



Ukrainian Pancreatic Club

Украинский Клуб Панкреатологов

Gastroenterological Publication

Herald of
Pancreatic Club

Гастроэнтерологический журнал

Вестник

№3⁽²⁴⁾

Август 2014

Клуба Панкреатологов

Издание для практикующих врачей

Лекция для врачей

Я. С. Циммерман

Аутоиммунный панкреатит —
особая форма
хронического панкреатита

Оригинальные исследования

М. А. Дербак

Клініко-патогенетична роль
вірусу гепатиту С у розвитку
аутоімунних процесів
підшлункової залози

Обзоры

О. А. Голубова

Новые возможности
ферментной терапии
в панкреатологии

Не только панкреатология

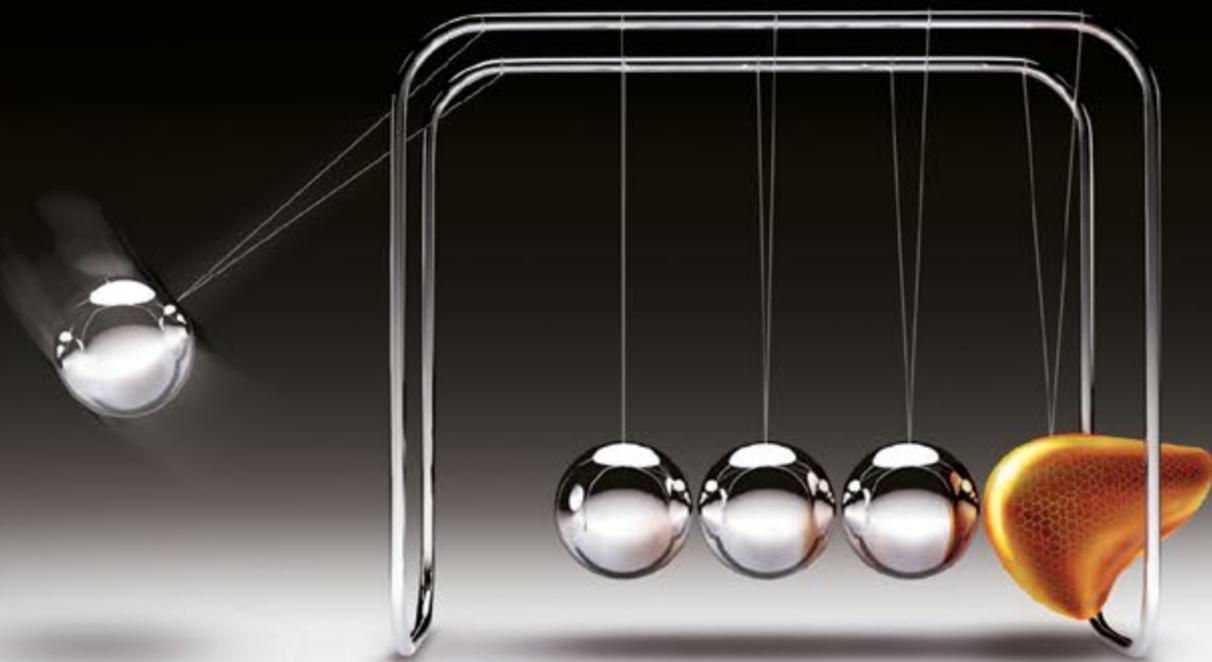
Е. Ю. Плотникова,
М. В. Краснова, Е. Н. Баранова,
М. А. Шамрай, М. В. Борщ

Дыхательные водородные
тесты в диагностике
синдрома избыточного
бактериального роста



IAP
International Association of Pancreatology

ПЕЧІНКА МОЖЕ БУТИ ПІД УДАРОМ*



Ессенціалє® форте Н



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-Авантис 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 № 5 от 19.06.2014 г.

№3 (24)
Август 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. Г. М. Ходжиматов (Андижан, Узбекистан)
проф., д. мед. н. И. В. Хомяк (Киев, Украина).
проф., д. мед. н. Т. Н. Христинич (Черновцы, Украина)
проф., д. мед. н. С. С. Чубенко
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	И. А. Козлов, Г. Г. Кармазановский, И. Е. Тимина, М. В. Петухова Ультразвуковая диагностика внепеченочной портальной гипертензии у больных хроническим панкреатитом	30
Обзоры		В. Я. Колкіна Клініко-патогенетичне значення ультразвукової гістографії у діагностиці вираженості фіброзу підшлункової залози та загострення хронічного панкреатиту	36
Л. С. Бабінець, Н. В. Назарчук Патогенетичні аспекти хронічного панкреатиту біліарного генезу після холецистектомії	4	Не только панкреатология	
О. А. Голубова Новые возможности ферментной терапии в панкреатологии	9	Н. Б. Губергриц, Н. Г. Агапова Клиническая эффективность комбинации Эссенциале Н и Глутаргина при хроническом абдоминальном ишемическом синдроме	40
Лекция для врачей		Е. Ю. Плотникова, М. В. Краснова, Е. Н. Баранова, М. А. Шамрай, М. В. Борщ Дыхательные водородные тесты в диагностике синдрома избыточного бактериального роста	46
Я. С. Циммерман Аутоиммунный панкреатит — особая форма хронического панкреатита	14	Анонс рекомендаций Клуба	
Оригинальные исследования		Анонс рекомендаций Украинского Клуба Панкреатологов	52
М. А. Дербак Клініко-патогенетична роль вірусу гепатиту С у розвитку аутоімунних процесів підшлункової залози	20		
А. В. Клименко, В. Н. Клименко, А. А. Стешенко Хронический панкреатит: показания к операции и критерии оценки отдаленных результатов	24		
В. Ю. Коваль Клініко-діагностичні аспекти хронічних панкреатитів на Закарпатті	27		

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!

Мы все верим и с нетерпением ждем наступления мира и согласия в нашей стране. Для нормальной жизни и работы важно вернуться к спокойному укладу жизни. Но и в напряженной обстановке в Донбассе наш Клуб продолжает активно и полноценно работать. Журнал нашего Клуба продолжает регулярно издаваться. Благодарим за это издательство RedMed и наших спонсоров.

В данном номере Вестника опубликованы интересные, на наш взгляд, материалы: это и обзор проф. Л. С. Бабинец с соавт. о патогенезе хронического панкреатита после холецистэктомии, и обзор о возможностях заместительной ферментной терапии препаратом Эрмиталь, и результаты собственных исследований целого ряда авторов о роли вируса гепатита С в развитии аутоиммунных процессов поджелудочной железы, о показаниях к оперативному лечению хронического панкреатита, об особенностях течения хронического панкреатита на Закарпатье, об ультразвуковой диагностике портальной гипертензии и об ультразвуковой гистографии при хроническом панкреатите. Традиционным украшением нашего журнала является лекция проф. Я. С. Циммермана. В этом номере публикуется лекция корифея гастроэнтерологии об аутоиммунном панкреатите. В разделе «Не только панкреатология» вы сможете прочесть важные для практики материалы о водородных дыхательных тестах, написанные авторитетным профессором-гастроэнтерологом из Сибири Е. Ю. Плотниковой. В этом же разделе помещены результаты исследования по лечению хронической абдоминальной ишемии, проведенного в нашей клинике.

Очень надеюсь, что труд авторов и сотрудников редакции будет полезен и интересен членам нашего Клуба.

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».

ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ БІЛІАРНОГО ГЕНЕЗУ ПІСЛЯ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ

Л. С. Бабінець, Н. В. Назарчук

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

Ключові слова

хронічний панкреатит, холецистектомія, дисфункція сфінктера Одді, постхолецистектомічний синдром, жовчнокам'яна хвороба

Вступ

Останнім часом хронічний панкреатит (ХП) став одним з найчастіших захворювань у практичній медицині, одним з найбільш проблемних за діагностикою, визначенням лікувальної тактики і прогнозом. Це захворювання увійшло до ряду найпроблемніших мультидисциплінарних патологій, де часто перехрещуються інтереси терапевтів і хірургів, гастроентерологів і ендокринологів, де буває потрібним втручання дієтологів, психотерапевтів та інших спеціалістів. Протягом останніх 30 років у світі спостерігається збільшення захворюваності ХП і гострим панкреатитом (ГП) більше ніж у 2 рази, поширеність захворювань підшлункової залози (ПЗ) серед дорослого населення за останні 10 років збільшилася у 3 рази, а серед підлітків — більше ніж у 4 рази. У середньому захворюваність на ХП у світі складає 4-10 випадків на 100 тис. населення за рік, а поширеність — від 26,7 до 50 випадків на 100 тис. населення і залежить від країни, раси, харчових звичок. В Європі — 25 виявлених випадків на 100 тис. населення. У Німеччині — більше 20 тис., а в Росії — більше 60 тис. населення хворих на ХП. Хворі на ХП становлять 25% від числа усіх, що звертаються до гастроентерологічних кабінетів поліклінік України [6]. У 30% хворих на ХП розвиваються ранні ускладнення (гнійно-септичні, кровотечі з виразок гастродуоденальної ділянки, тромбоз у системі порталної вени, стеноз холедоха чи дванадцятипалої кишки (ДПК) та ін.), а летальність складає 5,1%.

Дані зведеної світової статистики свідчать, що до 5% хворих на ХП мають високу вірогідність розвитку раку ПЗ, а у пацієнтів із спадковим панкреатитом ризик зростає у десятки разів. Двадцятирічний анамнез збільшує ризик розвитку раку ПЗ в 5 разів. ХП призводить до функціональної недостатності ПЗ, а також до ускладнень, з якими пов'язана інвалідизація хворих. У результаті протягом 10 років помирає 30%, а протягом 20 років — більше 50% хворих на ХП [6].

ХП — це група хронічних захворювань ПЗ різної етіології, переважно запального характеру, з фазово-прогресуючими вогнищевими, сегментарними чи дифузними дегенеративно-деструктивними змінами її екзокринної тканини, атрофією залозистих елементів (панкреацитів) і заміщенням їх сполучною тканиною; змінами у протоковій системі ПЗ з утворенням кіст і конкрементів, з різним ступенем порушення екзо- та ендокринної функції ПЗ [10]. ХП поділяється на первинний і вторинний. До числа найбільш частих причин розвитку ХП відносять: захворювання жовчовивідної системи, шлунка, ДПК, алкоголізм. Рідше причиною виникнення ХП є травма ПЗ, алергія та аутоалергія, судинні ураження та ішемія ПЗ, гіперліпопротеїнемія, гіперпаратиреоїдизм, гемохроматоз.

Мета дослідження — провести аналіз літературних джерел щодо патогенетичних аспектів впливу на перебіг ХП перенесеної в анамнезі холецистектомії (ХЕ).

Серед причинних факторів ХП патологія жовчовивідних шляхів має місце в 35-56% випадків. В Європі жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) є причиною розвитку від 30 до 50% випадків ГП. Залучення ПЗ у патологічний процес при хронічному холециститі і ЖКХ залежить від давності захворювання і локалізації конкрементів, зустрічається частіше у жінок. Крім цього, причиною розвитку біліарного панкреатиту (БП) є вроджені аномалії жовчовивідних шляхів, кісти холедоха, патологія фатерового сосочка ДПК.

В основі даного етіологічного варіанта ХП лежить гіпотеза «загальної протоки», запропонована ще Е. Оріє в 1901 р. Анатомічна близькість місць впадання жовчної та панкреатичної проток в ДПК в силу різних причин може призводити до рефлюксу жовчі в панкреатичну протоку, що викликає пошкодження ПЗ детергентами, які містяться в жовчі. Внаслідок обструкції протоки чи ампули дуоденального сосочка розвивається гіпертензія в головній панкреатичній протоці (ГПП) з наступним розривом малих панкреатичних проток. Це призводить до виділення секрету в паренхіму залози, активації травних ферментів, внаслідок чого розвиваються деструктивно-дегенеративні зміни в ПЗ.

Одним із механізмів розвитку ХБП є лімфогенне пошкодження ПЗ, переважно її головки. Джерелом ураження вважається ланцюг збільшених лімфатичних вузлів, що йдуть від запаленого жовчного міхура (ЖМ) до головки ПЗ.

В останні декілька років все більше значення в розвитку БП надають біліарному сладжу, частота виявлення якого у хворих на ідіопатичний ХП, за даними різних авторів, сягає 33-75%. Внаслідок дестабілізації фізико-хімічного складу жовчі відбувається преципітація її основних компонентів і утворення сладжу в ЖМ. Важливим фактором формування сладжу є гіпотонія ЖМ і гіпертонус сфінктера Одді (СО). Постійний пасаж сладжу жовчними шляхами призводить до пошкодження слизової оболонки, найбільше в ділянці СО, мікролітами, які складають основну частину сладжу. Внаслідок цього спершу розвивається вторинна дисфункція СО, а пізніше формується стенозуючий папіліт. Кінцевим підсумком усіх перерахованих станів є розвиток стенозу термінального відділу загальної жовчної протоки, великого дуоденального сосочка (ВДС), устя ГПП, що призводить до стійкої гіпертензії в загальній жовчній протоці та ГПП [12]. Часті рецидиви БП виникають при міграції дрібних і дуже дрібних камінців (мікролітів). Серед мікролітів найбільш небезпечними є камінці розміром до 4 мм, наявність в ЖМ конкрементів менше 5 мм в діаметрі збільшує ризик розвитку панкреатиту в 4 рази. Холедохолітаз є однією з головних причин розвитку ХБП; за даними різних авторів, частота розвитку ХП на тлі холедохолітазу коливається в межах 25,0-65,3%. Існує думка, що не кожен холедохолітаз

призводить до розвитку ХБП, частіше це ампулярний лігіаз і конкременти ВДС.

Останнім часом в країнах Європи і Північної Америки відзначається тенденція до зменшення захворюваності на БП, що, мабуть, пов'язано з проведенням більш ранніх операцій при загостреннях хронічних калькульозних холециститів і досить широким використанням літотричної терапії [18]. Проте будь-яка операція, виконана з приводу ЖКХ чи її наслідків пов'язана з розвитком подальших патологічних процесів, що призводять до порушення перетравлення і всмоктування їжі, що часто обумовлено наявним або вперше виниклим ХБП.

Існує думка, що для розвитку ХП необхідними є патологічні зміни самої жовчі, яку називають токсичною чи агресивною. Саме проникнення в ГПП такої жовчі є патологічним механізмом, що підтримує запальний процес в ПЗ, і є основною причиною розвитку ХБП. Проте точні механізми, що активують ферменти в клітинах ацинусів при обструкції, досі невідомі. Вважають, що при холелітазі жовч містить велику кількість продуктів перекисного окислення ліпідів, що і надають їй агресивну дію при рефлюксі в панкреатичні протоки.

Згідно з думкою О. Я. Губергіца, захворювання жовчовивідних шляхів є причиною розвитку ХП у 63% хворих. Основними механізмами розвитку ХП при захворюванні жовчовивідних шляхів є: 1) перехід інфекції із жовчовивідних проток в ПЗ по спільним лімфатичним шляхам; 2) ускладнення відтоку панкреатичного секрету і розвиток гіпертензії в панкреатичних протоках із наступним розвитком набряку в ПЗ. Така ситуація виникає при наявності камінців і стенозуючого процесу в загальній жовчній протоці; 3) біліарний рефлюкс в протоки ПЗ. При цьому жовчні кислоти та інші складові жовчі мають пошкоджують епітелій проток та паренхіму ПЗ і сприяють розвитку в ній запалення [4].

Деякі західні дослідники не виділяють БП в окрему нозологічну групу і розцінюють випадок панкреатиту у хворих холелітазом без інших етіологічних факторів як ідіопатичний панкреатит. У той же час останні дані підтверджують значення біліарної патології у виникненні ХП внаслідок функціональних та органічних змін СО та ампули фатерова сосочка.

На ЖКХ хворіє кожна 5 жінка і кожний 10 чоловік на планеті. ЖКХ зустрічається у чверті населення світу старше 60 років і у третини населення старше 70 років. Дане захворювання зустрічається у 10-15% населення Західної Європи [13]. Відзначена закономірність вищої частоти захворюваності в індустріально розвинутих країнах, а також зростання поширеності ЖКХ із віком. Так, у віці від 21 до 30 років на неї страждає 3-4% населення, від 41 до 50 років — 5%, старше 60 років — до 20%, старше 70 років — до 30% населення. При вторинних панкреатитах важливим є етіотропне лікування, яке зазвичай зводиться до оперативного усунення причини захворювання. Не можна не відмітити ЖКХ як одну з найбільш частих причин розвитку панкреатиту. ЖКХ викликає від 30-50% випадків ГП [19], а холедохолітаз — один із головних етіологічних факторів розвитку ХБП, частота розвитку якого знаходиться в межах 25,0-65,3% [9]. Існують докази, що біліарні конкременти діаметром менше 5 мм збільшують ризик розвитку панкреатиту в 4 рази. Саме тому своєчасно виконана ХЕ у хворих із хронічним калькульозним холециститом може вважатися профілактичною мірою розвитку як ГП, так і ХП біліарної етіології. Етіотропним методом лікування холедохолітазу являється лише ХЕ. До хірургічних втручань можна віднести традиційну (відкриту) чи лапароскопічну ХЕ (ЛХЕ) при ЖКХ, оперативне усунення

холедохолітазу, папілостенозу. Єдиним можливим методом етіотропного лікування ХБП являється проведення ХЕ з санацією холедоха чи без неї. Останнім часом золотим стандартом лікування вважається ЛХЕ, особливо у людей похилого віку [17]. У більшості випадків ХЕ проводиться планово, хоча при ускладненому перебігу вона може виконуватися як невідкладна операція. Лапароскопічні технології сприяли значному скороченню кількості відкритих ХЕ. Сьогодні близько 86% ХЕ виконуються лапароскопічно. Забезпечення відтоку секрету ПЗ проводиться за допомогою ендоскопічної техніки, коли порушення мають органічний характер (стенозуючий папіліт), чи шляхом медикаментозного лікування, коли наявні порушення функціонального характеру (дуоденостаз, спазм чи недостатність СО) [5]. Накопичений хірургічний досвід і досягнення в області ендоскопічних технологій розширили показання до ЛХЕ і дозволили включати пацієнтів з ускладненнями ЖКХ.

До теперішнього часу накопичена певна кількість досліджень, результати яких свідчать, що відкрита ХЕ завжди пов'язана з певним ризиком виникнення ускладнень як у процесі втручання, так і в післяопераційному періоді. ХЕ супроводжується значною травмою м'яких тканин передньої черевної стінки. Крім того, навіть при неускладненому післяопераційному перебігу, термін відновлення працездатності досить тривалий.

На початку 70-х років була введена ХЕ міні-розрізом. Оскільки розрізи при міні-ХЕ були менші за розміром, кількість ускладнень вдалось зменшити, відповідно — пацієнти видужували швидше [20]. На сьогодні золотим стандартом лікування ЖКХ визнана ЛХЕ, хоча доказові переваги цього втручання відносно міні-ХЕ відсутні. ЛХЕ поєднує в собі радикальність (видаляється патологічно змінений ЖМ із конкрементами) та малу травматичність (майже повністю зберігається цілісність м'яких тканин черевної стінки, насамперед апоневрозу та м'язів), завдяки чому значно скорочується термін відновлення працездатності пацієнтів. Враховуючи, що ЖКХ частіше виявляється у жінок, причому нерідко віком до 30-40 років, важливе значення мають і косметичні наслідки втручання — невеликі шкірні розрізи (5-10 мм) зазвичай гояться з утворенням малопомітних рубців [11].

Згідно з даними світової статистики, частота ЖКХ має тенденцію зростання як серед дітей, так і серед людей середнього та похилого віку, саме тому значно зростає кількість ХЕ. Щороку в світі їх виконується більше 2,5 млн, тобто за частотою виконання дане оперативне втручання поступається лише апендектомії. Проте оперативне втручання не завжди вирішує проблему покращення стану здоров'я хворих: 20-30% із них продовжують скаржитися на погане самопочуття. Крім цього, сама операція призводить до різноманітних порушень органів травлення. Згідно з даними літератури, після виписки зі стаціонару майже кожен другий хворий на ГП потребує реабілітації і продовження лікування, що збільшує економічні витрати, ускладнює процес відновлення і змінює якість подальшого життя пацієнтів. Вважається, що виконана за показаннями своєчасна планова ХЕ в умовах висококваліфікованого хірургічного стаціонару призводить до повного одужання і відновлення працездатності та якості життя у більшості пацієнтів [7]. У зв'язку з цим, дотепер існує думка, що пацієнти, які перенесли ХЕ, не потребують подальшої медикаментозної терапії, а видалення ЖМ автоматично усуває фактори, що сприяють розвитку і прогресуванню захворювання. Проте, на жаль, це далеко не так. За даними різних авторів, після ХЕ скарги гастроентерологічного характеру мають місце

у 5-40%, 3-48% і навіть у 74,3% хворих. Після ХЕ лише менша частина пацієнтів (46%) відмічає покращення самопочуття, на відсутність змін вказують 25%, на погіршення — 29% хворих, на відновлення приступів болю у животі скаржаться близько третини пацієнтів [16].

У більшості хворих (58%) причиною скарг після ХЕ є функціональні порушення, у 40-42% — органічні. Лише у 1,5% випадків органічні порушення є результатом операції, і лише 0,5% хворих із постхолецистектомічним синдромом (ПХЕС) звертаються до повторного оперативного втручання. У більшості прооперованих хворих поліморфізм клінічних проявів і скарг після ХЕ, зазвичай, не є наслідком погіршностей в проведенні операції, а зумовлений функціональними чи органічними порушеннями в біліарній зоні, що виникають після видалення ЖМ. Після ХЕ знижується якість життя хворих, хоча в деяких дослідженнях показано її покращення. Швидкість відновлення якості життя залежить від виду ХЕ (традиційна відкрита ХЕ, лапароскопічна чи ХЕ з міні-доступу) [2]. Після ХЕ щорічно інвалідами стають 2-12% хворих.

Поняття ПХЕС до теперішнього часу залишається нечітким через різні погляди на позицію: які саме стани потрібно включати в дане поняття? Частина авторів розрізняє справжній ПХЕС — як результат тактичних та технічних помилок під час операції і не усунених захворювань жовчних шляхів — і несправжній, що розвивається внаслідок патологічних станів, які не відносяться до жовчних шляхів (синдром-супутник) [1]. Можна виділити щонайменше 4 групи основних причин, які зумовлюють після ХЕ розвиток клінічної симптоматики: 1) діагностичні помилки, допущені на доопераційному етапі обстеження хворого чи під час операції; 2) технічні та тактичні помилки допущені при проведенні операції; 3) функціональні стани, які пов'язані з видаленням ЖМ; 4) загострення чи прогресування існуючих до операції захворювань, у першу чергу, гепатопанкреатобіліарної ділянки, а також розвиток нових патологічних станів, зумовлених адаптаційною перебудовою органів травлення у зв'язку із ХЕ. Перші дві групи причин належать до хірургічних аспектів проблеми і досить детально описані у відповідній літературі. Терапевту і сімейному лікарю, який стикається з пацієнтом, котрий вже переніс операцію, потрібно зрозуміти характер патологічних процесів, зумовлених ХЕ, для правильної оцінки клінічної симптоматики і вибору найоптимальнішої терапії для корекції виявлених порушень.

Видалення ЖМ внаслідок випадання фізіологічних функцій ЖМ призводить до функціональної перебудови жовчовивідної системи, охоплюючи комплекс нейрогуморальних взаємозв'язків і будучи ефективним компенсаторним механізмом, який сприяє сповільненню току жовчі і концентрації її в протоках. При порушенні адаптаційно-компенсаторних можливостей гепатобіліопанкреатодуоденальної системи у зв'язку із відсутністю ЖМ виникають передумови для прогресування ПХЕС. У деяких прооперованих хворих такої адаптації взагалі немає, розвиваються різні клінічні прояви ПХЕС. На наш погляд, ПХЕС — це функціональні порушення, які розвиваються після ХЕ внаслідок відсутності ЖМ. На думку відомого гастроентеролога Я. С. Циммермана, «термін «ПХЕС» у справжньому значенні цього слова повинен застосовуватися лише у тих випадках, коли він зумовлений випаданням функції ЖМ у зв'язку із його видаленням». Експериментальними та клінічними спостереженнями встановлено, що випадання функції ЖМ відображається на роботі сфінктерного апарату жовчних шляхів. Єдиної думки

про характер функціонального стану СО після ХЕ немає. Одні автори вказують на підвищення тонуусу сфінктера ВДС і цим пояснюють розширення загальної жовчної протоки після операції. Інші вважають, що в результаті ХЕ розвивається його недостатність, оскільки СО не може протягом довгого часу витримувати високий тиск печінки. Наразі переважає думка, що після ХЕ розвивається гіпертонус СО, і в перший місяць після операції дана патологія зустрічається у 85,7% хворих.

Згідно з Римським консенсусом по функціональних розладах органів травлення (1999), замість терміну «ПХЕС» рекомендується використовувати в якості діагнозу термін «дисфункція СО». При цьому ПХЕС запропоновано розглядати в якості дисфункції СО, зумовленого порушенням його скорочувальної здатності, що перешкоджає нормальному відтоку жовчі і панкреатичного секрету в ДПК за відсутності органічних перешкод.

Згідно з Римськими критеріями III, виокремлюють наступні функціональні біліарні розлади: функціональні розлади ЖМ, функціональні біліарні розлади СО та функціональні панкреатичні розлади СО. СО — це фіброзно-м'язовий фуляр, що охоплює кінцеві ділянки спільної жовчної та панкреатичної проток і спільний канал в місці їх проходження через стінку ДПК. Основними функціями СО є наступні: регулює час і частоту секретції жовчі і панкреатичного соку в ДПК, перешкоджає рефлюксу вмісту ДПК в холедох і панкреатичну протоку, забезпечує накопичення в ЖМ печінкової жовчі. Видалення ЖМ призводить до порушення депонування жовчі та моторики СО. Дуоденіт супроводжується дуоденальною дискінезією, гіпертензією і закидом вмісту в спільну жовчну та панкреатичну протоки. Розвиваються дискінезія СО, такої його складових — сфінктерів жовчної та панкреатичної проток. Розвиток дисфункції СО після ХЕ є практично неминучим. Холецистокінін-панкреозимін (ХЦК-ПЗ) — це гормон, що утворюється клітинами слизової оболонки ДПК і в проксимальних відділах тонкої кишки, який стимулює скорочення ЖМ і розслаблення СО під час травлення. Поза травлення відбуваються зворотні зміни — ЖМ розслаблюється і заповнюється жовчю, а тонуус СО підвищується, запобігаючи безперервному потраплянню жовчі в ДПК. Слизова оболонка ЖМ виробляє антагоніст ХЦК-ПЗ — гормон антихолецистокінін, який обмежує дію ХЦК-ПЗ і зменшує в міжтравний період розслаблення ЖМ і підвищення тонуусу СО [15]. Після ХЕ, коли продукція даного гормону припиняється, ХЦК-ПЗ діє довше, і внаслідок цього формується дисфункція СО, зазвичай, із переважанням спазму, рідше — недостатності через «хаос», розлад регуляторних механізмів [14]. Великою кількістю досліджень доведено зменшення реакції СО на холецистокінін після ХЕ. Дана операція створює передумови для гіпертонусу СО, розширення поза- і внутрішньопечінкових жовчних проток. У деяких випадках після операції можливе зниження тонуусу СО і надходження в кишківник незалежно від фази травлення недостатньо концентрованої жовчі. Крім ХЦК-ПЗ і антихолецистокініну, в регуляції скорочень і тонуусу ЖМ, СО та інших біліарних сфінктерів (Люткенса, Міріцці) беруть участь й інші гастроінтестинальні гормони: секретин, мотилін, соматостатин, вазоактивний інтестинальний пептид, панкреатичний поліпептид, ентероглюкагон та ін.

Формуванню функціональних порушень СО сприяє психоемоційний стан пацієнта, нейрогуморальні порушення регуляції моторної функції біліарної системи, змінення вісцеро-вісцеральних зв'язків із підвищенням больової чутливості, порушення тонуусу ДПК, подразнення ВДС, спазм СО, спазм гладкої мускулатури стінок шлунково-кишкового

тракту та ін. Внаслідок втрати скоротливої функції ЖМ порушується гастродуоденальна моторика. Справа в тому, що ЖМ виконує роль своєрідного насоса, при скороченні якого відбувається не лише викид жовчі, але і підтримується нормальний інтрадуоденальний тиск. За відсутності цього «насоса» розвивається дуоденостаз і дискоординація гастродуоденального моторного комплексу. Дуоденіт супроводжується дуоденальною дискінезією, гіпертензією і закидом вмісту в спільну жовчну та панкреатичну протоки.

Секреторна функція ЖМ проявляється в секретії біліарного слизу, а резервуарна — у збереженні жовчі, більша частина якої (50-90%) попадає в ЖМ в концентрованому виді. Внаслідок цього можлива дилатація жовчної протоки. Безумовно, розтягнення її стінки викликає біль. Із видаленням ЖМ зникають вищеперераховані функції. Абсорбційна функція ЖМ тісно пов'язана з його концентраційною функцією. ЖМ здатний абсорбувати від 10 до 30% вмісту в результаті активного всмоктування NaCl і NaHCO₃ разом з водою. Це призводить до п'ятдесятикратного збільшення концентрації органічних компонентів, які залишилися (солей жовчних кислот, ліпопротеїдного комплексу, пігментів).

У 70-80% хворих після ХЕ діагностуються ознаки високої літогенності жовчі з низьким холато-холестериновим коефіцієнтом. Випадання фізіологічної функції ЖМ (концентрація жовчі в міжтравній період і викид її в ДПК в процесі травлення) супроводжується порушенням пасажу жовчі в кишківник, розладами травлення, появою диспепсичних розладів (діарея, закреп, метеоризм, симптоми дуодено-гастрального рефлюкса, гастроєзофагеальна рефлексна хвороба). Дані прояви виникають після ХЕ внаслідок змін хімічного складу жовчі та її хаотичного надходження в ДПК. Знижується перетравлення і всмоктування жирів і інших речовин ліпідної природи, знижується бактерицидність дуоденального вмісту, що призводить до мікробного обсіменіння ДПК, зниження росту нормальної мікрофлори. Під дією мікрофлори жовчні кислоти піддаються передчасній декон'югації, що супроводжується пошкодженням слизової оболонки ДПК, тонкої та товстої кишки з розвитком дуоденіту, коліту, рефлекс-гастриту.

Видалення ЖМ перебудовує процеси жовчоутворення і жовчовиділення. Після ХЕ збільшується холерез за рахунок як кислотозалежної, так і кислотонезалежної фракції. Збільшення жовчовиділення настає вже через два тижні після ХЕ. Підвищення холерезу — головна причина холагенної діареї після ХЕ. Серед органів гепатопанкреатодуоденальної ділянки видалення ЖМ найбільш виражено впливає на функцію ПЗ. Розвитку ХП при біліарній патології сприяють функціональні розлади (дисфункції сфінктерного апарату жовчних шляхів), які досить часто зустрічаються у пацієнтів, які перенесли ХЕ. Різноманітність форм ХП і тяжкість об'єктивної оцінки стану ПЗ призводять до того, що у частини хворих дане захворювання не діагностується, а в ряді випадків має місце гіпердіагностика. У зв'язку з цим частота виявлення ХП після ХЕ перебуває в досить широких межах і становить 5-90%. Чим тривалішим є камененосійство, тим частіше зустрічається ХП, тим тяжчий його перебіг.

Довго існуючі патологічні зміни, які виникають у ПЗ при захворюванні жовчних шляхів, призводять до набряку проміжної тканини внаслідок запального процесу з наступними дистрофічними розладами, які можуть

призвести до перебудови тканин залози з розвитком фіброзу. Ці зміни відображаються на функціональному стані ПЗ: знижується об'єм секретії, дебіт ферментів і бікарбонатів, причому вони проявляються вже на ранніх стадіях захворювання. У зв'язку з цим, однією із причин невдалих результатів операцій є стійке порушення ферментотворювальної функції ПЗ. Своєчасна і технічно грамотно виконана ХЕ, особливо на початкових стадіях ЖКХ, не відображається на функціональному стані ПЗ. Варто відзначити, що повне відновлення прохідності жовчних і панкреатичних проток сприяє усуненню чи зниженню ступеня вираженості патологічних змін в ПЗ. При цьому настає регенерація панкреатитів, і підвищується їх активність. Репаративні процеси починаються із строми і характеризуються зворотним розвитком сполучної тканини, потім переходять на паренхіму, що сприяє відновленню функціональної активності залози. ХЕ сприяє покращенню чи нормалізації показників зовнішньосекреторної функції залози у 62,5% хворих на ЖКХ. У першу чергу відновлюється секретія трипсину (до 6 місяця), тоді як нормалізація показників активності амілази — значно пізніше, тільки через 2 роки. Проте, при довготривалому перебігу патологічного процесу, повного відновлення зруйнованих тканин не відбувається. Клінічні прояви ХП можуть виникнути в будь-який час після операції. Частіше всього вони виникають в перші 6 місяців і не відрізняються від клінічної картини при самостійному перебігу захворювання.

У пацієнтів із ЖКХ після виконання ХЕ процес літогенезу в жовчовивідних шляхах продовжується: зберігається біліарний сладж, а частота виявлення мікролітів збільшується майже вдвічі. Це призводить до порушення відтоку жовчі, виникненню дискінезії СО і рубцевих змін у цій ділянці, підвищенню тиску в даній ділянці і дилатації холедоха і вірсунгової протоки. В кінцевому результаті, внаслідок цих змін відбувається розвиток більш виражених структурних змін ПЗ, її фіброзу. Взагалі, всі ці порушення сприяють прогресуванню ХБП [3].

У пацієнтів із ЖКХ, а також після ХЕ виявляється синдром надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці. Це пояснюється тим, що після ХЕ знижується концентрація жовчних кислот та її бактерицидні властивості. Для відновлення нормального відтоку жовчі за відсутності ЖМ разом із прохідністю СО велике значення має рівень тиску в ДПК. Основним механізмом розвитку дуоденальної гіпертензії є надлишкове затримання рідини та газу в просвіті ДПК в результаті бродильно-гнилісних процесів, зумовлених мікробною контамінацією [8].

Висновки:

1. У хворих на ХП після ХЕ клінічні прояви можуть бути пов'язані з: 1) зміною хімічного складу жовчі; 2) порушенням її пасажу в ДПК; 3) дискінезією СО; 4) розвитком надлишкового бактеріального росту в кишечнику.

2. При ПХЕС відбувається розвиток і прогресування зовнішньосекреторної панкреатичної недостатності не тільки через первинне зниження продукції ферментів ПЗ, але й через холагенну панкреатичну недостатність, секреторну холагенну діарею, синдром надлишкового бактеріального росту в кишківнику, ентерогенну панкреатичну недостатність.

Проведений аналіз відкриває у перспективі подальших досліджень доцільність глибокого вивчення залежності клінічного перебігу і тріфологічних порушень при ХП від наявних перенесених ХЕ та інших хірургічних втручань.

1. Бурков С. Г. О последствиях холецистэктомии или постхолецистэктомическом синдроме / С. Г. Бурков // *Consilium Medicum*. — 2004. — № 1, Прил. — С. 24–28.
2. Ветшев П. С. Холецистэктомия и качество жизни оперированных больных / П. С. Ветшев, Ф. А. Шпаченко // *Мед. помощь*. — 2004. — № 5 — С. 30–35.
3. Влияние холецистэктомии на литогенность желчи и морфологические изменения поджелудочной железы у больных хроническим билиарным панкреатитом / В. Е. Назаров, Ю. П. Успенский, В. В. Середкин, В. А. Рыжих // *Клин. медицина*. — 2009. — Т. 87, № 6. — С. 39–41.
4. Губергриц А. Я. Хронические болезни поджелудочной железы. — Киев : Здоров'я, 1984. — 128 с.
5. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христинич. — Донецк : Лебедь, 2000. — 416 с.
6. Губергриц Н. Б. Хронический панкреатит: 1. Современные методы диагностики / Н. Б. Губергриц // *Лікування та діагностика*. — 2002. — № 4. — С. 34–41.
7. Желчнокаменная болезнь / С. А. Дадвани, П. С. Ветшев, А. М. Шулуто, М. И. Прудков. — М. : Видар, 2000. — 150 с.
8. Звягинцева Т. Д. Постхолецистэктомический синдром: дисфункция сфинктера Одди / Т. Д. Звягинцева, И. И. Шаргород // *Ліки України*. — 2011. — № 2. — С. 100–106.
9. Ильченко А. А. Современный взгляд на проблему билиарного сладжа / А. А. Ильченко, Т. В. Вихрова // *Клин. мед.* — 2003. — № 8. — С. 17–22.
10. Минушкин О. Н. Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения / О. Н. Минушкин // *Consilium Medicum*. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 23–26.
11. Порівняльна характеристика хірургічних методів лікування пацієнтів із симптомним холецистолітазом: міні-холецистектомія, лапароскопічна чи відкрита холецистектомія (систематичний огляд) / М. Б. Щербіна, О. М. Ліщишина, Я. С. Березницький [та ін.] // *Укр. мед. часопис*. — 2013. — № 1. — С. 141–147.
12. Скуя Н. А. Заболевания поджелудочной железы / Н. А. Скуя. — М. : Медицина, 1986. — 240 с.
13. Філіппов Ю. О. Епідеміологічні особливості хвороб органів травлення та гастроентерологічна служба в Україні: здобутки, проблеми та шляхи їх вирішення / Ю. О. Філіппов, І. Ю. Скирда // *Гастроентерологія : міжвід. зб.* — 2005. — Вип. 36 — С. 9–17.
14. Холецистэктомия и сфинктер Одди: как достигнуть консенсуса / Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич, О. А. Голубова, П. Г. Фоменко // *Сучасна гастроентерологія*. — 2013. — № 1 (69). — С. 55–65.
15. Циммерман Я. С. Диагностика и комплексное лечение основных гастроэнтерологических заболеваний / Я. С. Циммерман. — Пермь : Перм. мед. акад., 2003. — 288 с.
16. Ягмур В. Б. О причинах нарушения пищеварения у больных, перенесших холецистэктомия / В. Б. Ягмур // *Международ. мед. журн.* — 2004. — № 3. — С. 65–68.
17. Ammori B. J. Pancreatic surgery in the laparoscopic era / B. J. Ammori // *JOP*. — 2003. — Vol. 4, No 6. — P. 187–192.
18. Benninger J. The piezoelectric lithotripsy of gallstones. The acute- and long-term results / J. Benninger // *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 1992. — Vol. 117, No 36. — P. 1350–1354.
19. De Beaux A. C. Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis : an analysis of 279 cases / A. C. de Beaux, K. R. Palmer, D. C. Carter // *Gut*. — 1995. — Vol. 37, No 1. — P. 121–126.
20. Dubois F. Cholecystectomy through minimal incision / F. Dubois, B. Berthelot. — *Nouv. Presse Med.* — 1982. — Vol. 11, No 15. — P. 1139–1141.

