

Ukrainian Pancreatic Club



Український Клуб Панкреатологів

Gastroenterological Publication

Herald of  
Pancreatic Club

Гастроэнтерологический журнал

# Вестник

№4<sup>(25)</sup>

Ноябрь 2014

## Клуба Панкреатологов

Издание для практикующих врачей

### Лекция для врачей

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева,  
А. Е. Клочков, П. Г. Фоменко

Хронический панкреатит:  
работа над ошибками

### Оригинальные исследования

И. С. Лембрик

Эффективность тримебутина  
малеата в комплексном  
лечении хронического  
панкреатита у детей

### Обзоры

W. Hartwig, M. W. Büchler

Рак поджелудочной железы:  
современные принципы  
диагностики, определения  
стадии заболевания и лечения

### Не только панкреатология

Я. С. Циммерман

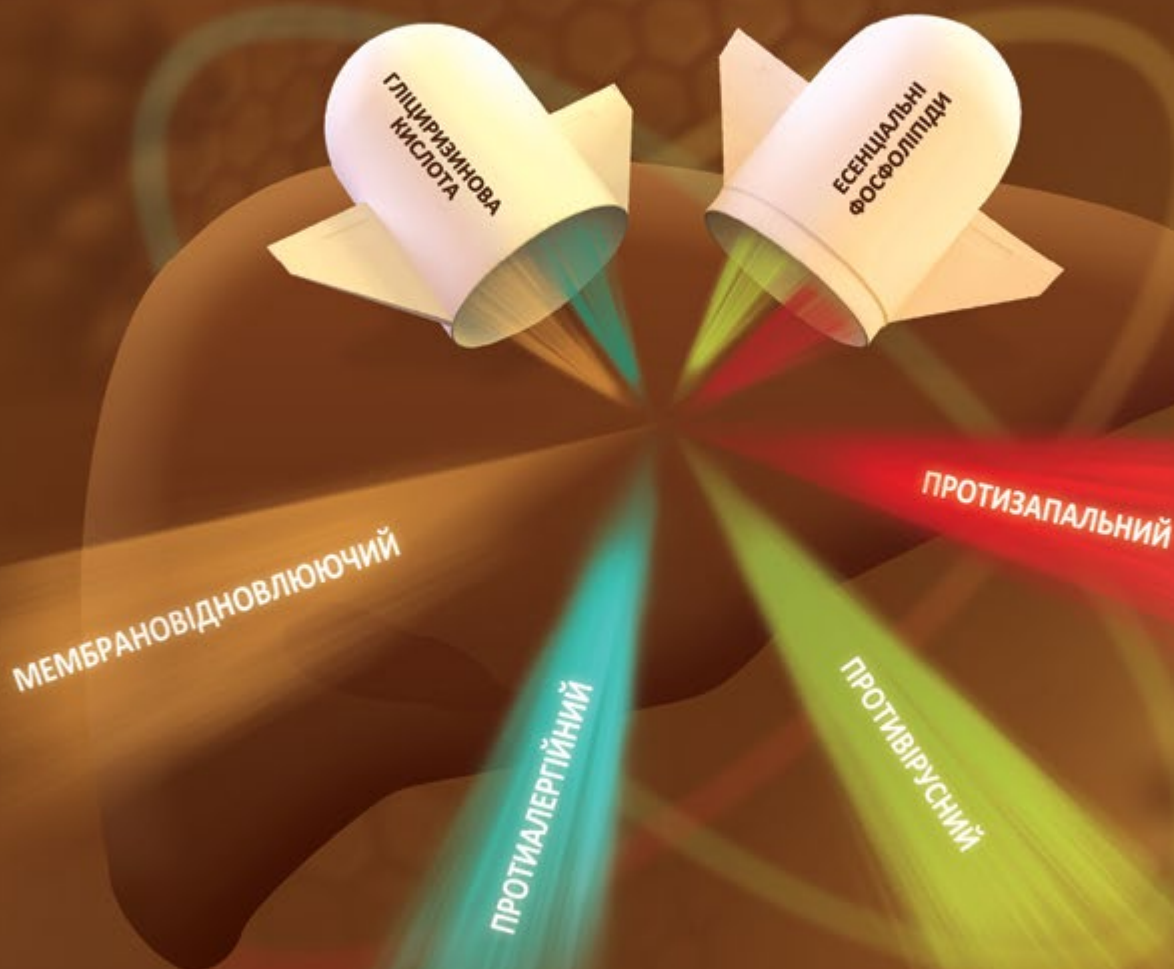
Эубиоз и дисбиоз  
желудочно-кишечного тракта:  
мифы и реалии



IAP  
International Association of Pancreatology

# Перший НАНОгепатопротектор ФОСФОГЛІВ

есенціальні фосфоліпіди / гліциризинова кислота



**КВАДРО**ефект  
ідеальної стиковки

 **zdravo**  
КОМПАНІЯ ФАРМАРКЕТИНГУ



[www.zdravo.in.ua](http://www.zdravo.in.ua)

Ексклюзивний супровід лікарських брендів

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.

**№4 (25)**  
**Ноябрь 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:** 17.10.2014

**№ заказа:** 2753-17

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. Фадееvко (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. Христин (Черновцы, Украина)  
проф., д. мед. н. С. С. Чубенко  
проф., д. мед. н. С. Н. Чуклин (Львов, Украина)  
доц., к. мед. н. О. В. Швеvц (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

**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

## Обзоры

### **Т. Н. Христин**

Коморбидность хронического панкреатита и ишемической болезни сердца: о возможных механизмах развития и прогрессирования

4

### **W. Hartwig, M. W. Büchler**

Рак поджелудочной железы: современные принципы диагностики, определения стадии заболевания и лечения

10

### **Н. Г. Самсонова, Л. А. Звенигородская**

Клинико-функциональное состояние поджелудочной железы при метаболическом синдроме (обзор литературы)

18

### **B. U. Wu, P. A. Banks**

Тактика лечения пациентов с острым панкреатитом

23

## Лекция для врачей

### **Н. Б. Губергриц, Н. В. Беяева, А. Е. Клочков, П. Г. Фоменко**

Хронический панкреатит: работа над ошибками

33

## Оригинальные исследования

### **И. С. Лембрик**

Эффективность тримебутина малеата в комплексном лечении хронического панкреатита у детей

39

### **И. М. Сайфутдинов, Л. Е. Славин, А. Ф. Галимзянов, Р. Т. Зимагулов**

Ретроградное стентирование желчевыводящих путей при патологии панкреатобилиарной области

43

## Не только панкреатология

### **Я. С. Циммерман**

Эубиоз и дисбиоз желудочно-кишечного тракта: мифы и реалии

48

### **Е. Ю. Плотникова**

Диарея путешественников: взгляд гастроэнтеролога на проблему

57

### **З. З. Саатов, Э. Х. Дусмухамедова, Г. Н. Собирова**

Влияние антисекреторной терапии на течение бронхиальной астмы, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

62

### **С. М. Ткач**

Эффективность клатинола в эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*

66

## ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Дорогие коллеги!

Этот номер журнала готовится в сложнейших условиях, когда Донбасс охвачен войной. Сегодня, когда я пишу это предисловие, — день города Донецка и День шахтера. Это любимые праздники в Донбассе. В этом году мы встречаем эти праздники в тревоге, неопределенности и с чувством беспомощности. Обычно слаженная команда Украинского Клуба Панкреатологов рассеяна по различным городам Украины и даже зарубежья. Мои дорогие ученики и сотрудники находятся в непростых бытовых и материальных условиях, а главное — мы не знаем, что нас ждет в ближайшем будущем. Мы бессильны повлиять на ситуацию в нашем родном городе. Мы спорим, кто прав, а кто виноват. Но мы не можем до конца осознать весь ужас ситуации — в наше время высоких технологий и освоения космоса спор на Донбассе решается ценой человеческих жизней. А ведь за жизнь и здоровье наших пациентов мы боролись. Это — главная цель нашей профессиональной деятельности. На поддержание здоровья людей направлены все наши устремления.

Идеалы рушатся. Отложена на 2019 год Встреча Европейского Клуба Панкреатологов в Украине, которая должна была состояться в 2016 году. А ведь мы так стремились к этому конгрессу. Он должен дать нам новые и очень нужные знания, которые помогут улучшить диагностику и результаты лечения больных с различными заболеваниями поджелудочной железы. Это ведь так важно, но теперь приоритетом является сохранение жизни даже здоровых людей.

Несмотря ни на что, я и мои помощники делаем и будем делать все для сохранения и развития нашего Клуба. Мы верим, что Клуб нужен. Подтверждение этому — звонки и письма из различных городов Украины и стран СНГ с благодарностью за Вестник и, особенно, за приложение к третьему номеру, в котором опубликованы рекомендации нашего Клуба по купированию панкреатической боли и по диагностике, лечению внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Мы будем работать и дальше, мечтая о наступлении мира в нашем дорогом Донбассе.

В середине августа 2014 года была проведена очередная встреча Украинского Клуба Панкреатологов во Львове. К нам приезжал ученый секретарь Европейского Клуба Панкреатологов профессор Peter Hegyi (Венгрия). Он прочитал лекцию по патогенезу, диагностике и лечению острого панкреатита, основанную на доказательной медицине. Лекция вызвала огромный интерес и большое количество вопросов от врачей Западной Украины, которые приехали во Львов, а также от врачей Киева, с которыми был организован телемост.

Мы обязательно вернемся в наш город («миллиона роз») и будем работать все вместе плодотворно на благо наших пациентов на нашей родной кафедре внутренней медицины имени моего деда в нашем родном Донецком национальном медицинском университете. Мир и спокойствие воцарятся в Донбассе и в наших сердцах. Ведь Донецк — это мы. Мы — команда Украинского Клуба Панкреатологов и множество наших коллег, студентов, пациентов и людей такой тяжелой и мужественной профессии — шахтеров. Мы отпразднуем наши праздники по-настоящему — так, как заслуживает наш город и мы сами!

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».

# КОМОРБИДНОСТЬ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: О ВОЗМОЖНЫХ МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

Т. Н. Христинч

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

## Ключевые слова

**хронический панкреатит, ишемическая болезнь сердца, коморбидность, генерализованное хроническое малоинтенсивное воспаление, патогенез**

Заболевания поджелудочной железы (ПЖ), в т. ч. хронический панкреатит (ХП) составляют не только гастроэнтерологическую, панкреатологическую, но и проблему всей внутренней медицины. Подтверждением значимости изучения данного вопроса является факт наличия в Европе до 3 млн пациентов с ХП. В общей структуре заболеваний органов пищеварения в Украине также увеличивается удельный вес ХП (10,5%), особенно количество случаев с первично-хроническим течением [36] и частыми обострениями. Участились случаи ХП, сопровождающиеся структурными изменениями, ассоциированными с экзо- и эндокринной недостаточностью ПЖ, значительным снижением качества жизни, развитием СД-2 типа и/или панкреатогенного генеза, опухолями ПЖ.

При рецидивирующем течении ХП в 30% развиваются ранние осложнения с летальностью в 5,1%, связанные не только с сочетанностью с заболеваниями гастродуоденобилиарной зоны, но и другой патологией внутренних органов, в частности, сердечно-сосудистой системы. Специалисты указывают на важность исследования коморбидности заболеваний и акцентируют внимание на том, что синтропические коморбидные поражения являются факторами, определяющими медицинскую тактику и прогноз, тем более, что на сегодня уже в подростковом возрасте и до 30 лет наблюдается множественность заболеваний [27]. У лиц молодого возраста увеличивается удельный вес ранних признаков метаболического синдрома, ожирения [38], развитие атеросклеротических процессов и доклинических форм ишемической болезни сердца (ИБС) [12].

Следовательно, данная проблема актуальна и приобретает значение при сочетанности заболеваний, характеризующихся значительной распространенностью и факторами развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений. К таким можно отнести ХП, ИБС и хроническую сердечную недостаточность (ХСН). Прогноз при ХСН остается неутешительным, т. к. летальность в течение 5 лет достигает 50%. Согласно литературным данным, ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка выявляется в 40–55% и чаще развивается на фоне эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) и/или ИБС, причем при их сочетании риск возникновения и прогрессирования ХСН значительно повышается. Необходимо отметить, что сопутствующие ожирение, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность служат дополнительным фактором риска. Установлены особенности клинического течения изолированной ИБС и при сочетании ее с АГ. Изолированная ИБС

характеризуется тяжелой симптоматикой, снижением толерантности к физической нагрузке, степенью гипертрофии левого желудочка в большей степени, чем при ассоциации с АГ [20].

Среди общих этиологических факторов ХП, ИБС и ХСН значение приобретают табакокурение, злоупотребление алкоголем, микробный и немикробный факторы, несоблюдение здорового способа жизни (особенно недостаточная физическая активность). Согласно результатам исследований, проведенных Национальным институтом терапии имени Л. Т. Малою, в Украине недостаточность физической активности установлена у 38% мужчин и 54% женщин, она не зависит от возраста. Характерно, что даже у 50% лиц в возрасте 18–24 лет уровень физической активности недостаточный. Следовательно, в молодом возрасте формируется риск возникновения не только сердечно-сосудистых событий, но и заболеваний органов пищеварения (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, заболевания желчевыводительной системы и ХП). Кроме того, актуальным остается выяснение механизмов коморбидности ХП, ИБС и ХСН. Одним из ключевых считается механизм хронической генерализованной малоинтенсивной воспалительной реакции (малой или достаточной интенсивности), определяющий прогрессирование атеросклеротического процесса в коронарных сосудах, тканях миокарда, ПЖ и сочетающийся с общебиологическим процессом реакции иммунной системы на повреждение. Она рассматривается с точки зрения патогенетического звена формирования коморбидности заболеваний, осложнений, в т. ч. фатальных сердечно-сосудистых.

Детальное исследование и изучение эпидемиологических данных может дать возможность разработать соответствующие способы лечения, профилактики, рекомендации относительно модификации факторов сердечно-сосудистого риска с учетом коморбидности данных заболеваний, в значительной мере способствовать предупреждению прогрессирования ХСН, осложнений ХП (ишемический панкреатит), ИБС.

Целью обзора литературы было показать клинико-патогенетические механизмы развития ХП в сочетании с ИБС и ХСН.

К общим патогенетическим звеньям развития и прогрессирования ХП, ИБС и ХСН можно отнести оксидативный [41], карбонильный и нитрозольный стрессы [26], хроническое малоинтенсивное воспаление [22], атерогенную дислипидемию (особенно гипертриглицеридемию) [4], инсулинорезистентность

[46], усиливающие развитие и персистенцию атеросклеротических процессов в сосудах [2]. Значение придают эндотелиальной дисфункции, ухудшающей микроциркуляцию [45] и гемостазиологические процессы [9], способствующие ишемизации и поддержанию тканевой гипоксии (с учетом механизмов хронического ДВС-синдрома).

Сочетание ИБС и ХП характеризуется более тяжелым течением, атипичным болевым синдромом, особенно в левой половине грудной клетки, создавая трудности в диагностическом процессе, определяя высокую летальность и позднюю адекватную терапию [16]. Абдоминальный болевой и диспепсический синдромы при этом ассоциируются с ангиальными приступами, утяжеляя течение и качество жизни больных [43]. Кроме того, нервно-рефлекторные болевые реакции и пищевая нагрузка в условиях существующей патологии ПЖ в большей степени снижают толерантность к физической нагрузке за счет висцеро-висцеральных рефлексов и патологической гемодинамической реакции [39]. Гипертрофия левого желудочка, повышение концентрации гомоцистеина в крови, липопротеида а, триглицеридов или фибриногена, наличие в организме возбудителей и маркеров воспаления, повышение уровня прокоагулянтов (плазминогена, VII фактора, ингибитора плазминогена 1-го типа, фактора Вилибранда) являются также общими [28]. У больных с ХП в сочетании с ИБС [12] интенсивность протеолиза значительно повышалась (согласно данным А. О. Заздравнова и соавт.), примерно в 2 раза, в сравнении с группой практически здоровых. Данный факт свидетельствует о возможности нарастания и формирования апоптотической активности в ткани ПЖ. Авторы также установили значительное снижение фибринолитического потенциала, что создает условия для образования микроскопических тромбоцитарных и фибриновых сгустков в системе гемомикроциркуляции, развития и прогрессирования хронического внутрисосудистого свертывания крови у данных пациентов. При прогрессировании патологического процесса в ПЖ эти механизмы нарушают местное кровообращение с последующим нарастанием ишемии, гипоксии, проницаемости мембран, деструкцией ацинарных клеток и высвобождением панкреатических ферментов в системный кровоток [15]. Даже минимальное поступление ферментов формирует структурные изменения в ткани, способствуя фибротизации паренхимы железы с развитием экзо- и эндокринной недостаточности вплоть до симптомов мальдигестии и мальабсорбции [42].

