореф. дис. ... канд. мед. наук (14.01.02) / В. А. Ігнатів. — Луганськ, 2002. — 19 с.

13. Дмитриева И. В. Особенности гемодинамики непарных ветвей брюшной аорты, вызывающие ишемию поджелудочной железы / И. В. Дмитриева // Рос. гастроэнтерол. журн. — 1997. — № 3. — С. 35–38.

14. Ивашкин В. Т. Антифибротическая терапия: настоящее и будущее / В. Т. Ивашкин // Материалы симпозиума «Фиброз печени». — М., 2004. — С. 17–22.

15. Ишемическая болезнь кишок / М. Б. Коломойская, Е. А. Дикштейн, В. А. Михайличенко, Н. М. Ровенская. — Киев: Здоров'я, 1986. — 132 с.

16. Калинин А. В. Хронический абдоминальный ишемический синдром. Особенности клиники и диагностики / А. В. Калинин, Д. К. Степура, Г. М. Токмулина // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2003. — Прил. № 21. Материалы IX Российской гастроэнтерологической Недели, М., 2003. — С. 52.

17. Калинин А. В. Хронический панкреатит // Клинические лекции по гастроэнтерологии и гепатологии / Под ред. А. В. Калинина, А. И. Хазанова. — М., 2002. — Т. 2. — С. 265–297.

18. Клинико-патогенетическая оценка информативности и современные возможности оптимизации ультразвуковой диагностики хронического рецидивирующего панкреатита / Н. Б. Губергриц, Н. Е. Баринаова, В. В. Беляев [и др.] // Мед. визуализация. — 2002. — № 1. — С. 48–58.

19. Пат. 59742 А України, МПК7 А61В10/00, А61В5/02. Спосіб діагностики атеросклеротичного ураження мезентеріальних артерій / М. Ю. Коломієць, Н. І. Бурмістр, Є. П. Ткач. — № 20021210024 ; заявл. 12.12.02 ; опубл. 15.09.03, Бюл. № 9.

20. Лазебник Л. Б. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская. — М. : Анахарсис, 2003. — 136 с.

21. Лелюк В. Г. Методика ультразвукового исследования сосудистой системы: технология сканирования, нормативные показатели : метод. пособие / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. — М. : Б. и., 2002. — 39 с.

22. Логинов А. С. Болезни кишечника / А. С. Логинов, А. И. Парфенов. — М. : Медицина, 2000. — 632 с.

23. Лэпедат П. Инфаркт кишечника / П. Лэпедат. — Бухарест : Б. и., 1975. — 280 с.

24. Меркулова Ю. В. Фармакологические исследования препарата Глутаргин / Ю. В. Меркулова, О. Н. Гомон, Л. А. Чайка // Збірник робіт науково-практичної конференції „Глутаргін — нові принципи фармакотерапії захворювань печінки”. — Харків, 2003. — С. 7–10.

25. Нарушения микроциркуляции при хронической ишемической болезни органов пищеварения и дислипидемии / В. С. Савельев, В. А. Петухов, С. Г. Бычков [и др.] // Груд. и сердеч.-сосудистая хирургия. — 1999. — № 4. — С. 40–45.

26. Нидерау К. Эссенциальные фосфолипиды в лечении хронических вирусных гепатитов В и С / К. Нидерау // Укр. мед. часопис. — 1998. — № 3. — С. 81–82.

27. Ойноткинова О. Ш. Атеросклероз и абдоминальная ишемическая болезнь / О. Ш. Ойноткинова, Ю. В. Немытин. — М. : Медицина, 2001. — 312 с.

28. Ойноткинова О. Ш. Диагностические критерии хронической абдоминальной ишемии у больных ишемической болезнью сердца / О. Ш. Ойноткинова // Материалы XXII научной конференции. — М., 1990. — Ч. 1. — С. 173–174.

29. Парфенов А. И. Энтерология / А. И. Парфенов. — М.: Триада-Х, 2002. — 744 с.

30. Подымова С. Д. Механизмы алкогольных повреждений печени и их фармакологическая коррекция эссенциальными фосфолипидами / С. Д. Подымова // Материалы конференции «Алкогольная болезнь печени. Пути фармакологической коррекции». — М., 1999. — С. 1–6.

31. Покровский А. В. Диагностика и хирургическое лечение синдрома хронической абдоминальной ишемии: метод. рекомендации / А. В. Покровский, П. О. Казанчан. — М., 1980. — 25 с.