УДК 616.366-089.87-06:616.37-002.2-092

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ХРОНІЧНОГО
ПАНКРЕАТИТУ БІЛІАРНОГО ГЕНЕЗУ ПІСЛЯ
ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ**

Л. С. Бабінець, Н. В. Назарчук
Тернопільський державний
медичний університет
ім. І. Я. Горбачевського, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, холецистектомія, дисфункція сфинктера Одді, постхолецистектомічний синдром, жовчнокам'яна хвороба

У статті наведено аналіз літературних джерел щодо патогенетичних аспектів впливу на перебіг хронічного панкреатиту перенесеної в анамнезі холецистектомії. Констатовано, що у хворих на хронічний панкреатит після холецистектомії клінічні прояви можуть бути пов'язані з: 1) зміною хімічного складу жовчі; 2) порушенням її пасажу в дванадцятипалу кишку; 3) дискінезією сфинктера Одді; 4) розвитком надлишкового бактеріального росту в кишківнику. При постхолецистектомічному синдромі відбувається розвиток і прогресування зовнішньосекреторної панкреатичної недостатності не тільки через первинне зниження продукції ферментів підшлункової залози, але й через холагенну панкреатичну недостатність, секреторну холагенну діарею, синдром надлишкового бактеріального росту в кишківнику, ентерогенну панкреатичну недостатність.

УДК 616.366-089.87-06:616.37-002.2-092

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА БИЛИАРНОГО
ГЕНЕЗА ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ**

Л. С. Бабінець, Н. В. Назарчук
Тернопольский государственный
медицинский университет
им. И. Я. Горбачевского, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, холецистэктомия, дисфункция сфинктера Одди, постхолецистектомический синдром, желчнокаменная болезнь

В статье приведен анализ литературных источников относительно патогенетических аспектов влияния на течение хронического панкреатита перенесенной в анамнезе холецистэктомии. Констатировано, что у больных хроническим панкреатитом после холецистэктомии клинические проявления могут быть связаны с: 1) изменением химического состава желчи; 2) нарушением ее пассажа в двенадцатиперстную кишку; 3) дискинезией сфинктера Одди; 4) развитием избыточного бактериального роста в кишечнике. При постхолецистектомическом синдроме происходит развитие и прогресс внешнесекреторной панкреатической недостаточности не только из-за первичного снижения продукции ферментов поджелудочной железы, но и из-за холагенной панкреатической недостаточности, секреторной холагенной диареи, синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике, энтерогенной панкреатической недостаточности.

**PATHOGENIC ASPECTS OF THE CHRONIC
PANCREATITIS OF BILIARY GENESIS AFTER
CHOLECYSTECTOMY**

L. S. Babinets, N. V. Nazarchuk
Ternopil State Medical University
n. a. I. Y. Gorbachevsky, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, cholecystectomy, Oddi's sphincter dysfunction, postcholecystectomy syndrome, cholelithiasis

This article presents an analysis of the literature on the pathogenetic aspects of the influence of cholecystectomy on the course of chronic pancreatitis. It is stated that in patients with chronic pancreatitis clinical manifestations after cholecystectomy may be associated with: 1) a change in the chemical composition of the bile; 2) a violation of its passage into the duodenum; 3) Oddi's sphincter dyskinesia; 4) development of bacterial overgrowth in the gut. Upon postcholecystectomy syndrome, development and progression of exocrine pancreatic insufficiency occurs not only due to the initial decrease in pancreatic enzymes production, but also because of cholagenic pancreatic insufficiency, secretory cholagenic diarrhea, bacterial overgrowth syndrome in the intestine, enterogenic pancreatic insufficiency.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФЕРМЕНТНОЙ ТЕРАПИИ В ПАНКРЕАТОЛОГИИ

О. А. Голубова

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Ключевые слова

поджелудочная железа, панкреатическая секреция, хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность, ферментные препараты

Введение

Частота заболеваний органов пищеварения за последние десятилетия неуклонно возрастает во всем мире. Показатели заболеваемости и распространенности заболеваний пищеварительного тракта среди населения Украины в 3–4 раза превышают таковые в европейских странах [30, 38], и сохраняется тенденция к их росту, что связывают с некачественным питанием, злоупотреблением алкоголем, курением, психологическими факторами, снижением жизненного уровня семьи, сопутствующей патологией и т. д. Так, за последние 5 лет распространенность заболеваний органов пищеварения среди населения Украины увеличилась на 24,7%, заболеваемость — на 8,7%, а смертность — на 14,0% [27].

Особое место среди заболеваний органов пищеварения занимает патология поджелудочной железы (ПЖ) — ее удельный вес в структуре болезней органов пищеварительного тракта составляет 10,5% [25]. В настоящее время заболевания ПЖ развиваются ежегодно у одного человека из 10 000 населения планеты. Общее количество больных с патологией ПЖ в мире за последние 30 лет увеличилось более чем в 2 раза. Показатель распространенности заболеваний ПЖ на Украине за последние 10 лет увеличился в 3 раза, а показатель заболеваемости в некоторых областях достигает 200–290 на 100 тысяч населения. Ежегодно выявляется на 5–6 тысяч больных с заболеваниями ПЖ больше, чем в предыдущие годы [1, 26].

Большая часть патологии ПЖ представлена тремя заболеваниями: острым панкреатитом, хроническим панкреатитом (ХП) и раком ПЖ. По данным литературы заболеваемость и распространенность острого панкреатита составляют соответственно 4,8–24,0 и 26,4–45,1 на 100 тысяч населения. Острый панкреатит чаще, чем хронический, встречается у пациентов с билиарной патологией, и в части случаев такие пациенты подлежат оперативному лечению. Эта форма панкреатита редко переходит в хроническую и, как правило, заканчивается выздоровлением. ХП относится к числу наиболее сложных для диагностики и лечения заболеваний пищеварительной системы, что объясняется полиморфностью клинической картины, зачастую поздней стадией патологического процесса при постановке диагноза, разнообразной этиологией заболевания, особенностями патогенеза, объективными трудностями лабораторно-инструментальной диагностики, недостаточной эффективностью существующих методов лечения [35, 36]. ХП составляет до 25% случаев обращений в гастроэнтерологические кабинеты поликлиник Украины, а в специализированных стационарах нашей страны эти больные занимают 9–12% коек [1]. Согласно данным литературы, распространенность ХП среди населения разных стран варьирует от 5–10 до 68 на 100 тысяч населения. У пациентов с ХП в 30% случаев при первом обращении диагностируют ранние и поздние осложнения (гнойно-септические, кровотечения из эрозивно-язвенных дефектов гастродуоденальной зоны, сдавление холедоха или двенадцатиперстной кишки (ДПК), тромбоз в системе портальной вены, при длительном анамнезе — функциональная

недостаточность ПЖ, рак ПЖ и др.). Летальность при первичной госпитализации больных с ХП достигает 5,1%. Естественное течение заболевания и его осложнения являются причиной смерти трети больных в течение 10 лет от начала заболевания и около половины больных в течение 20 лет. Кроме того, 20-летний анамнез ХП повышает риск развития рака ПЖ в 5 раз. ХП значительно ухудшает качество жизни пациентов и является одной из самых частых причин инвалидизации после цирроза печени [1, 6]. Частота рака ПЖ во многих развитых странах примерно такая же, как и ХП — 5–10 на 100 тысяч населения. В Украине заболеваемость раком ПЖ составляет 10,2 на 100 тысяч населения и отмечается негативная тенденция к неуклонному ее росту [23]. Так, за последние 30 лет частота рака ПЖ увеличилась в разных странах в 2–4 раза [35, 36].

Основная причина столь неблагоприятных эпидемиологических показателей в отношении ХП состоит в том, что патофизиология заболевания и, следовательно, диагностика и лечение по-прежнему имеют немалое количество нерешенных проблем.

Физиология ПЖ

ПЖ играет большую роль в процессах пищеварения и обмена веществ и обладает двумя основными функциями — внешне- и внутрисекреторной. Внешнесекреторная часть железы является основной и составляет более 95% массы всего органа. Железа имеет дольчатое строение и состоит из ацинусов и выводных протоков. Основная масса ацинусов представлена секретирующими панкреатическими клетками — панкреатитами. Внутрисекреторная часть железы представлена островками Лангерганса, различающимися по способности секретировать полипептидные гормоны: А-клетки продуцируют глюкагон, В-клетки — инсулин, Д-клетки — соматостатин. Основную массу островков Лангерганса (около 60%) составляют В-клетки [11, 12].

ПЖ является самым мощным секреторным органом пищеварения, поскольку она продуцирует в сутки 1,5–3,0 л изоосмотического щелочного (рН≥8,0) секрета, содержащего около 20 пищеварительных ферментов. Это протеолитические и нуклеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, карбоксипептидазы, эластаза, нуклеазы, аминоксипептидаза, коллагеназа, дипептидаза), амилитические ферменты (α-амилаза, панкреатическая изоамилаза, мальтаза, лактаза, инвертаза) и липолитические ферменты (липаза, фосфолипаза, холинэстераза, карбоксиэстераза, моноглицеридлипаза, щелочная фосфатаза) и др. Кроме того, в соке ПЖ содержатся электролиты (натрий, калий, хлор, кальций, магний, цинк, медь) и значительное количество бикарбонатов, обеспечивающих нейтрализацию кислого содержимого ДПК. Тем самым обеспечивается создание оптимальной для действия ферментов среды в кишечнике [11, 12].

Большинство ферментов ПЖ (липаза, фосфолипаза, трипсин, мальтаза, нуклеаза и др.) выделяются в неактивной форме и в норме активируются в ДПК, что защищает

ткань ПЖ от аутолиза. Протеолитические ферменты активируются под влиянием энтерокиназы кишечного сока, липаза — под влиянием желчных кислот. Амилаза, в отличие от других ферментов, выделяется ПЖ в активном состоянии. Панкреатические ферменты образуются в ацинарных клетках, жидкая часть секрета и электролиты вырабатываются клетками протоков, а мукоидная жидкость — слизистыми клетками главного протока ПЖ. ПЖ также вырабатывает и ингибиторы ферментов, принимающие участие в регуляции активности панкреатического сока [11].

Деятельность ПЖ регулируется парасимпатической, симпатической, гипоталамогипофизарной системами и другими железами внутренней секреции. В частности, в регуляции ферментобразования определенную роль играет блуждающий нерв. Секреторные волокна входят также в состав симпатических нервов, иннервирующих ПЖ. И. П. Павлов доказал, что секреция сока ПЖ начинается уже при виде пищи или раздражении рецепторов полости рта и глотки (т. н. «мозговая фаза»). В дальнейшем раздражение и растяжение стенок желудка пищевым субстратом сопровождается повышением панкреатической секреции через холинергический и гастриновый механизмы. Контакт пищи со слизистой оболочкой антрального отдела желудка вызывает высвобождение гастрина, что, в свою очередь, стимулирует ферментную панкреатическую секрецию. Секреция соляной кислоты в желудке имеет важное значение и для холинергического эффекта на париетальные клетки, и для высвобождения гастрина. С поступлением желудочного содержимого в ДПК начинается интестинальная фаза панкреатической секреции. На долю кишечной фазы приходится приблизительно 80% ответа железы на прием пищи. В эту фазу особенно велика роль гуморального контроля. Под влиянием соляной кислоты желудочного сока, поступающего в кишечник, из клеток слизистой оболочки тонкой кишки выделяется просекретин. Соляная кислота активирует просекретин, превращая его в секретин. Всаываясь в кровь, секретин действует на ПЖ, усиливая выделение ею сока, и одновременно он тормозит функцию обкладочных желез для предотвращения чрезмерно интенсивной секреции соляной кислоты. Под влиянием секретина образуется большое количество секрета ПЖ, бедного ферментами и богатого щелочами. Также, в слизистой оболочке ДПК и проксимальных отделов тощей кишки под влиянием продуктов переваривания жиров и белков (длинноцепочечных жирных кислот, триптофана, фенилаланина, валина, метионина и др.) вырабатывается холецистокинин-панкреозимин (ХК-ПЗ), который стимулирует секрецию ферментного компонента сока ПЖ. Взаимопотенцирующий эффект секретина и ХК-ПЗ на панкреатическую секрецию имеет важное физиологическое значение. Кроме секретина и ХК-ПЗ, стимуляторами панкреатической секреции могут выступать и другие вещества — нейротензин, нордреналин, оксид азота, гистамин, инсулин и др. Помимо всего прочего, они обладают вазодилатирующим эффектом и усиливают кровоток в ПЖ, благодаря чему ее секреция интенсифицируется [12].

Наряду с возбуждающими панкреатическую секрецию влияниями, имеются и ингибирующие, действующие прямо (через специфические рецепторы) или опосредованно (путем угнетения высвобождения стимуляторов секреции и уменьшения кровотока в ПЖ, а значит, снижения доставки секреторно активных гормонов и веществ, необходимых для синтеза ферментов и бикарбонатов). Ингибирующим панкреатическую секрецию действием обладают нейропептиды (кальцитонин-рилизинг-пептид, У, УУ, гастроингибирующий, панкреатический и вазоактивный полипептиды), глюкагон, соматостатин, энкефалин, кальцитонин и др. Кроме того, регуляция секреции ПЖ осуществляется и по механизму отрицательной обратной связи. То есть, повышение содержания и активности

панкреатических ферментов (в большей степени сериновых протеаз — трипсина и химотрипсина, в меньшей — гидролаз (α-амилазы и панкреатической изоамилазы)) в крови и полости ДПК тормозит панкреатическую секрецию. Ведущее значение в возвратном торможении панкреатической секреции имеют вагусный, холецистокининовый и секретинный механизмы с инактивацией активным трипсином нескольких стимуляторов рилизинга холецистокинина (мощного стимулятора панкреатической секреции) [3, 10, 11, 13].

ХП

ХП — понятие, характеризующее хроническое воспалительное повреждение ткани ПЖ с деструкцией экзокринной паренхимы, ее атрофией, фиброзом, и, по крайней мере, на поздних стадиях, деструкцией эндокринной паренхимы. Заболевание имеет фазово-прогрессирующее течение с периодическими панкреатическими приступами, ответственными за рецидивирующую боль, которая нередко является единственным клиническим синдромом заболевания. Деструктивные изменения могут быть очаговыми, сегментарными или диффузными. Затем они замещаются фиброзной тканью, и постепенно болевые приступы ослабевают или исчезают, а функциональная недостаточность ПЖ прогрессирует [1].

Основными этиологическими формами ХП являются алкогольный и билиарный [1, 4, 22, 31, 32].

Самой частой причиной ХП является злоупотребление алкоголем [9]. Безопасными дозами алкоголя в отношении печени и ПЖ считают 210 мл этанола (530 мл водки) в неделю; опасными — 80–160 мл этанола (200–400 мл водки) в сутки; очень опасными — более 160 мл этанола (более 400 мл водки) в сутки [14]. Некоторые ученые считают, что опасная доза для ПЖ в 2 раза меньше, чем для печени. Кроме того, гепатопанкреотоксическая доза этанола у женщин в 2 раза меньше, чем у мужчин. В патогенезе ХП алкогольной этиологии участвуют несколько механизмов [32]. Первичным метаболитом этанола и сигаретного дыма является уксусный альдегид, который оказывает на клетки, в т. ч. ацинарные, значительно большее токсическое влияние, чем сам этанол. В то же время, при злоупотреблении алкоголем активность фермента, инактивирующего уксусный альдегид, снижается. Этанол угнетает биоэнергетические процессы в ацинарных клетках, уменьшая их устойчивость к повреждающим влияниям и ускоряя некротический процесс. Этанол увеличивает продукцию гастрина и ХК-ПЗ. Вследствие этого повышается синтез ферментов ПЖ при прежней продукции объема секрета и бикарбонатов. В результате, концентрация ферментов в панкреатическом соке растет, происходит преципитация белка с образованием («пробки») кальцифицируются и нарушают отток секрета. Этанол вызывает спазм сфинктера Одди, в результате чего возникает внутрипротоковая гипертензия, и стенки протоков становятся проницаемыми для ферментов. Последние активируются под действием лизосомальных гидролаз, «запуская» аутолиз ткани ПЖ. Этанол нарушает синтез фосфолипидов клеточных мембран, вызывая повышение их проницаемости для ферментов, и способствует фиброзу мелких сосудов с нарушением микроциркуляции [1, 21].

Заболевания желчных путей являются причиной развития 60–70% ХП. В этих случаях речь идет о билиарном панкреатите. Патогенез билиарного панкреатита объясняют тем, что общий желчный и вирсунгианов протоки часто сливаются и открываются общим отверстием в области фатерова соска (теория «общего протока») [1]. В норме давление в протоке ПЖ выше, чем в общем желчном протоке, что предотвращает попадание желчи в панкреатический проток. При воспалительном процессе в желчных путях давление в них повышается, и желчь забрасывается в проток ПЖ. Активируются панкреатические фосфолипазы, образуя из

лецитина желчи высокотоксичный лизолецитин. Одновременно, в ряде случаев, в проток ПЖ попадает и патогенная флора из инфицированной желчи. При желчнокаменной болезни к вышеперечисленным факторам присоединяется раздражение сфинктера Одди микролитами, что приводит к его дисфункции [29]. Причем, гипертонус сфинктера приводит к протоковой гипертензии, а недостаточность — к дуодено-панкреатическому рефлюксу и внутриорганной активации протеолитических ферментов энтерокиназой. Наиболее опасными в отношении развития острого и атак ХП являются мелкие и очень мелкие камни (микролиты). Так, частые рецидивы ХП имеют место в тех случаях, когда при ультразвуковом исследовании и холецистографии в желчном пузыре или холедохе выявляются не камни, а желчная «замазка» (билиарный «ил» — sludge). В этой «замазке» диаметр микролитов не более 1 мм. Камни диаметром 1–1,9 мм именуют «гравием», а камни диаметром более 2 мм считают «обычными». Причем, среди последних наиболее опасны мелкие камни размером до 4 мм [28]. Холецистэктомия не всегда уменьшает, а в некоторых случаях даже увеличивает риск развития панкреатитов из-за рубцового стенозирования конечного отрезка общего желчного протока (стенозирующий папиллит) [1].

Несмотря на многообразие причин острого и ХП, их патогенез в большинстве случаев сводится к повышению давления в протоковой системе ПЖ, рефлюксу в вирсунгианов проток желчи и (или) дуоденального содержимого. В результате происходит внутриорганная активация ферментов с проникновением их из протока в ткань ПЖ с развитием ее аутолиза. Необходимым условием этого процесса является «поломка» механизмов самозащиты ПЖ, т. к. на неповрежденную ткань ферменты не действуют [2, 7]. При некрозе ацинарных клеток синтезированные в них ферменты в избытке поступают в кровь, активируют кининовую систему, фагоцитоз, систему комплемента, способствуют выбросу медиаторов тучными клетками (гистамина, серотонина), нарушают равновесие между коагуляцией и фибринолизом, микроциркуляцию, морфофункциональные свойства эритроцитов [19]. Активируется перекисное окисление липидов, накапливаются его продукты, происходит депрессия антиоксидантной защиты, что, в свою очередь, способствует усугублению ферментно-ингибиторного дисбаланса, включаясь в порочный круг патогенеза панкреатита [7]. В последние годы доказано большое значение в любом воспалительном процессе, в т. ч. в патогенезе панкреатитов, цитокинов — веществ, выделяемых лейкоцитами (интерлейкинов 1, 6, 8, тумор-некротизирующего фактора, фактора агрегации тромбоцитов). При дисбалансе про- и противовоспалительных интерлейкинов в сторону первых воспаление при панкреатите усиливается. Этот дисбаланс увеличивает риск осложнений панкреатитов, т. к. медиаторы воспаления оказывают и местные, и системные эффекты [1, 34].

Таким образом, в патогенезе ХП и алкогольной, и билиарной этиологии имеет значение внутрипротоковая гипертензия, существенная роль которой является доказанной. Расширение протоков при визуализации ПЖ в случае доминирования этого варианта патогенеза дало основание для термина «болезнь расширенных (или больших) протоков», в отличие от «болезни малых протоков», в развитии которой имеют значение другие, менее изученные механизмы (прежде всего, периневрит) [34, 39].

К внутрипротоковой гипертензии принципиально могут привести три фактора: сужение вирсунгианова протока, преимущественно в его терминальном отделе, повышение вязкости панкреатического секрета и увеличение давления в ДПК, превышающее давление в панкреатическом протоке [32]. При ХП билиарной этиологии присутствуют первые

два фактора. Так, микролиты, содержащиеся в билиарном сладже, экскретируясь с желчью в ДПК, вызывают вначале дисфункцию сфинктера Одди, а затем — стенозирующий папиллит [32]. Кроме того, развитию билиарного сладжа и желчных камней предшествует изменение физико-химического состава желчи, что, безусловно, влияет на вязкость не только самой желчи, но и содержимого билиопанкреатической ампулы [28]. При ХП алкогольной этиологии развивается спазм сфинктера Одди и увеличение вязкости секрета ПЖ с формированием белковых «пробок» в мелких протоках, которые приводят к протоковой гипертензии [32]. Кроме того, этанол способствует дуоденостазу, из-за которого интрадуоденальное давление превышает давление в вирсунгиановом протоке, и отток секрета ПЖ еще более затрудняется [1, 18]. Результатом обструкции главного панкреатического и боковых протоков ПЖ является хронический обструктивный панкреатит — «болезнь больших протоков», который составляет более половины всех случаев ХП. В связи с этим разработка эффективных терапевтических подходов к протоковой декомпрессии является важной научной и практической задачей. Тем более, что методы эндоскопической и оперативной декомпрессии показаны только при органических изменениях вирсунгианова протока (например, при его рубцовых стриктурах, кальцинатах в его просвете и др.); далеко не во всех лечебных учреждениях имеется техническое обеспечение для их выполнения, а, кроме того, возможны и негативные последствия (недостаточность сфинктера Одди с упорным холангитом, бактериальные осложнения и др.) [1].

Одними из наиболее ярких и тяжелых проявлений ХП, снижающими качество жизни больных, являются болевой синдром и внешнесекреторная панкреатическая недостаточность. Большое значение в патогенезе панкреатической боли имеет стимуляция ХК-ПЗ, увеличение выработки концентрированного секрета, образование белковых преципитатов, закупорка протоков ПЖ, внутрипротоковая гипертензия, о чем говорилось выше [5, 31].

В результате длительного воспалительного процесса в ткани ПЖ происходят необратимые изменения (атрофия и фиброз), что неизбежно приводит к уменьшению числа функционирующих панкреатитов и развитию первичной внешнесекреторной недостаточности. Кроме того, нарушение оттока панкреатического секрета в ДПК вследствие нарушения проходимости протоков железы в результате их закупорки густым и вязким секретом, конкрементами, спазма сфинктера Одди, стенозирующего папиллита также приведет к дефициту панкреатических ферментов в просвете ДПК, мальдигестии и мальабсорбции. Первичная панкреатическая недостаточность может усугубляться вторичной, когда нарушается активация панкреатических ферментов в кишечнике или они по каким-то причинам инактивируются [1].

При развитии первичной или вторичной внешнесекреторной недостаточности ПЖ в ДПК не поступают панкреатические протеазы — физиологические ингибиторы ХК-ПЗ. Нарушается регуляция механизма обратной связи, и утрачиваются тормозные влияния на ПЖ.

Основные принципы консервативного лечения ХП

Одной из главных предпосылок эффективного лечения является изменение образа жизни, в первую очередь, прекращение употребления алкоголя и курения и нормализация статуса питания. Основными задачами врача в лечении пациента с ХП является купирование болевого синдрома (в т. ч. с использованием наркотических анальгетиков при неэффективности ненаркотических), создание «функционального покоя» ПЖ (назначение препаратов, снижающих желудочную кислотную секрецию), коррекция внешне- и внутрисекреторной

недостаточности ПЖ (заместительная терапия ферментными препаратами с высоким содержанием липазы, коррекция гликемического профиля), спазмолитическая и нейролептическая терапия, борьба с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке, часто осложняющего течение основного заболевания и усугубляющего мальдигестию и мальабсорбцию, коррекция биоценоза кишечника, профилактика осложнений и рецидивов заболевания при продолжающемся действии этиологического фактора.

Эффективность ферментных препаратов в купировании болевого синдрома доказана во многих клинических исследованиях. В этой ситуации ферментные препараты выступают физиологическими ингибиторами ЖК-ПЗ и способствуют созданию «функционального покоя» ПЖ. Попадание в ДПК достаточного количества протеаз и торможение панкреатической секреции по механизму обратной связи является нехирургической — медикаментозной — протоковой декомпрессией и способствует патогенетическому купированию болевого синдрома [1, 31, 39, 41].

Наиболее распространенным методом лечения внешнесекреторной недостаточности ПЖ любой степени тяжести при ХП является заместительная терапия препаратами панкреатина [1, 3, 37, 39]. На эффективность заместительной ферментной терапии при ХП, кроме индивидуально подобранной адекватной дозы ферментного препарата, оказывают влияния и другие условия. Такими условиями являются наличие кислотоустойчивой оболочки, которая препятствует инактивации липазы соляной кислотой желудочного сока, и малые размеры лекарственной формы, что позволяет ферментному препарату беспрепятственно поступать из желудка в ДПК синхронно с химусом [15].

В настоящее время широко обсуждается эффективность при внешнесекреторной недостаточности ПЖ и болевом синдроме при ХП капсулированных минитаблетированных препаратов панкреатина. В Украине таким препаратом является Эрмиталь. Эрмиталь содержит стандартный высокоактивный панкреатин, полученный из ПЖ свиньи. Препарат восполняет дефицит ферментов ПЖ, оказывает протеолитическое, амилитическое и липолитическое действие. Форма выпуска препарата Эрмиталь обеспечивает полное высвобо-

ждение резистентных к действию желудочного сока микротаблеток из капсулы в желудке, что способствует сохранению ферментативной активности препарата в кислой среде, мелкодисперсному адекватному перемешиванию микротаблеток с желудочным содержимым, что создает большую площадь контакта с химусом — пищеварительную поверхность, и беспрепятственному поступлению ферментов и химуса из желудка в ДПК, где и происходит их выделение (при pH более 5,0). Эрмиталь выпускается в трех дозировках — 10 000, 25 000 и 36 000 ЕД, что дает возможность его широкого применения при заболеваниях ПЖ и состояниях, сопровождающихся первичной и вторичной внешнесекреторной панкреатической недостаточностью.

В отдельных работах показан хороший эффект Эрмитала в поддержании адекватного трофологического статуса у больных со стеатореей легкой степени даже при отсутствии клинических проявлений панкреатической недостаточности [33, 40].

Также имеются данные о высокой эффективности Эрмитала, сопоставимой с эффективностью минимикросферических ферментных препаратов, в коррекции внешнесекреторной панкреатической недостаточности, развившейся в результате муковисцидоза, рака ПЖ, состояния после оперативного вмешательства на ПЖ. В этих случаях пациенты, как правило, имеют тяжелую степень панкреатической недостаточности и должны пожизненно получать высокие дозы современных безопасных ферментных препаратов [8, 16, 17, 40]. В этих условиях особенно актуальным становится фармако-экономический аспект лечения. В ходе проведенного анализа показателей «стоимость болезни» и «затраты/эффективность» получены убедительные преимущества препарата Эрмиталь в снижении экономических затрат на лечение [24].

Высокое содержание протеаз в Эрмитале подавляет панкреатическую секрецию по механизму обратной связи и способствует эффективному купированию болевого синдрома у больных с ХП [20].

Таким образом, препарат Эрмиталь соответствует современным требованиям, предъявляемым к ферментным лекарственным средствам, и может эффективно использоваться в схемах консервативной терапии внешнесекреторной недостаточности ПЖ и болевого синдрома при ХП.

Литература

1. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христинич. — Донецк : Лебедь, 2000. — 416 с.
2. Губергриц Н. Б. Панкреатиты / Н. Б. Губергриц. — Донецк : Лебедь, 1998. — 140 с.
3. Губергриц Н. Б. Хроническая абдоминальная боль. Панкреатическая боль: как помочь больному / Н. Б. Губергриц. — М. : Медпрактика-М, 2005. — 176 с.
4. Дегтярева И. И. Заболевания органов пищеварения / И. И. Дегтярева. — Киев: Б.и., 2000. — 321 с.
5. Дорофеев А. Э. Механизмы панкреатической боли и методы ее купирования / А. Э. Дорофеев, Н. Н. Руденко // Сучасна гастроентерологія. — 2012. — № 3. — С. 97–102.
6. Епідеміологічні та медико-соціальні аспекти первинної інвалідності внаслідок хвороб органів травлення населення працездатного віку в Україні / А. В. Іпатов, О. В. Сергієні, Т. Г. Войтчак [та ін.] // Гастроентерологія. — Дніпропетровськ, 2007. — Вип. 39. — С. 10–15.
7. Жукова Е. Н. Роль депрессии биоантиоксидантов и дефицита ингибитора протеаз а1-антитрипсина в механизме активации свободнорадикального окисления и протеолиза при хроническом панкреатите / Е. Н. Жукова // Терапевт. архив. — 2000. — № 2. — С. 29–31.
8. Каширская Н. Ю. Опыт терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы при муковисцидозе в РФ / Н. Ю. Каширская, Н. И. Капранов // Рус. мед. журнал. Гастроэнтерология. — 2011. — Т. 19, № 7. — С. 476–480.
9. Клиническая гастроэнтерология / Н. В. Харченко, Г. А. Анохина, Н. Д. Опанасюк [и др.]. — Киев : Здоров'я, 2000. — 448 с.
10. Коротько Г. Ф. Механизмы формирования свойств панкреатического секрета / Г. Ф. Коротько, С. Э. Восканян // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2003. — Прил. № 20. — С. 16–25.
11. Коротько Г. Ф. Регуляция секреции поджелудочной железы / Г. Ф. Коротько // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1999. — Т. 9, № 4. — С. 6–15.
12. Коротько Г. Ф. Регуляция ферментов пищеварительных желез / Г. Ф. Коротько. — Краснодар, 2011. — 143 с.
13. Коротько Г. Ф. Физиология системы пищеварения / Г. Ф. Коротько. — Краснодар, 2009. — 607 с.
14. Кучерявый Ю. А. Хронический панкреатит алкогольной этиологии / Ю. А. Кучерявый // Справочник поликлинического врача. — 2006. — Т. 4, № 5. — С. 32–38.
15. Маев И. В. Болезни поджелудочной железы. В 2-х томах / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый. — М. : Медицина, 2008. — 976 с.
16. Маев И. В. Современные аспекты заместительной ферментной терапии при заболеваниях поджелудочной железы / И. В. Маев, Е. С. Вьючнова, Ю. А. Кучерявый // Трудный пациент. — 2009. — Т. 7, № 11. — С. 1–8.
17. Маев И. В. Современные препараты панкреатина в клинической практике / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый // Consilium Medicum. — 2009. — № 2. — С. 1–4.
18. Махов В. М. Хронический алкогольный панкреатит:

имеются ли основания для выделения его в отдельную рубрику? / В. М. Махов // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии — 2000. — № 5. — С. 76–79.

19. Мельничук З. А. Інтенсивність процесів вільнорадикального окислення ліпідів, стан захисних протиокисдантних систем та структурно-функціональні зміни еритроцитів при хронічному панкреатиті у хворих різного віку в динаміці лікування : автореф. дис. ¼ канд. мед. наук : спец. 14.01.02 / З. А. Мельничук. — Івано-Франківськ, 2000. — 19 с.

20. Охлобыстин А. В. Боль при панкреатите: проблема и пути решения / А. В. Охлобыстин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2012. — Т. 22, № 1. — С. 64–70.

21. Пахомова И. Г. Хронический алкогольный панкреатит. Клинические возможности повышения эффективности терапии / И. Г. Пахомова, Ю. П. Успенский // Consilium Medicum. — 2008. — Т. 10, № 8. — С. 17–24.

22. Передерий В. Г. Болезни поджелудочной железы / В. Г. Передерий, С. М. Ткач. — К.: Укр. Фітосоціол. центр, 2001. — 240 с.

23. Рак в Україні, 2009–2010: захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / Український канцерреєстр, 2011.

24. Фармакоэкономическая эффективность заместительной терапии различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, Т. С. Оганесян [и др.] // Фарматека. — 2010. — № 13. — С. 74–80.

25. Філіппов Ю. О. Динаміка поширеності і захворюваності основними хворобами органів травлення в Україні за 10 останніх років (1997–2007 рр.) / Ю. О. Філіппов, І. Ю. Скірта // Гастроентерологія. — Дніпропетровськ, 2008. — Вип. 40. — С. 3–10.

26. Філіппов Ю. О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю. О. Філіппов, І. Ю. Скірта, А. М. Петречук // Гастроентерологія. — Дніпропетровськ, 2006. — Вип. 37. — С. 3–9.

27. Філіппов Ю. О. Хвороби органів травлення в Україні: якість медичної допомоги населенню / Ю. О. Філіппов // Новості медицини і фармації (Гастроентерологія). — 2008. — № 239. — С. 6–7.

28. Харченко Н. В. Желчнокаменная болезнь: (Клиника, диагностика, профилактика, лечение) / Н. В. Харченко, Г. А. Анохина, В. В. Харченко. — Киев : Генеза, 2000. — 164 с.

29. Хронический панкреатит: Современные концепции патогенеза, диагностики и лечения / А. А. Шалимов, В. В. Грубник, Дж. Горювич [и др.]. — Київ : Здоров'я, 2000. — 255 с.

30. Циммерман Я. С. Хронический панкреатит : современные проблемы : ч. 1 : Дефиниция, распространенность, вопросы этиологии и патогенеза / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. — 2007. — Т. 85, № 1. — С. 16–20.

31. Chauhan S. Pain management in chronic pancreatitis: a treatment algorithm / S. Chauhan, C. E. Forsmark // Best Practice: Research Clinical Gastroenterology. — 2010. — Vol. 24. — P. 323–335.

32. Chronic Pancreatitis. Novel Concepts in Biology and Therapy / Ed. M. W. Büchler [et al.] — Berlin ; Wien: Wissenschafts-Verlag ; A Blackwell Publ. Co, 2002. — 614 p.

33. Domínguez-Muñoz J. E. Хронический панкреатит и стойкая стеаторея: какую дозу ферментов считать оптимальной? / J. E. Domínguez-Muñoz // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. — 2011. — Т. 4, № 4. — С. 231–237.

34. Heidt D. G. Pancreas: anatomy and structural anomalies. Textbook of Gastroenterology / D. G. Heidt, M. W. Mulholland, D. M. Simeone // Ed. By Tadataka Yamada. — 5th ed. — Blackwell Publishing, 2009. — P. 1752–1760.

35. Lowenfels A. B. Risk factors for pancreatic cancer / A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve // J. Cell. Biochem. — 2005. — Vol. 95. — P. 649–656.

36. Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems / M. Otsuki // J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 38. — P. 315–326.

37. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis / L. Czako, T. Takacs, P. Hegyi [et al.] // Can. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 17. — P. 597–603.

38. The pancreas : an integrated textbook of basic science, medicine and surgery / Eds. H. G. Beger [et al.]. — Malden [et al.] : Blackwell Publishing, 2008. — 1006 p.

39. The Pancreas / Eds. H. G. Beger [et al.]. — Oxford [et al.] : Blackwell Science Ltd., 1998. — Vol. 1. — 885 p.

40. The Spanish Pancreatic Club recommendation for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Part 2 (treatment) / J. Martinez, A. Abad-Gonzalez, J. R. Aparicio [et al.] // Pancreatol. — 2013. — Vol. 13, No 1. — P. 18–28.

41. Treatment of pain in chronic pancreatitis : AGA Medical Position Statement // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 115. — P. 763–764.