Объединяющим механизмом перечисленных процессов может выступать системность хронического малоинтенсивного воспаления как ответ иммунной системы на повреждение [15, 33]. Доказан факт положительной корреляционной связи между увеличением С-реактивного белка (СРБ) в крови и активацией коагуляционной системы (вследствие стимуляции высвобождения из моноцитов тканевого фактора, инициирующего коагуляцию и нейтрализующего тромбоцитарноактивирующий фактор, способствуя атероматозу и тромбообразованию), что неразрывно связано с персистированием и прогрессированием хронического воспаления, в т. ч. развития ишемического панкреатита [7].

Не исключено, что изменение рН или редокс-гомеостаза, накопление продуктов протеолиза и/или

окисления белков и липидов могут угнетать способность фибринолитической системы поддерживать на достаточном уровне тромболитическую эффективность [9]. Данный механизм свойственен продуктам деградации фибрина, увеличение которых имеет место не только при атеросклерозе, но и при ХП, хроническом рецидивирующем панкреатите. Его значение состоит в связывании определенного количества простагландинов с целью выведения их из кровяного русла [28]. Предположительно этот механизм может быть общим как для ХП, так и сочетания его с ИБС, ХСН. Ведь ПЖ очень чувствительна к ишемии, атеросклеротическим и тромботическим процессам [29], и сама может быть источником метаболических нарушений [44], вызывая гемодинамические расстройства с последующим развертыванием в ней ишемических патологических процессов [10, 13].

Считается, что в качестве основного патогенетического звена малоинтенсивного воспалительного ответа иммунной системы при коморбидности ХП и ИБС выступает цитокиновый каскад, поскольку он регулирует реакцию белков воспалительного ответа. При этом роль СРБ изучена достаточно полно, особенно в патогенезе и прогрессировании атеросклеротических и атеротромботических процессов [8]. С учетом общебиологической роли СРБ, осуществляющего медиаторную, транспортную, иммуномодулирующую функцию, можно предположить непосредственное нахождение его в очагах поражения локально не только в ткани ПЖ при ХП [7], но и в структурах коронарных сосудов, в атеросклеротических бляшках и миокарде [23] при их коморбидности.

В. В. Вельковым установлено, что активация комплемента, моноцитов, стимулирование экспрессии молекул адгезии (sICAM-1, sVCAM-1, E-селектина) на поверхности эндотелия, связывание и модификация липопротеидов низкой плотности при участии СРБ являются признаками начальной стадии повреждения стенки сосудов и формирования эндотелиальной дисфункции, являющейся необходимой составной частью прогрессирования атеросклеротического процесса в сосудах [8], в т. ч. при сочетанности данных заболеваний, учитывая и ХСН.

Следовательно, согласно современным взглядам, СРБ является не только чувствительным маркером воспаления, но и играет важную роль в патогенезе и прогрессировании процессов сосудистого повреждения, возникновении и дестабилизации атеросклеротических бляшек и тромботической окклюзии сосудов. К. Yasojima et al. [56] показали, что уровень СРБ в атеромах в 7 раз превышает его концентрацию в печени. Высокий уровень данного белка был выявлен и в ткани аневризмы аорты [25]. Следует отметить, что уровень СРБ вместе с традиционными факторами риска считается независимым предиктором заболеваний и их осложнений [37], самостоятельным фактором риска развития ХСН, СД-2 типа. Для этого необходимы конформационные изменения в структуре СРБ, ассоциирующиеся с разрушением как эндотелиоцитов, так и кардиомиоцитов, сопровождающиеся поражением сердца, сосудов кардиопульмональной и других систем и органов (гастродуоденальной зоны, печени и ПЖ) [40].

Цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), липополисахариды грамотрицательных бактерий, соответствующие медиаторы

(анафилотоксины, глюкокортикостероиды) запускают и контролируют синтез СРБ [22]. Цитокины являются первичными активаторами определенных генов, работа которых включается при воспалении, а глюкокортикоиды выступают в роли модуляторов действия цитокинов. Активированные цитокины (ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  ИЛ-6, интерфероны), усиливая продукцию глюкокортикоидов, активизируют лейкоцитоз, способствуют увеличению СОЭ, повышению температуры тела, активации комплемента и коагуляционных процессов, уменьшению сывороточного железа и цинка [28], что весьма важно для дестабилизации функции ацинарных и  $\beta$ -клеток ПЖ.

В условиях хронического воспаления, инфекции или повреждения (что сопровождается течением ХП в сочетании с ИБС, ХСН) плазменный СРБ синтезируется гепатоцитами под действием цитокинов «первого поколения» — ИЛ-1, ИЛ-6. Они имеют провоспалительные свойства и способны активировать систему нуклеарного фактора транскрипции — NF- $\kappa$ B. Промотор гена СРБ вмещает регуляторные элементы, взаимодействующие с интерлейкинами. Регуляция синтеза белка совершается как на уровне транскрипции, так и на послетрансляционном этапе [50]. Однако в отличие от цитокинов, живущих короткий период времени, и для которых характерны суточные колебания, уровни СРБ стабильны вследствие длительного периода выведения данного белка из организма.

Малоинтенсивное воспаление (определяемое по показателям высокочувствительного СРБ) позволяет прогнозировать риск развития атеросклеротических осложнений (острого инфаркта миокарда, инсульта) и у пациентов с ХП, особенно ишемическим [18]. Американская кардиологическая ассоциация (American Heart Association) рекомендует следующие критерии оценки соотношения уровня высокочувствительного СРБ и кардиоваскулярного риска: менее 1 мг/л — риск низкий, 1–3 мг/л — риск средний, более 3 мг/л — риск высокий [57]. Независимые эксперты считают, что данный тест может использоваться у всех практически здоровых взрослых лиц с целью выделения групп риска для проведения профилактических мероприятий, в т. ч. медикаментозного характера, направленных на профилактику осложнений ИБС, также с учетом сочетанного течения с ХП [32].

Доказана роль нарушений липидного обмена в развитии не только ИБС, но и ХП [31, 47, 48], что способствует развитию или прогрессированию инсулинорезистентности (ИР) [54]. Следует подчеркнуть, что основу ИР составляет активация окисления жирных кислот моноцитами при нормальном уровне глюкозы в цитозоле и при блокаде липолиза [35]. При повышении в межклеточной среде уровня неэтерифицированных жирных кислот клетки пассивно поглощают их и сразу окисляют. Процесс характерен и для биологической функции адаптации, биологической реакции стресса, а также при нарушении биологической функции пищеварения (при высоком содержании пальмитиновой жирной кислоты, при реакции переноса жирных кислот к клеткам и блокаде апоЕ/В 100-эндоцитоза). Осуществляется он и при биологической функции воспаления, синтезе липидпереедресующего СРБ, который как вектор переадресует жирные кислоты от миоцитов к интерстициальным клеткам, реализующим системность воспалительных процессов [35], не исключено — в т. ч. при хроническом течении коморбидности ХП и ИБС.

Описанный механизм повышает активность всех клеток рыхлой соединительной ткани, подключаясь к обмену миокардиальных клеток, вызывая структурные изменения в миокарде при каждом обострении ХП (в на-

шем случае) и активируя атеросклеротические процессы, формируя ХСН, способствуя прогрессированию ее функционального класса.

О. В. Коркушко и соавт. [30] показали, что дисбаланс активности симпатической и парасимпатической нервной систем у пациентов пожилого возраста характеризует состояние стресса, приводя к ишемии миокарда, артериальной гипертензии, снижению толерантности к глюкозе [21, 51]. Однако он нарушает не только углеводный обмен с развитием ИР, но и липидный [49].

Установлена связь между ожирением, ИР и активностью ферментов печени [17], которые могут изменяться и при ХП и неалкогольной жировой болезни печени, ПЖ (которая становится причиной развития ХП) [34], при сахарном диабете, ИБС, ХСН [28]. Так, согласно данным О. В. Степановой, у мужчин без диабета уровень гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ), а не АЛТ или АСТ обратно связан с чувствительностью к инсулину независимо от абдоминального ожирения и является более чувствительным маркером ИР у них. В то же время у женщин уровень ГГТ позитивно коррелирует с соотношением объем талии/объем бедер, но не с чувствительностью к инсулину. Выявленные гендерные особенности указывают на то, что ГГТ может быть маркером аккумуляции жира печени. Дифференциация же по половому признаку может свидетельствовать о распределении жира и использоваться в качестве существенного причинного фактора развития жировой инфильтрации печени у женщин [14].

Гипергликемия при ИР сначала вызывает компенсаторную гиперинсулинемию, что повышает усвоение глюкозы периферическими тканями и снижает образование глюкозы печенью [19]. Соответственно, при прогрессировании ИР  $\beta$ -клетки ПЖ продуцируют недостаточное количество инсулина для ее компенсации. Возникающий относительный дефицит инсулина, в свою очередь, усиливает гипергликемию. При истощении резервных возможностей  $\beta$ -клеток ПЖ гиперинсулинемия приводит к повышению уровня свободных жирных кислот и глюкозы, усиливая ИР, вызывая дефицит внутриклеточной глюкозы [24]. Происходит переход на альтернативный энергетический субстрат — жирные кислоты — и усиливается продукция глюкозы в печени. Повышение же продукции свободных жирных кислот еще в большей мере снижает усвоение глюкозы [54].

Доказано, что гипергликемия и гиперинсулинемия являются факторами, влияющими на дисфункцию эндотелиальных клеток вследствие активации симпатической нервной системы, повышения синтеза простагландинов, эндотелина-1, ангиотензинпревращающего фермента при повышении активности протеинкиназы С в этих клетках [6, 54]. Существует две точки зрения на причины дисфункции эндотелия при ИР [46]. Авторы, придерживающиеся первой точки зрения, считают, что эндотелиальная дисфункция развивается вследствие гипергликемии, артериальной гипертензии, атерогенной дислипидемии, другие же авторы считают, что она является причиной развития ИР и связанных с ней гипергликемии, артериальной гипертензии и атерогенной дислипидемии [5, 52]. Тем не менее, на подходы к терапии, улучшающей функционирование эндотелия, эти теории влияния не оказывают, поскольку назначаются препараты, направленные на улучшение обмена оксида азота, что патогенетически оправдано.

Молекулярно-генетические исследования поли-



морфизма генов, принимающих участие в регуляции углеводного обмена, привели к углубленному пониманию механизмов развития метаболических нарушений при других заболеваниях [53]. Пероксисомальные пролифератор-активированные рецепторы (peroxisome proliferators-activated receptor (PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\beta$ , PPAR- $\gamma$ )) имеют прямое отношение к развитию ожирения, сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний, что связано с естественным полиморфизмом генов, внешними причинными факторами, с уровнем потребления жиров [11]. Рецепторы генов (по данным О. Я. Бабака и соавт. [3]) представляют собой транскрипционные факторы из семьи ядерных гормональных рецепторов. Они контролируют активность многих генов и являются не только центральными регуляторами липидного и углеводного обмена, развития и дифференциации жировой ткани, но и модуляторами экспрессии генов во многих тканях— адипоцитах, эпителиальных клетках, гладкомышечных клетках эндотелия сосудов и макрофагах при влиянии Pro-Pro генотипа гена PPAR- $\gamma$ .

Таким образом, одним из аспектов формирования ИР является снижение экспрессии генов семейства ядерных рецепторов PPAR, особенно типа PPAR- $\gamma$ , которые способствуют депонированию жирных кислот, повышают экспрессию гена лептина, гена транспортера глюкозы, снижают ИР, что весьма важно в прогнозе течения коморбидности ХП с ИБС и ХСН. У пациентов с генотипом Pro-Pro определена высочайшая атерогенность плазмы крови со снижением уровня липопротеидов высокой плотности и повышением общего холестерина, что является звеньями формирования атеросклероза. Важно, что изоформы PPAR- $\gamma$ 1 и PPAR- $\gamma$ 2 могут воздействовать на гемодинамические факторы, обуславливая риск поражения сердечно-сосудистой системы, в т. ч. развитие ХСН.

Итак, особенностью воспалительного ответа (в т. ч. системного хронического малоинтенсивного) на повреждение является интенсивность реагирования ИЛ-6, СРБ, тип цитокинового каскада, реакция системы комплемента и клеточного иммунитета, выраженность атерогенной дислипидемии, ИР, которые способствуют развитию атеросклероза, атеротромбоза. Кроме того, значение имеют состояние генной регуляции данных процессов (в т. ч. эндотелиальной NO-синтазы [1], эндотелиального оксидативного стресса, гемостазиологических реакций), состояние эндокринной и экзокринной функции ПЖ, функциональные и структурные повреждения печени.

Таким образом, перечисленные выше звенья патогенеза могут быть задействованы как при ХП, так и при сочетании ХП с ИБС. Не исключено, что ИБС, причиной прогрессирования которой является оксидативный, карбонильный, нитрозитивный стресс, гипоксия, эндотоксикоз, может выступать в качестве механизма развития как локального хронического воспаления в ткани ПЖ, так и системного хронического. Активация цитокинового каскада, белков острой фазы воспаления, хронического ДВС-синдрома важны для обоих заболеваний, поскольку микротромбирование способствует развитию ангиогенеза, апоптоза и заключительной стадии воспаления — фиброза. Все это требует детального изучения, однако значимость данных механизмов такой коморбидности заболеваний остается недостаточно изученной. Имеется необходимость выделить ряд общих патогенетических звеньев с целью уточнения взаимоотношающихся механизмов для разработки эффективных терапевтических, профилактических и реабилитационных мер с целью улучшения качества жизни пациентов.

### Литература

1. Апельний поліморфізм гена ендотеліальної NO-синтази при серцево-судинних захворюваннях / О. О. Мойбенко, В. Е. Досенко, Я. М. Лутай [та ін.] // Доповіді національної академії наук України. — 2005. — № 12. — С. 173–176.

2. Архій Е. Й. Особливості змін процесів травлення, лабораторних та імунологічних показників при хронічних захворюваннях підшлункової залози, поєднаних з ішемічною хворобою серця та захворюваннями гепатобіліарної системи / Е. Й. Архій, Т. В. Мишанич, О. М. Москаль // Гастроентерологія : міжвід. зб. — 2012. — Вип. 46. — С. 56–62.

3. Бабак О. Я. Вплив поліморфізму генів PPAR-гамма на клінічні вияви хвороби у пацієнтів з інсулінорезистентністю та артеріальною гіпертензією / О. Я. Бабак, Г. Д. Фадєєнко, Н. В. Ярмиш [та ін.] // Укр. терапевт. журн. — 2010. — № 2. — С. 35–38.

4. Бабінець Л. С. Порушення екскреторної функції підшлункової залози як фактор формування мінеральної недостатності при хронічному панкреатиті / Л. С. Бабінець // Укр. морфол. альманах. — 2006. — № 2. — С. 7–10.

5. Бабінець Л. С. Роль про- та антиоксидантного статусу і тютюнопаління у формуванні трофологічних розладів при хронічному панкреатиті у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень / Л. С. Бабінець, О. С. Квасницька // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2012. — № 4. — С. 6–8.

6. Бойчак М. П. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и возможности ее коррекции ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / М. П. Бойчак // Therapia. — 2010. — № 9. — С. 79–82.

7. Бурдули Н. М. Агрегационные свойства тромбоцитов у больных хроническим панкреатитом и возможности коррекции

их нарушений / Н. М. Бурдули, С. К. Гутнова // Клин. лаб. диагностика. — 2009. — № 4. — С. 19–20.

8. Вельков В. В. С-реактивный белок — «золотой маркер», многозначительный и незаменимый. Новое в клинической лабораторной диагностике атерогенеза: С-реактивный белок, холестерина, апополипротеины / В. В. Вельков. — Пушино, 2005. — 110 с.

9. Гемостазіологічні зміни та деякі параметри ліпопротеїнового спектра за умов атеросклеротичного ураження мезентеріальних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця / М. Ю. Коломоєць, Є. П. Ткач, В. М. Ходоровський [та ін.] // Укр. терапевт. журн. — 2008. — № 3. — С. 13–16.