32. Савельев В. С. Холестероз желчного пузыря / В. С. Савельев, В. А. Петухов, Б. В. Болдин. — М.: ВЕДИ, 2002. — 192 с.

33. Сучасна фармакотерапія хронічних гепатитів: метод. рекомендації / МОЗ України, Укр. центр наук.-метод. інформ. та патент.-ліценз. роботи ; Авт. : О. Я. Бабак [та ін.]. — Харків : Б. в., 1997. — 16 с.

34. Хронический абдоминальный ишемический синдром и сочетанные с ним заболевания: особенности клиники, диагностики и лечения / А. В. Калинин, Д. К. Степура, Н. В. Корнеев [и др.] // Клини. перспективи гастроентерології, гепатології. — 2003. — № 6. — С. 19–23.

35. Endovascular treatment of chronic mesenteric ischemia: report of five cases / U. Nyman, K. Ivancev, M. Lindh, P. Uher // Cardiovasc. Intervent. Radiol. — 1998. — Vol. 21, No 4. — P. 305–313.

36. Gardell S. J. Ticlopidine and clopidogrel: antithrombotic agents that block ADP-mediated platelet activation / S. J. Gardell // Perspect. Drug. Des. — 1993. — Vol. 3. — P. 521–526.

37. Marston A. Diagnosis and management of intestinal ischemia / A. Marston // Ann. R. Col. Surg. Engl. — 1972. — Vol. 50. — P. 29–44.

38. Niederau C. Polyunsaturated phosphatidyl-choline and interferon alpha for treatment of chronic hepatitis B and C : multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial/ C. Niederau, G. Strohmeyer, T. Heinges // Hepatogastroenterology. — 1998. — Vol. 45. — P. 797–804.

39. The Pancreas / Ed. H. G. Beger [et al.]. — Oxford [et al.] : Blackwell Science Ltd., 1998. — Vol. 1. — P. 264–271.

УДК 616.136-004.6-002.2-092-085.225

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИИ
ЭССЕНЦИАЛЕ Н И ГЛУТАРГИНА В ЛЕЧЕНИИ
ХРОНИЧЕСКОГО АБДОМИНАЛЬНОГО
ИШЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

*Н. Б. Губергриц, Н. Г. Агапова, Л. И. Шкарбун
Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького, Украина*

Ключевые слова: абдоминальный ишемический синдром, сонография брюшной аорты, печени и поджелудочной железы, доплерография, Эссенциале Н, Глутаргин

В статье представлен подробный обзор литературы об этиологии, патогенезе, диагностике, клинике и лечении абдоминального ишемического синдрома, проведено патогенетическое обоснование лечения этого состояния комбинацией Эссенциале Н и Глутаргина. Авторы подробно изучили влияние такого лечения на сонографические изменения брюшной аорты и ее ветвей, на показатели доплерографии. Было показано, что под влиянием лечения существенно улучшились показатели доплерографии брюшной аорты, чревного ствола и верхней брыжеечной артерии.

УДК 616.136-004.6-002.2-092-085.225

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНАЦІЇ ЕССЕНЦІАЛЕ Н
І ГЛУТАРГІНУ В ЛІКУВАННІ
ХРОНІЧНОГО АБДОМІНАЛЬНОГО
ІШЕМІЧНОГО СИНДРОМУ**

*Н. Б. Губергриц, Н. Г. Агапова, Л. І. Шкарбун
Донецький національний медичний
університет ім. М. Горького, Україна*

Ключові слова: абдомінальний ішемічний синдром, сонографія черевної аорти, печінки і підшлункової залози, доплерографія, Есенціале Н, Глутаргін

В статті представлено докладний огляд літератури про етіологію, патогенез, діагностику, клініку і лікування абдомінального ішемічного синдрому, проведено патогенетичне обґрунтування лікування цього стану комбінацією Есенціале Н і Глутаргіна. Автори докладно вивчили вплив такого лікування на сонографічні зміни черевної аорти та її гілок, на показники доплерографії. Було показано, що під впливом лікування суттєво покращилися показники доплерографії черевної аорти, чревного стовбура і верхньої мезентеріальної артерії.