УДК 616.37-085.355

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФЕРМЕНТНОЙ ТЕРАПИИ В ПАНКРЕАТОЛОГИИ

О. А. Голубова

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Ключевые слова: поджелудочная железа, панкреатическая секреция, хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность, ферментные препараты. В статье проанализированы особенности панкреатической секреции в норме и при двух основных этиопатогенетических вариантах хронического панкреатита — алкогольном и билиарном. Освещены современные подходы к лечению основных проявлений заболеваний поджелудочной железы — болевого синдрома и ее внешнесекреторной недостаточности. На основе анализа опубликованных данных показана эффективность микрокапсулированного ферментного препарата Эрмиталь в лечении основных проявлений хронического панкреатита и его преимущества перед другими полиферментными препаратами в фармако-экономическом аспекте.

УДК 616.37-085.355

НОВІ МОЖЛИВОСТІ ФЕРМЕНТНОЇ ТЕРАПІЇ В ПАНКРЕАТОЛОГІЇ

О. О. Голубова

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Ключові слова: підшлункова залоза, панкреатична секреція, хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність, ферментні препарати. В статті проаналізовано особливості панкреатичної секреції в нормі та при двох основних етіопатогенетичних варіантах хронічного панкреатиту — алкогольному та біліарному. Висвітлені сучасні підходи до лікування основних проявів захворювань підшлункової залози — болювого синдрому та її зовнішньосекреторної недостатності. На підставі аналізу опублікованих даних показана ефективність мікрокапсульованого ферментного препарату Ерміталь в лікуванні основних проявів хронічного панкреатиту та його переваги перед іншими поліферментними засобами в фармако-економічному аспекті.

NEW OPPORTUNITIES OF ENZYME THERAPY IN THE FIELD OF PANCREATOLOGY

O. A. Golubova

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

Key words: pancreas, pancreatic secretion, chronic pancreatitis, exocrine insufficiency, enzymatic preparations. This article analyzes the peculiarities of pancreatic secretion in a normal state and upon such two main etiopathogenetic variants of chronic pancreatitis as alcohol and biliary ones. Author covered the modern approaches to the treatment of the main manifestations of pancreatic diseases, namely pain syndrome and exocrine insufficiency. Analysis of the published data proved the effectiveness of the microtableted enzymatic preparation Ermital in the treatment of the main manifestations of chronic pancreatitis and its advantages over the other polyenzymatic preparations in the pharmaco-economic aspect.

АУТОИММУННЫЙ ПАНКРЕАТИТ — ОСОБАЯ ФОРМА ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Я. С. Циммерман

Пермская государственная медицинская академия им. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

Ключевые слова

аутоиммунный панкреатит, дефиниция, патогенез, критерии диагностики, лечение

Аутоиммунный панкреатит (АИП) — особая, своеобразная и относительно новая форма хронического панкреатита (ХП), которая в последние годы интенсивно изучается панкреатологами всего мира.

Краткая история этой проблемы такова. В 1961 г. один из ведущих панкреатологов того времени Н. Sarles [27] впервые выделил «первичный воспалительный склероз поджелудочной железы (ПЖ), протекающий с гипергаммаглобулинемией и развивающийся, по-видимому, вследствие аутоиммунизации». Однако эта публикация почему-то не привлекла к себе внимания исследователей.

Только в 1995 г. К. Yoshida и соавт. [28] отметили существование особой формы ХП, обусловленной аутоиммунными нарушениями, которая успешно лечится кортикостероидами. В последующие годы описание случаев АИП, особенностей его патогенеза, диагностики и лечения было представлено в основном в исследованиях ряда японских панкреатологов [14, 15, 17, 19, 26, 28].

В 2000 г. К. Okazaki и соавт. [24] высказали предположение, что в основе патологического процесса в ПЖ при АИП лежат аутоиммунные реакции, направленные против карбоангидразы-II и лактоферрина. В том же году К. Nahm и соавт. [40] установили, что одним из патогенетических механизмов развития АИП является блокада TGF-сигнальной системы, а его аутоиммунное происхождение подтверждается эффективностью лечения кортикостероидами.

В 2001 г. В. Etamad и D. C. Whitcomb [33] впервые включили АИП в предложенную ими этиологическую классификацию ХП, получившую известность как классификация «TIGAR-O» (по начальным буквам выделенных ими этиологических факторов: Toxic-metabolic; Idiopathic; Genetic; Autoimmuna; Recurrent and severe acute pancreatitis; Obstructive). Следует заметить, что этиология АИП пока неизвестна, а речь идет об аутоиммунном патогенезе этой формы ХП (АИП).

В последующие годы были разработаны критерии диагностики АИП, методы (стратегия и тактика) его лечения [36].

Терминология. В разное время для обозначения АИП использовались различные термины: 1) неалкогольный ХП с деструкцией панкреатических протоков; 2) лимфоплазмозитарный склерозирующий панкреатит; 3) хронический склерозирующий панкреатит; 4) псевдотуморозный ХП; 5) ХП с сужением главного панкреатического потока; 6) идиопатический протоковый ХП и, наконец, 7) аутоиммунный панкреатит [1], получивший международное признание.

Дефиниция. В 2009 г. на объединенной встрече американской и японской ассоциаций панкреатологов

(4-7.11.2009, г. Гонолулу, Гавайи, США) было предложено следующее определение [20]: «АИП — это особая форма хронического панкреатита, в патогенезе которого участвуют аутоиммунные механизмы, наблюдаются гипергаммаглобулинемия, повышенные уровни IgG и IgG4 в сыворотке крови, присутствуют антиядерные антитела и регистрируется отчетливый положительный ответ на лечение кортикостероидами».

В 2010 г. на объединенной встрече Международной ассоциации панкреатологов (11-13.07.2010, г. Фукуока, Япония) дефиниция АИП была изменена: «АИП — это особая форма хронического панкреатита, которая клинически характеризуется частым развитием обструктивной желтухи, протекает с увеличением или без увеличения размеров поджелудочной железы; гистологически — с перидуктулярной лимфоплазмозитарной инфильтрацией и муароформным фиброзом; терапевтически — с быстрым и выраженным ответом на кортикостероиды» [36].

Вероятнее всего, дефиниция АИП еще не раз будет пересматриваться.

Распространенность. В связи с трудностями диагностики АИП его истинную распространенность установить трудно. Называют различные цифры: от 4,8-5,8% (0,71 случая на 100 тыс. населения) [20] до 5-7% и 3-11% [13, 41]. Мужчины болеют чаще, чем женщины (в 1,5-2 раза). Преобладающий возраст больных — старше 40-45 лет.

Этиология и патогенез. Этиология АИП до сих пор не установлена. Одно время высказывалось предположение о возможной связи его развития с вирусной инфекцией, в частности с вирусом Коксаки В (Coxsackie B) рода энтеровирусов. У больных с энтеровирусной инфекцией были выявлены антитела к структурным элементам ПЖ (антиядерные, антигладкомышечные), а также к лактоферрину и карбоангидразе-II, характерные для АИП [42, 44]. Была высказана концепция о вирусном повреждении ткани ПЖ с трансформацией ее клеток в антигены и образованием аутоантител, реагирующих с клетками железы и тем самым способствующих прогрессированию заболевания [1].

Были попытки каким-то образом связать развитие АИП и с *Helicobacter pylori* — неинвазивной низковирulentной бактерией, жизнедеятельность которой ограничена желудочным компартментом [5]. Однако они представляются нам абсурдными, не имеющими под собой никакой доказательной базы [8]. Даже авторы-составители «Маастрихтского консенсуса-4» (2011) были вынуждены признать: «Пока недостаточно доказательств о связи *Helicobacter pylori*-инфекции с другими (внежелудочными) заболеваниями» [7].

Среди предложенных гипотез патогенеза АИП можно назвать концепцию, согласно которой первым шагом в развитии болезни является антигенное повреждение панкреатических протоков или ацинарных клеток, в частности aberrантная экспрессия HLA-DR. В последующем CD4+ Т-лимфоциты могут распознавать комплекс HLA II класса и аутоантигенные пептиды, гомологичные карбоангидразе-II или лактоферрину, с реализацией хелперной или цитотоксической функции, индуцируя при этом процесс апоптоза. В качестве цитотоксических клеток выступают CD8+ Т-лимфоциты [6].

В 2010 г. G. Kloppel и соавт. [23] предложили рассматривать патогенез АИП как первичное повреждение протокового эпителия ПЖ иммунными комплексами, состоящими из неизвестного пока антигена компонентов комплемента (возможно, C3) и антител, относящихся к IgG (преимущественно к IgG4).

Эта гипотеза находит подтверждение в результатах иммуногистохимического анализа ткани ПЖ, полученной при хирургическом вмешательстве у больных АИП: у них определяется С3-компонент комплемента (3+) и положительная окраска на IgG4. В этом процессе участвует интерлейкин-6, который индуцирует продукцию белков острой фазы (С-реактивный белок, фибриноген, α_2 -макроглобулин, церулоплазмин, α_1 -антитрипсин), а также С3-компонент комплемента.

Для подтверждения или опровержения выдвинутых гипотез, безусловно, необходимы дальнейшие всесторонние исследования.

Тем не менее, об аутоиммунном патогенезе АИП свидетельствуют как клинические, так и (особенно) лабораторные и гистологические данные, а также эффективность кортикостероидной терапии [1, 18, 30].

Клинически АИП часто сочетается с другими заболеваниями аутоиммунной природы: первичным и (чаще всего) вторичным склерозирующим холангитом, протекающим со стенозом терминальной части холедоха, которая проходит через головку ПЖ; механической желтухой; со склерозирующим сиалоаденитом; синдромом Шегрена-Гужеро (H.S.C. Sjorgen, H. Gougerat); с аутоиммунным тиреоидитом; язвенным колитом — ЯК и (реже) с терминальным илеитом — болезнью Крона (БК) и др.

Указывают на значительную частоту экстрапанкреатических аутоиммунных заболеваний и синдромов при АИП: склерозирующий холангит — 60%, склерозирующий сиалоаденит — 13%, ретроперитонеальный фиброз — 9%, аутоиммунный тиреоидит — 7%, лимфаденопатия — 9% [1, 18, 30]. По данным T. Kamisawa и соавт., экстрапанкреатические поражения встречаются еще чаще: склерозирующий холангит — 100%, склерозирующий сиалоаденит — 44,4%; ретроперитонеальный фиброз — 11,1%; лимфаденопатия — 55,5% [37, 39].

По лабораторным показателям при АИП обнаруживаются наличие гипергаммаглобулинемии, повышенные уровни IgG и IgG4 в сыворотке крови, повышенные титры аутоантител (антиядерных, антигладкомышечных) [35].

Гистологически выявляют диффузную или очаговую перидуктулярную лимфоплазмощитарную инфильтрацию ПЖ [34].

Терапевтически отмечают быстрый и отчетливый эффект лечения кортикостероидами.

K. Uchida и соавт. [30] у больных АИП найдены аутоантитела к структурным элементам железы (антиядерные — ANA и антигладкомышечные — SMA), а также к лактоферрину и карбоангидразе-II; гипергаммаглобулинемию.

При эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) был обнаружен сегментарный стеноз главного (вирсунгова) панкреатического протока. При гистологическом изучении биоптатов выявлены перидуктулярная лимфоплазмощитарная инфильтрация ПЖ с участием CD4+ Т-лимфоцитов-хелперов и экспрессия HLA-DR (иммуногенетический фактор) на CD4+ клетках и протоковом эпителии железы.

L. Aparisi и соавт. [10] определили достоверную связь между развитием АИП, лимфоплазмощитарной инфильтрацией ткани ПЖ, полученной при хирургическом вмешательстве, и повышением содержания IgG4 в сыворотке крови (реакция на IgG4-позитивные клетки) [9, 24, 30, 40].

Фиброз ткани ПЖ при АИП обусловлен активацией звездчатых клеток, которые синтезируют трансформирующие факторы роста (TGf α и TGf β), а также PDGF, стимулирующие синтез коллагена и фибронектина лимфофибробластами. Именно повышение продукции факторов роста (прежде всего TGf β) является ключевым звеном фиброгенеза в ПЖ.

Клиника. АИП невозможно диагностировать только на основании клинических данных. Важно подчеркнуть, что это заболевание ПЖ, которое было выделено в особую форму ХП не благодаря наличию типичной клинической симптоматики, а в связи с его гистологическими и лабораторно-инструментальными особенностями.

Клинические симптомы при АИП неспецифичны. К наиболее частым проявлениям относятся механическая желтуха (60%) и увеличение размеров железы за счет ее диффузного отека. Нехарактерными клиническими симптомами можно считать: похудение, связанное с анорексией (70-80%), вплоть до кахексии, низкую толерантность к пище, абдоминальный дискомфорт и болевой синдром (35%), который никогда не бывает интенсивным и не требует назначения анальгетиков. Изредка встречаются симптомы неспецифической диспепсии (до 10%). Следует также указать на наличие астенического синдрома (общая слабость, быстрая утомляемость и др.).

Кроме того, необходимо учитывать частое сочетание АИП с другими аутоиммунными заболеваниями, которые были перечислены ранее.

Диагностика. В связи со значительными трудностями диагностики АИП в 2010 г. в рамках XIV Конгресса Международной ассоциации панкреатологов (11-13.07.2010 г.) в г. Фукуока (Япония) международная группа экспертов разработала «Диагностические критерии аутоиммунного панкреатита» (Autoimmune Pancreatitis International Cooperative Study Group — APICS) [20, 36]. Было предложено различать два типа АИП.

Первый тип гистологически характеризуется как «лимфоплазмощитарный склерозирующий панкреатит (ЛПСП)», или «АИП без гранулоцитарных эпителиальных повреждений (ГЭП)». Его отличают четыре гистологические особенности:

1. Плотная лимфоплазмощитарная инфильтрация, локализованная преимущественно в перидуктулярных зонах ПЖ.
2. Специфический муароформный фиброз («муаровый») — похожий на плотную шелковую ткань с волнообразными разводами).
3. Лимфолазмощитарный венулит, протекающий часто с облитерацией пораженных вен.
4. Значительное увеличение количества (более 10 в поле зрения) IgG4-позитивных плазматических клеток [11, 12, 22, 31].

Первый тип АИП проявляется поражением ПЖ в рамках IgG4-связанного заболевания, протекающего с повышенным уровнем IgG4 в сыворотке крови, а также рядом внепанкреатических заболеваний и синдромов (склерозирующий холангит, склерозирующий сиалоаденит, ретроперитонеальный фиброз и др.) с массивной инфильтрацией ПЖ IgG4-позитивными плазматическими клетками.

АИП первого типа болеют чаще всего пожилые мужчины в возрасте старше 45-50 лет; клинически он протекает обычно с механической желтухой, хорошо реагирует на пробную (в течение 2 недель) терапию кортикостероидами. Диагноз в части случаев может быть установлен и без гистологического исследования ткани железы.

Второй тип, распространенный чаще в Европе и США, получил наименование: «идиопатический протоково-концентрический панкреатит (ИПКП)», или «идиопатический протоковый панкреатит (ИПП), с гранулоцитарными эпителиальными повреждениями (ГЭП)».

Как и АИП первого типа (ЛПСР), АИП второго типа (ИПКП) протекает с перидуктулярной лимфоплазмощитарной воспалительной инфильтрацией и мууроформным фиброзом ПЖ.

Отличительные особенности АИП второго типа:

1. Наличие ГЭП в виде скопления нейтрофильных лейкоцитов в просвете средних и мелких протоков ПЖ, расположенных также интраэпителиально и в ацинусах железы, что приводит к облитерации протоков и их повреждению.

2. Количество IgG4-позитивных плазматических клеток у многих пациентов не увеличивается (менее 10 в поле зрения); ИПКП — это не системный патологический процесс, а специфическое заболевание ПЖ.

3. Вовлечения в заболевание других (внепанкреатических) органов, как правило, не наблюдается, но в 30% случаев этот тип АИП ассоциируется с ЯК.

По возрасту больные со вторым типом АИП примерно на 10 лет моложе, а частота его развития не зависит от пола.

Серологические маркеры АИП второго типа до сих пор не обнаружены [23].

Таким образом, ЛПСР и ИПКП — это два различных серологических типа АИП.

Аутоиммунный патогенез АИП второго типа вызывает у части панкреатологов определенные сомнения. Однако сходство клинических проявлений (механическая желтуха) и гистологических признаков, а также положительный ответ на пробную терапию кортикостероидами дают достаточно оснований отнести ИПКП к АИП.

Необходимо отметить, что при обоих типах требуется проведение дифференциальной диагностики с раком ПЖ.

Согласно рекомендациям Международного консенсуса по диагностике АИП, в диагностике АИП следует учитывать следующее [3, 4, 20, 36]:

- наиболее частым острым проявлением АИП является механическая желтуха и/или увеличение размеров ПЖ вследствие ее отека (диффузного или очагового) — по данным УЗИ или компьютерной томографии (КТ). При наличии желтухи с помощью ЭРХПГ или магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МР-ХПГ) определяются локальные четкообразные стриктуры интрапанкреатической (дистальной) части холедоха в виде «обрезанного дерева»;

- наблюдается снижение экзогенности паренхимы ПЖ (при УЗИ). В поздних стадиях АИП обнаруживают атрофию железы, расширение панкреатических протоков, но отсутствуют болевой синдром и клинически выраженные рецидивы заболевания.

В качестве нехарактерных клинических проявлений АИП называют:

- резкое похудение, вплоть до кахексии;
- низкую толерантность к пище;
- появление абдоминальных болей, требующих назначения наркотических анальгетиков, что дает основание заподозрить рак ПЖ.

В диагностике АИП предлагается учитывать не менее 2 из 5 перечисленных ниже признаков:

1. Поражение протоков и паренхимы ПЖ (по данным КТ или МРТ, ЭРХПГ или МР-ХПГ). Отмечается протяженная (более 6 см) или несколько сегментарных стриктур главного панкреатического протока без супрастенотической дилатации, одновременно поражаются боковые ветви вирсунгова протока, исходящие из зоны его сужения.

2. Серологические исследования указывают на повышенный уровень IgG и IgG4 в сыворотке крови и наличие антинуклеарных антител.

3. В патологический процесс вовлечены другие (внепанкреатические) органы.

4. Наблюдаются характерные особенности гистопатологии (перидуктулярная лимфоплазмощитарная инфильтрация и др.).

5. Положительный ответ на пробное лечение кортикостероидами [10, 34].

Дифференциально-диагностические критерии АИП первого и второго типов [3, 4]:

1. Типичные серологические показатели и вовлечение других (внепанкреатических) органов в патологический процесс встречаются только при АИП первого типа, однако воспалительные заболевания кишечника (ЯК и БК) ассоциируются с обоими типами АИП.

2. Отсутствие серологических маркеров и/или вовлечения в патологический процесс других (внепанкреатических) органов характерно только для АИП второго типа, но и АИП первого типа в части случаев может быть серонегативным и протекать без вовлечения других органов.

3. Диагноз АИП первого типа может быть установлен на основании упрощенных критериев, не включающих гистологическое исследование ткани ПЖ. В то же время диагностика АИП второго типа требует обязательного морфологического подтверждения.

4. В тех случаях, когда ХП не соответствует основным критериям диагностики АИП и не подтвержден гистологически, но имеются основания предположить наличие последнего, следует диагностировать «возможный АИП».

5. Результаты визуализации ПЖ и положительный ответ на пробное лечение кортикостероидами не позволяют дифференцировать АИП первого и второго типов.

Установление диагноза АИП и его разграничение со злокачественным новообразованием возможны только при использовании методов визуализации ПЖ (КТ и МРТ; ЭРХПГ и МР-ХПГ):

1. В дифференциальной диагностике АИП и рака ПЖ наиболее информативны КТ и/или МРТ, которая проводится с использованием расчетной дозы парентерально вводимого секретина с индукцией 0,1 N HCl через назобилиарный дренаж (ENBD) со скоростью 2,2 мл/мин каждые 2 мин в течение 20 мин. Этим методом можно определить наличие протоковой гипертензии в ПЖ. При диффузном увеличении размеров железы и уплотнении ее капсулы, наличии механической желтухи без резкого сужения (или расширения) панкреатических протоков и снижения плотности ткани ПЖ с большой вероятностью устанавливается диагноз АИП без дополнительных критериев.

2. При обнаружении типичных признаков злокачественной опухоли (наличие в ткани железы образования с низкой плотностью контрастирования, резкого сужения или расширения панкреатических протоков с атрофией или без атрофии органа) следует диагностировать рак ПЖ.

3. В тех случаях, когда рак ПЖ исключен (особенно важно исключить его при наличии механической желтухи), нужно склоняться к диагнозу АИП.

4. При отсутствии характерных признаков АИП и злокачественного новообразования сначала должен быть исключен рак ПЖ, а о наличии АИП можно предположить только тогда, когда диагноз рака будет полностью отвергнут. При проведении ЭРХПГ или МР-ХПГ диагностическая панкреатограмма при АИП указывает на наличие протяженной (более 1/3) стриктуры главного панкреатического протока с его супрастенотической дилатацией (или без нее). Вместе с тем нельзя забывать, что ЭРХПГ — это инвазивный метод исследования, использование которого таит в себе опасность грозных осложнений (острый панкреатит развивается в 5,3% случаев), поэтому предпочтительнее применение МР-ХПГ или эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) с контрастным усилением при помощи инфузии SANAZOID (CE-US). Используют также стандартную позитронно-эмиссионную томографию (FDG-PET).

При серологическом исследовании об АИП свидетельствуют:

1. Повышенный уровень IgG, а также титров антиядерных и (реже) антигладкомышечных антител, но эти показатели не могут считаться патогномичными для АИП. Кроме того, определяются гипергаммаглобулинемия и HLA-специфический гаплотип DRB1*0405 — DQB1*0401 [31].

2. Наилучшим, а возможно, и единственным серологическим маркером АИП следует считать повышенный уровень IgG4 в сыворотке крови. При этом рекомендуется проводить его оценку не в абсолютных величинах (они переменны), а в кратных повышениях нормальных величин (например, более 2 раз). Содержание IgG4 в сыворотке крови считается повышенным при его уровне более 140 мг/дл. Этот показатель приобретает особую значимость в случаях, когда АИП протекает с механической желтухой.

3. Серологические методы диагностики АИП для большей достоверности рекомендуется сочетать с методами визуализации ПЖ и ее протоковой системы.

Вовлечение при АИП других (внепанкреатических) органов:

1. АИП первого типа как проявление IgG4-системного заболевания часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями (серопозитивный синдром Шегрена-Гужеро, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, склерозирующий сиалоаденит и др.).

2. Для диагностики других аутоиммунных заболеваний, протекающих одновременно с АИП, используют методы визуализации (УЗИ и ЭУС; КТ и МРТ; ЭРХПГ и МР-ХПГ) и всестороннее клиническое обследование больных.

Гистологическая диагностика АИП:

1. АИП первого типа может быть диагностирован и без гистологического исследования ткани ПЖ, однако для диагноза АИП второго типа последнее является обязательным.

2. Биоптат может быть получен при тонкоигольной прицельной биопсии под контролем УЗИ или при резекции ПЖ.

3. Диагноз АИП подтверждается при наличии типичных гистологических изменений в ткани железы (лимфоплазмозитарная перидуктулярная инфильтрация, муароформный фиброз и т. п.).

Ответ на лечение кортикостероидами:

1. Пробный курс терапии кортикостероидами предполагает назначение преднизолона (метипреда, будесонида) в дозе 0,6-1,0 мг на 1 кг массы тела в сутки в течение 2 недель с диагностической оценкой результатов визуализации ПЖ и определением онкомаркера (карбоантигена) СА-19-9 до и после курса лечения [11]. Ни один пациент с раком ПЖ не отвечает на пробный курс лечения кортикостероидами (в отличие от пациентов с АИП).

2. Содержание СА 19-9 в норме не превышает 37-40 ЕД/мл. При АИП уровень онкомаркера остается в норме, а при раке ПЖ он повышается в 3 и более раз. Анализ мутаций гена *k-ras* и иммуногистохимические исследования указывают на то, что АИП является фактором риска панкреобилиарного рака [12, 22, 32].

3. При лечении кортикостероидами наблюдается снижение уровня IgG4 в сыворотке крови [45].

4. Оценку пробной терапии АИП кортикостероидами следует проводить с осторожностью, — она не должна заменять других методов, подтверждающих диагноз АИП. Нельзя утверждать: «Если кортикостероиды дают положительный эффект, то это АИП», нужны и другие доказательства [38].

5. При лечении АИП, протекающего с механической желтухой, оправдано назначение урсодезоксиоловой кислоты в дозе 13-15 мг/кг/сут на 2-3 недели [16, 21].

6. Представляется целесообразным дополнительный прием при АИП антиоксидантов: антиоксикапса (α -токоферол ацетат 30 мг + селен 30 мкг + аскорбиновая кислота 1000 мг + β -каротин 6 мг) или бетамора (селен 600 мг + аскорбиновая кислота 540 мг + β -каротин 9000 МЕ + α -токоферол ацетат 270 МЕ + α -метионин 2000 мг) — по 1 капсуле в день после еды длительно (2-3 месяца) [9, 43].

7. Хирургические методы лечения (проксимальная панкреатодуоденальная или дистальная резекция ПЖ) допустимы только в тех случаях, когда после использования всех ранее перечисленных диагностических критериев не удается разграничить АИП и рак ПЖ.

Заключая обзор по проблеме АИП, следует заметить, что в ней еще много непознанного и спорных вопросов, требующих дальнейшего все-стороннего изучения.

Литература

1. Аутоиммунный панкреатит: оперировать или нет? / В. И. Егоров, В. А. Вишневецкий, Г. Г. Кармазановский [и др.] // Consilium medicum. Прил. Гастроэнтерология. — 2008. — № 1. — С. 14-19.

2. Васильев Ю. В. Аутоиммунный панкреатит / Ю. В. Васильев // Экспер. клин. гастроэнтерол. — 2005. — №2. — С. 83-86.

3. Губергриц Н. Б. Новости американской и японской панкреатологии (Материалы объединенной встречи Американской и Японской Ассоциации панкреатологов. Гонолулу,

ноябрь 2009) / Н. Б. Губергриц // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2010. — № 1. — С. 6-9.

4. Губергриц Н. Б. Новости мировой панкреатологии (Материалы объединенной встречи Международной Ассоциации панкреатологов и Японского панкреатологического общества. Фукуока, июль 2010) / Н. Б. Губергриц // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2010. — № 4. — С. 6-13.

5. Маев И. В. Аутоиммунный панкреатит / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2004. — № 6. — С. 47-55.

6. Маев И. В. Аутоиммунный панкреатит : учеб. пособие/ И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, Т. С. Оганесян. — М. : ФИРО, 2011. — 78 с.
7. Циммерман Я. С. «Маастрихтский консенсус-4» (2011): основные положения и комментарии к ним / Я. С. Циммерман // Клин. мед. — 2012. — № 9. — С. 28–34.
8. Циммерман Я. С. *Helicobacter pylori*-инфекция: внежелудочные эффекты и заболевания (критический анализ) / Я. С. Циммерман // Клин. мед. — 2006. — № 4. — С. 63–67.
9. Циммерман Я. С. Хронический панкреатит / Я. С. Циммерман // Гастроэнтерология / Я. С. Циммерман. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. — С. 415–444.
10. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 level in idiopathic chronic pancreatitis. Relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis / L. Aparisi, A. Farre, L. Gomez-Cambronero [et al.] // *Gut*. — 2005. — Vol. 54. — P. 703–709.
11. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis / M. Otsuki, J. B. Chung, K. Okazaki [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 43. — P. 403–408.
12. Autoantibodies against the exocrine pancreas in autoimmune pancreatitis : gene and protein expression profiling and immunoassays in inflamed pancreatic enzymes as a major target of the inflammatory process / J.-M. Lohr, R. Faissner, D. Koczan [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 2060–2071.
13. Autoimmune chronic pancreatitis / K. P. Kim, M. U. Kim, M. H. Song [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 1605–1616.
14. Autoimmune chronic pancreatitis simulating pancreatic lymphoma / A. Horiuchi, T. Kaneko, N. Yamamura [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 91. — P. 2607–2609.
15. Autoimmune pancreatitis : radiologic findings in three histologically proven cases / N. Furukawa, T. Muranaka, K. Yasumori [et al.] // *J. Comput. Assist. Tomogr.* — 1998. — Vol. 22. — P. 880–883.
16. Autoimmune pancreatitis and multiple bile duct strictures treated effectively with steroid / E. Kojima, K. Kimura, Y. Noda [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 38. — P. 303–307.
17. Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity : three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy/ T. Ito, I. Nakano, S. Koyanagi [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1997. — Vol. 42. — P. 1458–1468.
18. Autoimmune pancreatitis associated with idiopathic retroperitoneal fibrosis / Y. Fukukura, F. Fujiyochi, F. Nakamura [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* — 2003. — Vol. 181. — P. 993–995.
19. Autoimmune pancreatitis detected as a mass in the tail of the pancreas / T. Taniguchi, S. Seko, K. Azuma [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2000. — Vol. 15. — P. 461–464.
20. The autoimmune pancreatitis International cooperative study group (APICS). Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis : the Honolulu consensus document/ S. T. Chari, G. Kloppel, L. Zhang, [et al.] // *Pancreas.* — 2010. — Vol. 39. — P. 549–554.
21. Autoimmune pancreatitis successfully treated with ursodeoxycholic acid / K. Tsubakio, K. Kiriyaama, N. Matsushima [et al.] // *Intern. Med.* — 2002. — Vol. 41, No 12. — P. 1142–1146.
22. Autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy / S. P. Hong, S. W. Park, J. P. Chung [et al.] // *Yonsey Med. J.* — 2003. — Vol. 44, No 3. — P. 534–538.
23. Autoimmune pancreatitis: the clinicopathological characteristics of the subtype with granulocytic epithelial lesions/ G. Kloppel, S. Detiefsen, S. T. Chari [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 45. — P. 787–793.
24. Autoimmunorelated pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response / K. Okazaki, K. Uchida, M. Ohana [et al.] // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 118. — P. 573–581.
25. A case of autoimmune pancreatitis, associated with sclerosing cholangitis, retroperitoneal fibrosis and Sjogren's syndrome/ T. Fukui, K. Okazaki, H. Yochizawa [et al.] // *Pancreatol.* — 2005. — Vol. 5. — P. 86–91.
26. Characteristic pancreatic duct appearance in autoimmune chronic pancreatitis : a case report and review of the Japanese literature / A. Horiuchi, S. Kawa, T. Akamatsu [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 93. — P. 260–263.
27. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas — an autonomus pancreatic disease? / H. Sarles, Y. Sarles, R. Muratore [et al.] // *Am. J. Dig. Dis.* — 1961. — Vol. 6. — P. 688–699.
28. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality proposal of the concept of autoimmune pancreatitis/ K. Yoshida, F. Toni, T. Takeuchi [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1995. — Vol. 40. — P. 1561–1568.
29. Chronic pancreatitis with diffuse irregular narrowing of the main pancreatic duct / T. Wakabayashi, Y. Motoo, Y. Kojima [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1998. — Vol. 43. — P. 2415–2425.
30. Clinical analysis of autoimmune-related pancreatitis / K. Uchida, K. Okazaki, Y. Konichi [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95. — P. 2788–2794.
31. Diagnosis of autoimmune pancreatitis : the Mayo clinic experience / S. T. Chari, T. C. Smyrk, M. J. Levy [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 4. — P. 1010–1016.
32. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer / S. T. Chari, N. Takahashi, M. J. Levy [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 7. — P. 1097–1103.
33. Etamad B. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments / B. Etamad, D. C. Whitcomb // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 120. — P. 682–707.
34. Histopathologic features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis : a study 53 resection specimens and 9 biopsy specimens / G. Zamboni, J. Luttfes, P. Capelli [et al.] // *Virchow's Arch.* — 2004. — Vol. 445. — P. 552–553.
35. Immunohistochemical study of autoimmune pancreatitis using anti-IgG4-antibody and patients sera / S. Aoki, T. Nakazawa, H. Ohara [et al.] // *Histopathology.* — 2005. — Vol. 47. — P. 147–158.
36. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis / T. Shimosegawa, S. T. Chari, L. Frulloni [et al.] // *Pancreas.* — 2011. — Vol. 40. — P. 352–358.
37. Involvement of pancreatic and bile ducts in autoimmune pancreatitis / T. Kamisawa, Y. Tu, N. Egawa [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12, No 4. — P. 612–614.
38. Is a 2-week steroid trial after initial negative investigation for malignancy useful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancers? : a prospective outcome study / S.-H. Moon, M. H. Kim, D. H. Park [et al.] // *Gut.* — 2008. — Vol. 57. — P. 1704–1712.
39. Kamisawa T. Autoimmune pancreatitis associated with retroperitoneal fibrosis / T. Kamisawa, M. Matsukawa, M. Ohkawa // *JOP.* — 2005. — Vol. 6, No 3. — P. 260–263.
40. Loss of TGF-signaling contributes to autoimmune pancreatitis / K. Hahm, Y. Im, C. Lee [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 105. — P. 1057–1065.
41. Nishimori I. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002 / I. Nishimori, A. Tomakoshi, M. J. Otsuki // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 42, Suppl. 18. — P. 6–8.
42. Ozsvar Z. Possible role of Coxsackie B virus infection in pancreatitis / Z. Ozsvar, J. Deak, A. Pap // *Int. J. Pancreatol.* — 1992. — Vol. 11. — P. 105–108.
43. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patient with chronic pancreatitis / P. Bhardway, P. K. Sarg, S. K. Maulik [et al.] // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 136, No 1. — P. 325–333.
44. Transient exocrine pancreatic insufficiency as a possible complication of an enterovirus infection / S. van Biervliet, K. de Waele, M. van Winckel, E. Roberecht // *Eur. J. Pediatr.* — 2003. — Vol. 162, No 12. — P. 872–874.
45. Treating patients with autoimmune pancreatitis : results from a long-term follow-up study / T. Kamisawa, M. Yoshike, N. Egawa [et al.] // *Pancreatol.* — 2005. — Vol. 5. — P. 234–238.

УДК 616.37-002.2-092:612.017.1

**АУТОИММУННЫЙ ПАНКРЕАТИТ — ОСОБАЯ
ФОРМА ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА**

Я. С. Циммерман

Пермская государственная медицинская
академия им. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

Ключевые слова: аутоиммунный панкреатит, дефиниция, патогенез, критерии диагностики, лечение

Цель обзора. Представить особенности клиники, диагностики и лечения отдельной формы хронического панкреатита — аутоиммунного панкреатита (АИП).

Основные положения. Этиология АИП недостаточно изучена, рассматривается роль инфекции (в частности, вирусной), антигенного повреждения панкреатических протоков и ацинарных клеток. АИП часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями. Наиболее характерным серологическим маркером АИП является повышение уровня IgG4 в сыворотке крови. В настоящее время выделяют 2 типа АИП, причем АИП второго типа требует обязательного морфологического подтверждения. АИП характеризуется хорошим ответом на терапию кортикостероидами.

Заключение. Проблема АИП продолжает оставаться актуальной и требует проведения дальнейших исследований.

УДК 616.37-002.2-092:612.017.1

**АУТОИМУННИЙ ПАНКРЕАТИТ — ОСОБЛИВА
ФОРМА ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ**

Я. С. Циммерман

Пермська державна медична академія
ім. Є. А. Вагнера, Перм, Росія

Ключові слова: аутоімунний панкреатит, дефініція, патогенез, критерії діагностики, лікування

Мета огляду. Представити особливості клініки, діагностики та лікування окремої форми хронічного панкреатиту — аутоімунного панкреатиту (АИП).

Основні положення. Етіологія АИП недостатньо вивчена, розглядається роль інфекції (зокрема, вірусної), антигенного пошкодження панкреатичних проток та ацинарних клітин. АИП часто поєднується з іншими аутоімунними захворюваннями. Найбільш характерним серологічним маркером АИП є підвищення рівня IgG4 в сироватці крові. В даний час виокремлюють 2 типи АИП, причому АИП другого типу вимагає обов'язкового морфологічного підтвердження. АИП характеризується доброю відповіддю на терапію кортикостероїдами.

Висновок. Проблема АИП продовжує залишатися актуальною і вимагає проведення подальших досліджень.

**AUTOIMMUNE PANCREATITIS — THE SPECIAL
FORM OF CHRONIC PANCREATITIS**

Y. S. Tsimmerman

Perm State Medical Academy
n. a. Y. A. Vagner, Perm, Russia

Key words: autoimmune pancreatitis, definition, pathogenesis, diagnostic criteria, treatment

The aim of review. To present features of clinical presentation, diagnostics and treatment of special form of chronic pancreatitis — autoimmune pancreatitis (AIP).

Key points. The etiology of AIP is investigated insufficiently, the role of infection (in particular, viral), antigenic damage of pancreatic ducts and acinar cells is considered. AIP is frequently combined to other autoimmune diseases. The most typical serological marker of AIP is elevation of serum IgG4 level. Now 2 types of AIP are defined. AIP of the second type requires mandatory morphological confirmation. AIP is characterized by good treatment response by corticosteroids.

Conclusion. The issue of AIP remains actual and requires further studies.

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ВІРУСУ ГЕПАТИТУ С У РОЗВИТКУ АУТОІМУННИХ ПРОЦЕСІВ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

М. А. Дербак

Ужгородський національний університет, Україна

Ключові слова:

підшлункова залоза, цукровий діабет, HCV, інсулін, GADA і ICA

На сьогодні все більше уваги приділяється вивченню стану імунної системи не тільки у хворих на цукровий діабет 1 типу (ЦД 1 типу), але й на цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу). У багатьох випадках визначення типу ЦД не викликає діагностичних сумнівів. Вважається, що ЦД 1 типу виникає у молодих осіб і характеризується гострим початком з розвитком кетоацидозу та швидким розвитком клінічних проявів. ЦД 2 типу більш характерний для хворих переважно із надмірною вагою, частіше старших за віком, при цьому компенсація вуглеводного обміну досягається дотриманням дієти та призначенням пероральних цукрознижуючих препаратів [1].