10. Губергриц Н. Б. Метаболическая панкреатология / Н. Б. Губергриц, А. Н. Казюлин. — Донецк : Лебедь. — 2011. — 464 с.

11. Диабет и сердечно-сосудистая медицина: эпидемиологические, молекулярные аспекты и влияние окружающей среды / И. Зиммет, Керр-Байлес, К. Уалдер [и др.] // Диабет і серце. — 2009. — № 1. — С. 49–55.

12. Заздравнов А. А. Возможные пути поражения поджелудочной железы у больных ишемической болезнью сердца / А. А. Заздравнов, Л. М. Пасиешвили // Гастроентерологія : міжвід. зб. — 2001. — Вип. 32. — С. 100–103.

13. Катеренчук І. П. Серцево-судинний континуум — фактори ризику та ендотеліальна дисфункція: завдання і можливості сімейного лікаря щодо впливу на первинні ланки / І. П. Катеренчук // Практична ангіологія. — 2008. — № 5. — С. 47–52.

14. Кендзерська Т. Б. Морфологічні зміни підшлункової залози при ішемічній хворобі серця / Т. Б. Кендзерська, Т. М. Христич, В. Т. Бачинський // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2009. — № 1. — С. 75–80.

15. Кендзерська Т. Б. Прогностичні критерії хронічного панкреатиту та ішемічної хвороби серця / Т. Б. Кендзерська, Т. М. Христич, Є. І. Шоріков // Укр. терапевт. журн. — 2005. — № 1. — С. 22–24.
16. Кендзерська Т. Б. Шляхи корекції метаболічних змін та порушень системи гемостазу у хворих похилого віку на хронічний панкреатит із супутньою ішемічною хворобою серця : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / Т. Б. Кендзерська. — К., 2003. — 190 с.
17. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии при лечении статинами / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская, И. А. Морозов [и др.] // Тер. архив. — 2003. — Т. 75, № 8. — С. 51–55.
18. Клиническая картина, морфофункциональные параметры функция эндотелия у пациентов с систолической ХСН разных возрастных групп / И. А. Сукманова, Д. А. Яхонтов, Т. И. Поспелова [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2010. — № 3. — С. 7–11.
19. Лазебник Л. Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская. — М., 2009. — 184 с.
20. Либис Р. А. Особенности течения ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией / Р. А. Либис, А. Г. Душина, Е. А. Олейник // Артериальная гипертензия — 2013. — Т. 19, № 6. — С. 513–519.
21. Лупанов В. И. Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф / В. И. Лупанов. // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 6. — С. 18–24.
22. Медведев В. В. Клиническая лабораторная диагностика. Иммуный статус организма / В. В. Медведев, Ю. З. Волчек. — СПб. : Медицина, 2006. — 304 с.
23. Насонов Е. Л. С-реактивный белок — маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные) / Е. Л. Насонов, Е. В. Панюкова, Е. Н. Александрова // Кардіологія. — 2002. — № 7. — С. 53–62.
24. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению / Л. Н. Белоусова, В. В. Петренко, Е. И. Ткаченко [и др.] // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2008. — № 2. — С. 92–96.
25. Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца / Ф. Н. Палеев, И. С. Абудеева, О. В. Москалец [и др.] // Кардіологія. — 2009. — № 9. — С. 59–65.
26. Орловський В. Ф. Ефективність L-аргініну у комплексному лікуванні загострення хронічного панкреатиту / В. Ф. Орловський, Н. М. Кириченко // Гастроентерологія : міжвід. зб. — 2011. — Вип. 45. — С. 441–447.
27. Пархоменко Л. К. Нейрогуморальная регуляция внешнесекреторной функции печени и поджелудочной железы у детей с сахарным диабетом 1-го типа / Л. К. Пархоменко, А. В. Рылова, Е. А. Будрейко // Гастроентерологія : міжвід. зб. — 2011. — С. 132–140.
28. Паталах І. І. Система гемостазу та білки гострої фази запалення при тромбогенних патологіях / І. І. Паталах, С. О. Кудінов // Укр. біохім. журн. — 2008. — Т. 80, № 1. — С. 3–11.
29. Писаренко О. И. Участие NO-зависимых действия аполина в защите миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения / О. И. Писаренко, Л. И. Серебрякова, Ю. А. Пелогойкина // Кардіологія. — 2012. — Т. 52, № 2. — С. 52–57.
30. Состояние автономной регуляции сердечно-сосудистой системы при инсулинорезистентности и нарушении толерантности к углеводам у практически здоровых людей / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, А. В. Писарюк [и др.] // Укр. тер. журн. — 2010. — № 2. — С. 5–10.
31. Стеатоз поджелудочной железы и его клиническое значение / В. Т. Ивашкин, О. С. Шифрин, И. А. Соколов [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — № 4. — С. 32–37.
32. Терещенко С. Н. Диастолическая сердечная недостаточность: разрешимы ли трудности диагностики и лечения? / С. Н. Терещенко, И. В. Жиров // Тер. архив. — 2009. — № 11. — С. 73–76.
33. Титов В. Н. Атеросклероз. Роль эндогенного воспаления, белков острой фазы и жирных кислот / В. Н. Титов, С. Г. Осипов. — М., 2003. — 168 с.
34. Титов В. Н. Глюкоза, гликотоксины и продукты гликирования протеинов: роль в патогенезе / В. Н. Титов, Н. В. Хохлов, Ю. К. Ширяева // Клин. мед. — 2013. — Т. 95, № 3 — С. 15–24.
35. Титов В. Н. Филогенез, становление переноса и поглощения клетками жирных кислот, биологической функции локомоции и действия инсулина. Патогенез синдрома резистентности к инсулину / В. Н. Титов // Клин. лаб. диагностика. — 2010. — № 6. — С. 3–17.
36. Фадеенко Г. Д. Ассоциированное течение хронического панкреатита и кислотозависимых заболеваний / Г. Д. Фадеенко, К. А. Сытник // Здоров'я України. — 2014. — № 2. — С. 22–23.
37. Функціональний стан ендотелію у хворих на пептичну виразку шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднану з цукровим діабетом / О. Ю. Оліник, О. І. Федів, І. С. Давиденко [та ін.] // Бук. мед. вісник. — 2010. — Т. 14, № 4. — С. 66–69.
38. Функціональний стан печінки та показники ліпідного спектра крові у дітей і підлітків з ожирінням / Л. К. Пархоменко, Л. А. Страшок, О. А. Будрейко [та ін.] // Гастроентерологія : міжвід. зб. — 2011. — С. 125–132.
39. Хорошина Л. П. Поражение мезентериальных сосудов у пожилых / Л. П. Хорошина // Клиническая геронтология. — 2001. — Т. 7, № 7. — С. 34–38. Христич Т. Н. Абдоминальная ишемическая болезнь / Т. Н. Христич, Т. Б. Кендзерская // Острые и неотложные состояния в практике врача. Гастроэнтерология. — 2008. — № 2/1. — С. 44–51.
40. Христич Т. М. Дисфункція ендотелію судин у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом / Т. М. Христич, Я. М. Телекі, Л. Д. Кушнір // Гастроентерологія : міжвід. зб. — 2009. — Вип. 42. — С. 267–270.
41. Христич Т. М. Показники оксидативного, карбонільного стресу, антиоксидантного захисту і дисліпідемії в хворих на хронічний панкреатит залежно від віку / Т. М. Христич // Гастроентерологія : міжвід. зб. — 2012. — Вип. 46. — С. 202–205.
42. Христич Т. Н. Клинико-патогенетические особенности сочетанного течения хронического панкреатита и ишемической болезни сердца / Т. Н. Христич, Т. Б. Кендзерская, М. В. Дяк // Гастроентерологія : міжвід. зб. — Д., 2004. — Вип. 35. — С. 374–380.
43. Христич Т. Н. Особенности клинического течения хронического панкреатита в сочетании с ИБС / Т. Н. Христич // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупіка. — К., 2005. — С. 167–171.
44. Христич Т. Н. Поджелудочная железа при метаболическом синдроме / Т. Н. Христич, Т. Б. Кендзерская // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2010. — № 8. — С. 83–91.
45. Циммерман Я. С. Хронический панкреатит / Я. С. Циммерман // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2009. — № 1. — С. 38–41.
46. Шестакова М. В. Дисфункция эндотелия — причина или следствие метаболического синдрома? / М. В. Шестакова // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 2. — С. 88–91.
47. Adiponectin deficiency enhanced the severity of cerulein-induced chronic pancreatitis in mice / T. Yamada, H. Araki, K. Watabe [et al.] // J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 45. — P. 742–749.
48. Altinel D. Lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas: a clinicopathologically distinct entity / D. Altinel // Pancreas. — 2010. — Vol. 39. — P. 392–397.
49. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelium injury from nitric oxide and superoxide / J. S. Beckmann, T. W. Beckmann, J. Chen [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2000. — Vol. 87. — P. 1620–1622.

50. Bhardway P. Рандомизированное контролируемое исследование антиоксидантов для облегчения боли у пациентов с хроническим панкреатитом / P. Bhardway, P. K. Garg, S. K. Maulik // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2010. — № 1. — С. 34–43.

51. Diabetes mellitus worsens antioxidant status in patients with chronic pancreatitis / D. Anilliot, E. Walters, J. P. Bonte [et al.] // Am. J. Clin. Nutrition. — 2005. — Vol. 81. — P. 1117–1125.

52. Goossens G. H. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance / G. H. Goossens // Physiol. Behav. — 2008. — Vol. 94. — P. 206–212.

53. Grundy S.M. Effectiveness and tolerability of statin plus fenofibrate for combined hyperlipidaemia (the SAFARI) trial // Am. J. Cardiol. — 2006. — Vol. 98. — P. 427–428.

54. A mouse model of metabolic syndrome: insulin resistance, fatty liver at non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD) in C57BL/6 mice fed a high fat diet / J. C. Fraulob, R. Ogg-Diamantino, C. Fernandes-Santos [et al.] // J. Clin. Biochem. Natur. — 2010. — Vol. 46. — P. 212–223.

55. Taubert D. Acute effects of glucose and insulin on vascular endothelium / D. Taubert // Diabetologia. — 2010. — Vol. 26. — P. 1026–1072.

56. Yip H. K. Levels and values of inflammatory markers in patients with angina pectoris / H. K. Yip, C. J. Wu, H. Hang // W. Int. Heart J. — 2005. — Vol. 46. — P. 571–581.

57. Yokus B. Effects of active and passive smoking on antioxidant enzymes and antioxidant micronutrients / B. Yokus, N. Mete, U. D. Cakir // Biotechnol. & Biotechnol. Eq. — 2005. — № 19. — P. 117–123.

УДК 616.37-002.2:616.12-00.4

**КОМОРБИДНОСТЬ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: О ВОЗМОЖНЫХ МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ**

*Т. Н. Христич*

*Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина*

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, ишемическая болезнь сердца, коморбидность, генерализованное хроническое малоинтенсивное воспаление, патогенез

В статье раскрывается возможность некоторых механизмов развития, прогрессирования и отягощения коморбидности хронического панкреатита с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. Основное внимание уделяется роли системности хронической малоинтенсивной генерализованной и локальной воспалительной реакции, атерогенной дислипидемии, инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции.

УДК 616.37-002.2:616.12-00.4

**КОМОРБИДНІСТЬ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ: ПРО МОЖЛИВІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ І ПРОГРЕСУВАННЯ**

*Т. М. Христич*

*Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна*

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, ішемічна хвороба серця, коморбідність, генералізоване і локальне хронічне низькоінтенсивне запалення, патогенез

У статті мова йде про можливість певних механізмів розвитку, прогресування і обтяжувального перебігу коморбідності хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця за хронічної серцевої недостатності. Важливе значення надається ролі системності хронічної низькоінтенсивного генералізованого та локального запалення, атерогенної дисліпідемії, інсулінорезистентності, ендотеліальній дисфункції.

**COMORBID CHRONIC PANCREATITIS AND CORONARY HEART DISEASE: ON THE POSSIBLE MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND PROGRESSION**

*T. N. Khristich*

*Bukovinian State Medical University, Chernovtsy, Ukraine*

**Key words:** chronic pancreatitis, coronary heart disease, comorbidity, generalized low-intensity chronic inflammation, pathogenesis

The article reveals the possibility of some mechanisms of development, progression and complication of chronic pancreatitis comorbidity with coronary artery disease upon chronic heart failure. It also highlights the role of chronic low-intensity generalized systemic and local inflammatory reaction, atherogenic dyslipidemia, insulin resistance, endothelial dysfunction.

# РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ, ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

W. Hartwig, M. W. Büchler

Department of General, Visceral and Transplantation Surgery,  
University of Heidelberg, Germany

Статья опубликована в журнале *Gastrointestinal Tumors*. — 2014. — Vol. 1. — P. 41–52.

## Ключевые слова

**диагностика, мультимодальная терапия, паллиативная терапия, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, хирургическое лечение**

**Основная идея.** Для улучшения исхода заболевания у пациентов с раком поджелудочной железы (ПЖ) важен междисциплинарный мультимодальный подход к лечению.

**Практическое применение.** Для оценки операбельности опухоли успешно используются методы визуализации (например, мультисрезовая компьютерная томография с контрастным усилением). Вопрос о необходимости предоперационной биопсии при локализованных операбельных опухолях без метастазов остается спорным. Важными прогностическими параметрами являются размеры опухоли, прорастание ее в окружающие ткани, наличие регионарных (в лимфатические узлы) и отдаленных метастазов. Для определения стадии опухоли и прогноза используются различные классификации, основанные на системе TNM. Наличие отдаленных метастазов указывает на неоперабельность опухолей, требующих химиотерапии в качестве лечения первого ряда. Определение «относительно операбельных» опухолей до сих пор обсуждается, хотя оно было недавно предложено в совместном заключении экспертов. Согласно рекомендаций Международной исследовательской группы по хирургии ПЖ (ISGPS) при панкреатодуоденэктомии рекомендуется стандартная лимфаденэктомия. Во всех случаях протоковой аденокарциномы ПЖ используется адьювантная химиотерапия с последующей полной резекцией опухоли. Однако достоинства адьювантной химиолучевой, иммунохимиолучевой или неоадьювантной терапии обсуждаются. Для паллиативного лечения широко используется монотерапия гемцитабином (как альтернатива для небольшой части пациентов согласно протоколу FOLFIRINOX).

### Введение

Несмотря на достижения в лечении рака, протоковая аденокарцинома ПЖ остается одной из самых агрессивных опухолей и наиболее частой причиной смерти в структуре онкологических заболеваний в странах Европейского Союза и Соединенных Штатах [19, 56]. В то время как общий показатель 5-летней выживаемости составляет около 5%, хирургия остается единственной потенциальной надеждой на излечение. У пациентов, подвергшихся комплексной терапии после резекции, 5-летняя выживаемость увеличивается и составляет более 20% [3, 4]. Ввиду того, что хирургия ПЖ в настоящее время хорошо развита и в специализированных центрах является относительно безопасным вмешательством, полная резекция опухоли в сочетании с ее прогностически благоприятными маркерами считается наиболее важным параметром для долгосрочного выживания [11, 41, 42].

Различают операбельный, относительно операбельный, локально распространенный неоперабельный и метастатический рак ПЖ [38]. В лечении операбельных и относительно операбельных опухолей основной является хирургия в мультимодальных условиях. В небольших рандомизированных контролируемых исследованиях получены некоторые доказательства того, что резекция локально инвазивного рака ПЖ (включает стадии IIA и IIB согласно Американскому объединенному комитету по изучению рака (AJCC) и Международному союзу борьбы с раком (UICC)), а также опухолей, вовлекающих мезентериальные вены, увеличивает длительную выживаемость по сравнению с химиолучевой терапией [53] или наложением паллиативного гастробилиарного анастомоза [34], хотя сравнительных данных все же недостаточно. Ранняя диагностика рака ПЖ в сочетании с точным определением стадии имеет первостепенное значение для выбора адекватной комплексной терапии. В данном обзоре обобщены имеющиеся данные о диагностике, определении стадии рака ПЖ, выборе терапии и подчеркнуты остающиеся спорными вопросы. Некоторые разделы данного обзора публиковались ранее с более детальным анализом результатов хирургического лечения рака ПЖ и терапии поздних стадий заболевания [5, 26].