**CLINICAL AND PATHOGENETIC
SUBSTANTIATION OF EFFECTIVENESS
OF ESSENTIALLE N AND GLUTARGIN
COMBINATION IN TREATMENT OF
CHRONIC ABDOMINAL ISCHEMIC SYNDROME**

*N. B. Gubergriits, N. G. Agapova, L. I. Shkarbun
Donetsk National Medical University
n. a. M. Gorky, Ukraine*

Key words: abdominal ischemic syndrome, sonography of abdominal aorta, liver and pancreas, Doppler ultrasonography, Essentialle N, Glutargin

The article presents a detailed literature review regarding etiology, pathogenesis, diagnostics, clinical picture and management of abdominal ischemic syndrome and pathogenetic substantiation of its treatment with combination of Essentialle N and Glutargin. Authors explicitly studied an influence of such treatment on sonographic changes of abdominal aorta and its branches and on dopplerographic indices. It was shown, that under influence of the treatment a significant improvement of Doppler ultrasonography indices of aorta, celiac trunk and superior mesenteric artery were achieved.

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

IMF V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

5
років

14-16 жовтня 2014 року

КИЇВ ЕКСПО ПЛАЗА **UFI** Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

І Н Н О В А Ц І Ї В М Е Д И Ц И Н І – З Д О Р О В ' Я Н А Ц І Ї

За підтримки:

- Кабінету Міністрів України
- Конфедерації Рад України з питань охорони здоров'я
- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з питань медицини

Організатори:



Співорганізатори:



Генеральний партнер:



Соціальний партнер:



Міжнародні партнери:



Партнери:



- MEDRadiology
- MEDLab
- MEDTech
- MEDSolutions
- MEDRehab&Physio
- MEDCleanTech
- MEDInnovation
- MEDDent
- MEDEsthetics

MEDICAEXPO
МІЖНАРОДНА
ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

PHARMAEXPO
МІЖНАРОДНА
ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА

III МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС*

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України»

* Конгрес внесено до «Рекстру з'їздів, конгресів, симпозиумів та науково-практичних конференцій, які проводяться в 2014 році», затвердженої МОЗ України та НАМН України

50 науково-практичних заходів

! передбачена видача сертифікатів

600 українських та зарубіжних доповідачів - експертів

практичні майстер-класи, школи, підвищення кваліфікації

16 000 фахівців

весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини

400 компаній учасниць з 20 країн

всесвітньо відомі бренди, нові торгові марки



Одночасно з Форумом відбудеться

III МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА МЕДИЧНОГО ТУРИЗМУ, SPA&WELLNESS



3 питань участі у Форумі: +380 (44) 526-93-09 med@imf.kiev.ua

3 питань участі у Конгресі: +380 (44) 526-92-89 congress@medforum.in.ua

СТАНЬ ЧАСТИНОЮ МАСШТАБНОЇ МІЖНАРОДНОЇ ПОДІЇ!

www.medforum.in.ua

ВНИМАНИЕ! АКЦИЯ!

Только для постоянных читателей!

РЕДАКЦИОННАЯ ПОДПИСКА НА ЛЮБИМЫЙ ЖУРНАЛ

УЧАСТКОВЫЙ ВРАЧ

ПОПУЛЯРНЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ

со скидкой 25%!



ПОДПИСАТЬСЯ НА ЖУРНАЛ ОЧЕНЬ ПРОСТО:

Оплатите годовую подписку в сумме 108 грн в любом удобном для Вас банке и свяжитесь с редакцией любым удобным для Вас способом для подтверждения платежа и уточнения адреса доставки по тел. 050 500 67 03, 044 383 68 45 или эл. почте redmed.dm@gmail.com

РЕКВИЗИТЫ ДЛЯ ОПЛАТЫ:
ФОП ТРУШ ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА
Платательщик Единого налога (не платательщик НДС)
МФО 320649, Код ЄГРПОУ 14360570
Код ЗКПО 2825722681
Расчетный счет: 26006052618447
Получатель: ФОП ТРУШ ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА
ПАО КБ «ПРИВАТБАНК»
Назначение платежа: оплата годовой подписки

После оплаты **ОБЯЗАТЕЛЬНО** свяжитесь с редакцией удобным для Вас способом для подтверждения платежа и уточнения адреса доставки!