Протягом останніх років групами дослідників з різних країн світу отримані дані про існування в дорослій популяції особливого варіанту ЦД, а саме, повільно прогресуючого аутоімунного діабету дорослих (Latent Autoimmune Diabetes in Adults/LADA) [10, 12].

Аутоімунний процес при LADA має ряд особливостей. Основні види аутоантитіл у хворих з LADA — це антитіла до глутаматдекарбоксілази (GADA) і антитіла до острівцевих клітин (цитоплазматичних компонентів β -клітин) (ICA), причому GADA визначаються набагато частіше, ніж ICA [11]. Темпи зниження секреторної функції β -клітин при LADA повільніші, ніж при ЦД 1 типу, залишкова секреція зберігається багато років [2]. Більш ніж у 80% хворих LADA за декілька років розвивається потреба в інсуліні, і є ризик виникнення інших органоспецифічних аутоімунних захворювань [7].

Не менш актуальним на сьогодні залишається вивчення вірусного гепатиту С (HCV). Це зумовлено його широким поширенням і глобальною тенденцією до росту інфікування населення. За даними ВООЗ у світі є близько 170 млн. інфікованих HCV. Прогресування в хронічний гепатит може спостерігатися більш ніж у 60% хворих гострим гепатитом С.

Одним із найважливіших відкриттів останніх років є встановлення факту реплікації HCV поза печінкою. Це дозволило розглядати HCV-інфекцію як системну (генералізовану) інфекційну патологію [5, 14]. Персистування HCV часто призводить до порушень в імунній системі. Основні прояви цих порушень полягають у появі аутоантитіл у сироватці крові, що у багатьох випадках супроводжується аутоімунним ураженням відповідних органів. Аутоантитіла виявляються у 18-91% хворих на хронічний гепатит С (ХГС). У цілому, при ХГС можна виявити різні антитіла, а саме — антиядерні (ANA у 8-63% хворих), антигладком'язові (SMA у 5-65%), антимітохондріальні (AMA у 4-8%), до кардіоліпіну (22-34%), антитиреоїдні (10-20%), антитромбоцитарні антитіла, антитіла до ДНК та нуклеопротеїнів, до мікросом печінки та нирок (LKM-1 у 0-20%), епітеліальних антигенів, парієтальних

клітин шлунку (GPC у 32%) та антигенів цитоплазми нейтрофілів. Наявність такого широкого спектру аутоантитіл зумовлює більш високу частоту аутоімунних захворювань у хворих на ХГС [3, 4, 6]. Ряд дослідників вважає, що пацієнтам із ХГС необхідно проводити тестування на наявність аутоімунних процесів через необхідність особливого підходу до їхнього лікування [9]. І навпаки, пацієнти з певними аутоімунними захворюваннями повинні бути обстежені на інфікування HCV, оскільки системна дія цього вірусу, що на сьогодні більш ніж очевидно, може викликати аутоімунні прояви [15].

Таким чином, на сьогоднішній день проведено цілий ряд досліджень, присвячених ролі HCV у розвитку різних аутоімунних реакцій. Проте залишається відкритим питання впливу HCV-інфекції на перебіг аутоімунних реакцій, спрямованих до β -клітин підшлункової залози, на секрецію інсуліну, що й визначило наш інтерес до даної проблеми.

Мета роботи — вивчити значення HCV у ініціації аутоімунних процесів, направлених на β -клітини підшлункової залози, що супроводжуються зниженням секреції інсуліну у хворих із цукровим діабетом 2 типу.

Матеріали та методи. Обстежено 400 пацієнтів віком від 31 до 70 років (у середньому — $54,1 \pm 1,1$ року): 247 (61,7%) чоловіків і 153 (38,3%) жінок, що перебували на лікуванні в ендокринологічному та гастроентерологічному відділеннях Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака та терапевтичному відділенні лікарні УМВС у Закарпатській області протягом 2011-2013 рр. Крім стандартних досліджень, згідно із протоколами надання медичної допомоги хворим ендокринологічного та гастроентерологічного профілю, дослідження включало: визначення рівня С-пептиду, GADA і ICA у сироватці крові методом імуноферментного аналізу, визначення рівня вірусного навантаження методом ПЛР, проведення аналізу даних анамнезу та клінічного перебігу ЦД 2 типу. Ступінь компенсації цукрового діабету встановлювали за рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c).

Сформовано 2 групи хворих, серед яких першу досліджувану групу склали 125 хворих на ЦД 2 типу інфікованих HCV і другу групу порівняння склали 275 хворих на ЦД 2 типу без HCV. Перша група була розподілена на: 1а підгрупу (n=49) — хворі з високим вірусним навантаженням РНК HCV $\leq 4 \times 10^5$ МО/мл і 1б підгрупу (n=76) — хворі з низьким вірусним навантаженням РНК HCV $< 4 \times 10^5$ МО/мл. Групи були репрезентативні за статтю, віком та тривалістю ЦД.

Оцінка значимості вірогідності відмінності відносних величин у незалежних вибірках проводилася шляхом перевірки нульової статистичної гіпотези про рівність відносних частот у двох вибірках і по двосторонньому точному критерію Фішера з використанням програми

Statistica 8.0 для Windows. Пізницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Секреція С-пептиду у хворих на ЦД залежить від цілого ряду факторів, у т. ч. від компенсації ЦД і глюкозотоксичності, стану інсулінорезистентності в організмі, тривалості захворювання, віку хворого, тактики лікування хворого, деяких агресивних факторів навколишнього середовища, наявності супутніх захворювань тощо. Тому ми припустили, що основні закономірності функціонального стану β -клітин можна відслідкувати, аналізуючи групу, об'єднану одним основним фактором впливу на клітину-мішень, у нашому випадку HCV.

Вивчаючи рівні секреції С-пептиду встановлено, що знижена його секреція вірогідно частіше, реєструвалася у хворих на ЦД 2 типу з HCV, ніж в неінфікованих, а саме у 70,4% пацієнтів проти 6,2% ($p < 0,001$). У підгрупі хворих з високим вірусним HCV навантаженням С-пептид нижче норми зареєстровано у 83,6% випадків, у той час як у підгрупі з низьким вірусним навантаженням — тільки у 61,8% випадків.

Враховуючи здатність HCV ініціювати аутоімунні процеси в організмі, у рамках даного дослідження оцінювалася частота виявлення аутоімунних антитіл у пацієнтів цих груп. Високоспецифічні маркери аутоімунного гепатиту/перекресного синдрому (анти-LKM-I, анти-SLA і анти-LC-I) у жодного хворого виявлені не були. За сучасними даними, при імунологічних дослідженнях високоспецифічними маркерами аутоімунних процесів в β -клітинах є GADA і ICA. У доступній нам літературі не вдалося знайти даних про вплив рівня навантаження HCV на частоту виявлення GADA і ICA. Однак, у роботах F. Cassani et al., B. D. Clifford et al. є вказівки на виявлення аутоантитіл до клітин печінки тільки на тлі вірусної реплікації [8, 13]. Тому для нас було важливим уточнити взаємозв'язок маркерів аутоімунної агресії, основних ланок гомеостазу вуглеводного обміну та вірусного навантаження HCV.

Аналіз клінічного матеріалу показав статистично значимо більш високу частоту виявлення GADA (41,6%) у хворих на ЦД 2 типу із ХГС у порівнянні із хворими без ХГС (5,5%) ($p < 0,001$). Частота виявлення GADA залежала від ступеня вірусного навантаження. Так, у групі хворих із високим вірусним навантаженням вона склала 65,3%, а в групі з низьким — 26,3%. Відповідно до вищевказаного розподілу, у цих ж групах було вивчено частоту виявлення ICA у сироватці крові. Проведений аналіз показав більш високу частоту виявлення ICA у хворих 1 групи (16,8%), порівняно з хворими 2 групи (1,8%) ($p < 0,001$). Також ICA-позитивних хворих виявилось значно більше в групі з високим вірусним навантаженням порівняно з хворими з низьким вірусним навантаженням (22,4% і 13,1% відповідно).

У 17 хворих 1 групи в сироватці крові визначалися обидва види антитіл, що склало 13,6% від усіх інфікованих HCV. Одночасне визначення GADA і ICA у хворих на ЦД 2 типу більш повно характеризує аутоімунні процеси в клітині-мішені та суттєво підвищує ступінь вірогідності прогнозу її руйнування та, відповідно, інсулінової недостатності, що підтверджується рядом великих досліджень. Тому частота одночасної наявності двох видів аутоантитіл теж була проаналізована залежно від вірусного навантаження.

Частота виявлення двох видів аутоантитіл була вище в групі хворих із високим вірусним навантаженням

(22,4%), ніж з низьким (7,9%) ($p < 0,05$). У жодного хворого без ХГС одночасно ICA і GADA не визначалися. Це повністю відповідало раніше проведеному нами аналізу, що показав більш високу частоту виявлення ICA і GADA окремо у сироватці крові у хворих на ЦД, інфікованих HCV (табл. 1).

Важливими виявилися дані, отримані при проведенні аналізу частоти виявлення GADA і ICA між собою. Так, вірогідно частіше, у всіх групах визначалися GADA. Це цілком співпадає з даними літератури про те, що GADA мають високу специфічність, інформативність і мають найбільше про-гностичне значення в плані розвитку секреторної недостатності β -клітин.

Вивчення прогностичної значимості імунологічних показників, виявило високу ступінь кореляції між присутністю в крові ICA і GADA і наступним розвитком інсулінової залежності у хворих інфікованих HCV, що підтверджується зниженням у цих хворих рівня С-пептиду.

У процесі дослідження в цих же групах хворих, був проведений комплексний аналіз результатів визначення HbA1c, що специфічно характеризує компенсацію та ступінь важкості ЦД. Аналіз показав, що, в цілому, хворі 1 і 2 груп мали приблизно однакові рівні компенсації вуглеводного обміну, але трохи відрізнялися за ступенем важкості ЦД 2 типу. Так, серед хворих із ХГС важку ступінь ЦД мали 49,6% пацієнтів, а без вірусу — 26,5% (табл. 2). Рівень реплікативної активності HCV на ступінь важкості діабету не впливав.

При проведенні оцінки рівня компенсації між групами хворих із високим та низьким вірусним навантаженням HCV у більшості хворих з високим навантаженням, а саме у 89,8% (44 із 49) рівень HbA1c вказував на декомпенсацію вуглеводного обміну, і в жодного хворого цієї групи діабет не був компенсований. У групі хворих із низьким вірусним навантаженням HCV декомпенсований вуглеводний обмін мали 64,5% (49 із 76) хворих і компенсований — 9,2% (7 із 76) відповідно. Таким чином, стає очевидним той факт, що реплікативна активність HCV у хворих на ЦД 2 типу у комбінації із ХГС впливає на компенсацію вуглеводного обміну, погіршуючи її (табл. 2).

Здійснивши всебічний аналіз, можна дійти висновку, що у 41,6% (52 із 125) хворих на ЦД 2 типу HCV-інфекція викликала аутоімунні реакції до β -клітин підшлункової залози, з більшою кількістю таких хворих у групі з високою реплікативною активністю. Також відзначений істотний вплив високого вірусного навантаження на ступінь компенсації ЦД, оскільки серед пацієнтів із високим навантаженням HCV не було жодного хворого з компенсованим ЦД.

Висновки:

1. Висока реплікативна активність HCV супроводжується погіршенням компенсації вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2 типу.

2. У хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з ХГС вірогідно частіше реєструються GADA і ICA, ніж у хворих без ХГС (41,6% і 5,5% проти 16,8 і 1,8%).

3. HCV може виступати ініціюючим фактором розвитку аутоімунних реакцій, спрямованих на β -клітини підшлункової залози у хворих на ЦД 2 типу, з наступною інсуліновою залежністю.

При високому вірусному навантаженні та незадовільній компенсації діабету на тлі традиційної цукрознижуючої терапії, до комплексного обстеження хворих необхідно включати визначення GADA і ICA.

Взаємозв'язок між вірусним навантаженням, частотою виявлення GADA та ICA і С-пептидом у хворих на ЦД 2 типу

Групи хворих	Наявність аутоімунних антитіл			С-пептид	
	GADA	ICA	GADA+ICA	нижче норми	норма
1 гр (n=125) ЦД 2 типу + ХГС	52 (41,6%)	21 (16,8%)	17 (13,6%)	88 (70,4%)	37 (29,6%)
1а пгр (n=49) ЦД 2 типу + високе навантаження HCV	32 (65,3%)	11 (22,4%)	11 (22,4%)	41 (83,6%)	8 (16,3%)
1б пгр (n=76) ЦД 2 типу + низьке навантаження HCV	20 (26,3%)	10 (13,1%)	6 (7,9%)	47 (61,8%)	29 (38,1%)
2 гр (n=275) ЦД 2 типу без ХГС	15 (5,5%)	5 (1,8%)	0	17 (6,2%)	258 (93,8%)

Взаємозв'язок між вірусним навантаженням, ступенем важкості та рівнем компенсації ЦД

Групи хворих	Ступінь важкості ЦД 2 типу			Ступінь компенсації вуглеводного обміну		
	Легка	Середня	Важка	Компенсований HbA _{1c} 6,0-6,5%	Субкомпенсований HbA _{1c} 6,6-7,0%	Декомпенсований HbA _{1c} >7,0%
1 гр (n=125) ЦД 2 типу + ХГС	14 (11,2%)	49 (39,2%)	62 (49,6%)	7 (5,6%)	25 (20%)	93 (74,4%)
1а пгр (n=49) ЦД 2 типу + високе навантаження HCV	3 (6,12%)	19 (38,8%)	11 (55,1%)	0	5 (10,2%)	44 (89,8%)
1б пгр (n=76) ЦД 2 типу + низьке навантаження HCV	11 (14,5%)	27 (35,5%)	38 (50%)	7 (9,2%)	20 (26,3%)	49 (64,5%)
2 гр (n=275) ЦД 2 типу без ХГС	95 (34,6%)	107 (38,9%)	73 (26,5%)	23 (8,4%)	60 (21,8%)	192 (69,8%)

Література

1. Кононенко И. В. Клинические, иммунологические и генетические особенности медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета / И. В. Кононенко, О. М. Смирнова // Сахарный диабет. — 2003. — № 2. — С. 42–48.
2. Кононенко И. В. Функциональное состояние β-клеток, иммунологические и клинико-биохимические характеристики у больных с медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых / И. В. Кононенко, С. А. Прокофьев, О. М. Смирнова // Пробл. эндокринологии. — 2004. — Т. 50, № 1. — С. 18–22.
3. Крель П. Е. Внепеченочная локализация вируса гепатита С: особенности клинических проявлений и прогностическая значимость / П. Е. Крель, О. Д. Цинзерлинг // Тер. архив. — 2009. — № 11. — С. 63–68.
4. Ali A. Hepatitis C infection: a systemic disease with extrahepatic manifestations / A. Ali, N. Zein // Cleve Clin. J. Med. — 2006. — Vol. 72. — P. 1005–1016.
5. Craxi A. Hepatitis C virus (HCV) infection: a systemic disease / A. Craxi, G. Laffi // Mol. Aspects Med. — 2008. — Vol. 29, No 1–2. — P. 85–95.
6. Extrahepatic manifestations and insulin resistance in an HCV hyperendemic area / Y. Nagao, T. Kawaguchi, K. Tanaka [et al.] // Int. J. Mol. Med. — 2005. — Vol. 16, No 2. — P. 291–296.
7. Falorni A. Diabetes-related antibodies in adult diabetic patients / A. Falorni, A. Brozzetti // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 19, No 1. — P. 119–133.
8. High prevalence of serological markers autoimmunity in patients with chronic hepatitis C / B. D. Clifford, D. Donahue, L. Smith [et al.] // Hepatology. — 1995. — Vol. 21. — P. 613–619.
9. Incidence and characteristics of thyroid dysfunction following interferon therapy in patients with chronic hepatitis C / M. Amenomori, T. Mori, Y. Fukuda [et al.] // Intern. Med. — 1998. — Vol. 37. — P. 246–252.
10. Is latent autoimmune diabetes in adults distinct from type 1 diabetes or just type 1 diabetes at an older age? / J. P. Palmer, C. S. Hampe, H. Chiu [et al.] // Diabetes. — 2005. — Vol. 54, No 2. — P. 62–67.
11. Nabhan F. Latent autoimmune diabetes of adulthood: unique features that distinguish it from types 1 and 2 / F. Nabhan, M. A. Emanuele, N. Emanuele // Postgrad. Med. — 2005. — Vol. 117, No 3. — P. 7–12.
12. Palmer J. P. What's in a Name. Latent autoimmune diabetes of adults, type 1.5, adult-onset, and type 1 diabetes / J. P. Palmer, L. B. Hirsch // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 536–538.
13. Serum autoantibodies in chronic hepatitis C: comparison with autoimmune hepatitis and impact on disease profile / F. Cassani, M. Cataleta, P. Valentini [et al.] // Hepatology. — 1997. — Vol. 26. — P. 561–566.
14. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease / A. Lonardo, L. E. Adinolfi, P. Loria [et al.] // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 126. — P. 586–597.
15. Systemic manifestations and liver disease in patients with chronic hepatitis C and type II or III mixed cryoglobulinaemia / C. Donada, A. Crucitti, V. Donadon [et al.] // J. Viral Hepat. — 1998. — Vol. 5. — P. 179–185.

УДК 616.37.017.1:576.891]-036-092

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ВІРУСУ
ГЕПАТИТУ С У РОЗВИТКУ АУТОІМУННИХ
ПРОЦЕСІВ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ**

М. А. Дербак

Ужгородський національний університет,
Україна**Ключові слова:** підшлункова залоза, цукровий
діабет, HCV, інсулін, GADA і ICA

У роботі представлено результати обстеження 400 хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу. Сформовано 2 групи хворих, серед яких першу досліджувану групу склали 125 хворих на ЦД 2 типу інфікованих вірусом гепатиту С (HCV), і другу групу порівняння склали 275 хворих на ЦД 2 типу без HCV. Виявлено, що у хворих на ЦД 2 типу з HCV GADA і ICA реєструються вірогідно частіше (41,6% і 5,5%), ніж у хворих без HCV (16,8% і 1,8%). Також показано, що висока реплікативна активність HCV супроводжується погіршенням компенсації ЦД 2 типу та зниженням секреції інсуліну. Таким чином, доведено, що HCV може виступати ініціюючим фактором розвитку аутоімунних реакцій, спрямованих на β-клітини підшлункової залози у хворих на ЦД 2 типу.

УДК 616.37.017.1:576.891]-036-092

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ВИРУСА
ГЕПАТИТА С В РАЗВИТИИ АУТОИМУННЫХ
ПРОЦЕССОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

М. А. Дербак

Ужгородский национальный университет,
Украина

Ключевые слова: поджелудочная железа, сахарный диабет, HCV, инсулин, GADA и ICA

В работе представлены результаты обследования 400 больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. Сформированы 2 группы больных, из которых первую исследуемую группу составили 125 больных СД 2 типа инфицированных вирусом гепатита С (HCV), и вторую группу сравнения составили 275 больных СД 2 типа без HCV. Оказалось, что у больных СД 2 типа с HCV GADA и ICA регистрируются достоверно чаще (41,6% и 5,5%), чем у больных без HCV (16,8% и 1,8%). Также показано, что высокая реплікативная активность HCV сопровождается ухудшением компенсации СД 2 типа и снижением секреции инсулина. Таким образом, доказано, что HCV может выступать иницирующим фактором развития аутоиммунных реакций, направленных на β-клетки поджелудочной железы у больных СД 2 типа.

**CLINICAL AND PATHOGENETIC ROLE
OF HEPATITIS C VIRUS IN THE DEVELOPMENT OF
AUTOIMMUNE PROCESSES OF THE PANCREAS**

M. A. Derbak

Uzhgorod National University, Ukraine

Key words: pancreas, diabetes, HCV, insulin,
GADA and ICA

Results of the examination of 400 patients with type 2 diabetes are presented in the paper. We formed 2 groups of patients, the first study group consisted of 125 patients with type 2 diabetes infected with hepatitis C virus (HCV), and the second comparison group consisted of 275 patients with type 2 diabetes without HCV. It was revealed that in patients with type 2 diabetes with HCV, GADA and ICA were detected significantly more often (41.6% and 5.5%) than in patients without HCV (16.8% and 1.8%). It was also shown that the HCV high replicating activity was accompanied by deterioration of the compensation type 2 diabetes and decreased insulin secretion. Thus, it was proved that HCV might be a factor in initiating the development of autoimmune reactions directed to the pancreatic β-cells in patients with type 2 diabetes.

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ: ПОКАЗАНИЯ К ОПЕРАЦИИ И КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

А. В. Клименко, В. Н. Клименко, А. А. Стешенко

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Ключевые слова

хронический панкреатит, лечение, протоковая гипертензия, показания к операции, оценка отдаленных результатов

Показания к операции у больных хроническим панкреатитом (ХП) — сложный интегративный процесс, затрагивающий, прежде всего, динамику предшествующего консервативного лечения с определением его эффективности и, кроме того, отражающий еще и степень субъективного подхода в решении такого важного изменения в лечении, поскольку многие аспекты этой проблемы носят яркий дискуссионный характер [1, 4].

Существующие критерии показаний к хирургическому лечению в подавляющем большинстве относятся к разряду абсолютных: тяжелый болевой синдром, резко выраженное расширение вирсунгова протока, наличие в нем конкрементов, образование стриктур, кистозная трансформация паренхимы, обструктивный стеноз двенадцатиперстной кишки, механическая желтуха из-за сдавления интрапанкреатической части холедоха увеличенной головкой поджелудочной железы (ПЖ) («inflammatory mass») и др. [5, 6, 8]. Не вызывает сомнений, что оперативные вмешательства по абсолютным показаниям у больных ХП, как правило, выполняются на фоне заведомо декомпенсированных форм функционального состояния ПЖ, прежде всего, экзокринной функции [2, 3]. С учетом этого, дискуссионными остаются вопросы разработки показаний к операции на более ранних стадиях заболевания и создания универсальной оценочной шкалы отдаленных результатов хирургического или консервативного методов лечения ХП, позволяющей ответить на вопрос, на основе каких критериев можно разграничить хорошие, удовлетворительные и неудовлетворительные результаты, чтобы сравнивать, например, разные способы оперативных вмешательств (паренхимосохраняющие, резекционные, дренирующие, эндоскопические и др.) либо методов терапевтического воздействия [7, 9, 10].

Цель работы — уточнить показания к хирургическому лечению больных ХП на основе ведущего фактора патогенеза этой нозологии с разработкой обобщающих критериев оценки отдаленных результатов.

Пациенты и методы исследования. Прооперированы 122 больных ХП, среди них 103 (84,4%) мужчины и 19 (15,6%) женщин, средний возраст пациентов составил 45 лет. Алкогольная этиология ХП определена у 79 (64,8%), ХП после перенесенного острого панкреатита (панкреонекроза) — у 29 (23,8%), билиарный генез — у 6 (4,9%), идиопатический — у 8 (6,6%). При исследовании пациентов на гиперпаратиреоз (сывороточный ионизированный кальций, паратгормон) ни одного случая гиперпаратиреозной этиологии ХП не зафиксировано. Увеличение диаметра вирсунгова протока следующее: 4-8 мм — у 65 (53,3%), 8-12 и более — у 57 (46,7%). По формам ХП (классификация А. А. Шалимова и соавт., 1997) распределение следующее: псевдотуморозный — у

39 (31,9%), калькулезный — у 40 (32,8%), фиброзно-кистозный — у 17 (13,9%), фиброзно-дегенеративный с вовлечением смежных органов и нарушением их функции — у 26 (21,4%).

У всех больных отмечен абдоминальный болевой синдром и различные проявления экзокринной недостаточности ПЖ, эндокринные нарушения обнаружены у 79 (64,8%).

Больным выполнена компьютерная томография, ультразвуковые исследования, включая доплерографию ветвей чревного ствола и портальной вены, эндоскопические исследования, включая эндоскопическую ретроградную панкреатохолангиографию; определяли эндогенный инсулин, С-пептид, гликозилированный гемоглобин, онкомаркер СА 19-9, панкреатическую эластазу-1 кала; гистохимическими и иммуногистохимическими методами в интраоперационно взятых срезах ПЖ из области головки, тела и хвоста определяли распространенность фиброза, коллаген I, III, IV типов, α -SMA-позитивные звездчатые клетки. В отдаленном периоде результаты лечения оценивали по разработанным в клинике критериям, а также с использованием международных опросников MOS SF-36 и EORTC QLQ-C30 STO22, оценивающих качество жизни пациентов.

У 64 (52,5%) пациентов (основная группа) произведена разработанная и защищенная патентом Украины паренхимосохраняющая операция: продольная тотальная панкреатовирсунгудоуденопапилотомиа с продольной панкреатикоеюнодуоденостомией по Ру. У 58 (47,5%) больных (группа сравнения) применяли резекционные операции (пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция, операции Бегера и Фрея).

Статистическая обработка результатов произведена с использованием приложения Microsoft Excel 2010.

Результаты и их обсуждение. По данным анализа, хирургическое лечение ХП проводится при различных осложненных формах и, как правило, с уже имеющимися к моменту операции выраженными нарушениями экзокринной и/или эндокринной функций на фоне тяжелого болевого синдрома. На современном этапе от хирургического лечения ХП требуется не только эффективное устранение возникших осложнений, но и строгое сохранение имеющегося к моменту операции функционального резерва ПЖ (экзокринная, эндокринная функции). Кроме того, хирургическое лечение должно определяться низкой летальностью и минимальной частотой послеоперационных осложнений.

К сожалению, такой подход во многом только декларируется и пока еще фактически не имеет практического воплощения, если рассматривать проблему с позиций позднего направления больных для хирургического

лечения в виде запущенных декомпенсированных форм и выполнения им на этом фоне практически «операций отчаяния».

Результаты многочисленных исследований, представленных на последних Европейских панкреатологических форумах (ЕРС 2009-2012) и мировых конгрессах по гепатопанкреатобилиарной хирургии (ИРВА 2010, 2012), указывают на доминирующую роль протоковой гипертензии в развитии всех неблагоприятных последствий клинического течения ХП. Полное устранение протоковой гипертензии играет решающую роль в сохранении остающегося перед операцией пула ацинарно-клеточной массы ПЖ, определяющей степень выраженности экзокринной недостаточности (от легкой до тяжелой). Исходя из этого, не вызывает сомнений, что показание к хирургическому лечению и современные оперативные вмешательства у больных ХП должны быть строго обоснованными и органосберегающего типа, не допускать даже минимальной потери части органа.

В проведенной работе показания к операции у больных ХП рассматривали с позиций хирургического видения проблемы, потому что выраженный консерватизм, который отмечали в гастроэнтерологии, за редким исключением допускает возможность своевременного хирургического лечения. Вместе с тем, неправильные показания и особенно неадекватный выбор способа операции зачастую влекут за собой неэффективность, а порой и ухудшение состояния больного после хирургического лечения, усиливая скептицизм гастроэнтерологов.

Современные классификации ХП, включая последнюю из них — M-ANNHEIM (2007), имеют расплывчатый и неконкретный характер показаний к хирургическому лечению, представляя, скорее, свод пожеланий, необязательных для исполнения. Происходит это из-за отсутствия в классификациях стержневого пункта, вокруг которого строилась бы программа того или иного вида лечения (консервативное, хирургическое). Такой стержневой основой в классификации должна быть оценка степени выраженности панкреатической протоковой гипертензии и определение этиологии ХП.

С учетом этого, любой этиологический вариант ХП с протоковой гипертензией (предлагаемая концепция) должен потенциально относиться к (хирургическому) типу. На основе проведенного анализа предлагается алгоритм направленности диагностического и лечебного процесса. К общепринятой международной классификации TIGAR-O (2001), основанной на исчерпывающей информации об этиологических аспектах ХП, необходимо к каждому ее этиологическому разделу добавить тезис: а) без протоковой гипертензии; б) с протоковой гипертензией. Именно такой подход изначально дисциплинирует врача и строго протоколно заставляет выполнить весь необходимый (скрининговый) объем диагностических методов для доказательства: есть или нет панкреатическая протоковая гипертензия.

Таким образом, этиологические варианты ХП без протоковой гипертензии полностью относятся к компетенции врача-гастроэнтеролога (панкреатолога), при этом скрининговый объем исследований должен включать стандартные УЗИ и КТ органов брюшной полости с акцентом на ПЖ, ФГДС с детальным осмотром большого дуоденального сосочка, рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки с барием, определение панкреатической эластазы-1 в кале и гликемический профиль. Сложные и инвазивные методы на этом этапе не показаны, однако если в дальнейшем наблюдаются прогрессирующие негативные изменения клинических проявлений ХП, то

назначение этих исследований необходимо координировать совместно с хирургом.

В то же время, все варианты ХП с признаками протоковой гипертензии, определяемые на основе скринингового объема исследований, требуют обязательного совместного с хирургом назначения дальнейших сложных и инвазивных методов диагностики, включающих при необходимости ЭРХПГ, МРХПГ, эндоУЗИ с биопсией ПЖ, исследование онкомаркера СА 19-9, паратормона, липидограммы, эндогенного инсулина, С-пептида, IgG, проведение генетической экспертизы (при возможности). Задачей такого расширенного исследования («хирургический» скрининг) является определение (поиск) анатомо-морфологических изменений ПЖ.

Увеличение в диаметре главного панкреатического протока (ГПП) является веским доказательством протоковой гипертензии, но этот исключительно ценный феномен необходимо рассматривать только вместе с другими вышеперечисленными критериями, увязывая их с данными о степени экзокринной и эндокринной недостаточности (есть или нет?), наличием болевого синдрома. Расширение ГПП в сочетании с одним, а тем более двумя признаками (например, боль, экзо-, эндокринная недостаточность) является определяющим аргументом для хирургического лечения, при этом значимым считается расширение диаметра ГПП 5 мм и более (Марсельско-Кембриджская классификация критериев визуализации, 1996). Именно такой алгоритм действий исключает неоправданную инертность наблюдения за больным при наличии доказанных главных феноменов («хирургического») ХП (боль, расширение ГПП, начальные проявления экзо- и/или эндокринной недостаточности).

Определение объективных критериев эффективности хирургического лечения больных ХП в отдаленном периоде имеет первостепенное значение. В проведенной работе в виде непреложного факта констатировали, что невозможно вернуть утраченные функции ПЖ, если к моменту операции уже безвозвратно погибла значимая часть ацинарно-клеточной массы, определяющая эти функции. Задача хирурга в этой непростой клинической ситуации — устранить болевой синдром и возникшие формы осложнений ХП, совершенно не усугубляя имеющийся к моменту операции оставшийся функциональный резерв ПЖ (экзо-, эндокринная функции). Именно сохранение такого оставшегося функционального резерва ПЖ на фоне устранения абдоминальной боли является одним из основных критериев хорошего результата, и его требуется подтвердить в отдаленном периоде как документально (соответствующими методами исследования), так и с помощью независимой самооценки самого больного (качество жизни на основе специальных опросников MOS SF-36, EORTC QLQ-C30 STO22). Переформатирование критериев эффективности хирургического лечения является исключительно важным для прогресса лечения ХП в целом.

Исходя из этого, разработанные в клинике критерии эффективности хирургического лечения больных ХП в отдаленном периоде следующие:

1. *Хороший результат:* отсутствие абдоминального болевого синдрома, наблюдавшегося до операции; показатели экзокринной и/или эндокринной функций ПЖ такие как до операции или лучше; отсутствие осложнений ХП, послуживших показанием к первичной операции.

2. *Удовлетворительный результат:* отсутствует либо наблюдается абдоминальный болевой синдром постоянного или периодического характера, но значительно

меньшей интенсивности, чем до операции; показатели экзокринной и/или эндокринной функций ПЖ хуже, чем до операции, но не требуется радикальный пересмотр корригирующей терапии (увеличение доз ферментных препаратов в 2 раза, переход на инсулинотерапию или увеличение доз инсулина); наблюдается рецидив осложнений ХП, но он носит малосимптомный характер и не требует реоперации.

3. **Неудовлетворительный результат:** абдоминальный болевой синдром рецидивировал или остался после операции практически такой же интенсивности; показатели экзокринной и/или эндокринной функции ПЖ значительно ухудшились, что требует радикального пересмотра корригирующей терапии в виде увеличения доз ферментных препаратов в 2 и более раза, перевода на инсулин или увеличения доз инсулина; наблюдается рецидив осложнений ХП, носящий симптомный характер и требующий проведения инвазивных вмешательств или реоперации.

По данным проведенного исследования, хорошие результаты в отдаленном периоде отмечены у 92,6% боль-

ных, которым выполняли паренхимосохраняющую операцию; удовлетворительные — у 4 (7,4%); неудовлетворительные результаты не отмечены. В то же время, после резекционных операций хорошие результаты признаны только у 53,1% больных, удовлетворительные — у 32,7% и неудовлетворительные — у 14,3%.

Выводы. Больным ХП необоснованно длительно проводят консервативное лечение, нередко ведущее к функциональной недостаточности (экзокринной, эндокринной).

Отсутствует должная преемственность между консервативным и хирургическим лечением.

Реструктурированная классификация TIGAR-O с дополнениями, определяющими направленность динамического и лечебного процесса при хроническом панкреатите, уточняет показания к хирургическому лечению.

Критерии оценки отдаленных результатов хирургического лечения ХП должны максимально объективно оценивать анатомические и функциональные изменения ПЖ, определяющие качество жизни больного.

Литература

1. Губергриц Н. Б. Метаболическая панкреатология / Н. Б. Губергриц, А. Н. Казюлин. — Донецк : Лебедь, 2011. — 514 с.
2. Резекция головки поджелудочной железы при хроническом панкреатите. Как делать и как называть? : аналитический обзор / В. И. Егоров, В. А. Вишневецкий, А. Т. Щастный [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2009. — № 8. — С. 57–66.
3. Хирургическое лечение хронического панкреатита / В. М. Копчак, К. В. Копчак, Л. А. Перерва, А. В. Дувако // Здоров'я України. — 2012. — № 1 (7). — С. 18–19.
4. Хронический панкреатит: мифы и реальность. Современные аспекты фармакотерапии гастроэнтерологических заболеваний / Под ред. И. В. Маева. — М. : Бионика, 2012. — С. 220–229.
5. Beger H. G. Diseases of the pancreas / H. G. Beger, S. Matsuno, J. L. Cameron. — Berlin ; Heidelberg : Springer-Verlag, 2008. — 905 p.
6. Farkas G. Surgical treatment of chronic pancreatitis / G. Farkas // Magy. Seb. — 2011. — Vol. 64, No 2. — P. 63–68.
7. Hospitalization, frequency of interventions, and quality of life after endoscopic, surgical, or conservative treatment in patients with chronic pancreatitis / K. Rutter, A. Ferlitsch, T. Sautner [et al.] // World J. Surg. — 2010. — Vol. 34, No 11. — P. 2642–2647.
8. Klöppel G. Chronic pancreatitis, pseudotumors and other tumor-like lesions / G. Klöppel // Modern Pathology. — 2007. — Vol. 20. — P. 113–131.
9. Long-term quality of life after surgery for chronic pancreatitis / E. S. van Loo, M. C. van Baal, H. G. Goosen [et al.] // Br. J. Surg. — 2010. — Vol. 97, No 7. — P. 1079–1086.
10. Strobel O. Surgical therapy of chronic pancreatitis: indications, techniques and results / O. Strobel, M. W. Büchler, J. Werner // Int. J. Surg. — 2009. — Vol. 7, No 4. — P. 305–312.

УДК 616.37-002-036.1-089

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ: ПОКАЗАНИЯ К ОПЕРАЦИИ И КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

А. В. Клименко, В. Н. Клименко,
А. А. Стешенко

Запорожский государственный
медицинский университет, Украина

УДК 616.37-002-036.1-089

ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ: ПОКАЗАННЯ ДО ОПЕРАЦІЇ І КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

А. В. Клименко, В. М. Клименко,
А. О. Стешенко

Запорізький державний
медичний університет, Україна

CHRONIC PANCREATITIS: INDICATIONS FOR SURGERY AND LONG-TERM OUTCOME EVALUATION CRITERIA

A. V. Klimenko, V. N. Klimenko,
A. A. Steshenko

Zaporozhye State Medical University, Ukraine

Ключевые слова: хронический панкреатит, лечение, протоковая гипертензия, показания к операции, оценка отдаленных результатов. Прооперированы 122 больных хроническим панкреатитом. В критическом плане рассмотрены негативные последствия длительного консервативного лечения хронического панкреатита, отчасти обусловленные недостатками существующих классификаций анализируемого заболевания. Предлагается алгоритм детализированного обследования больных хроническим панкреатитом, конкретизированные показания к хирургическому лечению и критерии оценки отдаленных результатов оперативных вмешательств, объективизирующие качество жизни пациентов.

Ключові слова: хронічний панкреатит, лікування, протокова гіпертензія, показання до операції, оцінка віддалених результатів. Прооперовано 122 хворих на хронічний панкреатит. У критичному плані розглянуто негативні наслідки тривалого консервативного лікування хронічного панкреатиту, певною мірою зумовлені недоліками існуючих класифікацій аналізованого захворювання. Запропоновано алгоритм деталізованого обстеження хворих на хронічний панкреатит, конкретизовано показники до хірургічного лікування та критерії оцінки віддалених результатів оперативних втручань, що об'єктивізують якість життя пацієнтів.