### Диагностика

#### Методы визуализации

Небольшие размеры опухоли являются наиболее значимым благоприятным прогностическим фактором при раке ПЖ, а методики высококачественной визуализации играют решающую роль в диагностике панкреатических опухолей. В большинстве случаев сам диагноз и операбельность опухоли адекватно оцениваются с помощью одного метода поперечной визуализации, а современной высокотехничной методикой является контрастная мультисрезовая компьютерная томография (КТ) с возможностью волюметрической обработки данных [38, 49]. Сканирование выполняется в артериальную и венозную фазы. Артериальная фаза позволяет оценить контрастирование чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, в то время как верхняя мезентериальная, портальная и селезеночная вены и сама ПЖ хорошо контрастируются в венозную фазу. Кроме того, последняя фаза является оптимальной для выявления метастазов в печени. Методом выбора визуализации патологии ПЖ является гидро-КТ, которая заключается в растяжении желудка и двенадцатиперстной кишки путем введения 1,0–1,5 литров воды в качестве негативного контрастного вещества под

лекарственно-индуцированной гипотензией после введения Бускопана. Магнитнорезонансная томография, в том числе холангиография, имеет преимущества в дифференциации кистозных новообразований ПЖ, но не дает информации относительно операбельности опухолей. Эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндо-УЗИ) дополняет другие методы визуализации ценной информацией относительно стадии заболевания и имеет преимущества в диагностике опухолей малых размеров. В настоящее время эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография или фтор-18-фтордезоксиглюкозная позитронно-эмиссионная томография в качестве рутинных методов диагностики не рекомендуются [38, 49].

#### Биопсия опухолей

При потенциально операбельных опухолях вопрос о необходимости предоперационной биопсии при подозрении на рак ПЖ остается спорным. Мнения широко варьируют: от обязательного гистологического подтверждения рака перед хирургическим вмешательством для предотвращения ненужных операций и снижения расходов [13, 21, 60] до морфологического исследования даже при минимальных подозрениях на злокачественность для минимизирования задержки хирургического лечения и предотвращения метастазирования опухоли вследствие биопсии [23, 31, 54, 58]. Гистологическое подтверждение необходимо у тех пациентов, у которых опухоль считается неоперабельной или у тех, кому по медицинским показаниям не может быть выполнено оперативное лечение, в отличие от операбельных опухолей. В рекомендациях Национальной онкологической сети США (NCCN) при аденокарциноме ПЖ настоятельно рекомендуется всем пациентам с неоперабельным раком подтверждать диагноз до начала нехирургических методов лечения [37]. В связи с более легкой доступностью, высокой репрезентативностью материала и предположительно более низкой или сопоставимой частотой осложнений, в случае верифицированной распространенной опухоли с метастазами преимущественно следует проводить биопсию внепанкреатических метастазов [45, 61]. Для подтверждения диагноза при локально распространенном заболевании, в случае необходимости неоадьювантной терапии, наилучшим методом остается тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) под контролем эндо-УЗИ [38, 49].

В последних мета-анализах показано, что чувствительность ТАБ под контролем эндо-УЗИ в диагностике солидных образований ПЖ составляет 86,8%, а специфичность — 95,8% [22]. Чувствительность повышалась при использовании иглы диаметром 25G, по сравнению с иглой 22G [15]. Для кистозных поражений данные относительно точности ТАБ под контролем эндо-УЗИ несколько хуже. Для цитологического исследования чувствительность составила 54%, а для определения раково-эмбрионального антигена в содержимом кисты — 63% [17]. На основании этих данных предоперационная биопсия не может быть рекомендована пациентам с операбельным новообразованием ПЖ. Неточность и высокий уровень ложноотрицательных результатов биопсии, риск ее осложнений в виде диссеминации опухоли или задержка оперативного лечения, а также отсутствие доказательств того, что предоперационная биопсия может изменить тактику ведения пациента, указывают на нецелесообразность выполнения этой процедуры у пациентов с операбельными опухолями [47].

#### **Определение стадии опухоли**

##### Определение стадии по системе TNM

Для обозначения локального и системного поражения при аденокарциноме ПЖ используется

классификация TNM. Известно, что размеры опухоли и ее прорастание в близлежащие ткани, метастазирование в лимфатические узлы и в отдаленные органы имеют значение для прогноза заболевания. AJCC и UICC на основе классификации TNM разработали систему определения стадии опухоли для прогнозирования исхода заболевания [6, 59]. В табл. 1 представлена классификация TNM и система определения стадии рака ПЖ по AJCC/UICC, а также данные о средней и 5-летней выживаемости в зависимости от стадии заболевания. Другие прогностические параметры, которые не вошли в рекомендованную AJCC/UICC систему определения стадии рака ПЖ, включают степень дифференцировки опухолевых клеток, клиренс опухоли при хирургической резекции и перинеуральную или лимфоваскулярную инвазию. Ввиду различного прогноза в зависимости от стадии опухоли по рекомендованной AJCC/UICC системе, было предложено использовать прогностические оценки и номограммы, которые могут повлиять на принятие решений во время и после оперативного лечения [41, 51].

##### Опухолевые маркеры

Многими авторами для выбора тактики ведения пациента с раком ПЖ (хирургическое или нехирургическое лечение) рекомендуется исследование опухолевых маркеров. В настоящее время наилучшим маркером является СА 19-9, что связано с его повышенной секрецией у 75–80% пациентов с раком ПЖ. Другие опухолевые маркеры не получили широкого применения в рутинной терапии рака ПЖ. Уровни СА 19-9 до и после резекции дают важную информацию для определения злокачественности, операбельности и прогноза при раке ПЖ. Показатели операбельности и выживаемости при повышении уровней СА 19-9 прогрессивно снижаются; наихудший прогноз наблюдается у пациентов с предоперационным уровнем СА 19-9 более 1000 Ед/мл или при раннем повышении его уровня после операции [8, 46, 50]. Однако в настоящее время остается неясным, указывает ли чрезмерное повышение уровня СА 19-9 на недиагностированное диссеминированное заболевание, требующее более детального обследования, а также может ли неоадьювантаная терапия помочь в выборе пациентов, которым показана радикальная резекция [55]. Кроме того, постоянно высокий уровень СА 19-9 после резекции позволяет отбирать пациентов для стандартной адьювантной терапии.

##### **Хирургическое лечение**

Помимо благоприятных характеристик опухоли выполнение ее тотальной резекции, вероятно, является наиболее актуальным прогностическим фактором у пациентов с раком ПЖ. Данные рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивали хирургические и нехирургические методы лечения, ограничены из-за этических проблем. Тем не менее, в многоцентровом исследовании, в котором сравнивали резекцию и химиолучевую терапию в лечении локально инвазивного операбельного рака ПЖ (стадии IIA и IIB по AJCC/UICC), показаны несмотря на досрочное прекращение работы значительно лучшие результаты в группе хирургического лечения [53]. Кроме того, в небольшом рандомизированном исследовании показана более длительная выживаемость при применении одноблоковой спленопанкреатодуоденэктомии по сравнению с паллиативным наложением гастробилиарного анастомоза у пациентов с прорастающим в портально-мезентериальную венозную систему раком ПЖ [34]. Расширение

зоны хирургического вмешательства при лечении аденокарциномы ПЖ остается основным спорным вопросом.

#### Операбельность опухолей

Широко распространено мнение, что локализованные опухоли ПЖ без метастазирования и без прорастания в мезентериальные вены и основные висцеральные артерии (стадии I и II по AJCC/UICC) являются первично резектабельными (табл. 1) [38, 49]. И наоборот, наличие отдаленных метастазов (стадия IV по AJCC/UICC) указывает на неоперабельность заболевания и необходимость химиотерапии в качестве лечения первого ряда. Циркулярное вовлечение чревного ствола, печеночной артерии или верхней мезентериальной артерии с предполагаемой инфильтрацией артерий в большинстве случаев является неоперабельным состоянием (T4 или стадия III по AJCC/UICC). В настоящее время есть множество определений «относительной операбельности» (табл. 2) [49]. Однако, хирурги, оперирующие рак ПЖ, ввиду растущего опыта сосудистой хирургии все реже считают вовлечение сосудов критерием неоперабельности рака (рис. 1). В особенности вовлечение верхней мезентериальной или портальной вен, даже при циркулярном поражении или окклюзии, позволяет в большинстве случаев осуществить первичную резекцию и реконструкцию конец-в-конец при наличии соответствующего сосуда проксимально и дистально по отношению к вовлеченному сосуду [9, 40].

#### Лимфаденэктомия

Во многих исследованиях, включая большой популяционный анализ, показано негативное прогностическое значение вовлечения лимфатических узлов при раке ПЖ [25]. Состояние лимфатических узлов при заболевании на стадии N0 и соотношение вовлеченных лимфатических узлов при заболевании на стадии N1 является наиболее важным фактором, влияющим на выживаемость. В различных сравнительных исследованиях и четырех рандомизированных контролируемых исследованиях оценивалось влияние расширенной лимфаденэктомии с диссекцией мягких тканей забрюшинного пространства на показатели выживаемости. В недавнем мета-анализе [10, 57] не показано преимуществ расширенной лимфаденэктомии на показатели общей выживаемости, но отмечена тенденция к замедлению эвакуации из желудка. Следовательно, именно стандартная, а не расширенная лимфаденэктомия должна рассматриваться как метод выбора при панкреатодуоденэктомии. В недавнем определении консенсуса ISGPS представлены характеристики лимфатических узлов, которые должны быть включены в стандартную лимфаденэктомию при резекции головки ПЖ или дистальной панкреатодуоденэктомии [14].

#### Сосудистая и мультивисцеральная резекция

Опухоли головки и тела ПЖ располагаются очень близко по отношению к главным висцеральным сосудам, и инфильтрация порто-мезентериальной вены и верхней мезентериальной артерии или чревного ствола наблюдается часто при локально распространенных опухолях. В то время как инфильтрация вен согласно классификации TNM включена в категорию T3, инфильтрация мезентериальной артерии или чревного ствола считается прогностически неблагоприятной стадией T4 или стадией III согласно классификации AJCC/UICC и ввиду хирургической сложности и плохой выживаемости обычно расценивается как неоперабельная (табл. 1). Кроме того, с плохой выживаемостью ассоциирована инфильтрация селезеночной артерии при раке тела и хвоста ПЖ. В проведенном мета-анализе ретроспективных когортных исследований было показано, что резекция артерий у пациентов, перенесших панкреатэктомию,

связана со значительными осложнениями, высокой смертностью и низкими показателями долгосрочного выживания. Однако, эти показатели были существенно лучше по сравнению с пациентами, которым для лечения локально распространенного рака ПЖ резекция не выполнялась [7]. В отличие от резекции артерий, которая, в общем, в настоящее время не рекомендуется, резекция порто-мезентериальной вены считается стандартной процедурой в крупных панкреатологических центрах. В двух недавних мета-анализах, которые включали 1458 и 2247 пациентов, подвергшихся панкреатодуоденэктомии и панкреатэктомии соответственно, не было показано различий в показателях осложнений, смертности или 5-летней общей выживаемости при резекции вен и без нее [9, 40]. Эти данные подтверждают, что опыт в сосудистой хирургии является главным условием в хирургии ПЖ. В специализированных центрах при локально распространенных опухолях также возможна мультивисцеральная резекция [35, 36]. Долгосрочные результаты сопоставимы с соответствующими результатами стандартных панкреатэктоми, но увеличение показателей осложнений во время операции требует более тщательного послеоперационного наблюдения за пациентами.

#### **Мультимодальное лечение**

##### Адьювантная терапия

Рак ПЖ характеризуется высоким метастатическим потенциалом с возможным системным распространением при прогрессировании болезни. Подозрение на сохранение опухолевых клеток после резекции ПЖ является показанием к комплексной терапии. Адьювантная терапия развилась настолько, что теперь играет неотъемлемую роль в лечении рака ПЖ. Европейская Исследовательская группа по изучению рака ПЖ (ESPAC) сообщила о достоверном увеличении показателей средней и 5-летней общей выживаемости при применении адьювантного лечения фторурацилом и фолиевой кислотой после R0/R1 резекции по сравнению с пациентами, подвергшихся только оперативному лечению [2]. Эти преимущества в показателях выживаемости также описаны в сводных данных из исследований ESPAC-1 и ESPAC-3 [1]. Совсем недавно в исследованиях терапии гемцитабином с долгосрочным последующим наблюдением, проводимых группами ученых CONKO-001 и Asian JSP-02, было подтверждено значительное увеличение показателей выживаемости без признаков рецидива заболевания, средней и 5-летней общей выживаемости по сравнению с больными, подвергшимися только хирургическому лечению [4, 12, 52]. При сравнении терапии фторурацилом и фолиевой кислотой с лечением гемцитабином не было обнаружено каких-либо различий в показателях выживаемости, но при применении гемцитабина отмечалось значительно меньше серьезных нежелательных явлений [3]. По результатам мультивариантного анализа для прогностических переменных адьювантная терапия была эффективна как при протоковой аденокарциноме ПЖ, так и после резекций периампулярных аденокарцином [16]. В целом, полученные в рандомизированных контролируемых исследованиях данные четко указывают на улучшение результатов хирургического лечения при дополнении его адьювантной химиотерапией.

В отличие от химиотерапии преимущества адьювантной химиолучевой или иммунохимиолучевой терапии при раке ПЖ остаются спорными, несмотря на их широкое применение в США. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований не показал положительного эффекта адьювантной химиолучевой терапии [28, 32]. В подгруппе пациентов с

резекцией R1 были получены противоречивые результаты [28, 32]. Химиолучевая терапия оказалась более токсичной и менее эффективной по сравнению с монотерапией гемцитабином при локально распространенном неоперабельном раке ПЖ [44]. В недавнем рандомизированном исследовании адьювантной химиолучевой терапии с дополнением ее интерфероном-α в фазу III были получены сходные показатели выживаемости, но чрезвычайно высокие показатели частоты токсичности 3 и 4 степени (у 85% пациентов) по сравнению с пациентами, получавшими фторурацил и фолиевую кислоту [39]. В рандомизированном контролируемом исследовании, в котором оценивали результаты резекции аденокарциномы ПЖ, было показано, что наилучшие на сегодняшний день показатели средней выживаемости составили 26,5–28,5 месяцев у пациентов после хирургического лечения с довольно агрессивной диссекцией мягких тканей.

#### Неoadьювантная терапия

Роль неoadьювантной терапии при раке ПЖ изучена меньше, и доказательства ее пользы получены в I/II фазах исследований и ретроспективных анализах. Существует двойное обоснование неoadьювантной терапии. Во-первых, локальные неоперабельные или «относительно операбельные» опухоли, инфильтрирующие верхнюю мезентериальную артерию и/или чревный ствол или порто-мезентериальные вены могут быть уменьшены в размерах или распространенности перед последующей резекцией. С целью уменьшения размеров опухоли локальное облучение является основным элементом неoadьювантной терапии. Во-вторых, недиагностированные на момент первичного обследования метастазы подвергаться адекватному лечению химиотерапевтическим компонентом неoadьювантной терапии. Путем разделения прогрессирующего и непрогрессирующего течения заболевания неoadьювантная терапия может помочь в отборе пациентов с благоприятной биологией опухоли, которым наиболее показана хирургическая резекция. Путем отбора пациентов с неблагоприятной биологией опухоли и прогрессирующим заболеванием исключаются осложнения от ненужного хирургического вмешательства.

В систематических обзорах и мета-анализах показано, что около трети опухолей, определенных первоначально как неоперабельные, после неoadьювантной химиолучевой терапии становились операбельными с меньшей инвазией [48]. У пациентов, получающих неoadьювантную химиолучевую терапию, может наблюдаться более высокий риск осложнений во время операций, но нет негативного воздействия на общую выживаемость, что сопоставимо с таковыми показателями у пациентов, которые с самого начала были определены как неоперабельные. Тем не менее, качество имеющихся в настоящее время данных оставляет желать лучшего и подвержено влиянию систематической ошибки, и не вполне ясно, каким пациентам неoadьювантная химиолучевая терапия показана прежде всего. Очевидно, что у ответчиков есть шанс на выздоровление после тотальной резекции. В группе пациентов с изначально определенной как операбельной опухолью показатели резекции и выживаемости после неoadьювантной терапии сопоставимы с таковыми у пациентов с первично резецируемой опухолью после адьювантной терапии [48]. Сопровождаемая токсичностью 3–4 степени неoadьювантная химиолучевая терапия не может рассматриваться в качестве стандарта у пациентов с первично резецируемой опухолью [38].