Креон®



Ваші
пацієнти
в надійних
руках

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ КРЕОН® 10 000, КРЕОН® 25 000, КРЕОН® 40 000

Регістраційне посвідчення № UA/9842/01/01; № UA/9842/01/02; № UA/9842/01/03

Склад лікарського засобу. Кожна капсула містить панкреатин у вигляді гастрорезистентних гранул (мінімікросфер™): Креон® 10 000 — 150 мг (ліпази 10000 од. ЄФ, амілази 8000 од. ЄФ і протеази 600 од. ЄФ), Креон® 25 000 — 300 мг (ліпази 25000 од. ЄФ, амілази 18000 од. ЄФ і протеази 1000 од. ЄФ) або Креон® 40 000 — 400 мг (ліпази 40000 од. ЄФ, амілази 25000 од. ЄФ і протеази 1600 од. ЄФ). **Лікарська форма.** Капсули тверді з гастрорезистентними гранулами. **Код АТС** A09A A02. Препарати, що поліпшують травлення, включаючи ферменти. Поліферментні препарати. **Показання для застосування.** Недостатність екзокринної функції підшлункової залози у дорослих і дітей, яку спричиняють: муковісцидоз; хронічний панкреатит; панкреатектомія; гастроектомія; рак підшлункової залози; операції з накладенням шлунково-кишкового анастомозу (наприклад гастроентеростомія за Білротом II); обструкція панкреатичної чи загальної жовчної протоки (наприклад, пухлиною); синдром Швахмана-Даймонда; гострий панкреатит з моменту переведення пацієнта на ентеральне харчування та інші захворювання, що супроводжуються екзокринною недостатністю підшлункової залози. **Протипоказання.** Піперчувливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. **Особливі застереження.** У хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози інших препаратів панкреатину, спостерігалися зжуження ілеоцекального відділу кишечника і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія), а також коліт, але при проведенні контрольованих досліджень не виявлено доказів зв'язку між прийомом препарату Креон® і виникненням фіброзуючої колонопатії. Проте як запобіжний захід рекомендовано у разі появи незвичних абдомінальних симптомів або зміни характеру симптомів основного захворювання виключити можливість ураження товстої кишки, особливо якщо пацієнт приймає більше 10000 ОД ліпази/кг/добу. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** При необхідності вагітні або жінки, які годують груддю, можуть приймати Креон® у дозах, достатніх для забезпечення адекватного статусу харчування. **Діти.** Креон® можна застосовувати дітям. **Спосіб застосування та дози.** Дозування препарату базується на індивідуальних потребах хворого і залежить від ступеня порушення травлення та складу їжі. Препарат рекомендується приймати під час або одразу після їжі. Капсули слід ковтати цілими, не розламаючи, а мінімікросферичні гранули — не розжовуючи, і запивати достатньою кількістю рідини або спожити з легкою закускою. Якщо капсулу не можна проковтнути цілою (діти і особи літнього віку), її можна розкрити і додати мінімікросферичні гранули до рідкої їжі, що не вимагає розжовування, наприклад до яблучного пюре, або до рідини з нейтральним або слабкокисло-середовищем (йогурт, терте яблуко та інші). Таку суміш слід приймати негайно і не зберігати. Під час лікування препаратами Креон® дуже важливим є живлення достатньою кількістю рідини, особливо в період її підвищеної втрати. Дефіцит рідини може посилити запори. **Дозування при муковісцидозі:** початкова доза для дітей віком до 4-х років становить 1000 ОД ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі і для дітей віком від 4-х років — 500 ОД ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі. Підтримуюча доза для більшості пацієнтів не має перевищувати 10000 ОД ліпази на кілограм маси тіла на добу. **Дозування при інших видах екзокринної недостатності підшлункової залози:** звичайна початкова доза становить від 10000 до 25000 ОД ліпази під час кожного основного прийому їжі. Відповідно до загальноприйнятої клінічної практики вважається, що з їжею слід вжити щонайменше від 20000 до 50000 ОД ліпази. Доза для прийому під час основних прийомів їжі (сніданку, обіду чи вечері) може бути від 25000 до 80000 ОД ліпази, а при додатковому легкому харчуванні між основними прийомами їжі — від 5000 до 25000 ОД ліпази. **Побічні ефекти.** Часто відмічались нудота, блювання, запори і здуття живота. Про діарею (часто) та біль у животі (дуже часто) повідомлялося з частотою подібною або нижче, ніж при застосуванні плацебо. Нечастими були шкірні алергічні реакції (висипання); з невідомою частотою — свербіж, кропив'янка, анафілактичні реакції. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Дослідження взаємодій не проводилися. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

Повна інформація по препарату міститься в інструкції по медичному застосуванню.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ

Повідомити про небажане явище або претензію на якість препарату Ви можете у представництво компанії «Абботт» за телефоном +38 044 498 60 80 (цілодобово).

За додатковою інформацією звертайтеся у представництво компанії «Абботт»:
01032, м. Київ, вул. Жиланська, 110.
Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81

 **Abbott**
A Promise for Life