Key words: chronic pancreatitis, treatment, ductal hypertension, surgery indications, long-term results assessment

122 patients with complicated chronic pancreatitis were operated on. This article presents the critical analysis of negative consequences of chronic pancreatitis conservative therapy. They are conditioned in some degree by imperfection of current classifications of chronic pancreatitis. We propose special diagnostic algorithm paying precise attention to surgery indications and assessment criteria of long-term results of surgical treatment that objectify patients' life quality assessment.

КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ ХРОНІЧНИХ ПАНКРЕАТИТІВ НА ЗАКАРПАТТІ

В. Ю. Коваль

Ужгородський національний університет, Україна

Ключові слова**хронічний панкреатит, денситометрія, мальдігестія, мальабсорбція, макроелементи крові**

Хронічний панкреатит (ХП) — досить часте захворювання: у різних країнах захворюваність на ХП становить 5-7 нових випадків на 100 000 чоловік населення. При цьому, за останні 40 років стався приблизно дворазовий приріст захворюваності на панкреатит [2, 6]. Це пов'язано не тільки з поліпшенням способів діагностики ХП, але й зі збільшенням вживання алкоголю в деяких країнах, посиленням впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища, які послаблюють різні захисні механізми [5, 7]. У структурі захворювань органів травлення серед всього населення у 2009-2012 рр. на Закарпатті захворювання підшлункової залози (ПЗ) знаходяться на 4 місці. Останні роки на Закарпатті зберігається тенденція до зростання захворюваності та поширеності хвороб ПЗ, а саме ХП.

ХП супроводжується дефіцитом екзокринної функції ПЗ, яка, зазвичай, спостерігається на пізніх стадіях хвороби, коли прогресування процесів фібротизації органа призводить до зниження продукції ферментів, що своєю чергою сприяє виникненню клінічних виявів мальабсорбції. До мальабсорбції жирів і білків, яка супроводжується дефіцитом усмокування жиророзчинних вітамінів, у подальшому приєднується й мінеральна недостатність унаслідок порушення всмокування кальцію та інших макроелементів. Синтез і транспортування ферментів та електролітів через систему міжклітинних і внутрішньоклітинних мембран енергетично забезпечується АТФ-азною активністю за участі іонів кальцію. Крім того, результати досліджень свідчать, що видалення позаклітинного Ca^{2+} пригнічує екструзію амілази ацинарними клітинами ПЗ [8]. Також визначено, що продукування секретину, панкреозиміну та ферментів ПЗ є кальційзалежним. Так, кальцій сприяє вивільненню панкреозиміну слизовою оболонкою дванадцятипалої кишки та опосередковує його дію на панкреоцити, бере участь у регулюванні скорочувальної діяльності сфінктера Одді [3]. Кальцій також бере участь у стимулюванні вивільнення ферментів з ацинарних клітин, активації ферментів і стабілізації структури їхніх молекул [4]. Натрій і калій беруть участь у транспортуванні різних речовин до клітини, забезпечуючи цим її функціонування.

На основі комплексного вивчення кістково-метаболічних змін встановлено, що остеоденситометрія при ХП носить характер остеопорозоподібної з переважанням остеорезорбтивних процесів над остеоформувальними і прогресує із поглибленням порушення мінерально-вітамінного й білкового обміну, маючи полінутрієнтний характер [1].

Мета дослідження — вивчення клініко-діагностичних особливостей різних форм ХП на Закарпатті.

Матеріали та методи. Проаналізовано медичні карти 85 стаціонарних хворих на ХП (39 — хронічний псевдотуморозний панкреатит (ХПТП), 21 — хронічний калькульозний панкреатит (ХКП), 25 — хронічний паренхіматозний

панкреатит (ХПП)), які знаходилися на лікуванні в гастроентерологічному відділенні Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака в 2009-2013 рр. Діагноз ХП встановлювався на основі скарг хворих, анамнезу захворювання, фізикальних даних, даних ультразвукового обстеження та комп'ютерної томографії ПЗ, дослідження крові та сечі на панкреатичну амілазу, вмісту макроелементів у сироватці крові, морфологічного дослідження ПЗ хворих, що перенесли в анамнезі панкреонекроз, даних копрограми згідно з Марсельсько-Римською (1989) із доповненнями Я. С. Циммермана (1995) класифікацією хронічних захворювань ПЗ. Частині хворих проводилась денситометрія поперекового відділу хребта та кульшових суглобів.

Результати дослідження та їх обговорення. Групу обстежених склали: жінки — 25%, чоловіки — 75%. Співвідношення чоловіків/жінок: при ХПТП 5,5; при ХКП — 6; при ХПП — 1,08. При ХПТП тривалість захворювання становила $2,44 \pm 0,22$, при ХКП — $5,43 \pm 0,63$ і при ХПП — $7,28 \pm 0,5$. Особливостей перебігу ХП від тривалості захворювання у даних хворих не відмічалось. У клінічному перебігу при ХПП біль виявляли у 82% хворих, загальну слабкість — 56%, схуднення — 44%, схильність до діареї — 36% хворих. При ХКП біль відмічали у 76%, загальну слабкість — 57%, схуднення — 52%, схильність до діареї — 48% хворих. У хворих на ХПТП у 84% виявляли біль, 68% — загальну слабкість, 44% — схильність до діареї, 40% — здуття черева. При фіброезогастродуоденоскопії у 54% випадків при ХПТП, у 56% — при ХКП, у 52% — при ХПП виявляли еритематозну та ерозивну гастропатію. Характеристика скарг хворих залежно від форми ХП наведена на рисунку 1.

При проведенні копрологічного дослідження калу в хворих на ХП звертали увагу на наявність клітковини, крохмалю, неперетравлених м'язових волокон, нейтрального жиру, жирних кислот, мила. При ХПТП виявляли крохмаль та клітковину — $1,33 \pm 0,21$; нейтральний жир — $1,83 \pm 0,17$; жирні кислоти — $2,13 \pm 0,23$; мила — $1,5 \pm 0,5$; неперетравлені м'язові волокна — $1,57 \pm 0,2$. При ХКП: клітковина — $1,5 \pm 0,5$; крохмаль, неперетравлені м'язові волокна та мила — $1,2 \pm 0,2$; нейтральний жир і жирні кислоти — $1,4 \pm 0,24$. При ХПП виявляли клітковину — $1,56 \pm 0,12$; крохмаль — $1,44 \pm 0,13$; нейтральний жир — $1,63 \pm 0,16$; жирні кислоти — $1,71 \pm 0,16$; мила — $1,5 \pm 0,23$; неперетравлені м'язові волокна — $1,92 \pm 0,23$. При всіх формах ХП однаково спостерігалась наявність клітковини, крохмалю та мила. При ХПТП виявили суттєве збільшення нейтрального жиру порівняно з хворими на ХКП, суттєве збільшення жирних кислот порівняно з хворими на ХКП та ХПП. У пацієнтів із ХПП спостерігали суттєве збільшення неперетравлених м'язових волокон порівняно з хворими на ХКП (табл. 1).

При вивченні вмісту макроелементів у крові хворих на ХП виявлено несуттєве зниження вмісту натрію в пацієнтів

із ХПП — $139,04 \pm 1,16$; у хворих на ХППП — $120,04 \pm 17,31$ і при ХКП — $112,20 \pm 26,35$ порівняно з контрольною групою — $140 \pm 5,0$. Вміст калію та хлору хворих із різними формами панкреатитів коливався в межах контрольної групи. Вміст кальцію знижувався у хворих на ХППП і ХКП до мінімальної межі норми.

Вміст макроелементів крові при різних формах ХП наведено в табл. 2.

Денситометрія поперекового відділу хребта та кульшових суглобів виявила остеопороз у 62% хворих на ХП та остеопенію у 71% хворих, хоча показники вмісту кальцію знаходились на нижній межі норми.

Висновки:

1. На ХКП і ХППП на Закарпатті у 5,5-6 разів частіше хворіють чоловіки. Домінуючими симптомами при різних

формах ХП є наявність болю в 76-84% хворих. При ХППП та ХКП у 44-52% хворих відмічається значне схуднення. Схильність до діареї однаково проявляється в усіх групах ХП.

2. У 40-54% хворих на ХП виявляють гастропатію.

3. У пацієнтів із ХППП спостерігаються більш виражені прояви мальдигестії, що супроводжуються вираженою стеатореєю. Амілорея однаково проявляється при всіх формах ХП. Креаторея більш виражена у хворих на ХППП.

4. У хворих на ХП виявлено несуттєве зниження в крові макроелементів кальцію та натрію, яке більш виражене у хворих з ускладненими формами панкреатитів — ХППП та ХКП.

5. Денситометрія поперекового відділу хребта та кульшових суглобів дає можливість виявити прояви остеопорозу та остеопенії на ранніх стадіях синдрому мальабсорбції у хворих на ХП.

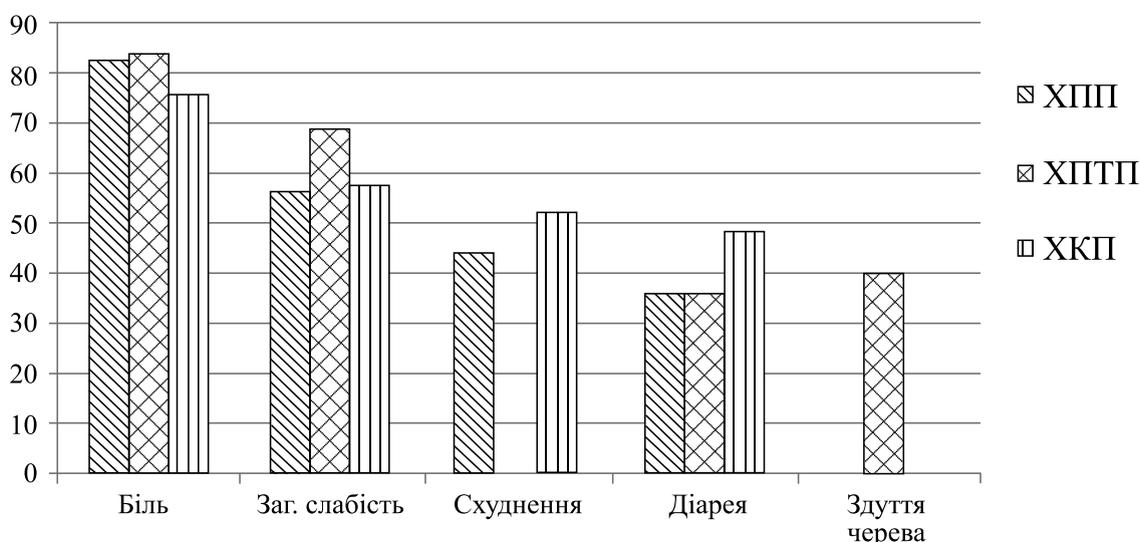


Рис. 1. Характеристика основних скарг хворих на ХП.

Таблиця 1

Показники копрологічного дослідження калу в хворих на ХП

Показники	ХППП	ХПП	ХКП
Клітковина	$1,33 \pm 0,21$	$1,56 \pm 0,12$	$1,5 \pm 0,5$
Крохмаль	$1,33 \pm 0,21$	$1,44 \pm 0,13$	$1,2 \pm 0,2$
Неперетравлені м'язові волокна	$1,57 \pm 0,2$	$1,92 \pm 0,23^{***}$	$1,2 \pm 0,2$
Жир нейтральний	$1,83 \pm 0,17^*$	$1,63 \pm 0,16$	$1,4 \pm 0,24$
Жирні кислоти	$2,13 \pm 0,23^*$	$1,71 \pm 0,16^{**}$	$1,4 \pm 0,24$
Мила	$1,5 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,23$	$1,2 \pm 0,2$

Примітка: * — достовірна різниця між показниками ХППП та ХКП;
 ** — достовірна різниця між показниками ХППП та ХПП;
 *** — достовірна різниця між показниками ХПП та ХКП.

Таблиця 2

Вміст мікроелементів крові при різних формах ХП

Показники	ХППП (n=27)	ХПП (n=18)	ХКП (n=15)	Контрольна група (n=20)
Кальцій, ммоль/л	$1,37 \pm 0,07$	$1,22 \pm 0,03$	$1,10 \pm 0,015$	$1,57 \pm 0,58$
Натрій, ммоль/л	$139,04 \pm 1,16$	$120,04 \pm 17,31$	$112,20 \pm 26,35$	$140 \pm 5,0$
Хлор, ммоль/л	$101,55 \pm 0,96$	$101,66 \pm 5,85$	$100,42 \pm 3,84$	100 ± 20
Калій, ммоль/л	$4,33 \pm 0,12$	$4,45 \pm 0,15$	$4,42 \pm 0,14$	$4,27 \pm 1,28$

Література

1. Бабінець Л. С. Клініко-патогенетичні предиктори формування полінутриєнтної недостатності при хронічному панкреатиті, шляхи оптимізації профілактики та лікування : дис... д-ра мед. наук : 14.01.36 / Тернопільський держ. мед. ун-т ім. І. Я. Горбачевського. — Тернопіль, 2007. — 365 с.
2. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология : монография / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христинич. — Донецк : Лебедь, 2000. — 416 с.
3. Дубицький Л. О. Взаємодія катіонів металів з Ca²⁺-транспортувальними Ca²⁺-центрами Ca²⁺-помпи плазматичної мембрани секреторних клітин шлункових залоз / Л. О. Дубицький, Л. С. Вовканич // Укр. біохім. журн. — 2003. — Т. 75, № 2. — С. 39–46.
4. Кендзерська Т. Б. Апоптоз у патогенезі хронічного панкреатиту у пацієнтів похилого віку з супутньою ішемічною хворобою серця / Т. Б. Кендзерська, Т. М. Христинич // Сучасна гастроентерологія. — 2002. — № 3. — С. 88–91.
5. Коганова К. А. Хронический панкреатит и методы коррекции экзокринной недостаточности / К. А. Коганова // Рус. мед. журн. — 2009. — Т. 17, № 5. — С. 328–331.
6. Маев И. В. Болезни поджелудочной железы : монография, том 2 / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый. — М. : Медицина; Шико, 2008. — 560 с.
7. Convell D. Chronic pancreatitis /D. Convell, P. Banks // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 24. — P. 586–590.
8. Krzewicki J. Clinical study on magnesium and calcium level in the acute pancreatitis /J. Krzewicki // Magnes. Res.— 1998. — Vol. 11. — P. 19–23.

УДК 616.37-002.2-036-074/078(477.87)

**КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ
ХРОНІЧНИХ ПАНКРЕАТИТІВ
НА ЗАКАРПАТТІ**

В. Ю. Коваль

Ужгородський національний університет,
Україна

УДК 616.37-002.2-036-074/078(477.87)

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ХРОНИЧЕСКИХ ПАНКРЕАТИТОВ
НА ЗАКАРПАТЬЕ**

В. Ю. Коваль

Ужгородский национальный университет,
Украина

**CLINICAL AND DIAGNOSTIC FEATURES
OF CHRONIC PANCREATITIS IN
TRANS-CARPATIA**

V. Y. Koval

Uzhgorod National University, Ukraine

Ключові слова: хронічний панкреатит, денситометрія, мальдигестія, мальабсорбція, макроелементи крові

У статті наведено клініко-діагностичні особливості хронічних панкреатитів (ХП) на Закарпатті. На хронічний калькульозний та псевдотуморозний панкреатит у 5,5-6 разів частіше хворіють чоловіки. У клінічному перебігу при всіх формах ХП переважає больовий синдром у 76-84% хворих, значна втрата маси тіла — у 44-52%, нестабільні випорожнення — у 42-46%. У 40-54% хворих на ХП виявляють гастропатію. При копрологічному дослідженні калу у хворих на хронічний псевдотуморозний панкреатит спостерігаються більш виражені прояви мальдигестії, що супроводжуються стеатореєю. Амилорея однаково проявляється при всіх формах ХП. Креаторея більш виражена у хворих на хронічний паренхіматозний панкреатит. У пацієнтів із ХП виявлено зниження в крові макроелементів кальцію та натрію, яке більш виражене у хворих із ускладненими формами ХП — псевдотуморозним та калькульозним. Денситометрія дає можливість виявити прояви остеопорозу та остеопенії на ранніх стадіях синдрому мальабсорбції у хворих на ХП.

Ключевые слова: хронический панкреатит, денситометрия, мальдигестия, мальабсорбция, макроэлементы крови

В статье приведены клинико-диагностические особенности хронических панкреатитов (ХП) на Закарпатье. Хроническим калькулезным и псевдотуморозным панкреатитом в 5,5-6 раз чаще болеют мужчины. В клиническом течении при всех формах ХП преобладает болевой синдром у 76-84% больных, значительная потеря массы тела — у 44-52%, нестабильный стул — у 42-46%. У 40-54% больных ХП обнаруживают гастропатию. При копрологическом исследовании кала у больных хроническим псевдотуморозным панкреатитом наблюдаются более выраженные проявления мальдигестии, сопровождающиеся стеатореей. Амилорея одинаково проявляется при всех формах ХП. Креаторея более выражена у больных хроническим паренхиматозным панкреатитом. У пациентов с ХП выявлено снижение в крови макроэлементов кальция и натрия, которое более выражено у больных с осложненными формами ХП — псевдотуморозным и калькулезным. Денситометрия позволяет выявить проявления остеопороза и остеопении на ранних стадиях синдрома мальабсорбции у больных ХП.

Key words: chronic pancreatitis, densitometry, maldigestion, malabsorption, blood macroelements Article presents the clinical and diagnostic features of chronic pancreatitis (CP) in Transcarpathia. Males with chronic calculous and pseudotumorous pancreatitis suffer in 5.5-6 times more often. In the clinical course in all CP forms pain prevailed in 76-84% of patients, significant weight loss — in 44-52%, unstable feces — in 42-46%. Gastropathy was found in 40-54% of patients with CP. Feces study in patients with chronic pseudotumorous pancreatitis observed more evident manifestations of maldigestion accompanied by steatorrhea. Amylorrhea was equally evident in all CP forms. Creatorrhea was more evident in patients with chronic parenchymal pancreatitis. Reduction of blood macronutrients calcium and sodium was shown in patients with CP, being more evident in those with complicated forms of pancreatitis — chronic pseudotumorous and calculous ones. Bone densitometry allowed to detect osteoporosis and osteopenia at the earliest manifestations of malabsorption syndrome in patients with CP.

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ВНЕПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

И. А. Козлов, Г. Г. Кармазановский, И. Е. Тимина, М. В. Петухова
Институт хирургии им. А. В. Вишневского, Москва, Россия

Ключевые слова

внепеченочная портальная гипертензия, хронический панкреатит, сонография, операции внутреннего дренирования протока или псевдокист поджелудочной железы, резекционные операции на поджелудочной железе

Выраженные фиброзно-инфильтративные изменения поджелудочной железы (ПЖ), парапанкреатической и паравазальной клетчатки при хроническом панкреатите (ХП), обуславливают развитие экстравазальной компрессии (ЭВК) или тромбоза вен воротной системы, что является причиной развития внепеченочной портальной гипертензии (ВПГ).

Частота встречаемости ВПГ при поражении дистальных отделов ПЖ составляет от 7-20% случаев [12], до 45% наблюдений приводят S. M. Weber et al. [18] и 80% — в работе П. А. Бэнкс и соавт. При ХП с преимущественным поражением головки ПЖ, частота вовлечения вен мезентерикопортальной оси составляет от 13,2% (по данным P. Bemades et al.) до 40% наблюдений [7, 8]. Е. А. Авдей отмечает развитие ВПГ в 47,8% случаев проксимального ХП, а по данным С. П. Чикотеева и И. К. Бойко, ЭВК и тромбоз вен воротной системы были выявлены у 72,7% больных [1, 4].

Отличие от больных с первичной ВПГ, у которых клинические проявления синдрома связано с внезапным кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и/или желудка [2], у больных ХП клиника синдрома ВПГ не столь выражена. Случаи кровотечений портального генеза у больных ВПГ, обусловленной ХП, составляют от 5% до 18% наблюдений [1, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 16, 17]. По данным J. R. Izbicki et al., эпизоды повторных кровотечений не встречались [8], а в работе T. R. Heider et al. отмечены не более чем в 4% наблюдений [12]. В работах ряда авторов не описано ни одного смертельного исхода в результате острой кровопотери [1, 6, 8, 9, 12, 15].

Несмотря на редкие эпизоды кровотечений, значимость дооперационной диагностики ВПГ не вызывает сомнений. Как показано в работе J. R. Izbicki et al., среди больных с ВПГ при выполнении резекций ПЖ достоверно больше отмечали интраоперационную кровопотерю, соответственно, эти больные чаще нуждались в переливании компонентов крови, увеличивалось время выполнения операции и реабилитационного периода [8].

В настоящее время основными методами диагностики ВПГ при патологии панкреатодуоденальной зоны являются неинвазивные, обладающие высокими показателями чувствительности и специфичности. Ультразвуковое исследование с использованием цветового дуплексного сканирования позволяет оценить состояние ПЖ и анатомически взаимосвязанных с ней органов, выявлять компрессию или тромбоз вен портального русла, визуализировать расширенные венозные коллатерали.

Цель нашей работы — определение диагностических возможностей цветового дуплексного сканирования в выявлении ВПГ у больных ХП.

М. Д. Пациора предложила классификацию ВПГ по клиническому проявлению и состоянию портопеченочного и центрального кровообращения у больных циррозом печени. Автор выделил 1 стадию (компенсированную), которая характеризовалась компенсированным портопеченочным крово-

обращением, развитием спленомегалии с гиперспленизмом или без гиперспленизма. Во 2 стадии (субкомпенсированной) выявляли варикозно расширенные вены пищевода и желудка с кровотечением или без кровотечений, спленомегалию, а также нарушения портопеченочного кровообращения. При декомпенсации ВПГ (3 стадия), кроме нарушений портопеченочного кровообращения, происходят изменения центральной гемодинамики (гипердинамический тип кровообращения) [3].

У обследованных нами больных ХП, осложненным ВПГ, мы выделили 2 стадии ВПГ: в 1 стадии ВПГ (ВПГ-1) гемодинамические изменения в портальной системе (тромбоз, компрессия) приводили к развитию портопортальных венозных коллатералей, направленных на шунтирование участка обструкции и восстановления кровообращения печени; во 2 стадии (ВПГ-2), являющейся, по сути, субкомпенсированной, повышенное портальное давление способствовало развитию портосистемных и внутриорганных коллатералей с клиническим проявлением синдрома.

Материалы и методы. В основу работы положен анализ комплексного обследования 94 больных ХП, из которых у 61 (65%) течение панкреатита было осложнено ВПГ, и 33 (35%) больных ХП без признаков повышения портального давления. Среди обследованных пациентов преобладали мужчины (78%) трудоспособного возраста — средний возраст $47 \pm 9,9$ лет (от 22 до 72 лет).

У 82 (87%) больных причиной ХП явился алиментарный фактор, в частности, прием алкоголя и жирной пищи, у 9 (10%) пациентов начало заболевания связано с приступом острого панкреатита на фоне желчнокаменной болезни и у 3 (3%) больных ХП развился после травмы ПЖ.

Операции на ПЖ по поводу ХП были выполнены 78 больным. Распределение больных по виду вмешательства и наличию признаков ВПГ представлено в табл. 1.

Результаты. В 64% наблюдений (60 больных) преобладал ХП с преимущественным поражением головки ПЖ. ХП с фиброзно-воспалительными изменениями тела-хвоста или хвоста ПЖ диагностирован у 28 больных (30%), и поражение всех отделов отмечено у 6 (6%) больных.

Ультразвуковое исследование в В-режиме показало, что среди больных с ВПГ достоверно чаще диагностировали калькулезный ХП — в 48% случаев, в 75% отмечали развитие панкреатической гипертензии, у 58% больных увеличение передне-заднего размера головки ПЖ составляло более 40 мм ($p < 0,05$). Мы не выявили значимого различия между группами больных с ВПГ и без ВПГ в наличии псевдокист ПЖ, расширения внутри- и внепеченочных желчных протоков, инфильтративных изменений парапанкреатической клетчатки ($p > 0,05$). Постнекротические кисты ПЖ встречались среди 44 (72%) больных ХП с ВПГ и у 25 (76%) больных без признаков повышения портального давления. При сравнении линейных размеров псевдокист было отмечено, что среди больных с

ВПГ в половине случаев (48%) встречались кисты размерами от 40 мм до 80 мм и в 19% — псевдокисты размерами от 80 мм до 140 мм. Среди больных без ВПГ практически в равном соотношении — в 39% случаев — были диагностированы кисты размерами от 20 мм до 40 мм и в 32% — от 80 мм до 140 мм. Среди больных ХП с ВПГ поражение головки ПЖ отмечено в 69% наблюдений и у 55% больных без ВПГ, поражение дистальных отделов, в т. ч. сочетание тела и хвоста, выявлено у 28% больных с ВПГ и среди 33% без ВПГ. Фиброзно-воспалительные изменения всех отделов ПЖ были диагностированы среди 3% больных с ВПГ и у 12% без ВПГ.

Одним из диагностических критериев печеночной формы портальной гипертензии является увеличение размеров селезенки. В нашей работе такой закономерности выявлено не было. Увеличение площади селезенки более 40 см² мы отмечали среди 63% больных с ВПГ и у 48% без ВПГ ($p > 0,05$). Увеличение площади селезенки было сопоставимо с увеличением регионарных лимфатических узлов, что в большей степени указывает на пролиферативно-воспалительный процесс. Увеличение площади селезенки от 10% и более 100% от нормы достоверно чаще отмечали среди больных с тромбозом вен воротной системы ($p < 0,05$).

Из 61 больного с ВПГ 40 пациентов были с ВПГ-1, у которых по результатам дооперационного обследования и интраоперационных данных диагностированы портопортальные венозные коллатерали. У 21 больного с ВПГ-2 — по данным ультразвукового исследования и компьютерной томографии, кроме портопортальных, были диагностированы портосистемные коллатерали, а при эзофагогастроскопии выявлены расширенные внутриорганные коллатерали.

Для изучения оценки состояния центральной гемодинамики у больных с ВПГ-2 мы провели эхокардиографическое исследование. Результаты исследования показали, что у больных ХП, осложненным развитием ВПГ, не формируется гипердинамический тип кровообращения, нет изменений центральной гемодинамики (объемные показатели сердца, сократимость левого желудочка соответствовали нормальным значениям).

В нашей работе развитие ВПГ у 24 (60%) больных ВПГ-1 было обусловлено ЭВК вен воротной системы, сочетание ЭВК с тромбозом диагностировано у 4 (10%) больных, тромбоз магистральных притоков вен портальной системы выявлен у 5 (13%) больных, и у 7 (17%) портальная гемодинамика не была изменена.

Среди больных с ВПГ-2 преобладали пациенты с тромбозом магистральных притоков воротной вены — 14 (66%) наблюдений, из них половину составили лица с сочетанием тромбоза и ЭВК. В 7 (34%) случаях причиной ВПГ-2 являлась ЭВК вен воротной системы.

Среди 23 больных с диагностированным тромбозом окклюзирующий тромбоз выявлен в 21 наблюдении, из которых у 6 (26%) были тромбированы все магистральные притоки воротной вены, тромбоз области конfluence воротной вены развился у 2 (9%) человек, тромбоз ствола воротной вены — в 5 (22%) случаях, верхней брыжеечной вены — в 1 (4%) наблюдении, селезеночной вены (сегментарный) — в 7 (30%) случаях. У 2 (9%) пристеночный тромбоз локализовался: в одном наблюдении — в стволе верхней брыжеечной вены, во втором случае — в воротной вене с переходом на верхнюю брыжеечную вену.

У больных, не имеющих признаков повышения портального давления, в 58% вены воротной системы были полностью проходимы. Среди 42% больных с компрессией вен воротной системы в 86% регистрировали умеренное повышение линейной скорости кровотока без выраженного турбулентного характера кровотока, в среднем до 0,5 м/с.

Визуализация венозных коллатералей — важнейший критерий диагностики ВПГ. Результаты нашей работы показали, что частота визуализации венозных коллатералей зависит от стадии ВПГ. В стадии ВПГ-1 частота визуализации коллатералей по

результатам ультразвукового дуплексного сканирования составила 45%, в то время как у больных ВПГ-2 коллатерали определяли у 76% больных. В 100% наблюдений при проведении ультразвукового дуплексного сканирования венозные коллатерали диагностировали среди больных с тромбозом в воротной системе. Развитие венозных (портопортальных) коллатералей происходит в пределах одного «анастомозного поля» (Л. А. Гугушвили). Нами выявлена следующая закономерность: уровень обструкции в воротной системе зависит от локализации поражения ПЖ при ХП. Таким образом, диагностику венозных коллатералей мы проводили с учетом поражения ПЖ. При проксимальном ХП с поражением мезентерикопортальной оси мы визуализировали коллатерали в толще гепатодуоденальной связки (перихоледохальные сплетения), в стенке желчного пузыря, вокруг головки ПЖ, в области анатомического хода воротной и верхней брыжеечной вен (правосторонняя локализация). При тромбозе селезеночной вены, обусловленным поражением хвоста ПЖ, портопортальные коллатерали определяли в проекции анатомического хода селезеночной вены, в гастролиенальной области, в воротах и у полюсов селезенки (левосторонняя локализация).

У больных ХП с преимущественным поражением головки ПЖ в 24% наблюдений мы выявляли коллатерали правосторонней локализации и в 21% — сочетание право- и левосторонней локализаций. У больных с изменениями дистальных отделов ПЖ в равном соотношении (в 26%) диагностировали коллатерали левосторонней локализации и сочетание право- и левосторонней.

Для определения диагностической значимости ультразвукового исследования мы проводили сопоставление результатов обследования с интраоперационными данными. В начальной стадии ВПГ-1 точность УЗИ в выявлении венозных коллатералей низка и составляет 53%, чувствительность метода лишь 47% и специфичность — 83%. По мере нарастания изменений в портальной системе, возрастает роль ультразвукового исследования в диагностике ВПГ. Так, в стадии ВПГ-2 диагностическая точность метода в выявлении венозных коллатералей составляет 79%, чувствительность — 77%, специфичность — 100%.

Мы провели количественный анализ гемодинамических показателей в портальной системе среди больных с тромбозом в воротной системе и ЭВК. Проанализированы следующие показатели: диаметр вен, линейная скорость кровотока на проходимом участке с ламинарным кровотоком и величина объемной скорости кровотока, что представлено в табл. 2.

Статистически значимое изменение гемодинамических параметров в венах воротной системы у пациентов с венозным тромбозом, говорит о снижении показателей линейной и объемных скоростей в диапазоне от 37% до 58% при сравнении со значениями больных без ВПГ. Среди больных, у которых развитие ВПГ связано с ЭВК вен воротной системы, достоверные отличия от группы больных без ВПГ определены по показателям линейной скорости кровотока — выявлена тенденция к снижению скоростных показателей по верхней брыжеечной и селезеночной венам в среднем на 15%. Значения объемных скоростей кровотока соответствовали значениям у больных, не имеющих признаков повышения портального давления.

Таким образом, у больных с ЭВК вен воротной системы развитие венозных коллатералей компенсирует нарушение портального кровотока. У больных с тромбозом, которые в большинстве своем в нашем исследовании имели субкомпенсированную стадию ВПГ, развитие коллатерального кровотока не обеспечивает в полной мере компенсации портального кровоснабжения.

Второй частью нашего исследования явилась оценка параметров портального кровотока после выполненных операций на ПЖ по поводу ХП. Мы полагали, что улучшение показателей портальной гемодинамики будет связано с приростом линейной скорости кровотока за счет устранения

ЭВК вен воротной системы. Среди осложнений в раннем послеоперационном периоде, которые могут влиять на портальную гемодинамику, мы рассматривали развитие острого послеоперационного панкреатита, недостаточность билиодигестивных и панкреатодигестивных анастомозов. Сформированный инфильтрат или наличие ограниченного жидкостного скопления в области вмешательства могут сопровождаться развитием ЭВК вен воротной системы. Частота осложнений послеоперационного периода в зависимости от вида операции представлена в табл. 3.

Ультразвуковыми признаками острого послеоперационного панкреатита являлись: увеличение размеров ПЖ, нечеткость переднего контура наряду со снижением эхогенности паренхимы, что было выявлено у 9 больных. Среди больных с острым послеоперационным панкреатитом в 78% наблюдений (7 больных) мы отмечали наличие выпота в салниковой сумке, асцита. По нашим данным инфильтративные изменения и жидкостные скопления в зоне вмешательства достоверно чаще ($p < 0,05$) диагностировали среди больных с осложненным течением послеоперационного периода.

Для оценки кровотока в венах воротной системы на 3 и 7 сутки после операции всем пациентам выполняли ультразвуковое дуплексное сканирование.

При анализе данных табл. 3 и 4, отмечено, что на 3 сутки после операции частота регистрации ЭВК зависела от наличия осложнений раннего послеоперационного периода. На 7 сутки после операции ЭВК вен воротной системы достоверно чаще отмечалась среди больных, перенесших операцию внутреннего дренирования ($p < 0,05$), что говорит о недостаточности венозной декомпрессии.

Как видно из табл. 5, ЭВК вен воротной системы в раннем послеоперационном периоде также регистрируется и среди больных, не имеющих признаков повышения портального давления. У большинства больных нами отмечена нормализация портального кровотока на 7 сутки и только в одном случае сохранялась ЭВК воротной вены инфильтратом, развившемся на фоне послеоперационного острого панкреатита.

Количественные показатели портального кровотока (линейную и объемную скорость) мы рассчитывали на 7 день после операций на ПЖ, которые мы сравнивали с дооперационными значениями и видом хирургического вмешательства (рис. 1а, б, в).

При сравнении с дооперационными значениями прирост и нормализация величины линейной скорости кровотока в венах воротной системы отмечены у больных, перенесших резекции с поперечным пересечением ПЖ (панкреатодуоденальная резекция, операция Бегера, дистальная резекция). После операции Фрея прирост линейной скорости кровотока отмечен только по селезеночной вене, по другим сосудам — значения соответствовали дооперационным данным. Среди больных, перенесших операцию внутреннего дренирования, скоростные показатели по воротной и верх-

ней брыжеечной венам не изменились, а по селезеночной вене отмечено достоверное снижение линейной скорости кровотока.

Среди 23 пациентов с тромбозом в воротной системе были прооперированы 14 больных (61%). В половине случаев были выполнены резекции ПЖ в различном объеме, и 7 больных (50%) перенесли операции внутреннего дренирования протоковой системы и/или кист ПЖ. Необходимо отметить, что у двух больных показанием к дистальной резекции ПЖ со спленэктомией, наряду с фиброзно-воспалительными изменениями хвоста ПЖ, явился тромбоз селезеночной вены с расширением вен фундального отдела желудка.

Среди всех больных с тромбозом в воротной системе после операции не выявлено прогрессирование тромбоза с распространением на вены, проходимые до операции, а также не произошло реканализации ранее тромбированных вен. У них сохранялись расширенные венозные коллатерали, локализация которых соответствовала уровню окклюзии мезентерикопортального ствола. При анализе количественных показателей портальной гемодинамики существенных отличий со значениями до операции выявлено не было. Снижение объемного портального кровотока за счет снижения линейной скорости кровотока сохранялось и после операции в том же диапазоне значений.

Обсуждение. ЭВК или тромбоз вен воротной системы приводят к развитию ВПГ у больных ХП. В нашем исследовании и по данным литературы, этиологическими факторами ЭВК являлось: сдавление вен воротной системы увеличенной головкой или псевдокистами ПЖ [8, 18]. Нарушение венозного оттока в воротной системе приводит к повышению давления в венах престенотического сегмента и развитию венозной коллатеральной сети. Мы выделили 2 стадии ВПГ у больных с ХП, основанные на степени развития коллатерального кровотока. В начальной стадии (ВПГ-1) при нарушениях оттока в воротной системе происходит расширение портопортальной коллатеральной сети, направленной на шунтирование суженного участка. Большинство из этой группы составили больные с ЭВК вен воротной системы (60%), и в 17% по данным цветового дуплексного сканирования гемодинамических изменений в портальной системе не зарегистрировано. При дальнейшем повышении портального давления происходит формирование портосистемного и внутриорганный коллатерального кровотока. В стадии субкомпенсации (ВПГ-2) наблюдаются клиническое проявление ВПГ в виде варикозного расширения вен пищевода и желудка и повышения риска развития кровотечений портального генеза. В нашей работе показано, что среди больных ХП не отмечено стадии декомпенсации ВПГ.

После операции ЭВК вен воротной системы может быть обусловлена перивазальным отеком в результате хирургической травмы ткани ПЖ, сохранением фиброзно измененных тканей паравазальной клетчатки при дренирующих операциях протоковой системы и/или псевдокист ПЖ. В работе Y. Yamashita et al., по данным компьютерной томографии у больных, перенесших проксимальную резекцию ПЖ, отмечалось сужение воротной

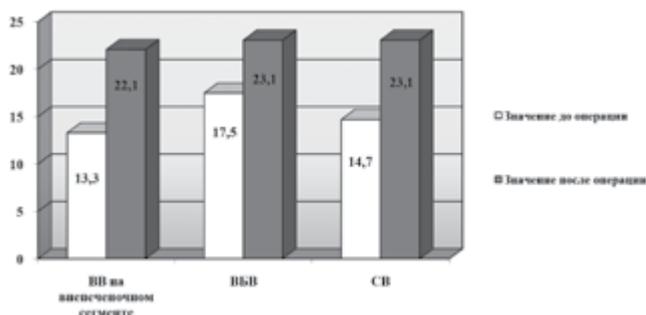


Рис. 1а. Величина ЛСК (см/сек) в венах воротной системы у больных, перенесших резекцию с поперечным пересечением ПЖ. ВВ — воротная вена; ВВВ — верхняя брыжеечная вена; СВ — селезеночная вена.