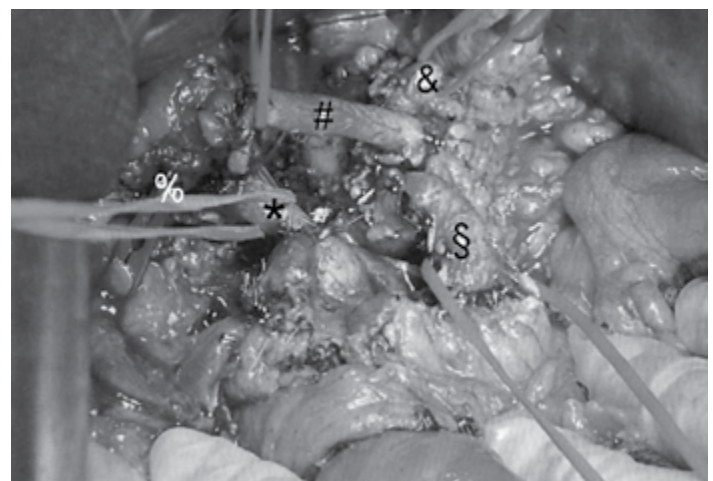
Наиболее серьезной проблемой исследований и мета-анализов неoadьювантной терапии при локально распространенном заболевании является отсутствие

общепринятого определения операбельности или относительной операбельности. Крайне необходимы исследования III фазы у пациентов с четко определенными локально неоперабельными или относительно операбельными опухолями и получающих самые современные схемы химиолучевой терапии, состоящих из индукционной химиотерапии и последующей химиолучевой терапии. Значение неoadьювантной схемы FOLFIRINOX, которая все чаще используется как паллиативная после доказательства высокой эффективности [20], еще предстоит изучить в контролируемых исследованиях.

#### **Паллиативное лечение**

Паллиативная химиотерапия является стандартом лечения для пациентов с метастатическим раком ПЖ или с локально распространенным заболеванием, не подлежащим хирургическому лечению. Монотерапия гемцитабином показала преимущества относительно выживаемости и контроля боли и общего состояния пациентов по Karnofsky по сравнению с 5-флуороурацилом и является терапевтическим стандартом в течение многих лет [27]. Затем в мета-анализах и рандомизированных контролируемых исследованиях были показаны некоторые преимущества в показателях выживаемости при применении комбинаций гемцитабина с платиновыми производными, капецитабином или ингибитором тирозинкиназы — эрлотинибом [18, 33, 43]. Согласно последним данным, при комбинированной химиотерапии по схеме FOLFIRINOX отмечаются значительно более высокие показатели ответа и общей выживаемости по сравнению с монотерапией гемцитабином [20]. Несмотря на рост количества тяжелых побочных эффектов, детальный анализ показал, что терапия по схеме FOLFIRINOX значительно повышает качество жизни пациентов [24]. Однако протокол FOLFIRINOX является вариантом лечения только для ограниченного числа пациентов, у которых общее состояние удовлетворительное, относительно низкий уровень билирубина, без нарушения функций костного мозга и почек и серьезных заболеваний сердца в анамнезе. Хирургические вмешательства (например, процедуры наложения анастомозов) в паллиативных условиях играют незначительную роль [5].

Перевод Л. А. Ярошенко,  
редактирование доц. О. А. Голубовой,  
проф. Н. Б. Губергриц, доц. П. Г. Фоменко



**Рис. 1.** Интраоперационные результаты после резекции относительно операбельной опухоли. Выполнена тотальная панкреатэктомиа, включая резекцию поперечноободочной кишки и расширенную диссекцию мягких тканей вокруг верхней мезентериальной артерии и чревного ствола. Место операции до реконструкции при помощи гепатоеюно- и гастроэюностомы. Примечания: # — общая печеночная артерия, § — верхняя мезентериальная артерия, & — левая желудочная артерия, \* — порто-мезентериальная вена после сегментарной резекции и анастомоза бок-в-бок, % — бульдожий зажим на желчном протоке для временной окклюзии.

**Определение стадии аденокарциномы ПЖ по классификации TNM  
(по W. Hartwig et al. [26])**

Классификация TNM			
<i>T — первичная опухоль:</i>			
TX	Первичная опухоль не может быть оценена		
T0	Нет доказательств наличия первичной опухоли		
Tis	Карцинома in situ		
T1	Опухоль расположена в пределах ПЖ; диаметр ≤2 см		
T2	Опухоль расположена в пределах ПЖ; диаметр >2 см		
T3	Опухоль прорастает за пределы ПЖ, нет вовлечения чревного ствола или верхней мезентериальной артерии		
T4	Опухоль прорастает чревный ствол или верхнюю мезентериальную артерии		
<i>N — регионарные лимфатические узлы:</i>			
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены		
N0	Метастазы в регионарные лимфатические узлы отсутствуют		
N1	Имеются метастазы в регионарные лимфатические узлы		
<i>M — отдаленные метастазы:</i>			
M0	Отдаленные метастазы отсутствуют		
M1	Имеются отдаленные метастазы		
Определение стадии по системе UICC и данные о выживаемости пациентов			
Стадии	Операбельность	Средняя выживаемость, месяцы	5-летняя выживаемость, %
0 (Tis, N0, M0)	Карцинома in situ, операбельная	Данных нет	Данных нет
IA (T1, N0, M0)	Локализованная, операбельная	24–42	31–39
IB (T2, N0, M0)	Локализованная, операбельная	20–26	22–27
IIA (T3, N0, M0)	Локально инвазивная, операбельная; относительно операбельная при распространенной T3	15–30	16–25
IIB (T1–3, N1, M0)	Локально инвазивная, операбельная; относительно операбельная при распространенной T3	12–21	8–10
III (T4, любой N, M0)	Локально распространенная; относительно операбельная; неоперабельная	11–14	0–7
IV (любой T, любой N, M1)	Наличие отдаленных метастазов; паллиативная	5–12	0–4

Примечание: показатели выживаемости пациентов с операбельной аденокарциномой ПЖ взяты из литературы [29, 30, 41, 62].

Таблица 2

**Операбельный и относительно операбельный рак ПЖ согласно консенсусу АНРВА/SSO/SSAT [49]**

Опухоли, считающиеся локализованными и операбельными, должны иметь следующие характеристики:	
a	Отсутствуют отдаленные метастазы
b	Нет рентгенологических доказательств связи с верхней мезентериальной и портальной венами, их деформации, опухолевого тромбоза или циркулярного поражения
c	Наличие свободных жировых пространств вокруг чревного ствола, печеночной артерии и верхней мезентериальной вены.
Опухоли, считающиеся относительно операбельными, имеют следующие характеристики:	
a	Отсутствуют отдаленные метастазы
b	Имеется связь с верхней мезентериальной/портальной венами с признаками прорастания опухолью с наличием или отсутствием ущемления вен и сужения их просвета, циркулярного поражения верхней мезентериальной/портальной вен, но без циркулярного поражения артерий, расположенных рядом, а также венозная окклюзия короткого сегмента вследствие опухолевого тромбоза или циркулярного поражения с наличием неповрежденного сосуда проксимально или дистально от области поражения, что позволяет выполнить безопасную резекцию или реконструкцию
c	Имеется циркулярное поражение гастродуоденальной артерии до печеночной артерии с повреждением короткого сегмента или четкая граница с печеночной артерией без распространения на чревный ствол
d	Наличие четкой границы между опухолью и верхней мезентериальной артерией, с вовлечением более половины диаметра сосуда

Примечания: АНРВА — Американская Ассоциация Гепатопанкреатобилиарной патологии, SSO — Общество хирургов-онкологов, SSAT — Общество абдоминальных хирургов.



## Литература

1. Adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid vs observation for pancreatic cancer : composite data from the ESPAC-1 and -3(v1) trials / J. P. Neoptolemos, D. D. Stocken, S. C. Tudur [et al.] // *Br. J. Cancer.* — 2009. — Vol. 100. — P. 246–250.
2. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer : a randomised controlled trial / J. P. Neoptolemos, J. A. Dunn, D. D. Stocken [et al.] // *Lancet.* — 2001. — Vol. 358. — P. 1576–1585.
3. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection : a randomized controlled trial / J. P. Neoptolemos, D. D. Stocken, C. Bassi [et al.] // *JAMA.* — 2010. — Vol. 304. — P. 1073–1081.
4. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer : a randomized controlled trial / H. Oettle, S. Post, P. Neuhaus [et al.] // *JAMA.* — 2007. — Vol. 297. — P. 267–277.
5. Advanced-stage pancreatic cancer: therapy options / J. Werner, S. E. Combs, C. Springfield [et al.] // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* — 2013. — Vol. 10. — P. 323–333.
6. *AJCC Cancer Staging Manual* / Eds. S. B. Edge, D. R. Byrd, C. C. Compton [et al.]. — NY : Springer, 2010. — 718 p.
7. Arterial resection during pancreatectomy for pancreatic cancer : a systematic review and meta-analysis / N. Mollberg, N. N. Rahbari, M. Koch [et al.] // *Ann. Surg.* — 2011. — Vol. 254. — P. 882–893.
8. CA19-9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy / W. Hartwig, O. Strobel, U. Hinz [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* — 2013. — Vol. 20. — P. 2188–2196.
9. Chua T. C. Extended pancreaticoduodenectomy with vascular resection for pancreatic cancer : a systematic review / T. C. Chua, A. Saxena // *J. Gastrointest. Surg.* — 2010. — Vol. 14. — P. 1442–1452.
10. A comparison of pancreaticoduodenectomy with extended pancreaticoduodenectomy : a meta-analysis of 1909 patients / N. Iqbal, R. E. Lovegrove, H. S. Tilney [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2009. — Vol. 35. — P. 79–86.
11. Conditional survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma resected with curative intent / S. C. Mayo, H. Nathan, J. L. Cameron [et al.] // *Cancer.* — 2012. — Vol. 118. — P. 2674–2681.
12. CONKO-001: final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC). ASCO annual meeting proceedings (post-meeting edition) / P. Neuhaus, H. Riess, S. Post [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26, Suppl. 15. — P. LBA4504.
13. A cost-minimization analysis of alternative strategies in diagnosing pancreatic cancer / V. K. Chen, M. R. Arguedas, M. L. Kilgore, M. A. Eloubeidi // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 2223–2234.
14. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma : a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) / J. A. Tol, D. J. Gouma, C. Bassi [et al.] // *Surgery.* — 2014.
15. The diagnostic accuracy of 22-gauge and 25-gauge needles in endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of solid pancreatic lesions : a meta-analysis / M. F. Madhoun, S. B. Wani, A. Rastogi [et al.] // *Endoscopy.* — 2013. — Vol. 45. — P. 86–92.
16. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma : the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial / J. P. Neoptolemos, M. J. Moore, T. F. Cox [et al.] // *JAMA.* — 2012. — Vol. 308. — P. 147–156.
17. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for the diagnosis of pancreatic cystic neoplasms : a meta-analysis / G. D. Thornton, M. J. McPhail, S. Nayagam [et al.] // *Pancreatol.* — 2013. — Vol. 13. — P. 48–57.
18. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer : a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group / M. J. Moore, D. Goldstein, J. Hamm [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 1960–1966.
19. European cancer mortality predictions for the year 2012 / M. Malvezzi, P. Bertuccio, F. Levi [et al.] // *Ann. Oncol.* — 2012. — Vol. 23. — P. 1044–1052.
20. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer / T. Conroy, F. Desseigne, M. Ychou [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364. — P. 1817–1825.
21. Harewood G. C. A cost analysis of endoscopic ultrasound in the evaluation of pancreatic head adenocarcinoma / G. C. Harewood, M. J. Wiersema // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 2651–2656.
22. How good is endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in diagnosing the correct etiology for a solid pancreatic mass? : a meta-analysis and systematic review / S. R. Puli, M. L. Bechtold, J. L. Buxbaum, M. A. Eloubeidi // *Pancreas.* — 2013. — Vol. 42. — P. 20–26.
23. Impact of endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration on the surgical management of pancreatic cancer / M. Cahn, K. Chang, P. Nguyen, J. Butler // *Am. J. Surg.* 1996. — Vol. 172. — P. 470–472.
24. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer : results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial / S. Gourgou-Bourgade, C. Bascoul-Mollevi, F. Desseigne [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2013. — Vol. 31. — P. 23–29.
25. Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma : a large, population-based analysis / M. B. Slidell, D. C. Chang, J. L. Cameron [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* — 2008. — Vol. 15. — P. 165–174.
26. Improvement of surgical results for pancreatic cancer / W. Hartwig, J. Werner, D. Jäger [et al.] // *Lancet Oncol.* — 2013. — Vol. 14. — P. e476–485.
27. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : a randomized trial / H. A. Burris III, M. J. Moore, J. Andersen [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 1997. — Vol. 15. — P. 2403–2413.
28. Influence of resection margins and treatment on survival in patients with pancreatic cancer : meta-analysis of randomized controlled trials / G. Butturini, D. D. Stocken, M. N. Wente [et al.] // *Arch. Surg.* — 2008. — Vol. 143. — P. 75–83.
29. Invasive intraductal papillary mucinous neoplasm versus sporadic pancreatic adenocarcinoma : a stage-matched comparison of outcomes / N. Wasif, D. J. Bentrem, J. J. Farrell [et al.] // *Cancer.* — 2010. — Vol. 116. — P. 3369–3377.
30. Isaji S. Classification of pancreatic cancer : comparison of Japanese and UICC classifications / S. Isaji, Y. Kawarada, S. Uemoto // *Pancreas.* — 2004. — Vol. 28. — P. 231–234.
31. Kahl S. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of patients with solid pancreatic masses / S. Kahl, P. Malferttheiner // *Dig. Dis.* — 2004. — Vol. 22. — P. 26–31.
32. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer / D. D. Stocken, M. W. Büchler, C. Dervenis [et al.] // *Br. J. Cancer.* — 2005. — Vol. 92. — P. 1372–1381.

33. Meta-analysis of randomized trials : evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer / V. Heinemann, S. Boeck, A. Hinke // *BMC Cancer*. — 2008. — Vol. 8. — P. 82.
34. Mono-bloc total spleno-pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma with portal-mesenteric venous invasion : a prospective randomized study / N. J. Lygidakis, G. Singh, E. Bardaxoglou [et al.] // *Hepatogastroenterology*. — 2004. — Vol. 51. — P. 427–433.
35. Multivisceral resection for pancreatic malignancies: risk-analysis and long-term outcome / W. Hartwig, T. Hackert, U. Hinz [et al.] // *Ann. Surg.* — 2009. — Vol. 250. — P. 81–87.
36. Multivisceral resections in pancreatic cancer: identification of risk factors / C. M. Burdelski, M. Reeh, D. Bogoevski [et al.] // *World J. Surg.* — 2011. — Vol. 35. — P. 2756–2763.
37. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Pancreatic adenocarcinoma. National Comprehensive Cancer Network, 2006.
38. National Comprehensive Cancer Networks: Pancreatic Adenocarcinoma, version 2.2012: featured updates to the NCCN Guidelines / M. A. Tempero, J. P. Arnoletti, S. W. Behrman [et al.] // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* — 2012. — Vol. 10. — P. 703–713.
39. Open-label, multicenter, randomized phase III trial of adjuvant chemoradiation plus interferon alfa-2b versus fluorouracil and folinic acid for patients with resected pancreatic adenocarcinoma / J. Schmidt, U. Abel, J. Debus [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2012. — Vol. 30. — P. 4077–4083.
40. Pancreatectomy combined with superior mesenteric vein-portal vein resection for pancreatic cancer : a meta-analysis/ Y. Zhou, Z. Zhang, Y. Liu // *World J. Surg.* — 2012. — Vol. 36. — P. 884–891.
41. Pancreatic cancer surgery in the new millennium: better prediction of outcome / W. Hartwig, T. Hackert, U. Hinz [et al.] // *Ann. Surg.* — 2011. — Vol. 254. — P. 311–319.
42. Pancreatic ductal adenocarcinoma: is there a survival difference for R1 resections versus locally advanced unresectable tumors? What is a 'true' R0 resection? / I. T. Konstantinidis, A. L. Warshaw, J. N. Allen [et al.] // *Ann. Surg.* — 2013. — Vol. 257. — P. 731–736.
43. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer / D. Cunningham, I. Chau, D. D. Stocken [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2009. — Vol. 27. — P. 5513–5518.
44. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study / B. Chauffert, F. Mornex, F. Bonnetain [et al.] // *Ann. Oncol.* — 2008. — Vol. 19. — P. 1592–1599.
45. Phillips V. M. Percutaneous hepatic biopsy in suspected pancreatic carcinoma / V. M. Phillips, D. R. Knopf, M. E. Bernardino // *J. Comput. Tomogr.* — 1984. — Vol. 8. — P. 307–310.
46. Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation : a prospective validation by RTOG 9704 / A. C. Berger, M. Jr. Garcia, J. P. Hoffman [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 26. — P. 5918–5922.
47. Preoperative tissue diagnosis for tumours of the pancreas/ W. Hartwig, L. Schneider, M. K. Diener [et al.] // *Br. J. Surg.* — 2009. — Vol. 96. — P. 5–20.
48. Preoperative/neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages / S. Gillen, T. Schuster, V. Meyer Zum Büschenfelde // *PLoS Med.* — 2010. — Vol. 7. — P. e1000267.
49. Pretreatment assessment of resectable and borderline resectable pancreatic cancer : expert consensus statement/ M. P. Callery, K. J. Chang, E. K. Fishman [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* — 2009. — Vol. 16. — P. 1727–1733.
50. The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cancer / J. L. Humphris, D. K. Chang, A. L. Johns [et al.] // *Ann. Oncol.* — 2012. — Vol. 23. — P. 1713–1722.
51. Prognostic nomogram for patients undergoing resection for adenocarcinoma of the pancreas / M. F. Brennan, M. W. Kattan, D. Klimstra, K. Conlon // *Ann. Surg.* — 2004. — Vol. 240. — P. 293–298.
52. A randomised phase III trial comparing gemcitabine with surgery-only in patients with resected pancreatic cancer : Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer / H. Ueno, T. Kosuge, Y. Matsuyama [et al.] // *Br. J. Cancer*. — 2009. — Vol. 101. — P. 908–915.
53. A randomized multicenter trial comparing resection and radiochemotherapy for resectable locally invasive pancreatic cancer / M. Imamura, R. Doi, T. Imaizumi [et al.] // *Surgery*. — 2004. — Vol. 136. — P. 1003–1011.
54. Role of fine needle aspiration cytology and endoscopic biopsy in the preoperative assessment of pancreatic and peripancreatic malignancies / R. Nakamura, R. Machado, K. Amikura [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* 1994. — Vol. 16. — P. 17–21.
55. Serum CA 19-9 as a marker of resectability and survival in patients with potentially resectable pancreatic cancer treated with neoadjuvant chemoradiation / M. H. Katz, G. R. Varadhachary, J. B. Fleming [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* — 2010. — Vol. 17. — P. 1794–1801.
56. Siegel R. Cancer statistics, 2012 / R. Siegel, D. Naishadham, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* — 2012. — Vol. 62. — P. 10–29.
57. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer / C. W. Michalski, J. Kleeff, M. N. Wentz [et al.] // *Br. J. Surg.* — 2007. — Vol. 94. — P. 265–273.
58. Tillou A. Percutaneous needle biopsy of the pancreas: when should it be performed? / A. Tillou, M. R. Schwartz, P. H. J. Jordan // *World J. Surg.* — 1996. — Vol. 20. — P. 283–286.
59. TNM Classification of Malignant Tumours / Eds. L. H. Sobin, M. K. Gospodarowicz, C. Wittekind. — 7th ed. — NY : Wiley-Blackwell, 2009. — 336 p.
60. Ultrasound-guided fine needle biopsy of pancreatic masses : results of a multicenter study / M. Di Stasi, R. Lencioni, L. Solmi [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 93. — P. 1329–1333.
61. Ultrasound-guided percutaneous pancreatic tumor biopsy in pancreatic cancer: a comparison with metastatic liver tumor biopsy, including sensitivity, specificity, and complications / J. Matsubara, T. Okusaka, C. Morizane [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 43. — P. 225–232.
62. Validation of the 6th edition AJCC Pancreatic Cancer Staging System : report from the National Cancer Database / K. Y. Bilimoria, D. J. Bentrem, C. Y. Ko [et al.] // *Cancer*. — 2007. — Vol. 110. — P. 738–744.

УДК 616.37-006.6-07-08

**РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЇ ЖЕЛЕЗЫ:  
СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ,  
ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ  
И ЛЕЧЕНИЯ**

W. Hartwig, M. W. Büchler  
Department of General, Visceral and  
Transplantation Surgery,  
University of Heidelberg, Germany

Статья опубликована в журнале  
Gastrointestinal Tumors. — 2014. — Vol. 1. —  
P. 41–52

УДК 616.37-006.6-07-08

**РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ:  
СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ДІАГНОСТИКИ,  
ВИЗНАЧЕННЯ СТАДІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ  
ТА ЛІКУВАННЯ**

W. Hartwig, M. W. Büchler  
Department of General, Visceral and  
Transplantation Surgery,  
University of Heidelberg, Germany

Стаття опублікована в журналі  
Gastrointestinal Tumors. — 2014. — Vol. 1. —  
P. 41–52.

**PANCREATIC CANCER:  
CURRENT OPTIONS FOR DIAGNOSIS,  
STAGING AND THERAPEUTIC  
MANAGEMENT**

W. Hartwig, M. W. Büchler  
Department of General, Visceral and  
Transplantation Surgery,  
University of Heidelberg, Germany

Gastrointestinal Tumors. —  
2014. — Vol. 1. —  
P. 41–52.

**Ключевые слова:** диагностика, мультимодальная терапия, паллиативная терапия, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, хирургическое лечение

Рак ПЖ характеризуется зачастую поздней диагностикой и агрессивным ростом опухоли, что затрудняет применение большинства методов лечения. Целью данного обзора является обобщение имеющихся доказательств в отношении качественной диагностики и лечения операбельного и неоперабельного рака ПЖ.

Главную роль в лечении рака ПЖ играют хирургические методы в свете концепции мультимодальной терапии. Основной терапевтической целью является определение предраковых или ранних инвазивных состояний, что в сочетании с безопасной и адекватной онкологической хирургией (тотальная резекция опухоли) считается благоприятными прогностическими факторами у таких пациентов. Большинство аденокарцином ПЖ на момент постановки диагноза являются локально распространенными или имеют метастазы и требуют комбинированного лечения (хирургические методы и химиолучевая терапия) или паллиативной химиотерапии.

**Ключові слова:** діагностика, мультимодальна терапія, паліативна терапія, протокова аденокарцинома підшлункової залози, хірургічне лікування

Рак ПЗ характеризується зазвичай пізньою діагностикою та агресивним зростанням пухлини, що ускладнює використання більшості методів лікування. Метою даного огляду є узагальнення наявних доказів стосовно якості діагностики і лікування операбельного та неоперабельного раку ПЗ. Головну роль у лікуванні раку ПЗ відіграють хірургічні методи у світлі концепції мультимодальної терапії. Основною терапевтичною метою є визначення передракових або ранніх інвазивних станів, що у поєднанні із безпечною і адекватною онкологічною хірургією (тотальна резекція пухлини) вважається сприятливими прогностичними факторами у таких пацієнтів. Більшість аденокарцином ПЗ на момент встановлення діагнозу локально розповсюджені або мають метастази і вимагають комбінованого лікування (хірургічні методи та хіміопроменева терапія) або паліативної хіміотерапії.

**Key words:** diagnostics, multimodal therapy, palliative therapy, pancreatic ductal adenocarcinoma, surgery

Pancreatic cancer is characterized by frequently delayed diagnosis and aggressive tumor growth which hampers most of the current treatment modalities. This review aims to summarize the available evidence about the diagnostic and therapeutic aspects of resectable and non-resectable pancreatic cancer therapy.

Embedded in the concept of multimodal therapy, surgery plays the central role in the treatment of pancreatic cancer. With advantageous tumor characteristics and complete tumor resection as the most relevant positive prognostic factors, the detection of premalignant or early invasive lesions combined with safe and oncologic adequate surgery is the major therapeutic aim. Most pancreatic adenocarcinomas are locally advanced or metastatic when diagnosed and need to be treated by the combination of surgery and (radio)chemotherapy or by palliative chemotherapy.

# КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н. Г. Самсонова, Л. А. Звенигородская

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва, Россия

## Ключевые слова

**метаболический синдром, атерогенная дислипидемия, стеатоз поджелудочной железы, инсулинорезистентность, функциональное состояние поджелудочной железы**

Заболеваниям органов пищеварения при метаболическом синдроме (МС), таким, как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), холестероз желчного пузыря, гастроэзофагеально рефлюксная болезнь и другим посвящены многочисленные работы, в которых изучены патофизиологические механизмы их развития, клинико-диагностические критерии, а также представлены подходы к терапии [1, 3, 19, 22]. Однако клинико-функциональное состояние поджелудочной железы (ПЖ) при МС изучено недостаточно. В литературе представлено незначительное количество работ, в основном, это обзорные статьи или экспериментальные работы, в которых мало уделено внимания клинико-функциональному состоянию ПЖ при МС [2, 5, 35]. При этом представленные в данных работах исследования носят противоречивый характер.

Функциональное состояние ПЖ имеет значительный удельный вес в развитии основных составляющих МС (гиперинсулинемии, инсулинорезистентности (ИР), нарушения толерантности к глюкозе) и, наоборот, существующие метаболические изменения (ожирение, атерогенная дислипидемия) способствуют нарушению эндокринной и экзокринной функции ПЖ.

### Этиология и патогенез

В большинстве работ, посвященных МС, его главным патогенетическим фактором считают ожирение [3, 13, 35]. Ожирение, особенно висцеральное (или центральное), важно для развития многих компонентов МС. Это связано с тем, что именно висцеральная жировая ткань, в отличие от подкожной, богаче кровоснабжается и иннервируется. Адипоциты висцеральной жировой ткани, обладая высокой чувствительностью к липолитическому действию катехоламинов и низкой - к антилиполитическому действию инсулина, секретируют свободные жирные кислоты (СЖК) непосредственно в воротную вену. Высокие концентрации СЖК, с одной стороны, становятся субстратом для формирования атерогенных липопротеидов, с другой стороны, препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитом, что приводит к гиперинсулинемии и потенцирует ИР [3, 6, 7].

Однако в клинической практике встречаются случаи, когда у очевидного нормотрофика (ИМТ < 27 кг/м<sup>2</sup>) имеется повышенное содержание абдоминального жира и присутствуют факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [26, 34]. В противоположность этому, у пациентов повышенного питания (ИМТ > 27 кг/м<sup>2</sup>), отмечается нормальное содержание абдоминального жира и при этом отсутствуют [44, 51] метаболические нарушения, факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и диабета, т. е. имеется «метаболически нормальное» ожирение. Это доказывает полиэтиологичность МС, и соответственно, его составляющих, включая клини-

ко-функциональное состояние ПЖ, что подчеркивает актуальность вышеописанной проблемы.

По мнению некоторых исследователей [10, 37], имеется четкая взаимосвязь между избыточным потреблением высококалорийной пищи, содержащей жиры, и стеатозом ПЖ. Это т. н. внешние факторы, ведущие к ожирению. Наряду с этим существует и генетическая предрасположенность к ожирению или развитию ИР. В литературе до сих пор нет единого мнения о первопрочине каскада метаболических нарушений. Так, по утверждению одних авторов, первичной является наследственная предрасположенность к ожирению и ИР, которая реализуется в условиях низкой физической активности, избыточного питания и ведет к компенсаторной гиперинсулинемии [21]. В свою очередь, гиперинсулинемия блокирует инсулиновые рецепторы и в результате экзогенные углеводы и жиры в большей степени депонируются жировой тканью, а липолитические процессы замедляются. Ожирение прогрессирует и, таким образом, замыкается порочный круг. Постоянная гиперинсулинемия истощает аппарат β-клеток ПЖ, что рано или поздно приводит к нарушению толерантности к глюкозе (НТГ), а затем к развитию сахарного диабета (СД).

Нарушение липидного обмена проявляется атерогенной дислипидемией, при которой происходит значительное повышение концентрации СЖК в паренхиме ПЖ, что, в свою очередь, приводит как к снижению активности инсулина, так и к дисфункции β-клеток и, главным образом, к их апоптозу, что подтверждается рядом исследований [3, 17]. Помимо этого, высокое содержание в крови СЖК способствует повышенному образованию оксида азота, который, в свою очередь, приводит к апоптозу β-клеток. Увеличение активности свободнорадикального окисления липидов (ПОЛ), которые также являются токсичными для клеток ПЖ, ведет к прогрессированию повреждения ПЖ с нарушением ее внутри- и внешнесекреторной функций. Следует отметить, что усиление степени ожирения ПЖ связано не только с увеличением СЖК, но также и с другими цитокинами, такими, как интерлейкин-6, лептин, адипонектин и фактор некроза опухоли α (ФНО-α). Причем последний имеет прямые цитотоксические эффекты на β-клетки, особенно в комбинации с другими цитотоксинами [17]. Наряду с этим атерогенная дислипидемия также является причиной развития гиперлипидемического панкреатита, в основе которого лежит жировая эмболия сосудов, в сочетании с массивным воздействием на ткани СЖК, но, как правило, это острый панкреатит.

Результаты исследований морфологических изменений и функционального состояния ПЖ приводятся во многих экспериментальных работах [9, 31, 35]. Одним

из постулатов этих теорий является то, что происходит гидролиз триглицеридов панкреатической липазой и накопление СЖК в ПЖ. В свою очередь, СЖК влияют как на клетки ПЖ, так и повреждают капилляры ПЖ. В результате ишемии создается кислая среда (ацидоз), при которой усиливается токсичность СЖК. Авторы также указывают на еще один немаловажный момент — это повышенная вязкость крови из-за высокого уровня хиломикронов, что может стать причиной нарушения микроциркуляции в ПЖ и ее ишемии. В этих экспериментальных работах на подопытных животных (мыши, крысы), получающих специальную диету, богатую жирами, была показана достоверная связь между режимом питания и стеатозом ПЖ, с последующим развитием дисфункции  $\beta$ -клеток и формированием СД 2 типа [15, 35]. У особей подопытных животных, страдающих ожирением, ПЖ содержала больше общего панкреатического жира, триглицеридов, СЖК, но достоверно меньше фосфолипидов и ХС по сравнению с мышами с неизменной массой тела. В связи с тем, что СЖК являются субстратом ПОЛ, тем самым способствуя нарушению целостности клеточных мембран клеток ПЖ, одновременно повышая выработку провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ6, ИЛ8), данными исследователями было сделано предположение, что выявленные отличия могут быть связаны с провоспалительной активностью жировой ткани.

В исследовании, посвященном генетическому изучению жировому перерождению ПЖ, Y. T. Chang et al. [12] приводятся данные о наличии специфических генов связанных с гипертриглицеридемией. Отмечено также, что мутация этих генов, а также полиморфизм ФНО- $\alpha$  являются независимыми маркерами риска развития гиперлипидемического панкреатита у населения Китая. По некоторым данным, исключительно в редких случаях, выявляется генетическая мутация гена липопротеиновой липазы [43].

Таким образом, можно предполагать совершенно различные пути развития жирового перерождения (стеатоза) ПЖ, что, в свою очередь, доказывает его полиэтиологичность (от банального избыточного питания, связанного с пищевым поведением больного, до нарушений на геномном уровне) [1, 3, 14].

#### **Клиника и диагностика**

Изменения ПЖ при МС, в основном, носят диффузный процесс. Стеатоз ПЖ, как правило, сочетается с вялотекущим воспалением органа под воздействием различных панкреатогенных факторов (таких как алкоголь, прием лекарственных препаратов, наличие в анамнезе желчнокаменной болезни и т. д.). Следует отметить, что развитие стеатоза ПЖ чаще всего происходит на фоне наличия МС [16].

В клинике стеатоз ПЖ часто сочетается со стеатозом печени (НАЖБП), гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, холестерозом желчного пузыря, хронической ишемической болезнью органов пищеварения, сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В редких случаях больные со стеатозом ПЖ могут не предъявлять жалоб. В большинстве случаев больные жалуются на боли в эпигастриальной области, связанные с приемом жирной пищи, вздутие живота, диарею. Боли возникают через 30–40 мин после еды и иррадируют в спину. При этом для таких пациентов характерен абдоминальный тип ожирения [3, 7]. При осмотре кожных покровов можно обнаружить ксантомы (xanthomas), особенно на верхних веках, локтевых сгибах. Окулистом могут быть выявлены характерные изменения сетчатки глаза и роговицы,

наводящие на размышления о длительном расстройстве липидного обмена [47].