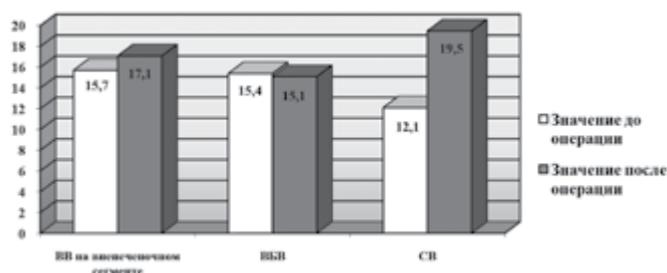


Рис. 1б. Величина ЛСК (см/сек) в венах воротной системы у больных, перенесших операцию Фрея.

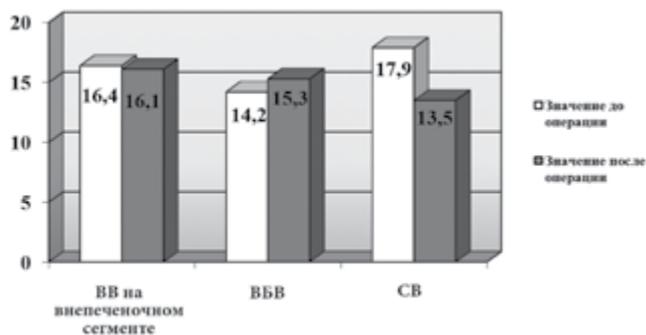


Рис. 1в. Величина ЛСК (см/с) в венах воротной системы у больных, перенесших операции внутреннего дренирования.

в венах воротной системы дает возможность говорить о недостаточной декомпрессии вен при определенных видах вмешательств. В работе J. R. Izbicki et al., основанной на анализе результатов хирургического лечения 140 больных ХП, отмечено, что при резекции ПЖ с поперечным пересечением ее над воротной веной (панкреатодуоденальная резекция, субтотальная резекция головки ПЖ — операция Бегера), в сроки наблюдения 36-66 месяцев, происходит нормализация показателей портальной гемодинамики [8]. В нашей работе, при сравнении групп пациентов по видам оперативного вмешательства, тенденция к увеличению линейной скорости кровотока по воротной, верхней брыжеечной венам с приростом объемной скорости кровотока по селезеночной вене, отмечена у больных, перенесших резекции с поперечным пересечением ПЖ. У пациентов после операций внутреннего дренирования регистрировалось снижение линейной скорости кровотока в венах воротной системы наряду со снижением объемной скорости кровотока по селезеночной вене ($p < 0,05$).

вены в результате воспалительного отека тканей на 2 неделе после операции и полное восстановление просвета вены на 8 неделе [19]. По данным ультразвукового исследования судить о перивазальном отеке или фиброзе на фоне инфильтративных изменений парапанкреатической клетчатки затруднительно. Объективным методом, позволяющим судить о степени декомпрессии вен портальной системы, является цветное дуплексное сканирование. Результаты нашей работы показали, что развитие ЭВК вен воротной системы в раннем послеоперационном периоде обусловлено наличием послеоперационных осложнений. При динамическом наблюдении на 7 день повышение линейной скорости кровотока, сохранение турбулентного кровотока

Таким образом, цветное дуплексное сканирование — точный метод, позволяющий выявить не только степень и распространенность изменений панкреатодуоденальной зоны у больных ХП, но и изменения гемодинамики в воротной системе, обусловленные патологическим процессом. Более того, этот метод показан для динамического контроля портальной гемодинамики в послеоперационный период.

Таблица 1

Распределение больных ХП в зависимости от вида оперативного вмешательства и наличия ВПГ

Вид операции	Больные ХП с ВПГ	Больные ХП без ВПГ
	Количество больных абс., %	
Операции внутреннего дренирования (формирование панкреатоюноанастомоза, панкреатоцистоюноанастомоза, цистопанкреатоанастомоза)	27 (52%)	15 (56%)
Резекции с поперечным пересечением ПЖ	14 (27%)	7 (26%)
панкреатодуоденальная резекция	3 (6%)	3 (11%)
операция Бегера	6 (12%)	2 (7%)
дистальная резекция	5 (10%)	2 (7%)
Резекция головки без поперечного пересечения ПЖ (операция Фрея)	10 (19%)	5 (18%)
Всего	51 (66%)	27 (34%)

Таблица 2

Сравнительный анализ параметров венозной гемодинамики у пациентов ХП с ВПГ и без повышения портального давления

Сосуд/параметр кровотока	Больные ХП с тромбозом в воротной системе (n=23) M+m	Больные ХП с ВПГ за счет ЭВК (n=30) M+m	Больные ХП без ВПГ (n=25) M+m
Диаметр воротной вены на внепеченочном сегменте (мм)	5,9+1,4*	11,9+1,4	12,2+0,3
Линейная скорость кровотока по воротной вене на внепеченочном сегменте (см/сек)	9,9+2,4*	20,5+2,4	19,7+1,5
Объемная скорость кровотока по воротной вене на внепеченочном сегменте (л/мин)	0,272+0,08*	0,498+0,08	0,480+0,02
Диаметр верхней брыжеечной вены (мм)	6,1+0,8	9,1+0,5	8,9+0,2
Линейная скорость кровотока по верхней брыжеечной вене (см/сек)	12,9+2,0*	15,8+2,0*	20,1+1,7
Объемная скорость кровотока по верхней брыжеечной вене (л/мин)	0,160+0,03*	0,237+0,03	0,277+0,03
Диаметр селезеночной вены (мм)	3,8+0,8	7,8+0,8	7,3+0,2
Линейная скорость кровотока по селезеночной вене (см/сек)	8,7+2,1*	17,6+2,1*	21,2+1,8
Объемная скорость кровотока по селезеночной вене (л/мин)	0,087+0,02*	0,225+0,02	0,228+0,05

Примечание: * — статистически значимое различие ($p < 0,05$) в значениях портальной гемодинамики при сравнении групп больных с ВПГ и без повышения портального давления.

Частота осложнений раннего послеоперационного периода у больных ХП

	ПДР		Операция Бегера		Дистальная резекция		Операция Фрея		Внутреннее дренирование		Всего n=78
	I n=3	II n=3	I n=6	II n=2	I n=5	II n=2	I n=10	II n=5	I n=27	II n=15	
Недостаточность БДА	1 33%	1 33%	2 33%						2 7%		6 7,7%
Недостаточность ПЕА						1 50%	1 10%		2 7%	1 7%	5 6%
Острый п/о панкреатит	1 33%	1 33%	2 33%	—	—	—	4 40%		—	1 20%	9 11,5%
Инфильтрат	1 33%	1 33%	2 33%	—	1 20%	—	2 20%	2 40%	2 7%	1 7%	12 15%
Жидкостные скопления	1 33%	1 33%	1 17%	—		1 20%	1 10%	—	2 7%	2 13%	9 11,5%

Примечание: I — больные с ВПГ; II — больные без ВПГ.

Таблица 4

Сравнительная оценка частоты ЭВК вен портальной системы у больных ХП, осложненным ВПГ, в зависимости от вида операции

Данные УЗИ	ПДР (n=3)	Операция Бегера (n=6)	Дистальная резекция ПЖ (n=5)	Операция Фрея (n=10)	Операции внутреннего дренирования (n=27)
3 сутки	1 (33%)	2 (33%)	1 (20%)	4 (40%)	15 (56%)
Всего	8 (33%)				15 (56%)
7 сутки	—	1 (17%)	—	1 (10%)	8 (30%)
Всего	2 (8%)				8 (30%)

Таблица 5

Сравнительная оценка частоты ЭВК вен портальной системы у больных ХП, не имеющих признаков ВПГ

Данные УЗИ	ПДР (n=3)	Операция Бегера (n=2)	Дистальная резекция ПЖ (n=2)	Операция Фрея (n=5)	Операции внутреннего дренирования (n=15)
3 сутки	1 (33%)	—	1 (50%)	1 (20%)	4 (27%)
Всего	3 (25%)				4 (27%)
7 сутки	—	—	—	—	1 (7%)
Всего	—				1 (7%)

Литература

1. Авдей Е. Л. Клиника, диагностика и лечение синдрома вторичной портальной гипертензии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Е. Л. Авдей ; Бел. гос. ин-т усовершенствования врачей. — Минск, 1993. — 16 с.
2. Ерамышанцев А. К. Первичная внепеченочная портальная гипертензия и ее хирургическое лечение : автореф. дис. ... докт. мед. наук / А. К. Ерамышанцев. — М., 1983. — 41 с.
3. Пациора М. Д. Хирургия портальной гипертензии / М. Д. Пациора. — Ташкент : Медицина, 1984. — 319 с.
4. Чикотеев С. П. Синдром внепеченочной портальной гипертензии при проксимальном хроническом панкреатите / С. П. Чикотеев, Е. А. Ильичева, И. К. Бойко // Сиб. мед. журн. — 1998. — № 13 (2). — С. 14–15.
5. Ahluwalia A. S. Extrahepatic portal hypertension following abdominal surgery / A. S. Ahluwalia, J. J. Mazza, S. H. Yale // WMJ. — 2007. — Vol. 106, No 5. — P. 266–269.
6. Alcoholic chronic pancreatitis with simultaneous multiple severe complications — extrahepatic portal obliteration, obstructive jaundice and duodenal stricture / S. Kakizaki, T. Hamada, T. Yoshinaga [et al.] // Hepatogastroenterology. — 2005. — Vol. 52, No 64. — P. 1274–1275.
7. Chronic pancreatitis / H. G. Beger, M. Buechler, H. Ditschuneit, P. Malfertheimer. — Berlin ; Heidelberg ; New York: Springer, 1990. — 574 p.
8. Extrahepatic portal hypertension in chronic pancreatitis: an old problem revisited / J. R. Izbicki, E. F. Yekebas, T. Strate [et al.] // Ann. Surg. — 2002. — Vol. 236, No 1. — P. 82–89.
9. Isolated gastric varices resulting from iatrogenic splenic vein occlusion : report of a case / S. Tsuchida, Y. Ku, T. Fukumoto [et al.] // Surg. Today. — 2003. — Vol. 33, No 7. — P. 542–544.
10. Marn C. S. CT diagnosis of splenic vein occlusion: imaging features, etiology and clinical manifestation / C. S. Marn, K. A. Edgar, I. R. Francis // Abdom. Imaging. — 1995. — Vol. 20, No 1. — P. 78–81.
11. Moossa A. R. Isolated splenic vein thrombosis / A. R. Moossa, M. A. Gadd // World J. Surg. — 1985. — Vol. 9, No 3. — P. 384–390.
12. The natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis / T. R. Heider, S. Azeem, J. A. Galanko, K. E. Behrs // Ann. Surg. — 2004. — Vol. 239, No 6. — P. 876–879.
13. Septic thrombosis of the portal vein due to peripancreatic ligamental abscess / M. Wakisaka, H. Mori, H. Kiyosue [et al.] // Eur. Radiol. — 1999. — Vol. 9, No 1. — P. 90–92.
14. The significance of sinistral portal hypertension complicating chronic pancreatitis / G. H. Sakorafas, M. G. Sarr, D. R. Farley, M. B. Farnell // Am. J. Surg. — 2000. — Vol. 179, No 2. — P. 129–133.

15. Significance of splenic vein thrombosis in chronic pancreatitis / A. K. Agarwal, R. Kumar, S. Agarwal [et al.] // *Am. J. Surg.* — 2008. — Vol. 196, No 2. — P. 150–153.

16. Splenic and portal venous obstruction in chronic pancreatitis. A prospective longitudinal study of a medical-surgical series of 266 patients / P. Bernades, A. Baetz, P. Lévy [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1992. — Vol. 37, No 3. — P. 340–346.

17. Thavanathan J. Splenic vein thrombosis as a cause of variceal bleeding / J. Thavanathan, C. Heughan,

T. M. Cummings // *Can. J. Surg.* — 1992. — Vol. 35, No 6. — P. 649–652.

18. Weber S. M. Splenic vein thrombosis and gastrointestinal bleeding in chronic pancreatitis / S. M. Weber, L. F. Rikkerts // *World J. Surg.* — 2003. — Vol. 27, No 11. — P. 1271–1274.

19. Yamashita Y. Clinical study of transient portal vein stenosis induced after pancreatic head resection / Y. Yamashita, H. Ryo, K. Takasaki // *Surg. Today.* — 2004. — Vol. 34, No 11. — P. 925–931.

УДК 616.149-008.341.1-02:616.37-002.2]-073.432.19

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ВНЕПЕЧЕНОЧНОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

И. А. Козлов, Г. Г. Кармазановский,
И. Е. Тимина, М. В. Петухова

Институт хирургии им. А. В. Вишневского,
Москва, Россия

Ключевые слова: внепеченочная портальная гипертензия, хронический панкреатит, сонография, операции внутреннего дренирования протока или псевдокист поджелудочной железы, резекционные операции на поджелудочной железе

Цель работы — определение диагностических возможностей цветового дуплексного сканирования в выявлении внепеченочной портальной гипертензии (ВПГ) у больных хроническим панкреатитом (ХП).

Материалы и методы. В основу работы положен анализ комплексного обследования 94 больных ХП, из которых у 61 (65%) течение панкреатита было осложнено ВПГ, и 33 (35%) больных ХП без признаков повышения портального давления.

Результаты. Исследование в В-режиме показало, что среди больных с ВПГ достоверно чаще, чем у больных без признаков ВПГ, диагностировали калькулезный ХП — в 48% случаев, в 75% отмечали развитие панкреатической гипертензии, у 58% больных увеличение передне-заднего размера головки поджелудочной железы (ПЖ) составляло более 40 мм ($p < 0,05$). Мы не выявили значимого различия между группами больных с ВПГ и без ВПГ в наличии псевдокист ПЖ, расширения внутри- и внепеченочных желчных протоков, инфильтративных изменений парапанкреатической клетчатки ($p > 0,05$).

Развитие ВПГ у 31 (51%) больных было обусловлено экстравазальной компрессией вен воротной системы, сочетание которой с тромбозом диагностировано у 11 (18%) больных, тромбоз магистральных притоков вен портальной системы выявлен у 12 (20%) больных, и у 7 (11%) портальная гемодинамика не была изменена.

В аспекте оценки восстановления портального кровотока после операций на ПЖ по поводу ХП предпочтительными явились резекционные вмешательства. Прирост и нормализация показателей портального кровотока отмечен после операции с поперечным пересечением ПЖ (операция Бегера, панкреатодуоденальная резекция, дистальная резекция ПЖ). Тенденция к нормализации кровотока наблюдается после операции Фрея.

УДК 616.149-008.341.1-02:616.37-002.2]-073.432.19

УЛЬТРАЗВУКОВА ДІАГНОСТИКА ПОЗАПЕЧІНКОВОЇ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

І. А. Козлов, Г. Г. Кармазановський,
І. Є. Тиміна, М. В. Петухова

Інститут хірургії ім. О. В. Вишневського,
Москва, Росія

Ключові слова: позапечінкова портальна гіпертензія, хронічний панкреатит, сонографія, операції внутрішнього дренивання протоки або псевдокист підшлункової залози, резекційні операції на підшлунковій залозі

Мета роботи — визначення діагностичних можливостей колірною дуплексного сканування у виявленні позапечінкової портальної гіпертензії (ППГ) у хворих на хронічний панкреатит (ХП).

Матеріали і методи. В основу роботи покладено аналіз комплексного обстеження 94 хворих на ХП, з яких у 61 (65%) перебіг панкреатиту ускладнювала ППГ, і 33 (35%) хворих на ХП без ознак підвищення портального тиску.

Результати. Дослідження в В-режимі показало, що серед хворих із ППГ достовірно частіше, ніж у хворих без ознак ППГ, діагностували калькулезний ХП — у 48% випадків, у 75% спостерігався розвиток панкреатичної гіпертензії, у 58% хворих збільшення передньо-заднього розміру головки підшлункової залози (ПЗ) становило понад 40 мм ($p < 0,05$). Ми не виявили значимої різниці між групами хворих із ППГ і без ППГ у наявності псевдокист ПЗ, розширення внутрішньо- і позапечінкових жовчних проток, інфільтративних змін парапанкреатичної клітковини ($p > 0,05$).

Розвиток ППГ у 31 (51%) хворих був обумовлений екстравазальною компресією вен ворітної системи, поєднання якої з тромбозом діагностовано у 11 (18%) хворих, тромбоз магистральних приток вен портальної системи виявлений у 12 (20%) хворих, і у 7 (11%) портальна гемодинаміка не була змінена.

В аспекті оцінки відновлення портального кровотоку після операцій на ПЗ з приводу ХП переважними виявились резекційні втручання. Приріст і нормалізація показників портального кровотоку відзначено після операції з поперечним перетином ПЗ (операція Бегер, панкреатодуоденальна резекція, дистальна резекція ПЗ). Тенденція до нормалізації кровотоку спостерігається після операції Фрея.

ULTRASOUND DIAGNOSTICS OF EXTRAHEPATIC PORTAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

I. A. Kozlov, G. G. Karmazanovsky,
I. E. Tymina, M. V. Petukhova

Institute of Surgery n. a. A. V. Vishnevsky,
Moscow, Russia

Key words: extrahepatic portal hypertension, chronic pancreatitis, sonography, internal drainage of duct or pseudo-cyst, resection of pancreas
Aim is to evaluate the potential of the color duplex scanning in revealing of the portal hypertension in patients with chronic pancreatitis (CP).

Materials and methods. 94 patients with chronic CP were examined. Pancreatitis was complicated by extrahepatic portal hypertension (EHPH) in 61 patients (65%), and 31 patients (35%) had no signs of the portal pressure rising.

Results. Investigations in B-regime shown that chronic calculous pancreatitis was revealed in patients with EHPH in 48%, development of pancreatic hypertension — in 75%, increase of the pancreatic head up to more than 40 mm — in 58% of patients. We didn't reveal statistically significant differences in pseudo-cysts in the pancreas, extension of extra- and intrahepatic ducts and infiltrative changes in parapancratic cellular tissue in patients with and without EHPH. EHPH development in 31 (51%) patients was preconditioned by an extravasal compression of veins of portal system, combination of extravasal compression with thrombosis was found in 11 (18%) patients, thrombosis of the magistral veins of portal system was revealed in 12 (20%) patients and hemodynamics wasn't changed in 7 (11%) patients.

Resections turned out to be preferable operations for recovery of portal circulation. Increase and normalization of portal circulation were found after transversal section of the pancreas (the Beger operation, pancreaticoduodenal resection, distal resection of the pancreas). A tendency to normalization of the blood flow was observed after the Frey operation.

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ГІСТОГРАФІЇ У ДІАГНОСТИЦІ ВИРАЖЕНОСТІ ФІБРОЗУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЗАГОСТРЕННЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

В. Я. Колкіна

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Україна

Ключові слова

хронічний панкреатит, клінічні прояви, фіброз підшлункової залози, ультразвукова гістографія, функціональний стан підшлункової залози

Хронічний панкреатит (ХП) — одно з поширених гастроентерологічних захворювань на долю якого приходить близько 8–10% від усіх захворювань органів травлення [1, 12]. За останні роки показники поширеності та захворюваності на хронічні хвороби підшлункової залози (ПЗ) в Україні значно зросли, і значна частина цієї патології у структурі загального захворювання органів травлення (у 2010 р. — 12,3%) визначає клінічне та соціальне значення. За 2006–2010 рр. показники здоров'я населення на хвороби ПЗ виглядають таким чином: поширеність зросла на 21,3% і становила у 2010 р. 2311,3 на 100 тис. дорослих [11].

Фіброз тканини визначають як надмірне накопичення позаклітинного матриксу, зокрема фібрилярного колагену, в результаті втрати балансу між його накопиченням та деградацією. У розвитку ХП фіброз ПЗ є одним з провідних патологічних механізмів [3, 9, 15, 21]. Молекулярні механізми, що призводять до фіброзу ПЗ, раніше були мало відомі. Нещодавно виділені та охарактеризовані клітини у тканині ПЗ, що грають важливу роль у фіброгенезі [13, 17], названі авторами як pancreatic stellate cells (PSC) — зірчасті клітини, активація яких веде до фіброзу тканини. Ці клітини описані як міофібробласти, що продукують екстрацелюлярний матрикс з виділенням гладком'язового актину, синтезом колагену та фібронектину. Існує достатня кількість доказів основної ролі зірчастих клітин у колагенуутворенні в тканині ПЗ (це підтверджується наявністю в зонах фіброзу ПЗ гладком'язового актину, що є характерним для активованих зірчастих клітин) [13]. Вважається, що фіброз ПЗ, зокрема на ранніх стадіях, може бути зворотнім [3, 20, 21].

Мета дослідження — оцінити клініко-патогенетичне значення та діагностичні можливості ультразвукової гістографії у діагностиці фіброзу ПЗ та загострення ХП.

Матеріали та методи. Обстежені 186 хворих на ХП у стадії загострення віком від 23 до 74 років. Серед пацієнтів було 80 (43,0%) чоловіків та 106 (57,0%) жінок. Обстежені 30 практично здорових.

У всіх хворих з'ясовували скарги і анамнез, проводили об'єктивне дослідження, виконували лабораторні та інструментальні обстеження.

Інтенсивність болю та інших клінічних проявів ХП оцінювали напівкількісно з використанням спеціальної шкали [10]:

0 балів — скарги відсутні;

1 бал — скарги мінімальні;

2 бали — скарги помірні;

3 бали — скарги виражені або дуже виражені.

За результатами оцінки за цією шкалою підраховували середні ступені тяжкості (ССТ) різноманітних клінічних проявів за формулою [10]:

$$\text{ССТ} = \frac{a+2b+3c}{a+b+c+d}$$

ССТ — середній ступінь тяжкості клінічних проявів;

a — кількість хворих з наявністю ознаки в 1 бал;

b — кількість хворих з наявністю ознаки в 2 бали;

c — кількість хворих з наявністю ознаки в 3 бали;

d — кількість хворих з відсутністю ознаки.

При лабораторному обстеженні виконували загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічні дослідження крові, сечі, дуоденального вмісту; копроскопію; проводили імуноферментне та радіоімунні дослідження.

Для визначення вираженості загострення ХП, стану зовнішньосекреторної функції ПЗ, а також ступеня феномену «відхилення» ферментів у крові досліджували активність α -амілази крові та сечі, P-ізоамілази крові та сечі, ліпази крові, вміст імунореактивного трипсину (IPT) у крові [14].

Виконували зондове (пряме) дослідження стану зовнішньосекреторної функції ПЗ із визначенням типів панкреатичної секреції. Для цього застосовували еуфілін-кальцієвий тест та двоканальний гастродуоденальний зонд оригінальної конструкції, розроблений в нашій клініці [4]. Аналізували базальну і 4 порції стимульованої панкреатичної секреції: враховували об'єм дуоденального вмісту, що одержували, дебіт-годину бікарбонатів, α -амілази, P-ізоамілази, ліпази, трипсину. За три дні до зондового обстеження хворим відмінляли прийом ферментних препаратів антисекреторних засобів.

Біохімічні методи дослідження виконували на аналізаторі Vitalab Flexor-2000 (Нідерланди). Активність α -амілази, P-ізоамілази у крові, сечі, дуоденальному вмісті досліджували на тому ж аналізаторі (набори фірми Lachema, Чехія). Активність ліпази в крові і дуоденальному вмісті визначали на тому ж аналізаторі з використанням наборів фірми Sentinell (Італія). Вміст IPT досліджували з використанням наборів фірми CIS (Франція) і лічильника гама-імпульсів «Гамма-800» (Медапаратура, Україна) [6]. Дебіт-годину бікарбонатів і трипсину в дуоденальному вмісті оцінювали ручними методами. Показники бікарбонатів визначали методом зворотного титрування, а показники трипсину — методом Гросса [2].

Рівень панкреатичної еластази-1 у калі вивчали за допомогою фекального еластазного тесту на імуноферментному аналізаторі Sanofi (Франція) (набори фірми Schebo, Німеччина) [16].

Ультразвукове дослідження ПЗ, печінки виконували до та після лікування (апарат ALOKA SSD-630, Японія). Оцінювали розміри ПЗ та її частин (голівки, тіла, хвоста), чіткість контурів, однорідність структури, ехогенність, діаметр

вірсунгіанової протоки, наявність псевдокіст, кальцифікатів. Додатково виконували ультразвукову гістографію в ділянці голівки ПЗ з оцінкою показників L, N, K_{gst} [7]. Проводили також ультразвукову гістографію печінки в ділянці правої долі з урахуванням показника L. Оцінювали також сонографічну картину селезінки, діаметр портальної і селезінкової вен, звертали увагу на наявність вільної рідини в черевній порожнині. При наявності такої рідини, спленомегалії, розширення портальної та/чи селезінкової вени хворі у дослідження не включалися.

Доплерографію виконували на апараті „PhilipsEnVisor” (Голландія). Визначали пікову систолічну швидкість кровотоку (V_{ps}), кінцеву діастолічну швидкість кровотоку (V_{ed}), індекс резистентності (IR) та пульсаційний індекс (PI) у ЧВА, ЧС й ВБА. Пацієнтів обстежували до і після лікування. Причому кожне дослідження полягало у проведенні доплерографії натщесерце та через 30–45 хвилин після прийому розчину 50 г глюкози у 200 мл теплої кип'яченої води [8].

У якості прямого маркера фіброзу оцінювали рівень трансформуючого фактору росту $\beta 1$ (TGF $\beta 1$). Використовували набори DRG TGF- $\beta 1$ ELISA (“DRG International, Inc”, Німеччина).

Результати. Показник L в області голівки ПЗ в обстежених хворих був підвищений до $23,6 \pm 0,8$; у здорових — $17,5 \pm 0,4$ (у порівнянні з нормою $p < 0,05$), показник однорідності N був знижений до $13,82 \pm 0,15\%$; у здорових $15,36 \pm 0,07\%$ ($p < 0,05$), K_{gst} — зменшений до $73,4 \pm 12,5$; у здорових $125,2 \pm 11,6$ ($p < 0,05$).

При аналізі кореляційних взаємовідношень між показниками ультразвукової гістографії та іншими клінічними та лабораторними даними було отримано наступні результати (рис. 1).

Показник K_{gst} ультразвукової гістограми ПЗ був пов'язаний з іншими показниками гістографії: негативно з показником L і позитивно з показником N. Це пов'язане з тим, що K_{gst} розраховується з урахуванням L і N, причому N входить у чисельник, а L — у знаменник формули розрахунку K_{gst} [7]. K_{gst} негативно корелював із TGF $\beta 1$ та V_{ps} у ЧС, а також з IR у ЧС. Це свідчить, з одного боку, про більшу вираженість ХП при погіршенні її кровопостачання, тому що V_{ps} та IR підвищуються при зниженні кровообігу у непарних гілках ЧВА. Логічно припустити, що при зниженні кровообігу в ПЗ, особливо після харчового навантаження, функціонування органу буде гіршим, а також створюються більш сприятливі умови для запалення та структурних змін. З іншого боку, негативний зв'язок між K_{gst} та TGF $\beta 1$, імовірно віддзеркалює більшу враженість фіброзу ПЗ на тлі ХП. Це підтверджується позитивною кореляцією між показником L ультразвукової гістографії ПЗ та TGF $\beta 1$. Тобто, можна припустити, що як показник L, так і рівень TGF $\beta 1$ в крові можна використовувати для непрямой оцінки ступеня фіброзу залози при ХП. Це припущення базується на відомостях про збільшення L при зростанні фіброзу ПЗ [7]. Опубліковані також результати досліджень про зростання рівня TGF $\beta 1$ в крові при фіброзі печінки та ПЗ [5, 18, 19]. Важливим є позитивний зв'язок між IR та V_{ps} в ЧС. Ми пояснюємо його тим, що обидва показники підвищуються при погіршенні кровообігу у непарних гілках ЧВА [8]. Вважаємо за важливе звернути також увагу на позитивний зв'язок між показником L та IR у ЧС. Цей зв'язок, імовірно, є результатом зростання фіброзу ПЗ при зменшенні кровопостачання органу. На зв'язок між ступенем фіброзу ПЗ та порушенням кровообігу в залозі вказує також позитивна залежність між L ПЗ та V_{ps} у ЧС.

Визначалися кореляції, які характеризують той факт, що при зниженні K_{gst} наростає загострення ХП. Про це свідчать негативні залежності між K_{gst} і показниками IPT крові, P-ізоамілази сечі, а також позитивні залежності між K_{gst} і дебіт-годиною ліпази, рівнем фекальної еластази-1. Як і при знижен-

ні N, так і при зменшенні K_{gst} збільшується ступень феномену «відхилення» ферментів у кров і зовнішньосекреторна недостатність ПЗ (рис. 1).

Враховуючи позитивну кореляцію між N та K_{gst} логічно, що N також мав аналогічні (як і K_{gst}) зв'язки з дебіт-годиною ліпази, та результатами фекального еластазного тесту, а також з IPT, P-ізоамілазою сечі, V_{ps} . Таким чином, як і при зниженні N, так і при зменшенні K_{gst} збільшується ступень феномену «відхилення» ферментів у кров і зовнішньосекреторна недостатність ПЗ (рис. 1).

Важливо, що L ПЗ пов'язано вираженою прямою позитивною кореляцією с L печінки, що відображає високу частоту сполученого ураження та фіброзу обох органів. Дійсно, хронічні дифузні захворювання печінки та ПЗ у багатьох випадках мають спільні етіологію та патогенез і тому розвиваються разом [22].

Паралельно із зростанням ступеня фіброзу ПЗ у обстежених хворих на ХП чітко погіршувалася зовнішньосекреторна функція залози, що знайшло відображення у негативних зв'язках між L ПЗ та результатами фекального еластазного тесту, дебіт-годиною ліпази. Фіброзування ПЗ віддзеркалювалося і у вираженості клінічних проявів ХП. Нами було виявлено позитивний зв'язок між L та ССТ диспепсії, переважно із вираженістю кишкової диспепсії, яка є більш характерною для панкреатичної недостатності [22]. Важливо, що зв'язку L ПЗ із ССТ більшого синдрому знайдено не було, тобто фіброзування залози впливає саме на клінічні прояви зовнішньосекреторної недостатності і не пов'язане із вираженістю загострення ХП.

Висновки:

1. Кореляційне «дзеркало» показників ультразвукової гістографії ПЗ при ХП свідчить про можливість використання цих показників як непрямих маркерів фіброзу ПЗ та оцінки вираженості загострення ХП.

2. Враховуючи, що показники ультразвукової гістографії ПЗ визначаються автоматично при проведенні сонографії, а також при обчисленні отриманих даних, тобто для їх отримання немає потреби у додаткових інвазивних дослідженнях та матеріальних витратах, вважаємо доцільним та інформативним проведення цієї гістографії.

Перспективи дослідження полягають у розробці лікування, спрямованого на гальмування фіброзу ПЗ при ХП.

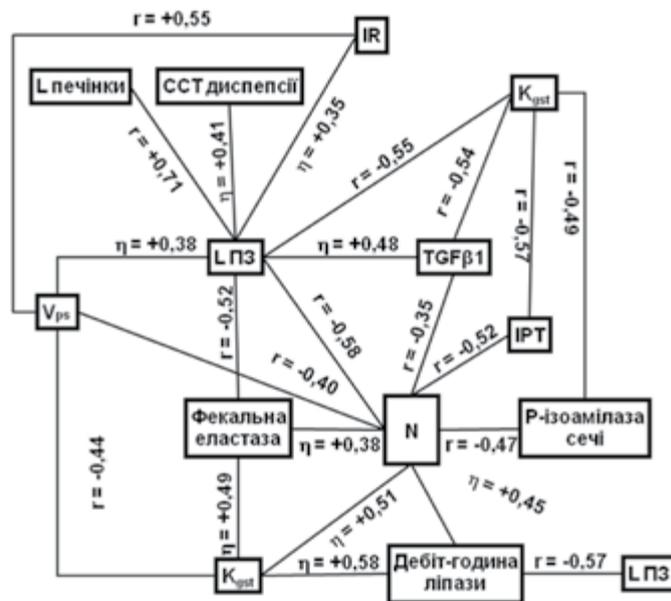


Рис. 1. Кореляційні зв'язки між показниками ультразвукової гістографії ПЗ, її функціональним станом та клінічними, інструментальними даними.

1. Алкогольная болезнь органов пищеварения: клинические очерки / Под ред. Н. Б. Губергриц, Н. В. Харченко. — Киев : Новый друк, 2009. — 180 с.
2. Богер М. М. Методы исследования поджелудочной железы / М. М. Богер. — Новосибирск : Наука, 1982. — 240 с.
3. Григорьева И. Н. Роль матриксных металлопротеиназ и некоторых цитокинов в развитии фиброза поджелудочной железы / И. Н. Григорьева, Ю. И. Рагино // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 5. — С. 16–20.
4. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христинич. — Донецк : ООО «Лебедь», 2000. — 416 с.
5. Ивашкин В. Т. Фиброз печени / В. Т. Ивашкин, Ч. С. Павлов. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 168 с.
6. Использование информационной системы «УРАН» для управления качеством лабораторных исследований / В. Я. Уманский, С. В. Зяблицев, П. А. Чернобривцев, С. В. Пищулина // Вестник гигиены и эпидемиологии. — 2002. — Т. 6, № 1. — С. 87–91.
7. 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.
8. 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.
9. Маев И. В. Хронический панкреатит / И. В. Маев, А. Н. Казюлин, Ю. А. Кучерявый. — М. : Медицина, 2005. — 504 с.
10. 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.
11. Степанов Ю. М. Динаміка захворюваності та поширеності основних хвороб органів травлення в Україні за 5 останніх років / Ю. М. Степанов, Н. Г. Гравіровська // Гастроентерологія : міжвід. зб. — Дніпропетровськ : Журфонд, 2012. — Вип. 46. — С. 3–12.
12. Ткач С. М. Практические подходы к диагностике хронического панкреатита / С. М. Ткач // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 1. — С. 136–148.
13. Bachem M. Identification, culture and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans / M. Bachem, E. Schneider, H. Gross // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 115. — P. 421–432.
14. Determination of plasma trypsin-like activity in healthy subjects, patients with mild to moderate alcoholic chronic pancreatitis, and patients with nonjaundice pancreatic cancer / C. A. Hernandez, J. C. Nicolas, J. Fernandez, P. Pizarro // Dig. Dis. Sci. — 2005. — Vol. 50, No 11. — P. 2165–2169.
15. Domínguez-Muñoz J. E. Latest advances in chronic pancreatitis / J. E. Domínguez-Muñoz // Gastroenterol. Hepatol. — 2013. — Vol. 36, Suppl. 2. — P. 86–89.
16. Fecal elastase 1 measurement in chronic pancreatitis / M. T. Cartmell, A. N. Kingsnorth, D. A. O'Reilly [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. — 2005. — Vol. 43, No 1. — P. 97–98.
17. Fibrogenesis in the pancreas / V. Ellenrieder, W. Schneiderhan, M. Bachem, G. Adler // Roczn. Akad. Med. Białymst. — 2004. — Vol. 49. — P. 40–46.
18. Grigorieva I. N. MMP9 and TGF-1beta serum levels in pancreatitis with deferent severity index / I. N. Grigorieva, Y. I. Ragino, T. M. Nikitenko // Gut. — 2010. — Vol. 59, Suppl. III. — P. A328.
19. Plasma TGF-β1, MMP-1 and MMP-3 levels in chronic pancreatitis / K. SriManjari, P. Nallari [et al.] // Indian J. Clin. Biochem. — 2012. — Vol. 27, No 2. — P. 152–156.
20. A population-based study of severity in patients with acute or chronic pancreatitis / V. S. Akshintala, S. M. Huffless, D. Yadav [et al.] // Pancreas. — 2013. — Vol. 42, No 8. — P. 1245–1250.
21. Shimuzu K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis / K. Shimuzu // J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 43, No 11. — P. 823–832.
22. 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.

УДК 616.37–002.17–036.11/.12–073.4–076.4

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ
УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ГІСТОГРАФІЇ
У ДІАГНОСТИЦІ ФІБРОЗУ ПІДШЛУНКОВОЇ
ЗАЛОЗИ ТА ЗАГОСТРЕННЯ ХРОНІЧНОГО
ПАНКРЕАТИТУ**

В. Я. Колкіна

Донецький національний медичний
університет ім. М. Горького, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, клінічні прояви, фіброз підшлункової залози, ультразвукова гістографія, функціональний стан підшлункової залози

Матеріали та методи. У статті представлені дані обстеження 186 пацієнтів з хронічним панкреатитом (ХП). При лабораторному обстеженні пацієнтів виконували загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічні дослідження крові, сечі, дуоденального вмісту, копроскопію, проводили імуноферментне та радіоімунні дослідження, оцінювали рівень TGFβ1 у крові, рівень панкреатичної еластази-1 у калі, виконували ультразвукове дослідження ПЗ, печінки, проводили ультразвукову гістографію ПЗ та печінки, доплерографію черевного відділу аорти (ЧВА), черевного стовбуру (ЧС), верхньої черевної артерії (ВЧА).