В биохимическом анализе крови выявляется дислипидемия, преимущественно за счет гипертриглицеридемии, и невысокий уровень амилаземии. По данным литературы, больные подвергаются риску острого гиперлипидемического панкреатита, если концентрация триглицеридов сыворотки крови составляет больше, чем 1000 мг/дл [25].

К лабораторным признакам экзокринной недостаточности ПЖ относятся: стеаторея и снижение активности фекальной эластазы. Клинические и лабораторные признаки эндокринной недостаточности: нарушение толерантности к углеводам, СД, частые инфекции.

С появлением высокотехнологичных методов диагностики, а именно компьютерной томографии (КТ) [42, 48], магниторезонансной томографии (МРТ) [32, 36] и ультразвука [50], стало очевидным, что увеличение абдоминального жира является непременным условием развития МС, и, ретроспективно, доказывает его связь с начальными проявлениями МС (ИР, нарушение углеводного обмена, артериальная гипертензия) [20, 29].

По данным литературы, отмечена высокая взаимосвязь между стеатозом ПЖ возрастом больного, развитием подкожно-жировой клетчатки и массой тела больного [40, 52].

Диагностическими критериями поражения ПЖ при МС, по данным лучевых методов исследования, являются: увеличение размеров ПЖ, дилатация главного панкреатического протока более 2 мм, повышение эхогенности стенки панкреатического протока, неровные контуры ПЖ, неоднородность паренхимы ПЖ, ретенционные кисты и псевдокисты, фокальный острый панкреатит, внутрипротоковые дефекты наполнения, камни и кальцификаты ПЖ, обструкции и стриктуры панкреатического протока.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) ПЖ на предмет ее стеатоза, некоторые исследователи сравнивали ее эхогенность с эхогенностью печени [23, 52]. Другие же проводили сравнение эхогенности ПЖ с почкой, т. к. считали почки менее метаболически активными, чем печень, которая помимо этого обладает различной эхогенностью [18, 41]. При УЗИ стеатоз ПЖ отображается в виде неравномерного повышения эхогенности железы, сочетающегося с некоторой неотчетливостью внутренней структуры органа (уменьшение внутренней зернистости) и смазанностью контуров. Интерпретация вышеперечисленных ультразвуковых критериев стеатоза несет элемент субъективизма врача по сравнению с методикой расчета денситометрических параметров, полученных при проведении КТ-исследования.

Оценивая состояние ПЖ при МС, во время проведения КТ брюшной полости определяется снижение денситометрических показателей ее ткани (ниже 30 ед. Hounsfield) и наличие характерных жировых прослоек в структуре органа [7]. Чаще встречается распространенный характер стеатоза ПЖ. На сканограммах он выглядит в виде ослабления сигнала. Реже отмечаются т. н. «локальные формы», что требует диффдиагностики с очаговым поражением ПЖ. Обычно они встречаются в теле и хвосте ПЖ, реже — в области головки. Трудности в диффдиагностике стеатоза ПЖ от очаговых поражений ПЖ отмечаются при невыраженном стеатозе. В связи с этим, КТ не рассматривается в качестве единственно достоверного метода исследования. В таких случаях, для уточнения диагноза стеатоза ПЖ, используется МРТ, позволяющую

более точно подтвердить предполагаемую патологию.

На сегодняшний день компьютерные методы оценки (КТ и МРТ) абдоминального жира являются популярными и самыми точными. Методика количественной оценки абдоминального жира заключается в измерении слоя жира на уровне пупка (4–5 поясничные позвонки). При этом некоторые авторы представляют более высокую корреляцию между количеством абдоминального жира и стеатозом ПЖ по сравнению с ИМТ [1, 11, 38, 49].

Следует также отметить, что более чем в 2/3 клинических случаев отмечается сочетанное поражение печени и ПЖ, что является ранним маркером определения МС и развития ИР [16].

#### Подходы к лечению

Методы лечения стеатоза ПЖ при МС представлены многими авторами [28, 54]. Они, в основном, связаны с коррекцией дислипидемии диетой, лекарственными препаратами или путем применения плазмафереза.

Диета заключается в полном исключении жиров животного происхождения, ограничении растительных жиров и углеводов, увеличении продуктов богатых клетчаткой.

Среди лекарственных препаратов используются гиполипидемические препараты: статины и фибраты. Эти препараты снижают уровень ТГ на 40–60% и повышают концентрацию липопротеидов высокой плотности [4, 33, 53].

В некоторых исследованиях предложено использовать инсулин и гепарин с целью усиления активности липазы [24, 27]. Инсулин активизирует действие протеинлипазы, а гепарин усиливает высвобождение эндотелиальной липазы, тем самым наблюдается взаимное усиление эффектов обоих веществ на липидный обмен. В основном, используется внутривенное или подкожное введение гепарина в дозе 5000 Ед два раза в день на фоне внутривенного введения инсулина, исходя из показателей гипергликемии.

Проведение сеансов плазмафереза для снижения гипертриглицеридемии впервые было сообщено D. J. Betteridge et al. в 1978 г. [46]. В том случае, у 35-летней женщины с диабетом и уровнем ТГ=7 120 мг/дл, использование метода обеспечило нормализацию уровня ТГ за 2,5 часа. С тех пор описано много случаев применения плазмафереза при гиперлипидемии [28, 30, 45]. Помимо снижения уровня гиперлипидемии, при проведении плазмафереза наблюдается восстановление чувствительности к инсулину и тем самым нормализация углеводного обмена как одной из составляющих МС [39]. Снижение уровня гиперлипидемии или его нормализация приводит к удалению потенциального пускового механизма повреждения ПЖ — липидов низкой плотности. Регулярное использование «профилактического» плазмафереза с 4-недельным интервалом, одновременным применением гиполипидемической терапии и диеты позволяет снизить риск развития осложнений МС, а иногда и предотвратить дальнейшее развитие жирового перерождения ПЖ.

#### Заключение

Вышеизложенное свидетельствует о сопряженности МС со стеатозом ПЖ. Предполагается, с одной стороны, основополагающая роль жировой болезни ПЖ в развитии метаболических нарушений с формированием синдрома ИР, с другой стороны, указывается, что гиперинсулинемия, гипергликемия и дислипидемия, а также микроциркуляторные нарушения отягощают состояние ПЖ. Пусковым механизмом прогрессирования патологии ПЖ при МС выступает воспаление тесно сопряженное с жировой инфильтрацией органа на фоне ожирения. Таким образом, изменения ПЖ характерные для МС, не только вторичны на его фоне, но и способствуют прогрессированию данного синдрома и развитию осложнений, замыкая патогенетический круг.

#### Литература

1. Богомолов П. О. Неалкогольная жировая болезнь печени / П. О. Богомолов, Г. В. Цодиков // *Consilium medicum*. — 2006. — Т. 4, № 1. — С. 56–60.
2. Корочина И. Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома / И. Э. Корочина // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2008. — Т. 1, № 1. — С. 26–37.
3. Лазебник Л. Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская. — М.: Анахарсис. — 2009. — 184 с.
4. Мамедов М. Н. Школа по диагностике и лечению гиперлипидемии / М. Н. Мамедов. — М.: Медиа Медика. — 2006. — 44 с.
5. Стеатоз поджелудочной железы и его клиническое значение / В. Т. Ивашкин, О. С. Шифрин, И. А. Соколова [и др.] // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2006. — Т. 16, № 4. — С. 32–37.
6. Чазова И. Е. Метаболический синдром / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка. — М.: Медиа Медика. — 2004. — 168 с.
7. Шифрин О. С. Особенности лечебной тактики у больных хроническим панкреатитом среднетяжелого течения различной этиологии: дис. ... докт. мед. наук. — М., 2008. — 215 с.
8. Abdominal fat: standardized technique for measurement at CT / T. Yoshizumi, T. Nakamura, M. Yamane [et al.] // *Radiology*. — 1999. — Vol. 211. — P. 283–286.
9. Acute pancreatitis with hyperlipidemia: studies with an isolated perfused canine pancreas / P. Saharia, S. Margolis, M. D. Zuidema [et al.] // *Surgery*. — 1977. — Vol. 82. — P. 60–67.
10. Addressing the global cardiovascular risk of hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance in the southeastern United States / M. C. Houston, J. Basile, W. H. Bestermann [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* — 2005. — Vol. 329. — P. 276–291.
11. Assessment of intra-abdominal and subcutaneous abdominal fat: relation between anthropometry and computed tomography / J. C. Seidell, A. Oosterlee, M. A. Thijssen [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1987. — Vol. 45. — P. 7–13.
12. Association of cystic brosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation/variant/haplotype and tumor necrosis factor (TNF) promoter polymorphism in hyperlipidemic pancreatitis / Y. T. Chang, M. C. Chang, T. C. Su [et al.] // *Clin. Chem.* — 2008. — Vol. 54. — P. 131–138.
13. Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution / P. Bjorntorp // *Diabetes Care*. — 1991. — Vol. 14, No 12. — P. 1132–1143.
14. Bruce K.D., Byrne C.D. The metabolic syndrome: common origins of a multifactorial disorder // *Postgrad. Med. J.* — 2009. — Vol. 85. — P. 614–621.
15. Can pancreatic steatosis explain the finding of pancreatic hyperenzymemia in subjects with dyslipidemia? / L. Gullo, E. Salizzoni, C. Serra [et al.] // *Pancreas*. — 2006. — Vol. 33, No 4. — P. 351–353.
16. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome / J. S. Lee, D. W. Jun, J. Y. Park [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 1869–1875.
17. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans // J. N. Fain, A. K. Madan, M. L. Hiler [et al.] // *Endocrinology*. — 2004. — Vol. 145. — P. 2273–2282.

18. Difference between liver and spleen CT numbers in the normal adult: its usefulness in predicting the presence of diffuse liver disease / J. Piekarski, H. I. Goldberg, S. A. Royal [et al.] // *Radiology*. — 1980. — Vol. 137. — P. 727–729.
19. Dixon J. B. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese / J. B. Dixon, P. S. Bhathal, P. E. O'Brien // *Gastroenterology*. — 2001. — Vol. 121. — P. 91–100.
20. Evidence for an increased risk for hypertension with centrally located body fat and the effect of race and sex on this risk / D. Blair, J. P. Habicht, E. A. Sims [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* — 1984. — Vol. 119. — P. 526–540.
21. Farrell G. C. Non-alcoholic steatohepatitis: what is it, and why it is important in the Asia-Pacific region? / G. C. Farrell // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2003. — Vol. 18, No 2. — P. 124–138.
22. García-Monzón C. A wider view of diagnostic criteria of nonalcoholic steatohepatitis / C. García-Monzón, M. Fernández-Bermejo // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 11. — P. 560–565.
23. Glaser J. Pancreas and aging : a study using ultrasonography / J. Glaser, K. Stienecker // *Gerontology*. — 2000. — Vol. 46. — P. 93–96.
24. Heparin and Insulin in the treatment of hypertriglyceridemia-induced severe acute pancreatitis / H. Alagozlu, C. Mehmet, T. Karakan [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2006. — Vol. 51. — P. 931–933.
25. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management / W. Tsuang, U. Navaneethan, L. Ruiz [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 984–991.
26. Increased visceral fat and serum levels of triglyceride are associated with insulin resistance in Japanese metabolically obese, normal weight subjects with normal glucose tolerance / A. Katsuki, Y. Sumida, H. Urakawa [et al.] // *Diabetes Care*. — 2003. — Vol. 26. — P. 2341–2344.
27. Insulin and heparin in treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis / P. Jain, R. R. Rai, H. Udawat [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13. — P. 2642–2643.
28. Intensive, long-term plasma exchange therapy for severe hypertriglyceridemia in acquired generalized lipodystrophy / C. Bolan, E. A. Oral, P. Gordon [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 380–384.
29. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Criteria for the Metabolic Syndrome / D. B. Carr, K. M. Utzschneider, R. L. Hull [et al.] // *Diabetes* — 2004. — Vol. 53. — P. 2087–2094.
30. Iskandar S. B. Plasmapheresis as an adjuvant therapy for hypertriglyceridemia-induced pancreatitis / S. B. Iskandar, K. E. Olive // *Am. J. Med. Sci.* — 2004. — Vol. 328. — P. 290–294.
31. Kimura W. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats / W. Kimura, J. Mossner // *Int. J. Pancreatol.* — 1996. — Vol. 20. — P. 177–184.
32. Magnetic resonance imaging in human body composition research. From quantitative to qualitative tissue measurement / R. Ross, B. Goodpaster, D. Kelley, F. Boada // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2000. — Vol. 904. — P. 12–17.
33. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism / B. Staels, J. Dallongeville, J. Auwerx [et al.] // *Circulation*. — 1998. — Vol. 98. — P. 2088–2093.
34. The metabolically obese, normal-weight individual revisited / N. Ruderman, D. Chisholm, X. Pi-Sunyer, S. Schneider // *Diabetes*. — 1998. — Vol. 47. — P. 699–713.
35. Nonalcoholic fatty pancreas disease / A. Mathur, M. Marine, D. Lu [et al.] // *HPB*. — 2007. — Vol. 9. — P. 312–318.
36. Obesity and fat quantification in lean tissues using three-point Dixon MR imaging / A. Kovanlikaya, S. D. Mittelman, A. Ward [et al.] // *Pediatr. Radiol.* — 2005. — Vol. 35. — P. 601–607.
37. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents / R. Weiss, J. Dziura, T. S. Burgert [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 2362–2374.
38. Ozbulbul N. I. Does the visceral fat tissue show better correlation with the fatty replacement of the pancreas than with BMI? / N. I. Ozbulbul, M. Yurdakul, M. Tola // *The Eurasian Journal of Medicine*. — 2010. — Vol. 42, No 1. — P. 24–27.
39. Prevention of recurrent acute pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia: value of regular plasmapheresis / A. Piolot, F. Nadler, E. Cavallero [et al.] // *Pancreas*. — 1996. — Vol. 13. — P. 96–99.
40. Quantification of pancreatic lipomatosis and liver steatosis by MRI: comparison of in/opposed-phase and spectral-spatial excitation techniques / N. F. Schwenzer, J. Machann, P. Martirosian [et al.] // *Invest. Radiol.* — 2008. — Vol. 43. — P. 330–337.
41. Quinn S. F. Characteristic sonographic signs of hepatic fatty infiltration / S. F. Quinn, B. B. Gosink // *Am. J. Roentgenol.* — 1985. — Vol. 145. — P. 753–755.
42. Ravussin E. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus / E. Ravussin, S. R. Smith // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2002. — Vol. 967. — P. 363–378.
43. Severe hypertriglyceridaemia in diabetic ketoacidosis : clinical and genetic study / C. Karagianni, S. Stabouli, K. Roumeliotou [et al.] // *Diabet. Med.* — 2004. — Vol. 21. — P. 380–382.
44. Sims E. A. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? / E. A. Sims // *Metabolism*. — 2001. — Vol. 50. — P. 1499–1504.
45. Therapeutic plasma exchange in patients with hyperlipidemic pancreatitis / J. H. Chen, J. H. Yeh, H. W. Lai [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 10. — P. 2272–2274.
46. Treatment of severe diabetic hypertriglyceridaemia by plasma exchange / D. J. Betteridge, M. Bakowski, K. G. Taylor [et al.] // *Lancet* — 1978. — Vol. 1. — P. 1368.
47. Triay J. M. Safe and rapid resolution of severe hypertriglyceridaemia in two patients with intravenous insulin / J. M. Triay, A. Day, P. Singhal // *Diabetic Medicine*. — 2010. — Vol. 27. — P. 1080–1083.
48. Uneven fatty replacement of the pancreas: evaluation with CT / S. Matsumoto, H. Mori, H. Miyake [et al.] // *Radiology*. — 1995. — Vol. 194. — P. 453–458.
49. Using CT to reveal fat-containing abnormalities of the pancreas / D. S. Katz, J. Hines, K. R. Math [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* — 1999. — Vol. 172. — P. 393–396.
50. Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risks of cardiovascular and metabolic diseases / S. K. Kim, H. J. Kim, K. Y. Hur [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 79. — P. 593–599.
51. Wajchenberg B. L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome / B. L. Wajchenberg // *Endocr. Rev.* — 2000. — Vol. 21. — P. 697–738.
52. Worthen N. J. Normal pancreatic echogenicity: relation to age and body fat / N. J. Worthen, D. Beabeau // *Am. J. Roentgenol.* — 1982. — Vol. 139. — P. 1095–1098.
53. Ydav D. Issues in hyperlipidemic pancreatitis / D. Ydav, C. S. Pitchumoni // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 36. — P. 54–62.
54. Yeh J. H. Plasmapheresis for severe lipemia: comparison of serum-lipid clearance rates for the plasma-exchange and double-G filtration variants / J. H. Yeh, M. F. Lee, H. C. Chiu // *J. Clin. Apher.* — 2003. — Vol. 18. — P. 32–36.