Результати та обговорення. При обстеженні хворих були знайдені наступні кореляційні зв'язки: показник K_{gst} ультразвукової гістограми ПЗ негативно корелював з показником L і позитивно з показником N, K_{gst} негативно корелював із TGFβ1 та V_{ps} у ЧС, а також з IR у ЧС, був знайдений позитивний зв'язок між IR та V_{ps} в ЧС, позитивний зв'язок між показником L та IR у ЧС, позитивна залежність між L ПЗ та V_{ps} у ЧС, негативні залежності між K_{gst} і показниками імунореактивного трипсину крові, P-ізоамілази сечі, а також позитивні залежності між K_{gst} і дебіт-годинною ліпази, рівнем фекальної еластази-1. L ПЗ пов'язано вираженою позитивною кореляцією с L печінки, виявлено негативний зв'язок між L ПЗ та результатами фекального еластазного тесту, дебіт-годинною ліпази, позитивний зв'язок між L та середнім ступенем тяжкості диспепсії, але зв'язку L ПЗ із середнім ступенем тяжкості больового синдрому знайдено не було.

Висновки: вивчення кореляційних зв'язків показників ультразвукової гістографії ПЗ дозволило зробити висновок про можливість використання цього методу для діагностики фіброзу ПЗ та оцінки загострення ХП.

УДК 616.37–002.17–036.11/.12–073.4–076.4

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ
УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ГИСТОГРАФИИ В
ДИАГНОСТИКЕ ВЫРАЖЕННОСТИ ФИБРОЗА
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ОБОСТРЕНИЯ
ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА**

В. Я. Колкіна

Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, клинические проявления, фиброз поджелудочной железы, ультразвуковая гистография, функциональное состояние поджелудочной железы

Материалы и методы. В статье представлены данные обследования 186 пациентов с хроническим панкреатитом (ХП). При лабораторном обследовании пациентов исследовали общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, мочи, проводили дуоденальное зондирование, копроскопию, иммуноферментное и радиоиммунное исследование, оценивали уровень TGFβ1 в крови, уровень панкреатической эластазы-1 в кале, выполняли ультразвуковое исследование поджелудочной железы (ПЖ), печени, проводили ультразвуковую гистографию ПЖ и печени, доплерографию брюшного отдела аорты (БОВА), чревного ствола (ЧС), верхней брыжечной артерии (ВБА).

Результаты и обсуждение. При обследовании пациентов были найдены следующие корреляционные связи: показатель K_{gst} ультразвуковой гистограммы ПЖ негативно коррелировал с показателем L и позитивно с показателем N, K_{gst} негативно коррелировал с TGFβ1 и V_{ps} ЧС, а также с IR в ЧС, была найдена позитивная связь между IR и V_{ps} в ЧС, позитивная связь между показателем L и IR в ЧС, позитивная зависимость между L ПЖ и V_{ps} в ЧС, негативная зависимость между K_{gst} и показателем иммунореактивного трипсина крови, P-изоамилазы мочи, а также позитивная зависимость между K_{gst} и дебит-часом липазы, уровнем фекальной эластазы-1. L ПЖ связан выраженной позитивной корреляцией с L печени, выявлена негативная связь между L ПЖ и результатами фекального эластазного теста, дебит-часом липазы, позитивная связь между L и средней степенью тяжести диспепсии, однако связи L ПЖ с средней степенью тяжести болевого синдрома найдено не было.

Выводы: изучение корреляционных связей показателей ультразвуковой гистографии ПЖ позволило сделать вывод о возможности использования данного метода с целью диагностики фиброза ПЖ и оценки обострения ХП.

**CLINICAL AND PATHOGENETIC SIGNIFICANCE
OF ULTRASONIC HISTOGRAPHY
IN THE DIAGNOSIS OF PANCREATIC
FIBROSIS AND EXACERBATION
OF CHRONIC PANCREATITIS**

V. Y. Kolkina

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

Key words: chronic pancreatitis, clinical manifestations, fibrosis of the pancreas, ultrasonic histography, functional state of the pancreas

Materials and methods. Article presents the data of 186 examined patients with chronic pancreatitis (CP). We investigated clinical blood count, urine analysis, biochemical blood test, duodenal intubation test, coproscopy, immunoferrmental and radioimmune study, assessed blood level of TGFβ1, fecal elastase-1, performed the sonography and ultrasonic histography of the liver and pancreas, dopplerography of the abdominal aorta (AA), celiac trunk (CT) and superior mesenteric artery (SMA).

Results and discussion. Upon the examination of patients, the following correlations were found: K_{gst} of ultrasonic histography had negative correlation with L and positive one with N, K_{gst} was negatively correlated with TGFβ1 and V_{ps} in CT, as well as with IR in CT, we found a positive correlation between IR and V_{ps} in CT, a positive correlation between L and IR in CT, a positive correlation between V_{ps} in CT and L, negative correlation between K_{gst} and immunoreactive trypsin in blood, P-isoamylase in urine, and positive correlation between K_{gst} and debit-hour lipase, fecal elastase-1. L of the pancreas was expressed by the evident positive correlation with liver, L of the pancreas was associated with negative correlation between L of the liver and negative correlation between L of the pancreas and fecal elastase-1, debit-hour of lipase, we revealed a positive correlation between L and average severity of manifestations of dyspepsia, but correlation between L of the pancreas and average severity of manifestations of pain wasn't found.

Conclusions: study of ultrasonic histography correlations of the pancreas let us draw a conclusion on the possibility of using this method in diagnosing of pancreatic fibrosis and evaluation of CP exacerbation.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ЭССЕНЦИАЛЕ Н И ГЛУТАРГИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ АБДОМИНАЛЬНОМ ИШЕМИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Н. Б. Губергриц, Н. Г. Агапова

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Ключевые слова

абдоминальный ишемический синдром, функциональное состояние печени и поджелудочной железы, оксид азота, Эссенциале Н, Глутаргин

В практической деятельности врача нередко встречаются пациенты с «необъяснимыми» болями в животе. При этом не выявляется органических изменений органов брюшной полости, которые могли бы объяснить столь интенсивные боли. В ряде случаев этот болевой синдром связан с абдоминальной ишемией. Хронический абдоминальный ишемический синдром (АИС) в течение многих лет является сложной проблемой для практического врача. Причем, если еще 2–3 десятка лет назад диагностика АИС действительно была сложной из-за необходимости подтверждения диагноза с помощью ангиографии, то в настоящее время диагноз можно поставить с помощью доступного неинвазивного метода — доплерографии. Диагностика и лечение АИС являются важными задачами как в научном, так и в практическом отношении. Нерешенными частями общей проблемы АИС являются недостаточные знания о патогенезе, функциональных нарушениях со стороны органов брюшной полости и недостаточная эффективность лечения [3, 4].

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности и переносимости комбинированной терапии препаратами Эссенциале Н и Глутаргин при хроническом АИС.

Задачи исследования:

- изучить влияние исследуемой комбинации препаратов на состояние функции печени и поджелудочной железы (ПЖ), липидный и углеводный обмен у больных с хроническим АИС;
- изучить влияние исследуемой комбинации препаратов на психосоматический статус и качество жизни пациентов;
- изучить переносимость и возможные побочные явления исследуемой комбинации препаратов.

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 (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ), α -амилазы, панкреатической изоамилазы (Р 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 гемокоагуляции; 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 -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.

Для оценки эффективности лечения оценивали динамику субъективных проявлений АИС (болевого, диспептического синдромов), проводили аускультацию брюшного отдела аорты, определяли индекс массы тела, психосоматический статус (опросник САН) и качество жизни пациентов (опросник SF-36).

Интенсивность боли и других субъективных проявлений оценивалась с помощью полуколичественной шкалы: 0 баллов — проявления отсутствуют, 1 балл — проявления минимальные, 2 балла — проявления умеренные, 3 балла — проявления выраженные или очень выраженные. С учетом этой шкалы вычисляли среднюю степень тяжести (ССТ) различных клинических проявлений по формуле:

$$CCT = \frac{a+2b+3c}{a+b+c+d}$$

- где а — количество больных с оценкой признака в 1 балл;
 в — количество больных с оценкой признака в 2 балла;
 с — количество больных с оценкой признака в 3 балла;
 d — количество больных с отсутствием признака.

До и после лечения изучали содержание в крови общих липидов, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов, холестерина, α -холестерина, уровни глюкозы, иммунореактивного С-пептида, активность АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГП. Кроме того, исследовали показатели билирубина и его фракций, общего белка, протеинограммы, метаболитов NO в крови. Для выявления феномена «клонения» панкреатических ферментов в кровь и оценки внешнесекреторной функции ПЖ анализировали активность α -амилазы, Р-изоамилазы в крови и моче, липазы крови. Анализировали дебиты уроамилазы (D) и коэффициенты индукции эндогенного панкреозимина (K) натошак (D₁), через 30 (D₂ и K₁) и 60 (D₃ и K₂) мин. после стандартной пищевой нагрузки (100 г белого хлеба, 20 г сливочного масла, 100 г творога, 200 мл чая с 5 г сахара). Проводили прямое (зондовое) исследование внешнесекреторной функции ПЖ. Для этого использовали двухканальный гастродуоденальный зонд и эуфиллин-кальциевый тест [2]. В получаемом дуоденальном содержимом изучали его объем, дебит-час α -амилазы, Р-изоамилазы, бикарбонатов. Дуоденальное зондирование проводили только один раз — после лечения (во избежание усиления панкреатических болей при поступлении больных в клинику). Кроме того, из-за наличия ИБС, артериальной гипертензии это исследование проведено не всем больным (выполнено у 36 пациентов).

Активность α -амилазы и Р-изоамилазы в крови, моче и дуоденальном содержимом исследовали на биохимическом анализаторе Vitalab Flexor-2000 (Нидерланды) с использованием наборов фирмы Lachema (Чехия). Показатели липазы крови и дуоденального содержимого изучали кинетическим калориметрическим методом с помощью наборов Sentinell (Италия) на том же анализаторе. Уровень бикарбонатов в дуоденальном содержимом определяли методом обратного титрования [1].

Уровень иммунореактивного С-пептида в крови определяли с помощью наборов фирмы CIS (Франция) на счетчике «Гамма-12» Киевского завода медицинского оборудования.

Для определения уровня нитратов/нитритов в крови использовали наборы R&D Systems (США). Используемый метод является непрямым и основан на определении стабильных метаболитов NO — нитратов (NO₃) и нитритов (NO₂). Метод включает восстановление нитратов до нитритов с помощью нитратредуктазы, далее проводится реакция Грисса. Результаты оценивают фотокolorиметрически по абсорбции при длине волны 540–570 нм. У здоровых уровень метаболитов NO в крови составил 44,2±3,5 мкмоль/л.

Остальные биохимические показатели изучались общепринятыми методами с использованием стандартных наборов на указанном выше биохимическом анализаторе.

Результаты. До лечения болевой синдром был выраженным у 22 (36,7%) больных, умеренным — у 26 (43,3%) больных и минимальным — у 12 (20,0%) больных. Таким образом, ССТ болевого синдрома при поступлении больных в клинику составила 2,17. После окончания лечения болевой синдром остался выраженным у 4 (6,7%) больных, умеренным — у 18 (30,0%) больных, стал минимальным у 27 (45,0%) больных, а у 11 (18,3%) пациентов боли исчезли. Таким образом, в результате лечения комбинацией Эссенциале Н и Глутаргином ССТ болевого синдрома значительно снизилась — до 1,25 (рис. 1).

Отчетливое улучшение было выявлено и в отношении диспептических явлений. До лечения они были выраженными у 24 (40,0%) больных, умеренными — у 25 (41,7%) больных и минимальными — у 11 (18,3%) больных. ССТ диспептического синдрома составила 2,22. В результате терапии на выраженные диспептические явления указывали только 7 (11,7%) больных, на умеренные — 17 (28,3%) больных, на минимальные — 8 (13,3%) больных, диспептических явлений не было вообще у 28 (46,7%) пациентов. ССТ диспептического синдрома к окончанию лечения составила 1,05.

При аускультации у 12 (20,0%) больных выслушивался систолический шум на 2–4 см ниже мечевидного отростка по срединной линии. У 7 (11,7%) пациентов шум выслушивался на 1–2 см выше пупка. В первом случае аускультативные данные указывали на преимущественное поражение атеросклерозом брюшной аорты и/или чревного ствола, во втором — на преимущественное поражение верхней брыжеечной артерии. У 8 (13,3%) больных определялась болезненность при пальпации брюшного отдела аорты. После лечения частота аускультативных и пальпаторных данных в пользу АИС уменьшилась очень незначительно. Так, шум ниже мечевидного отростка выслушивался у 11 (18,3%)

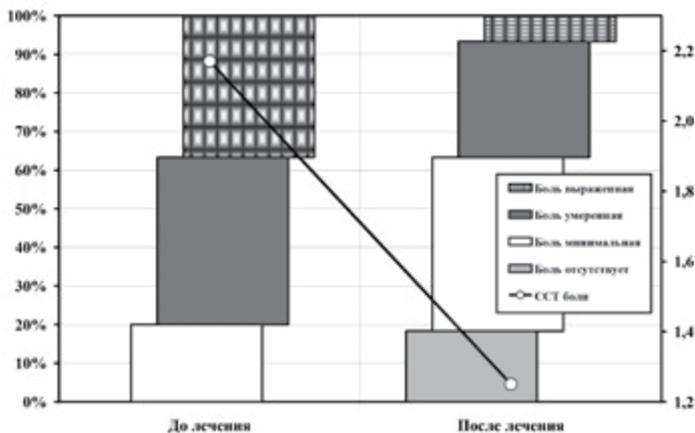


Рис. 1. Частота различной выраженности болевого синдрома и его ССТ в процессе лечения комбинацией Эссенциале Н и Глутаргином.

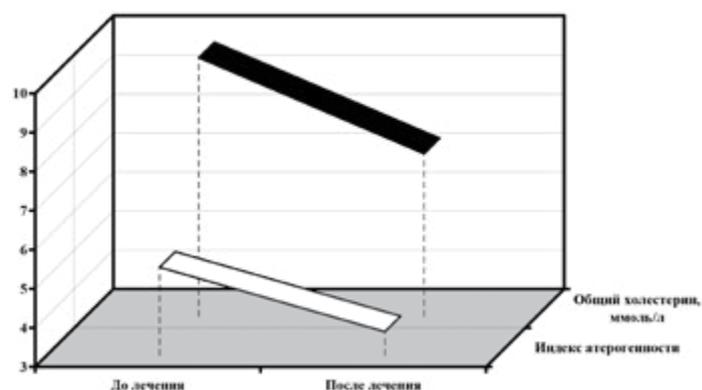


Рис. 2. Динамика уровня общего холестерина и индекса атерогенности крови в процессе лечения.

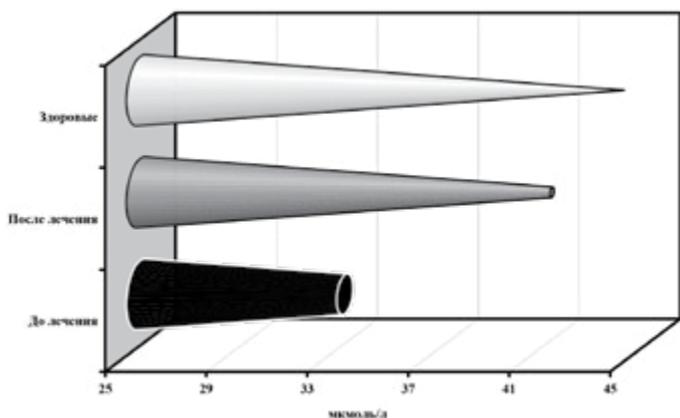


Рис. 3. Влияние лечения на уровень метаболитов NO в крови у больных АИС.

больных, выше пупка — у 7 (11,7%) больных. Пальпаторная болезненность имела место у 6 (10,0%) больных.

Индекс массы тела до лечения составил $21,3 \pm 1,2$ кг/м², а после лечения — $24,6 \pm 1,1$ кг/м² ($p < 0,05$). Как уже указывалось выше, потеря массы тела является одним из существенных диагностических признаков АИС, поэтому повышение массы в процессе лечения, безусловно, указывает на его эффективность. Однако, на наш взгляд, повышение массы тела у обследованных больных нельзя объяснить только действием комбинации Эссенциале Н и Глутаргина, т. к. больные получали также Креон. У здоровых индекс массы тела составил $25,7 \pm 1,4$ кг/м².

Лечение способствовало значительному улучшению показателей липидного обмена. Так, уровень общего холестерина крови снижался с $9,62 \pm 0,26$ ммоль/л до $7,16 \pm 0,29$ ммоль/л ($p < 0,05$), ЛПНП (β-липопротеидов) — с $52,3 \pm 1,4\%$ до $41,3 \pm 0,9\%$ ($p < 0,05$); ЛПОНП (пре-β-липопротеидов) — с $36,4 \pm 1,5\%$ до $25,3 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$); уровень ЛПВП (α-липопротеидов) увеличился с $23,2 \pm 1,3\%$ до $30,0 \pm 0,7\%$ ($p < 0,05$). Индекс атерогенности снизился с $5,25 \pm 0,61$ до $3,60 \pm 0,54$ ($p < 0,05$) (рис. 2).

Содержание общих липидов в крови снизилось в процессе лечения с $9,2 \pm 0,6$ г/л до $7,6 \pm 0,5$ г/л ($p < 0,05$). Показатель триглицеридов в крови также уменьшился с $2,32 \pm 0,14$ ммоль/л до $1,86 \pm 0,17$ ммоль/л ($p < 0,05$). Уровень α-холестерина увеличился с $1,26 \pm 0,11$ ммоль/л до $1,79 \pm 0,13$ ммоль/л ($p < 0,05$). Важно, что показатели общих липидов, триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, α-холестерина, индекса атерогенности после лечения вошли в рамки нормы. Повышенным остался только уровень общего холестерина крови.

У здоровых уровень общих липидов составлял $5,4 \pm 0,5$ г/л, общего холестерина — $5,2 \pm 1,8$ ммоль/л, триглицеридов — $1,26 \pm 0,21$ ммоль/л, α-холестерина — $1,89 \pm 0,16$ ммоль/л, ЛПНП — $47,3 \pm 2,1\%$, ЛПОНП — $27,8 \pm 2,1\%$, ЛПВП — $32,1 \pm 1,7\%$. Индекс атерогенности составлял $3,12 \pm 0,74$.

Из данных, представленных в табл. 1, видно, что у обследованных больных АИС при поступлении в клинику были несколько повышены показатели АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГП, общего и прямого билирубина, γ-глобулинов в крови. Лечение способствовало существенному снижению всех этих показателей. Это является результатом гепатопротекторных свойств Эссенциале Н и Глутаргина, а также отражает улучшение белковосинтетической функции печени в процессе лечения.

Одним из важнейших показателей при обследовании наших больных мы считали уровень метаболитов NO в крови. Как и предполагалось, он был понижен до $33,1 \pm 2,8$ мкмоль/л (у здоровых — $44,2 \pm 3,5$ мкмоль/л, $p < 0,05$). Лечение способствовало значительному росту содержания нитратов/нитритов в крови до $41,3 \pm 1,7$ мкмоль/л ($p < 0,05$), причем показатель достигал нижней границы нормы (рис. 3).

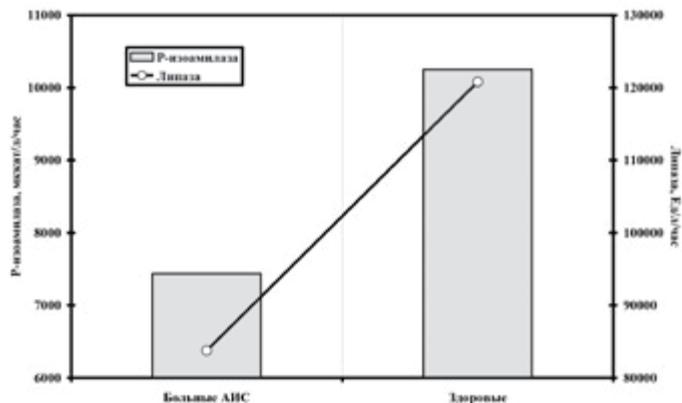


Рис. 4. Дебит-час липазы и Р-изоамилазы (после стимуляции) у обследованных больных АИС после лечения.

Для изучения нарушений со стороны ПЖ, оценки ее функционального состояния у больных АИС до и после лечения изучали активность α-амилазы, Р-изоамилазы, липазы крови, α-амилазы и Р-изоамилазы мочи, а также вычисляли дебиты уроамилазы до и после пищевой нагрузки (D_1, D_2, D_3), коэффициенты индукции эндогенного панкреозимина (K_1, K_2). Кроме того, проводили зондовое исследование внешней панкреатической секреции в конце лечения. Результаты беззондовых тестов представлены в табл. 2.

У больных АИС при поступлении в клинику были достоверно снижены показатели Р-изоамилазы крови и мочи, в то время, как активность α-амилазы крови и мочи, а также липазы крови до лечения не имели существенных отличий от данных здоровых, а лишь недостоверную тенденцию к снижению. Это объясняется тем, что α-амилаза и липаза не являются панкреатоспецифическими ферментами, и их уровень в крови (моче) определяется также достаточной продукцией другими (внепанкреатическими) источниками (слюнная изоамилаза, желудочная липаза и др.). То есть, даже при снижении продукции амилазы и липазы поджелудочной железой их показатели в биологических жидкостях обычно сохраняются нормальными, что и имело место у обследованных нами больных (табл. 2). Следует отметить, что как достоверное снижение показателей Р-изоамилазы крови и мочи, так и тенденция к снижению активности α-амилазы крови и мочи, липазы крови свидетельствуют о гипофункции ПЖ и, конкретно, о снижении ее внешней секреции (является отражением хронической ишемии ПЖ, на фоне которой происходят постепенные атрофия паренхимы и фиброз органа). В процессе лечения комбинацией Эссенциале Н и Глутаргином было выявлено достоверное повышение продукции поджелудочной железой Р-изоамилазы, что нашло свое отражение в существенном увеличении активности ферментов в крови и моче. Такие данные, вероятно, объясняются как улучшением кровоснабжения ПЖ под влиянием терапии, так и улучшением белковосинтетической функции печени в процессе лечения (табл. 1), положительным влиянием Глутаргина на белковый обмен. Очень важно, что показатели панкреатических ферментов крови и мочи после лечения не имели достоверных отличий от показателей здоровых. Это свидетельствует, во-первых, о том, что у обследованных больных не было тяжелых необратимых изменений панкреатической секреции, и, во-вторых, о возможности эффективного улучшения внешнесекреторной функции ПЖ при включении в терапию АИС комбинации Эссенциале Н и Глутаргина.

Умеренная гипофункция ПЖ у обследованных больных АИС подтверждается также существенным снижением дебитов уроамилазы и коэффициентов индукции эндогенного панкреозимина через 30 и 60 минут

после приема стандартной пищевой нагрузки (табл. 2). При этом D_1 достоверно не снижался, т. е. базальная панкреатическая секреция существенно не страдала при АИС, и лишь при предъявлении к поджелудочной железе более высоких требований, при необходимости повышения внешней секреции в ответ на пищевую стимуляцию выявлялось снижение функциональных возможностей органа. Важно отметить, что у больных АИС при поступлении в клинику имело место правильное соотношение $D_2 > D_3$ и $K_1 > K_2$, что косвенно свидетельствует об отсутствии отчетливых нарушений оттока панкреатического секрета, которые характерны для обструктивного хронического панкреатита. Это подтверждает данные о патогенезе поражения ПЖ при АИС с преимущественным первичным нарушением не оттока секрета (что характерно, например, для билиарного панкреатита), а паренхимы органа с прогрессирующим угасанием его функции.

В процессе лечения достигнуто существенное увеличение D_2 , D_3 , K_1 и K_2 . Это также, как и рост показателей Р-изоамилазы под влиянием терапии, отражает улучшение внешнесекреторной функции ПЖ. Однако, т. к. условия пищевой стимуляции, как уже было сказано выше, предъявляют повышенные требования к продукции панкреатических ферментов, то показатель D_3 и после лечения остался достоверно сниженным по сравнению с нормой (табл. 2). Удалось достичь нижней границы данных здоровых только в отношении D_1 , D_2 , K_1 и K_2 . Действительно, по данным литературы, условия кровоснабжения органов брюшной полости при АИС особенно ухудшаются после функциональной, т. е. пищевой нагрузки. Именно после нее особенно вероятно появление ишемических болей в животе, ухудшение показателей доплеровского исследования и усугубление функциональных нарушений не только со стороны ПЖ, но и других органов пищеварения [4].

Результаты зондового исследования внешнесекреторной функции ПЖ представлены в табл. 3.

Базальная панкреатическая секреция не имела достоверных отличий у больных АИС и здоровых, показатели больных были лишь недостоверно направлены к понижению (табл. 3). Исследование стимулированной внешней секреции ПЖ оказалось более информативным. Так, дебиты бикарбонатов, Р-изоамилазы и липазы у обследованных больных были существенно снижены, что является прямым свидетельством достоверного снижения внешнесекреторной функции ПЖ. Объем стимулированной секреции у обследованных больных не был достоверно снижен, что еще раз подтверждает отсутствие четкого обструктивного компонента в патогенезе ишемического поражения ПЖ. Дебит α -амилазы также имели лишь несущественную тенденцию к снижению, чем еще раз подчеркивается меньшее клини-

ческое значение показателей этого фермента по сравнению с показателями Р-изоамилазы (табл. 3, рис. 4).

Полученные результаты исследования внешнесекреторной функции ПЖ по данным беззондовых и зондового методов исследования соответствовали типам панкреатической секреции. У обследованных больных АИС чаще всего встречался гипосекреторный тип панкреатической секреции — у 28 (77,8%) пациентов; верхний обтурационный тип панкреатической секреции выявлялся у 6 (16,7%) пациентов и нижний обтурационный тип — у 2 (5,5%) пациентов. Полученные данные свидетельствуют о том, что у небольшого количества обследованных больных (8 пациентов) кроме ишемического поражения паренхимы ПЖ, для которого, как было указано выше, характерно постепенное угасание функции органа с последующим развитием гипосекреторного варианта секреции, имели место и другие варианты поражения. Эти варианты находили свое отражение в развитии верхнего и нижнего обтурационных типов секреции. Наиболее вероятно, что верхний обтурационный тип секреции был связан с алкогольным поражением ПЖ (это подтвердилось при углубленном выяснении анамнеза), а нижний обтурационный тип секреции — с сочетанием ишемического поражения органа с билиарным панкреатитом (у обеих больных с таким типом секреции выявлена желчнокаменная болезнь). Важно, что у обследованных больных гиперсекреторный и нормальный типы панкреатической секреции вообще не встречались. Частота различных типов внешней секреции ПЖ у больных АИС после лечения представлена на рис. 5.

Для оценки эндокринной функции ПЖ оценивали динамику уровней глюкозы и С-пептида крови. Уровень глюкозы крови до лечения был повышен у 9 (15,0%) больных (диагностирован II тип сахарного диабета). После лечения показатель нормализовался у 7 (11,7%) из этих больных, однако следует учесть, что им назначались дополнительно таблетированные сахароснижающие препараты.

Уровень С-пептида крови до лечения у больных был достоверно снижен и составлял $0,42 \pm 0,06$ пмоль/мл при норме $0,69 \pm 0,09$ пмоль/мл. В процессе лечения зарегистрирован достоверный рост продукции С-пептида до $0,58 \pm 0,05$ пмоль/мл ($p < 0,05$).

В соответствии с уменьшением болевого и диспептического синдромов, улучшением функционального состояния печени и ПЖ, улучшением кровотока по брюшной аорте и ее ветвям у больных отмечалось улучшение психосоматического статуса, т. е. самочувствия, активности и настроения (по результатам опросника САН) (рис. 6).

Общим итогом, подтверждающим эффективность комбинации Эссенциале Н и Глутаргина в лечении АИС, является повышение качества жизни пациентов (рис. 7).

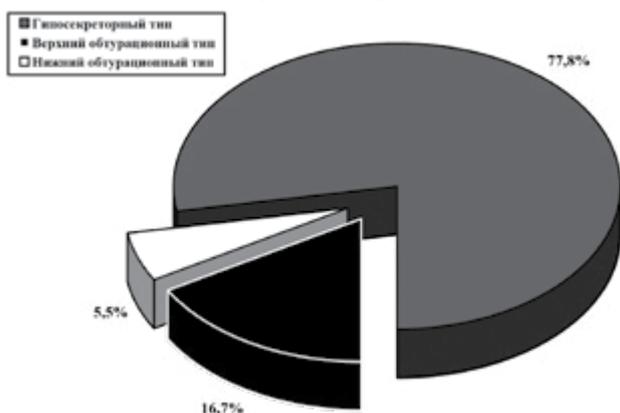


Рис. 5. Типы панкреатической секреции у больных АИС после лечения по результатам зондового исследования.

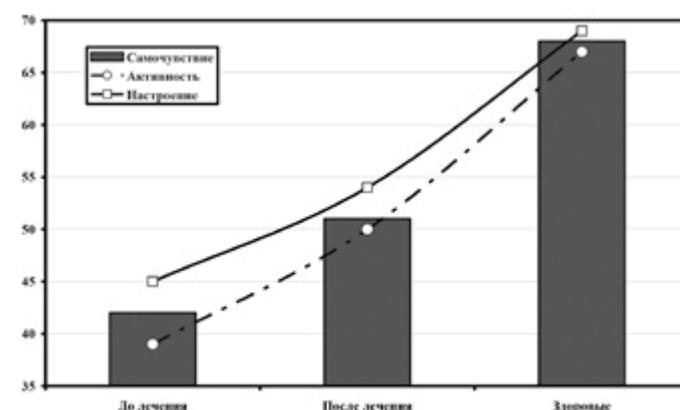


Рис. 6. Улучшение психосоматического статуса больных под влиянием лечения (по результатам опросника САН).

Выводы:

1. Под влиянием терапии АИС комбинацией Эссенциале Н и Глутаргина значительно уменьшается выраженность клинических проявлений заболевания.

2. Включение Эссенциале Н и Глутаргина в комплексное лечение АИС способствует коррекции липидного спектра крови, улучшению функционального состояния печени и ПЖ, увеличению содержания метаболитов NO в крови.

3. Эссенциале Н в комбинации с Глутаргином способствует улучшению психосоматического статуса и качества жизни больных АИС.

Перспективы исследования состоят в изучении эффективности комбинации Эссенциале Н с Глутаргином в лечении заболеваний органов пищеварения у больных пожилого возраста, у пациентов с липидным дистресс-синдромом и метаболическим синдромом.

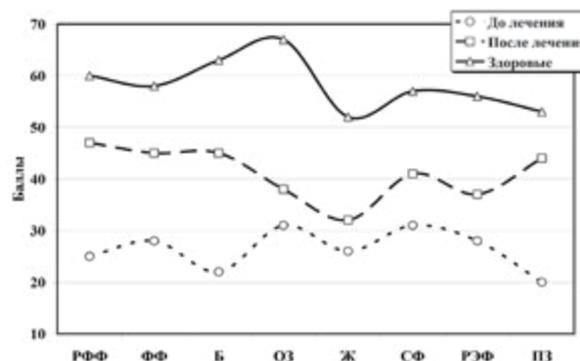


Рис. 7. Показатели качества жизни больных АИС до и после лечения (по результатам опросника SF-36). РФФ — шкала ролевого физического функционирования; ФФ — шкала физического функционирования; Б — шкала боли; ОЗ — шкала общего здоровья. Ж — шкала жизнеспособности; СФ — шкала социального функционирования; РЭФ — шкала ролевого эмоционального функционирования; ПЗ — шкала психологического здоровья

Таблица 1

Результаты исследования функционального состояния печени

Показатели	Больные АИС, n=60		Здоровые, n=30
	до лечения	после лечения	
АЛТ, Ед/л	43,6±2,1*	35,1±1,9**	26,5±2,1
АСТ, Ед/л	39,3±2,7*	26,9±1,3**	21,4±2,3
ЩФ, Ед/л	314,9±9,4*	206,1±8,8**	187,8±9,2
ГТП, Ед/л	78,8±4,1*	53,2±3,4**	40,5±3,6
Билирубин общий, мкмоль/л	36,8±2,4*	18,1±1,8**	16,4±2,0
Билирубин прямой, мкмоль/л	5,1±0,6*	3,1±0,5**	2,8±0,4
Общий белок, г/л	72±3	77±5	69±4
Альбумины, %	59,7±4,3	55,3±3,8	54,3±3,6
Глобулины, %			
α ₁ -глобулины, %	3,6±0,7	3,1±0,4	2,9±0,5
α ₂ -глобулины, %	9,7±0,6	8,4±0,3	8,2±0,8
β-глобулины, %	16,1±1,6	15,3±1,3	14,4±1,3
γ-глобулины, %	34,8±2,3*	24,3±1,8**	20,7±2,1

Примечание: * — показатель больных достоверно отличается от показателя здоровых; ** — динамика показателя в процессе лечения достоверна.

Таблица 2

Результаты беззондовых методов исследования внешнесекреторной функции ПЖ

Показатели	Больные АИС, n = 60		Здоровые, n = 30
	до лечения	после лечения	
α-амилаза крови, мккат/л	1,01±0,17	1,12±0,10	1,16±0,45
Р-изоамилаза крови, мккат/л	0,24±0,05*	0,42±0,05**	0,52±0,12
α-амилаза мочи, мккат/л	4,38±0,54	4,82±0,63	5,08±0,68
Р-изоамилаза мочи, мккат/л	3,12±0,34*	3,90±0,12**	4,29±0,42
Липаза крови, Ед/л	18,0±5,0	19,0±2,0	24,0±8,0
Дебиты уроамилазы, мккат/л			
D ₁	20,75±1,21	22,26±1,03	24,63±1,98
D ₂	23,12±1,36*	31,15±1,04**	33,82±1,76
D ₃	22,16±1,23*	28,23±1,08**	31,99±1,32
Коэффициенты индукции панкреозимина			
K ₁	1,10±0,04*	1,35±0,06**	1,36±0,09
K ₂	1,07±0,06*	1,33±0,10**	1,31±0,07

Примечание: * — разница между показателями больных и здоровых достоверна (p<0,05);

** — разница между показателями больных до и после лечения достоверна (p<0,05).

Результаты прямого зондового исследования внешней секреции ПЖ (эуфилин-кальциевый тест)

Показатели	Больные АИС n = 36	Здоровые n = 30
Базальная секреция		
Объем, мл/15 мин.	13,5±3,6	18,0±1,3
Дебит бикарбонатов, мг-экв/15 мин.	0,34±0,13	0,57±0,07
Дебит α-амилазы, мккат/л/15 мин.	628±75	777±37
Дебит Р-изоамилазы, мккат/л/15 мин.	610±63	758±40
Дебит липазы, Ед/л/15 мин.	9844±1420	11780±1420
Стимулированная секреция		
Объем, мл/час	118,9±23,3	158,6±18,4
Дебит бикарбонатов, мг-экв/час	5,28±0,39*	8,01±0,92
Дебит α-амилазы, мккат/л/час	7970±1286	10703±955
Дебит Р-изоамилазы, мккат/л/час	7434±512*	10251±957
Дебит липазы, Ед/л/час	83760±3950*	120800±4640

Примечание: * — разница между показателями больных и здоровых достоверна.

Литература

1. Богер М. М. Методы исследования поджелудочной железы / М. М. Богер. — Новосибирск : Наука, 1982. — 240 с.
2. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христич. — Донецк : Лебедь, 2000. — 416 с.
3. Лазебник Л. Б. Заболевания органов пищеварения у пожилых / Л. Б. Лазебник. — М. : Анахарсис, 2003. — 208 с.
4. Лазебник Л. Б. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская. — М.: Анахарсис, 2003. — 136 с.

УДК 616.136-004.6-002.2-085.225-036

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ЭССЕНЦИАЛЕ N И ГЛУТАРГИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ АБДОМИНАЛЬНОМ ИШЕМИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Н. Б. Губергриц, Н. Г. Агапова
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

УДК 616.136-004.6-002.2-085.225-036

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМБІНАЦІЇ ЕССЕНЦІАЛЕ N І ГЛУТАРГІНУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ АБДОМІНАЛЬНОМУ ІШЕМІЧНОМУ СИНДРОМУ

Н. Б. Губергриц, Н. Г. Агапова
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

CLINICAL EFFECTIVENESS OF ESSENTIALLE N AND GLUTARGIN COMBINATION IN CHRONIC ABDOMINAL ISCHEMIC SYNDROME

N. B. Gubergrits, N. G. Agapova
Donetsk National Medical University
n. a. M. Gorky, Ukraine

Ключевые слова: абдоминальный ишемический синдром, функциональное состояние печени и поджелудочной железы, оксид азота, Эссенциале N, Глутаргин
Авторы подробно изучили влияние комбинации Эссенциале N и Глутаргина на проявления абдоминального ишемического синдрома. Доказана эффективность комбинированной терапии в отношении уменьшения выраженности клинических проявлений, коррекции липидного спектра крови, улучшения функционального состояния печени и поджелудочной железы. При лечении комбинацией Эссенциале N и Глутаргина существенно повысился уровень метаболитов оксида азота в крови, улучшились психосоматический статус и качество жизни больных.

Ключові слова: абдоминальний ішемічний синдром, функціональний стан печінки та підшлункової залози, оксид азоту, Ессенціале N, Глутаргін
Авторы докладно вивчили вплив комбінації Ессенціале N і Глутаргін на прояви абдоминального ішемічного синдрому. Доведено ефективність комбінованої терапії у відношенні зменшення виразності клінічних проявів, корекції ліпідного спектра крові, поліпшення функціонального стану печінки і підшлункової залози. При лікуванні комбінацією Ессенціале N і Глутаргін істотно підвищився рівень метаболітів оксиду азоту в крові, покращилися психосоматичний статус і якість життя хворих.

Key words: abdominal ischemic syndrome, functional state of liver and pancreas, nitric oxide, Essentialle N, Glutargin
Authors explicitly studied an influence of Essentialle N and Glutargin combination on manifestations of abdominal ischemic syndrome. They proved the efficacy of combined therapy regarding the decrease of clinical intensity, correction of blood lipid profile, improvement of liver and pancreas functional state. During treatment with the combination of Essentialle N and Glutargin significant increase in the level of nitric oxide metabolites in blood was reached, patients' psychosomatic status and quality of life were improved.

ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ВОДОРОДНЫЕ ТЕСТЫ В ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА

Е. Ю. Плотникова, М. В. Краснова, Е. Н. Баранова,
М. А. Шамрай, М. В. Борщ

Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия

Ключевые слова

синдром раздраженной кишки, синдром избыточного бактериального роста, лактулозный водородный дыхательный тест, энтеросептики, пробиотики

Вступление. В этой работе мы хотим уделить пристальное внимание сочетанию синдрома раздраженной кишки (СРК) и синдрому избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке. Поскольку симптомы СРК перекликаются с симптомами СИБР, рядом авторов была выдвинута гипотеза, что при СРК у многих пациентов существует коморбидность с СИБР [2, 17, 22, 24, 25]. Эта теория подтверждается недавними исследованиями, которые обнаружили, что СИБР, диагностируемый при помощи дыхательного водородного теста с лактулозой или глюкозой, более распространен у пациентов с СРК, чем у пациентов с другой соматической патологией, не имеющих симптомов СРК.

В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) человека в норме «проживают» от 300 до 500 различных видов бактерий. Микробный пейзаж значительно различается в проксимальных и дистальных отделах тонкой кишки. Если в верхних отделах тонкой кишки обитают примерно 10^2 КОЕ/мл, то ближе к толстой кишке их уже насчитывается 10^9 КОЕ/мл. В проксимальных отделах тонкой кишки грамположительные аэробные виды бактерий являются наиболее распространенными, в то время как грамотрицательные, анаэробные бактерии чаще локализуются в дистальных отделах. У здоровых людей нормальная микрофлора кишечника поддерживается следующими основными физиологическими механизмами: уровень pH соляной кислоты в желудке, активность секреторной функции поджелудочной железы и холерез, моторика тонкой кишки и структурная целостность желудочно-кишечного тракта. Нарушение любого из этих защитных механизмов может привести к развитию СИБР в тонкой кишке.

Если допустить, что наличие СИБР может объяснить развитие симптомов СРК, то возникает интересный вопрос, является ли СИБР одним из ведущих патогенетических аспектов развития СРК или это набор симптомов, часто встречающихся у больных СРК [13, 17].

СРК чрезвычайно распространен в популяции и встречается с частотой от 5 до 20% [13] в зависимости от критериев, используемых для дефиниции этого диагноза. Изученные патогенетические механизмы СРК определяют наличие выраженного болевого абдоминального синдрома [30], минимальные признаки воспаления [3], ненормальные желудочно-кишечные моторики [32] и изменения в составе микрофлоры кишки [11]. Несмотря на рекомендации национальных и международных руководств, которые рекомендуют определение диагноза СРК у пациентов на основании диагностических критериев, важным условием диагностики остается принцип — без не-

обходимости не прибегать к инвазивным исследованиям. Однако нельзя игнорировать тот факт, что существует ряд других распространенных органических желудочно-кишечных заболеваний, в т. ч. целиакия [41], мальабсорбция при повышении холереза [39] и экзокринная панкреатическая недостаточность [36], клиника которых, соответствует СРК. Вздутие живота является одним из ведущих симптомов у больных СРК [26]. Ряд исследователей описывают увеличение количества выдыхаемого водорода после приема субстратов, вызывающих кишечное брожение, у пациентов с СРК по сравнению со здоровыми исследуемыми [18]. Этот симптом объясняется тем, что больные, у которых выявляются диагностические критерии СРК, возможно, имеют наличие избыточного тонкокишечного бактериального роста, вызванное колонизацией проксимальных отделов тонкого кишечника бактериями, вызывающими процессы брожения. Некоторые исследователи изучали терапевтические эффекты невсасывающихся антибиотиков, таких как рифаксимина, в лечении СРК. Небольшое рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование опубликовано в 2006 г. [8], пациенты, участвовавшие в нем, принимали 400 мг рифаксимина три раза в день в течение 10 дней. В ходе исследования был выявлен большой процент улучшения самочувствия пациентов, а симптомы метеоризма значительно уменьшились. В последние годы проведены два рандомизированных контролируемых исследования [34], испытуемые получали либо 550 мг рифаксимина три раза в день, либо плацебо в течение 2 недель. В этих исследованиях была получена статистически значимая редукция симптомов СРК на фоне приема рифаксимина до 4 недель после прекращения терапии (у 40% пациентов с активной терапией по сравнению с 30%, принимающих плацебо). Эти данные свидетельствуют о том, что скрининг лиц с симптомами СРК для выявления тонкокишечного бактериального роста, в целях выявления лиц, которым показана энтеросептическая терапия, необходим.

Водородный дыхательный тест (ВДТ) с применением углеводов (глюкозы, лактулозы, фруктозы, лактозы и др.) проводится с 70-х годов прошлого века. В одном из исследований J. M. Rhodes et al. изучали ВДТ с лактулозой (ЛВДТ) в качестве диагностического теста для СИБР, а для сравнения использовали C14-glycocholate дыхательный тест. ЛВДТ был положительным у 8 из 9 больных, у этих же пациентов был положительный C14-glycocholate тест. Однако, еще у 6 пациентов при положительном C14-glycocholate тесте, ЛВДТ был отрицательный. Последующее бактериологическое исследование

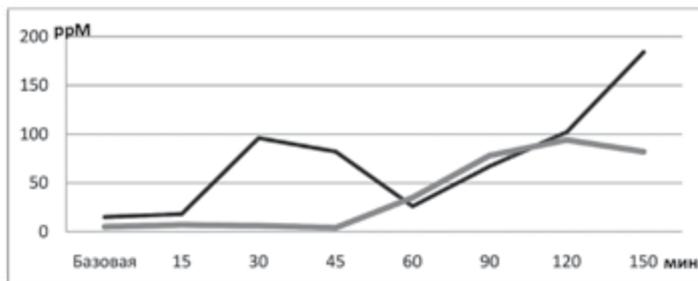


Рис. 1. Результаты ЛВДТ. Верхняя кривая — пациенты с СРК и СИБР, нижняя — контрольная группа ($p \leq 0,05$).

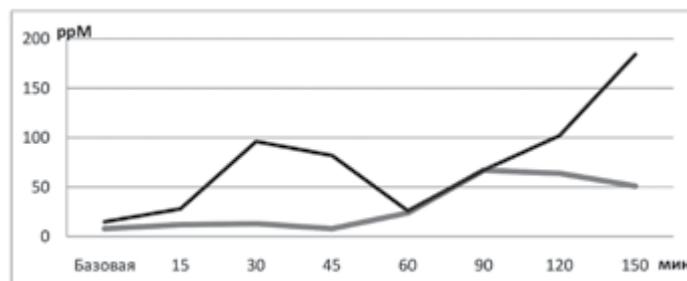


Рис. 2. Результаты ЛВДТ в динамике. Верхняя кривая — пациенты с СРК-СИБР до лечения, нижняя — после лечения нифурателем ($p \leq 0,05$).

дуоденального сока на избыточный бактериальный рост у этих пациентов было также отрицательным. Отрицательные результаты ЛВДТ были получены у 12 пациентов, ни у одного из которых впоследствии не было выявлено избыточного бактериального роста. ЛВДТ был определен простым и перспективным диагностическим тестом для выявления избыточного бактериального роста в тонкой кишке. В отличие от C14-glycocholate теста, ЛВДТ имеет преимущество, т. к. дает возможность выявлять избыточный бактериальный рост в различных отделах тонкой кишки [33].

Неинвазивная методика для определения избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки с использованием ВДТ была исследована еще несколькими группами исследователей. Но, к сожалению, результаты таких исследований неоднозначны, при этом некоторые исследователи сообщают, что положительный ДВТ чаще встречается у людей с СРК по сравнению со здоровыми [23], а другие сообщают, что не существует значимых различий в использовании ДВТ при СРК [4]. Систематические обзоры и мета-анализы, опубликованные недавно, рассматривали этот вопрос подробно [1, 4, 10, 40]. Один из них, опубликованный в конце 2009 г., сообщает, что положительный результат при диагностике с помощью ДВТ с использованием лактулозы, глюкозы или сахарозы, как правило, встречается чаще у пациентов с СРК, но значимость различий этого наблюдения варьирует в зависимости от гетерогенности между исследованиями. Авторы второго исследования [21] сообщили, что вероятность положительного ДВТ у лиц с подозрением на СРК более чем в четыре раза выше по сравнению со здоровыми.

Существует несколько предостережений для применения этих данных в повседневной клинической практике:

- во-первых, ВДТ сами по себе не идентифицируют конкретного возбудителя и являются скрининговыми;
- во-вторых, отсутствие консенсуса относительно того, какой уровень показателей должен быть использован для дефиниции положительного теста;
- в-третьих, золотым стандартом для диагностики тонкокишечного бактериального роста остается бактериологический посев аспирата тощей кишки.

На сегодняшний день только одно исследование использовало эту технику [35] и выявило статистически значимое различие в распространенности СИБР в случаях с подозрением на СРК по сравнению с контролем. Утверждение «следует ли рассматривать бактериологический посев аспирата тощей кишки как золотой стандарт во всех случаях СИБР» тоже является спорным. Известно, что техническое получение аспирата для бактериологического исследования из дистальных отделов тонкой кишки

представляется весьма сложным методом. Существуют виды бактерий, которые пока еще не могут быть культивируемы с использованием обычных методов посевов культуры. Наконец, группа исследователей предложила, что одним объединяющим объяснением высоких темпов роста положительных ВДТ у пациентов с СРК, может быть частое и длительное применение ингибиторов протонной помпы [37], которые назначаются эмпирически врачами многим пациентам с желудочно-кишечными симптомами. К сожалению, некоторые из этих исследований, включая и мета-анализы, сообщают распространенность применения этих препаратов, но не уточняют, является ли этот фактор значимым для развития СИБР. Таким образом, есть некоторые основания полагать, что бактериальная контаминация тонкой кишки, диагностированная при помощи ВДТ у взрослых с симптомами, которые отвечают диагностическим критериям СРК, весьма информативна [12].

Таким образом, результаты первоначальных исследований выявляли высокую распространенность СИБР у лиц с СРК, при этом последующие изыскания продемонстрировали гораздо более низкую распространенность этого синдрома, как правило, в зависимости от используемых диагностических тестов [24, 35]. Нарушения моторики тонкой кишки было предложено рассматривать в качестве одного из ведущих предикторов формирования СРК. Краткий курс антибактериальной терапии может привести к улучшению симптомов, хотя продолжительность этого эффекта остается неопределенной [8].

За последние несколько лет был достигнут определенный прогресс в изучении СРК. Исследования показали выраженные нарушения моторики кишечника [19], периферические [16] и центральные [31] сенсорные дисфункции, а также выраженную патологическую реакцию на стресс [9] при этом синдроме. Однако до сих пор не существует единого диагностического теста, определяющего СРК. В результате, исследователи создали комплекс диагностических схем, таких как Римские критерии, чтобы помочь диагностировать и классифицировать синдром [14, 15]. Одним из убедительных клинических признаков

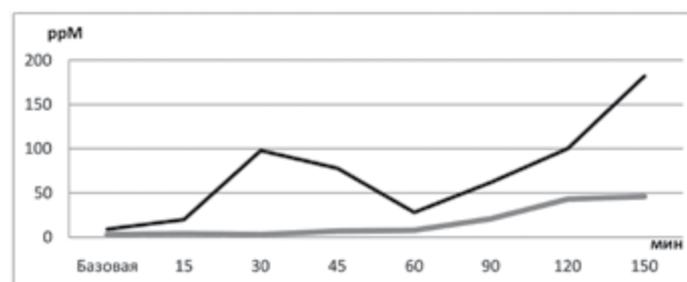


Рис. 3. Результаты ЛВДТ в динамике. Верхняя кривая — пациенты с СРК-СИБР до лечения, нижняя — после лечения рифаксимином ($p \leq 0,05$).

СРК является вздутие живота [5, 38]. A. Koide et al. обнаружил наличие газа в тонкой кишке, количество которого значительно увеличено у пациентов с СРК по сравнению с контрольной группой [28], независимо от того, что преобладает в клинике — диарея или болевой синдром. Чрезмерное газообразование в тонкой кишке происходит в результате увеличения производства газа в кишке путем бактериальной ферментации. 78% пациентов с СРК имеют положительный ЛВДТ, что свидетельствует о наличии у них СИБР [24].

Еще одно исследование показало, что у 20% пациентов СРК возникает как следствие острого бактериального гастроэнтерита, т. е. постинфекционный СРК. Нарушение бактериальной ферментации у больных СРК объясняет такой симптом, как вздутие живота, и является одним из факторов, вызывающих повышение висцеральной гиперчувствительности. Наличие избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки позволяет изыскивать новые терапевтические возможности, в т. ч. главным образом по применению пре- и пробиотиков и, возможно, антибиотиков у пациентов с СРК [7].

Исследование S. C. Reddymasu et al. выявило, что 36% пациентов с СРК имели положительные результаты ВДТ, указывающие на СИБР. Преобладание выдыхаемого водорода было обнаружено чаще у пациентов с диареей, наблюдающейся в клинике СРК, а преобладание выдыхаемого метана обнаружено у пациентов с запорами при СРК. Предикторами СИБР при СРК были установлены возраст более 50 лет и женский пол. Определение возможных предикторов СИБР у пациентов с СРК может помочь в выборе тактики успешного лечения [29].

Исследование S. Kumar et al. также определило, что положительный водородный тест встречался чаще у пациентов с СРК по сравнению со здоровыми людьми. Количество дефекаций в неделю коррелировало с уровнем выдыхаемого водорода у пациентов с СРК [20].

Клинической проблемой является определенная группа пациентов с СРК с наиболее вероятным СИБР. Симптомы у этих больных относительно многих других факторов (таких, как ненормальные моторики, висцеральная гиперчувствительность, психосоциальные факторы дистресс) определяются еще и повышенной бактериальной тонкокишечной контаминацией, которая влияет на клиническое течение синдрома. К сожалению, нет данных, чтобы помочь врачу в выборе диагностического и лечебного алгоритмов, поэтому можно придерживаться следующих принципов:

- определить, соответствует ли у пациента клинический профиль избыточного тонкокишечного бактериального роста с постпрандиальным дискомфортом в животе, вздутием живота, и, возможно, жидким стулом;
- если клинические признаки присутствуют, провести исследование с помощью ЛВДТ (если оно доступно);
- если результат ЛВДТ положительный, назначить антибиотик или энтеросептик широкого спектра действия;
- после этого лечения назначить пациенту пробиотик с целью восстановления дефицита («хороших») бактерий;
- если стул нормализуется или сформируется склонность к запору, рассмотреть вопрос о включении прокинетики для ускорения тонкокишечного транзита;
- если симптомы повторяются, а предыдущий ЛВДТ был положительным, повторить исследование и курс антибиотиков (энтеросептиков), если ЛВДТ снова положительный;
- если ЛВДТ недоступен, врач должен быть консервативным и не должен повторять лечение, если эффект от

проведенного курса антибиотиков (энтеросептиков) сохраняется, по крайней мере, несколько месяцев [6].

Материал и методы. Мы обследовали 127 пациентов с СРК. Диагноз был подтвержден путем исключения органических заболеваний кишечника при помощи исследования стандартных методов исследования. В качестве контрольной группы мы взяли 25 человек без признаков СРК и СИБР, которым тоже был проведен ЛВДТ. Все больные СРК-СИБР прошли углубленное клиническое исследование, которое включало, кроме общеклинических методов, комплекс методик на выявление целиакии, исследование кала на антиген к лямблиям, КТ-колоноскопию или ирригоскопию, фиброколоноскопию (по показаниям), психологическое тестирование, а также каждый пациент заполнял опросник IBS Quality of Life (IBS-QOL) [27]. Всем пациентам проводился ЛВДТ (прибор Gastrolyzer 2). Различия между параметрами сравнения считались статистически различными при $p \leq 0,05$.

Результаты. У 78 (61,4%) пациентов показатели ЛВДТ превышали нормальные, что указывало на наличие СИБР. При построении общего (усредненного) графика результата тестов у пациентов с СРК-СИБР наблюдается два пика повышения выдыхаемого водорода, что характерно для избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки. У исследуемых контрольной группы наблюдается только один пик. Известно, что в норме лактулоза не метаболизируется в тонкой кишке (у здоровых), а в толстой кишке лактулоза метаболизируется нормальной анаэробной толстокишечной микрофлорой до короткоцепочечных жирных кислот с выделением молекулярного водорода. Этот водород регистрируется при его выдыхании из легких специальным прибором (в нашем исследовании — Gastrolyzer 2). У пациентов с СИБР в тонкой кишке наблюдается избыточная контаминация толстокишечной анаэробной, не физиологичной, микрофлорой, поэтому метаболизм лактулозы наблюдается значительно раньше, т. е. в тонкой кишке. Этот феномен регистрируется при ЛВДТ, делая его положительным. Результаты обследования представлены на рисунке 1.

37 пациентам (группа 1) с СРК-СИБР и с положительным ЛВДТ в качестве энтеросептика назначался препарат нитрофуранового ряда нифурател по 400 мг 3 раза в день в течение недели. 51 пациент с СРК-СИБР (группа 2) и с положительным ЛВДТ в качестве энтеросептика получал препарат рифаксимин по 400 мг 2 раза в день в течение 6 дней.

После деконтаминации тонкой кишки с применением нифуратела большинство пациентов (28 человек — 78,4%) отмечали значительное уменьшение или полное купирование метеоризма, нормализацию стула или уменьшение его частоты, полное или значительное купирование болевого синдрома. У оставшихся 9 человек симптомы кишечной диспепсии значительно уменьшились, но болевой синдром сохранялся, т. е. психосоматический компонент СРК был весьма выражен, этим пациентам была назначена терапия — спазмолитики, психотропные препараты. При динамике ЛВДТ у всех пациентов была выявлена значительная статистически различная положительная динамика. Патологический пик над тонкой кишкой или полностью нивелировался, или значительно уменьшился; пик над толстой кишкой у некоторых пациентов (16 человек — 43,2%) тоже значительно снизился. Последний показатель, вероятно, косвенно указывал на угнетение нормальной микрофлоры в толстой

кишке. Результаты обследования в динамике представлены на рисунке 2.

После деконтаминации тонкой кишки с применением рифаксимина, большинство пациентов (43 человека — 84,3%) также отмечали значительное уменьшение или полное купирование метеоризма, нормализацию стула или уменьшение его частоты, полное или значительное купирование болевого синдрома. У оставшихся 8 человек симптомы кишечной диспепсии значительно уменьшились, болевой синдром также уменьшился, этим пациентам была назначена терапия — спазмолитики, психотропные препараты, как и пациентам, принимавшим нифуратель. При динамике ЛВДТ у всех пациентов была выявлена значительная статистически различная положительная динамика. Патологический пик над тонкой кишкой или полностью нивелировался, или значительно уменьшился; пик над толстой кишкой у некоторых пациентов (28 человек — 54,9%) тоже снизился. Последний показатель, вероятно, косвенно указывал на угнетение нормальной микрофлоры в толстой кишке. Результаты обследования в динамике представлены на рисунке 3.

Выводы. В результате работы мы смогли подтвердить положения различных исследователей, что СРК часто ассоциирован с СИБР — в нашем случае у 61,4% пациентов. После лечения пациентов с СРК-СИБР статистически значимо улучшилась клиническая картина течения заболевания и результаты ЛВДТ ($p \leq 0,05$). В задачи исследования не входило сравнение энтеросептиков, которые применялись в работе, этот этап анализа будет продолжен

в дальнейшем. Всем пациентам после деконтаминации назначались пробиотики — Линекс или РиоФлора баланс, результаты этого этапа также мониторировались с помощью ЛВДТ.

Весьма доступным неинвазивным методом диагностики и мониторинга лечения является ЛВДТ. Его проведение не требует длительной специальной подготовки лаборанта, который проводит исследование, отдельного оборудованного помещения, дорогостоящих реактивов. Он может использоваться в различных ситуациях — как метод обследования для скрининга в медицинских осмотрах, для выявления бактериальной контаминации у определенных групп пациентов, для контроля деконтаминации. Все возможности метода еще не используются в полной мере, т. к. очень сложно донести до понимания многих врачей, смежных с гастроэнтерологией специальные возможности, тем самым повышая эффективность их лечебных мероприятий. А в итоге будет улучшено качество жизни пациентов, у которых своевременно будет выявлен и пролечен СИБР.

Мы считаем своей основной задачей внедрение данной методики не только в гастроэнтерологическую и терапевтическую практики, но и в педиатрию, гинекологию, хирургию и другие смежные специальности. Планируем чтение лекций, разработку методических рекомендаций для этих специалистов. У ВДТ с лактулозой, лактозой, глюкозой и другими углеводами очень большие перспективы применения в клинической практике.

Литература

1. Abnormal breath testing in IBS : a meta-analysis / E. D. Shah, R. J. Basseri, K. Chong, M. Pimentel // *Dig. Dis. Sci.* — 2010. — Vol. 55, No 9. — P. 2441–2449.
2. Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth / G. Nucera, M. Gabrielli, A. Lupascu [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21. — P. 1391–1395.
3. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome / V. Chadwick, W. Chen, D. Shu [et al.] // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 122. — P. 1778–1783.
4. Bratten J. R. Lactulose breath testing does not discriminate patients with irritable bowel syndrome from healthy controls / J. R. Bratten, J. Spanier, M. P. Jones // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103. — P. 958–963.
5. A diagnostic score for the irritable bowel syndrome / W. Kruis, C. H. Thieme, M. Weinzierl [et al.] // *Gastroenterology.* — 1984. — Vol. 87. — P. 1–7.
6. Drossman D. A. Treatment for bacterial overgrowth in the irritable bowel syndrome / D. A. Drossman // *Ann. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 145, No 8. — P. 557–563.
7. Ducrotte P. Microbiota and irritable bowel syndrome / P. Ducrotte // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 2010. — Vol. 34, Suppl. 1. — P. S52–56.
8. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome : a randomized trial / M. Pimentel, S. Park, J. Mirocha [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 145. — P. 557–563.
9. Effects of stressful life events on bowel symptoms: subjects with irritable bowel syndrome compared with subjects without bowel dysfunction / W. E. Whitehead, M. D. Crowell, J. C. Robinson [et al.] // *Gut.* — 1992. — Vol. 33. — P. 825–830.
10. Failure to detect association with irritable bowel syndrome (IBS) and small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) / K. C. Ruff, Y. A. Saito-Loftus, G. R. Locke [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101, Suppl. 2. — S. 488.
11. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects / A. Kassinen, L. Krogius-Kurikka, H. Makivuokko [et al.] // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 133. — P. 24–33.
12. Ford A. C. Meta-analysis : factors affecting placebo response rate in irritable bowel syndrome / A. C. Ford, P. Moayyedi // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 32. — P. 144–158.
13. Functional bowel disorders / G. F. Longstreth, W. G. Thompson, W. D. Chey [et al.] // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1480–1491.
14. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. Rome II : a multinational consensus document on functional gastrointestinal disorders / W. G. Thompson, G. F. Longstreth, D. A. Drossman [et al.] // *Gut.* — 1999. — Vol. 45. — P. 1143–1147.
15. Functional gastrointestinal disorders: diagnosis, pathophysiology and treatment : a multinational consensus / Eds. D. A. Drossman, J. E. Richter, N. J. Talley [et al.]. — Boston : Little, Brown, 1994.
16. Grundy D. Mechanisms for the symptoms of irritable bowel disease — possible role of vagal afferents / D. Grundy // *Neurogastroenterology from the basics to the clinics* / Eds. H.-J. Krammer, M. V. Singer. — Boston : Klumer Academic Publishers, 2000. — P. 659–663.
17. Hydrogen glucose breath test to detect small intestinal bacterial overgrowth : a prevalence case-control study in irritable bowel syndrome / A. Lupascu, M. Gabrielli, E. C. Lauritano [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22. — P. 1157–1160.
18. King T. S. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome / T. S. King, M. Elic, J. O. Hunter // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 1187–1189.

19. Kumar D. The irritable bowel syndrome: a paroxysmal motor disorder / D. Kumar, D. L. Wingate // *Lancet*. — 1985. — Vol. 2. — P. 973–977.
20. Kumar S. Patients with irritable bowel syndrome exhale more hydrogen than healthy subjects in fasting state / S. Kumar, A. Misra, U. C. Ghoshal // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2010. — Vol. 16, No 3. — P. 299–305.
21. The lactulose breath hydrogen test and small intestinal bacterial overgrowth / S. M. Riordan, C. J. McIver, B. M. Walker [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 91. — P. 1795–1803.
22. Lin H. C. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome / H. C. Lin // *JAMA*. — 2004. — Vol. 292. — P. 852–858.
23. May breath test be useful in diagnosis of IBS patients? An Italian study / A. Parodi, A. Greco, E. Savarino [et al.] // *Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 132, Suppl. 1. — P. A192.
24. Pimentel M. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome/ M. Pimentel, E. J. Chow, H. C. Lin // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000.— Vol. 95. — P. 3503–3506.
25. Pimentel M. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome / M. Pimentel, E. J. Chow, H. C. Lin // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 412–419.
26. Prevalence, characteristics, and impact of bloating symptoms in patients with irritable bowel syndrome / Y. Ringel, R. E. Williams, L. Kallani, S. F. Cook // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2009. — Vol. 7. — P. 68–72.
27. Quality of life in persons with irritable bowel syndrome: development and validation of a new measure / D. L. Patrick, D. A. Drossman, I. O. Frederick [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1998. — Vol. 43, No 2. — P. 400–411.
28. Quantitative analysis of bowel gas using plain abdominal radiograph in patients with irritable bowel syndrome/ A. Koide, T. Yamaguchi, T. Odaka [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.*— 2000. — Vol. 95. — P. 1735– 1741.
29. Reddymasu S. C. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: are there any predictors? / S. C. Reddymasu, S. Sostarich, R. W. McCallum // *BMC Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 10. — P. 23.
30. Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention/ H. Mertz, V. Morgan, G. Tanner [et al.] // *Gastroenterology*. — 2000. — Vol. 118. — P. 842–848.
31. Regional cerebral activity in normal and pathological perception of visceral pain / D. H. S. Silverman, J. A. Munakata, H. Ennes [et al.] // *Gastroenterology*. — 1997. — Vol. 112. — P. 64–72.
32. Relative importance of entero-chromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS/ S. P. Dunlop, D. Jenkins, K. R. Neal, R. C. Spiller // *Gastroenterology*.— 2003. — Vol. 125. — P. 1651–1659.
33. Rhodes J. M. The lactulose hydrogen breath test as a diagnostic test for small-bowel bacterial overgrowth/ J. M. Rhodes, P. Middleton, D. P. Jewell // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1979. — Vol. 14, No 3. — P. 333–336.
34. Rifaximin treatment for 2 weeks provides acute and sustained relief over 12 weeks of IBS symptoms in non-constipated irritable bowel syndrome : results from 2 North American Phase 3 trials (Target 1 and Target 2) / M. Pimentel, A. Lembo, W. D. Chey [et al.] // *Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 138, Suppl. 1. — P. S64–65.
35. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome / I. Posserud, P. O. Statzer, E. S. Bjornsson [et al.] // *Gut*. — 2007. — Vol. 56. — P. 802–808.
36. Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency / J. S. Leeds, A. D. Hopper, R. Sidhu [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol.8.— P. 433–438.
37. Spiegel B. M. R. Bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome: unifying hypothesis or a spurious consequence of proton pump inhibitors? / B. M. R. Spiegel, W. D. Chey, L. Chang // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103. — P. 2972–2976.
38. Sullivan S. N. A prospective study of unexplained visible abdominal bloating / S. N. Sullivan // *N-Z. Med. J.* — 1994. — Vol. 107. — P. 428–430.
39. Systematic review : the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome/ L. Wedlake, R. A'Hern, D. Russell [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 30. — P. 707–717.
40. Walters B. Detection of bacterial overgrowth in IBS using the lactulose H2 breath test: comparison with 14C-D-xylose and healthy controls / B. Walters, S. J. Vanner // *Am. J. Gastroenterol.*— 2005. — Vol. 100. — P. 1566–1570.
41. Yield of diagnostic tests for celiac disease in subjects with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome : systematic review and meta-analysis / A. C. Ford, W. D. Chey, N. J. Talley [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 169. — P. 651–658.

УДК 616-008.87-078.821.29:[612.233:546.11

**ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ВОДОРОДНЫЕ ТЕСТЫ В
ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА ИЗБЫТОЧНОГО
БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА**

Е. Ю. Плотникова, М. В. Краснова,
Е. Н. Баранова, М. А. Шамрай, М. В. Борщ
Кемеровская государственная
медицинская академия, Кемерово, Россия

Ключевые слова: синдром раздраженной кишки, синдромом избыточного бактериального роста, лактулозный водородный дыхательный тест, энтеросептики, пробиотики

Клинической проблемой является определенная группа пациентов с синдромом раздраженной кишки (СРК) и с наиболее вероятным синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке. Симптомы у этих больных относительно многих других факторов (таких, как ненормальные моторики, висцеральная гиперчувствительность и психосоциальные факторы дистресс) определяются еще и повышенной бактериальной тонкокишечной контаминацией, которая влияет на клиническое течение синдрома.

Мы обследовали 127 пациентов с СРК. Диагноз был подтвержден путем исключения органических заболеваний кишечника при помощи стандартных методов исследования. Всем пациентам проводился водородный дыхательный тест с лактулозой (ЛВДТ) (прибор Gastrolyzer 2). Различия между параметрами сравнения считались статистически различными при $p \leq 0,05$. У 78 (61,4%) пациентов показатели ЛВДТ превышали нормальные, что указывало на наличие СИБР. Всем пациентам назначалась деконтаминация тонкой кишки — рифаксимин (400 мг х 2 раза в день в течение 6 дней) или нифурател (400 мг х 3 раза в день в течение недели). При динамике ЛВДТ у всех пациентов была выявлена значительная статистически значимая положительная динамика ($p \leq 0,05$). Патологический пик над тонкой кишкой или полностью нивелировался, или значительно уменьшился, пик над толстой кишкой у некоторых пациентов тоже значительно снизился. Жалобы на боли в животе, метеоризм, неустойчивый стул у большинства пациентов этой группы также значительно уменьшились ($p \leq 0,05$), только у 12 (15,1%) пациентов жалобы остались прежние, несмотря на положительную динамику показателей ЛВДТ.

Пациенты с СРК нуждаются в обследовании на наличие СИБР, а при его выявлении — в коррекции с помощью современных энтеросептиков и пробиотиков.

УДК 616-008.87-078.821.29:[612.233:546.11

**ДИХАЛНІ ВОДНІ ТЕСТИ В ДІАГНОСТИЦІ
СИНДРОМУ НАДЛИШКОВОГО
БАКТЕРІАЛЬНОГО РОСТУ**

К. Ю. Плотнікова, М. В. Краснова,
О. Н. Баранова, М. А. Шамрай, М. В. Борщ
Кемеровська державна медична академія,
Кемерово, Росія

Ключові слова: синдром подразненої кишки, синдром надлишкового бактеріального росту, лактулозний водневий дихальний тест, ентеросептики, пробіотики

Клінічної проблемою є певна група пацієнтів із синдромом подразненої кишки (СПК) і з найбільш імовірним синдромом надлишкового бактеріального росту (СНБР) в тонкій кишці. Симптоми у цих хворих щодо багатьох інших факторів (таких, як ненормальні моторики, вісцеральна гіперчутливість і психосоціальні чинники дистрес) визначаються ще й підвищеною бактеріальною тонкокишковою контамінацією, яка впливає на клінічний перебіг синдрому.

Ми обстежили 127 пацієнтів із СПК. Діагноз був підтверджений шляхом виключення органічних захворювань кишківника за допомогою стандартних методів дослідження. Усім пацієнтам проводився водневий дихальний тест із лактулозою (ЛВДТ) (прилад Gastrolyzer 2). Відмінності між параметрами порівняння вважались статистично різними при $p \leq 0,05$. У 78 (61,4%) пацієнтів показники ЛВДТ перевищували нормальні, що вказувало на наявність СНБР. Усім пацієнтам призначалася деконтамінація тонкої кишки — рифаксимін (400 мг х 2 рази на день протягом 6 днів) або ніфурател (400 мг х 3 рази на день протягом тижня). При динаміці ЛВДТ у всіх пацієнтів була виявлена значна статистично значуща позитивна динаміка ($p \leq 0,05$). Патологічний пік над тонкою кишкою або повністю нівелювався, або значно зменшився, пік над товстою кишкою у деяких пацієнтів теж значно знизився. Скарги на болі в животі, метеоризм, нестійкі випороження у більшості пацієнтів цієї групи також значно зменшилися ($p \leq 0,05$), тільки у 12 (15,1%) пацієнтів скарги залишилися, незважаючи на позитивну динаміку показників ЛВДТ.

Пацієнти із СПК потребують обстеження на наявність СНБР, а при його виявленні — корекції за допомогою сучасних ентеросептиків і пробіотиків.

**BREATH HYDROGEN TESTS IN
THE DIAGNOSTICS OF BACTERIAL
OVERGROWTH SYNDROME**

E. Y. Plotnikova, M. V. Krasnova, Y. N. Baranova,
M. A. Shamrai, M. V. Borsch
Kemerovo State Medical Academy,
Kemerovo, Russia

Key words: irritable bowel syndrome, bacterial overgrowth syndrome, lactulose hydrogen breath test, enteroseptics, probiotics

Clinical problem is represented by the certain group of patients with irritable bowel syndrome (IBS) and the most likely bacterial overgrowth syndrome (BOS) in the small intestine. Symptoms in these patients relative to many other factors (such as abnormal motility, visceral hypersensitivity and psychosocial factors distress) are also determined by the increased intestinal bacterial contamination, which affects the clinical course of syndrome.

We examined 127 patients with IBS. Diagnosis was confirmed due to the exclusion of organic intestinal diseases by using standard methods. All the patients underwent hydrogen breath test with lactulose (LHBT) (device Gastrolyzer 2). Differences between the parameters of comparison were considered statistically different at $p \leq 0.05$. In 78 (61.4%) patients LHBT indices exceeded normal ones, suggesting the presence of BOS. All patients were prescribed to perform a decontamination of the small intestine — rifaximin (400 mg twice a day for 6 days) or nifuratel (400 mg 3 times a day for a week). Upon the LHBT dynamics, we observed a significant positive trend that was statistically significant ($p \leq 0.05$) in all the patients. Pathological peak over the small intestine was either completely leveled, or significantly reduced, peak over the colon also decreased significantly in some patients. Complaints of abdominal pain, bloating, unstable stool also decreased significantly ($p \leq 0.05$) in the majority of patients in this group, only 12 (15.1%) patients had complaints remained the same, despite the positive LHBT dynamics.

Patients with IBS need the examination for having BOS, whereas it is detected, it should be treated by the modern enteroseptics and probiotics.

АНОНС РЕКОМЕНДАЦИЙ УКРАИНСКОГО КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ

В приложении к третьему номеру нашего журнала за текущий год планируется опубликовать рекомендации Украинского Клуба Панкреатологов по диагностике и лечению внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и по купированию абдоминальной боли при хроническом панкреатите.

Конечно, опубликован целый ряд зарубежных рекомендаций по этим проблемам. Однако, в Украине, как и в любой другой стране, есть определенные особенности, связанные с организационными вопросами, этиологией и патогенезом некоторых заболеваний поджелудочной железы, с диагностическими и лечебными возможностями. При составлении настоящих рекомендаций авторы опирались на международные положения, но и учитывали особенности нашей страны.

Считаем издание настоящих рекомендаций необходимым для практических врачей. Надеемся, что они помогут улучшить качество оказания медицинской помощи при патологии поджелудочной железы. Для того, чтобы рекомендации отражали различные точки зрения, в их создании участвовали терапевты, гастроэнтерологи, хирург, диетолог. Все они являются членами Украинского и Европейского Клубов Панкреатологов, Международной Ассоциации Панкреатологов, т. е. знакомы с современными достижениями медицинской науки.

Наш Клуб работает для помощи врачам и пациентам. Данные рекомендации — еще один шаг в этом направлении.

Рекомендации Украинского Клуба Панкреатологов



по диагностике и лечению
внешнесекреторной
недостаточности
поджелудочной железы

Рекомендации Украинского Клуба Панкреатологов



по купированию
абдоминальной боли
при хроническом панкреатите

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

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



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

З 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
Плательщик Единого налога (не плательщик 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 Більротом 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.** Пеперчутливість 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 слабкокислої 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