УДК 616.37-008.6-056.257

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ  
СОСТОЯНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ  
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

*Н. Г. Самсонова, Л. А. Звенигородская  
Центральный научно-исследовательский  
институт гастроэнтерологии, Москва,  
Россия*

**Ключевые слова:** метаболический синдром, атерогенная дислипидемия, стеатоз поджелудочной железы, инсулинорезистентность, функциональное состояние поджелудочной железы

Функциональное состояние поджелудочной железы (ПЖ) имеет значительный удельный вес в развитии основных составляющих метаболического синдрома (МС) (гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, нарушения толерантности к глюкозе) и, наоборот, существующие метаболические изменения (ожирение, атерогенная дислипидемия) способствуют нарушению эндокринной и экзокринной функции ПЖ. Предполагается, с одной стороны, основополагающая роль жировой болезни ПЖ в развитии метаболических нарушений с формированием синдрома инсулинорезистентности, с другой стороны, указывается, что гиперинсулинемия, гипергликемия и дислипидемия, а также микроциркуляторные нарушения отягощают состояние ПЖ. Пусковым механизмом прогрессирования патологии ПЖ при МС выступает воспаление, тесно сопряженное с жировой инфильтрацией органа на фоне ожирения. Изменения ПЖ, характерные для МС, не только вторичны на его фоне, но и способствуют прогрессированию данного синдрома и развитию осложнений, замыкая патогенетический круг.

УДК 616.37-008.6-056.257

**КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ  
СТАН ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ  
ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ  
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

*Н. Г. Самсонова, Л. А. Звенигородська  
Центральный науково-дослідний інститут  
гастроентерології, Москва,  
Росія*

**Ключові слова:** метаболічний синдром, атерогенна дисліпідемія, стеатоз підшлункової залози, інсулінорезистентність, функціональний стан підшлункової залози

Функціональний стан підшлункової залози (ПЗ) має значну питому вагу у розвитку основних складових метаболічного синдрому (МС) (гіперінсулінемії, інсулінорезистентності, порушення толерантності до глюкози) і, навпаки, існуючі метаболічні зміни (ожиріння, атерогенна дисліпідемія) сприяють порушенню ендокринної та екзокринної функції ПЗ. Передбачається, з одного боку, основна роль жирової хвороби ПЗ у розвитку метаболічних порушень із формуванням синдрому інсулінорезистентності, з іншого боку, вказується, що гіперінсулінемія, гіперглікемія і дисліпідемія, а також мікроциркуляторні порушення обтяжують стан ПЗ. Пусковим механізмом прогресування патології ПЗ при МС виступає запалення, тісно поєднане з жировою інфільтрацією органу на тлі ожиріння. Зміни ПЗ, характерні для МС, не тільки вторинні на його фоні, а й сприяють прогресуванню даного синдрому та розвитку ускладнень, замикаючи патогенетичне коло.

**CLINICAL AND FUNCTIONAL STATE  
OF THE PANCREAS IN PATIENTS  
WITH METABOLIC SYNDROME  
(LITERATURE REVIEW)**

*N. G. Samsonova, L. A. Zvenigorodskaya  
Central Research Institute  
of Gastroenterology, Moscow,  
Russia*

**Key words:** metabolic syndrome, atherogenic dyslipidemia, pancreatic steatosis, insulin resistance, functional state of the pancreas

Functional state of the pancreas has a significant share in the development of the main components of the metabolic syndrome (hyperinsulinemia, insulin resistance, impaired glucose tolerance) and, on the contrary, the existing metabolic changes (obesity, atherogenic dyslipidemia) contribute to disruption of the endocrine and exocrine pancreatic function. On the one hand, fatty disease of the pancreas plays a crucial role in the development of metabolic disorders with the formation of the insulin resistance syndrome, on the other hand, hyperinsulinemia, hyperglycemia, and dyslipidemia, as well as microcirculatory disturbances, aggravate the state of the pancreas. Inflammation is a trigger of progression of the pancreatic pathology in metabolic syndrome, closely accompanied with fatty infiltration of the organ upon obesity. Changes in the pancreas, that are typical of metabolic syndrome, are not only secondary on its background, but also contribute to the progression of this syndrome and the development of complications, thus closing a pathogenetic circle.



# ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

B. U. Wu<sup>1</sup>, P. A. Banks<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Center for Pancreatic Care, Southern California Permanente Medical Group, Department of Gastroenterology, Kaiser Permanente Los Angeles Medical Center, Los Angeles, the USA

<sup>2</sup>Center for Pancreatic Diseases, Division of Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, the USA

Статья опубликована в журнале Gastroenterology. — 2013. — Vol. 144. — P. 1272–1281.

## Ключевые слова

**острый панкреатит, тактика клинического ведения, инфузионная терапия, некроз, повышение качества**

**О**стрый панкреатит (ОП) является основной причиной госпитализации в структуре желудочно-кишечных заболеваний в Соединенных Штатах Америки, показатель которой превышает 280 000 в год [11]. Средняя продолжительность пребывания пациентов с ОП в клиниках США в 2010 г. составила 5 дней, экономические затраты на лечение — 2,9 миллиарда долларов. Показатель смертности составлял от 3% (у пациентов с интерстициальным (отечным) панкреатитом) [2] до 15% (у пациентов с панкреонекрозом) [18]. Ввиду того, что частота заболеваемости ОП продолжает возрастать [52, 99], особенно актуальным становится вопрос о тактике эффективного ведения данных пациентов. Это послужило причиной публикации как минимум 14 клинических руководств за прошедшее десятилетие [5, 42, 55, 94]. Несмотря на это, необходимо усовершенствование рекомендаций Американской Ассоциации по изучению поджелудочной железы (ПЖ) и Международной Ассоциации Панкреатологов.

Суммируя рекомендации современных практических руководств и изучив данные последних исследований, мы рассмотрели различные тактики ведения пациентов с ОП. Это поможет улучшить результаты лечения больных с этой патологией.

### Диагностика

Для ОП характерно внезапное начало интенсивной боли в эпигастральной области, часто иррадиирующей в спину. Зачастую боли сопутствуют тошнота, рвота, лихорадка, повышенное потоотделение. Точный диагноз крайне важен, т. к. и многие другие состояния проявляются сходными симптомами, в частности, острый холецистит, холедохолитиаз, пенетрация язвы двенадцатиперстной кишки. Необходимо также исключить потенциально опасные для жизни состояния, такие, как перфорация органов пищеварения, ишемия и/или непроходимость кишечника, или инфаркт миокарда. Для диагностики ОП необходимы, по крайней мере, 2 из следующих признаков: типичная боль в верхних отделах живота, более чем трехкратное повышение верхних границ нормы сывороточных уровней амилазы или липазы и подтверждающие данные перекрестных методов визуализации.

### Определение понятия ОП: пересмотренная классификация Atlanta

Классификационная система Atlanta была разработана в 1992 г. для унификации стандартной классификации ОП [9]. Недавно был завершен

пересмотр данной системы, что обеспечило более подробное классифицирование заболевания, включая определение степени тяжести, перипанкреатическое скопление жидкости и скопление ее в ткани ПЖ [12]. Также в пересмотренной классификации учтены местные и системные осложнения ОП.

### Определение местных осложнений

Все местные осложнения четко разграничены. При интерстициальном панкреатите — острое скопление жидкости в ткани ПЖ (ее отек) и формирование псевдокиста. При панкреонекрозе — острое скопление жидкости в области неотграниченного стенкой некроза и некроза, отграниченного собственной стенкой. На ранних стадиях ОП могут развиваться перипанкреатические скопления жидкости. Они однородны по внешнему виду, без четких границ и собственной стенки, как правило, стерильны и часто разрешаются спонтанно (рис. 1А). Если такие скопления не разрешаются спонтанно, могут сформироваться псевдокисты с четко определяемой воспалительной стенкой, содержащие жидкость, возможно с небольшим количеством солидных масс (рис. 1В).

К панкреонекрозу относят некротическое повреждение паренхимы ПЖ и перипанкреатических тканей (рис. 2), только перипанкреатических тканей (рис. 3) и в редких случаях изолированное повреждение паренхимы ПЖ. Панкреонекроз может быть стерильным и инфицированным при присоединении инфекции. Через 4 и более недель панкреонекроз может уменьшаться в размерах, но редко полностью исчезает и, как правило, отделяется от окружающих тканей собственной стенкой, которая окружена воспалительным валом; область некроза содержит различные количества жидкости и некротических масс (рис. 4).

### Определение системных осложнений и полиорганной недостаточности

В пересмотренной классификации Atlanta системные осложнения определены как ухудшение течения (обострения) сопутствующих заболеваний, таких как хронические заболевания легких, печени или застойная сердечная недостаточность, с нарушением функции дыхательной, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем. Для определения степени повреждения органов используется модифицированная балльная система Marshall [60]. Модифицированная система Marshall классифицирует тяжесть заболевания по шкале от 0 до 4 баллов. Таким образом, общая оценка дисфункции

органа более точно отражает текущее состояние и может быть определена в любое время. Согласно этой системе, степень повреждения одной или нескольких из этих систем органов в 2 балла и более говорит о соответствующей органной недостаточности.

#### Определение тяжести

В пересмотренной классификации Atlanta выделяют 3 степени тяжести заболевания. Легкая степень тяжести ОП не ассоциирована с полиорганной недостаточностью, местными или системными осложнениями. Большинство пациентов с легкой степенью ОП не нуждаются в проведении методов визуализации ПЖ, и их состояние, как правило, улучшается в течение 3–5 дней от начала заболевания. Умеренная степень тяжести ОП определяется наличием преходящей полиорганной недостаточности, местных или системных осложнений [88]. Преходящей считается полиорганная недостаточность, которая длится менее 48 часов. Пациенты с умеренной степенью тяжести ОП часто подлежат urgentной госпитализации, но показатели смертности у них гораздо ниже, чем у больных с тяжелым ОП. Тяжелый ОП характеризуется наличием стойкой полиорганной недостаточности, длящейся более 48 часов. У большинства пациентов со стойкой полиорганной недостаточностью определяется панкреонекроз. По данным мета-анализа показатели смертности среди пациентов со стойкой полиорганной недостаточностью достигают 30% [65]; отмечается двукратное увеличение риска смерти при сочетании стойкой полиорганной недостаточности и инфицированного панкреонекроза.

#### Роль современных методов визуализации

Роль компьютерной томографии (КТ) в диагностике ОП зависит от времени, прошедшего от начала заболевания [7]. КТ с контрастированием в течение первых дней заболевания не может быть использована для дифференциальной диагностики панкреонекроза и тяжелого интерстициального панкреатита, т. к. отек паренхимы ПЖ визуализируется как гетерогенное затемнение, что может быть расценено как панкреонекроз. В течение нескольких дней жидкость может реабсорбироваться, и последующая КТ четко покажет отсутствие некроза. Таким образом, КТ недостаточно информативна для установления наличия или степени панкреонекроза в течение нескольких дней от начала заболевания [15]. Использование КТ на ранних стадиях заболевания позволяет подтвердить диагноз ОП в неясных клинических ситуациях. С целью выбора адекватной тактики ведения пациентов с умеренной или тяжелой степенью тяжести панкреатита КТ для выявления местных осложнений лучше выполнять через 5–7 дней от начала заболевания.

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография позволяет выявлять камни общего желчного протока, и ее использование может снизить потребность в эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) у пациентов с подозрением на билиарный панкреатит [83]. Кроме того, магнитно-резонансная томография позволяет дифференцировать ограниченный панкреонекроз от псевдокисты. В частности, в ограниченном панкреонекрозе с помощью анализа T2-взвешенных изображений можно визуализировать различные количества жидкости и твердых масс.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндоУЗИ) является высокочувствительным методом для обнаружения желчнокаменной болезни и холедохолитиаза [80] и может быть альтернативой магнитно-резонансной холангиопанкреатографии, которая менее точна в

дифференциальной диагностике мелких конкрементов желчного пузыря и билиарного сладжа [81].

#### Факторы риска и прогноза

Проблема определения степени тяжести ОП на ранних его стадиях по-прежнему актуальна. В обширном исследовании были изучены факторы риска и прогноза. Факторы риска тяжелого панкреатита включают возраст (характерно увеличение показателей смертности среди пациентов в возрасте 60 лет и старше) [28, 31], наличие сопутствующих заболеваний (рак, сердечная недостаточность, хронические заболевания печени и почек) [14], хроническое употребление алкоголя [51] и ожирение (трехкратное повышение риска тяжелого панкреатита и двукратное повышение показателей смертности при индексе массы тела  $>30 \text{ кг/м}^2$ ) [64].

Первые 12–24 часа после госпитализации являются решающими в лечении пациента, т. к. полиорганная дисфункция чаще всего развивается в течение этого периода [44, 97]. Для облегчения оценки риска во время этой фазы был разработан целый ряд клинических балльных систем и биомаркеров. Недавно были разработаны две балльные системы, с помощью которых выполняют оценку состояния пациентов в течение первых 24 часов после госпитализации, в то время как стандартные системы Ranson или Imrie-Glasgow могут использоваться по истечении 48 часов. Система подсчета индекса тяжести ОП Bedside включает анализ 5 факторов: повышение сывороточного уровня мочевины более 25 мг/дл, психические расстройства, синдром системной воспалительной реакции (ССВР), возраст 60 лет и старше и наличие плеврального выпота (каждый из этих факторов оценивается в 1 балл) [28]. Индекс тяжести по системе Bedside более двух баллов в течение первых 24 часов после госпитализации ассоциирован с семикратным увеличением риска развития полиорганной недостаточности и десятикратным — смертности [16, 72].

С помощью второй балльной системы — шкалы безопасности ОП — оценивают риск развития осложнений основного заболевания на момент госпитализации [43]. В частности, у пациентов с нормальными показателями гематокрита и сывороточного креатинина, без иррадиации боли, вряд ли разовьется тяжелый панкреатит (прогностическая ценность составляет 98%). Вообще, что касается балльных систем, наиболее широко применяемой остается шкала Acute Physiology and Chronic Health Examination (APACHE) II. Перечисленные выше балльные системы сопоставимы по уровню общей точности [17].

В мониторинге прогрессирования заболевания оцениваются дополнительные легко контролируемые и высокоточные в определении активности болезни параметры, такие, как наличие ССВР [8], сывороточные уровни мочевины [72, 97] или креатинина [32] и гематокрит [10]. Для ССВР характерно наличие двух или более из следующих критериев: повышение температуры тела свыше  $38,3^\circ\text{C}$  или ее снижение ниже  $36^\circ\text{C}$ , увеличение частоты пульса более 90 ударов в 1 минуту, увеличение частоты дыхания более 20 в 1 минуту, лейкоцитоз ( $>12\,000$  клеток/ $\text{мм}^3$ ) или лейкопения ( $<4000$  клеток/ $\text{мм}^3$ ) и увеличение количества незрелых клеток ( $>10\%$ ). С клинической точки зрения оценка статуса ССВР у больных дает ценную прогностическую информацию; 25–60% больных имеют ССВР при поступлении в стационар [30, 56], однако более чем у половины этих пациентов синдром регрессирует в течение 24 часов при условии адекватной инфузионной терапии [56]. При увеличении количества критериев ССВР в течение первых 24 часов после госпитализации растет

риск развития стойкой полиорганной недостаточности и некроза, а также смертности [30]. У пациентов со стойким ССВР (длющимся более 48 часов) показатели смертности достигают 11–25% [3, 30].

В проспективных исследованиях было показано, что уровень сывороточной мочевины при поступлении в стационар в течение первых 24 часов после госпитализации является значимым прогностическим фактором [6]. Например, у пациентов с уровнем сывороточной мочевины при поступлении свыше 20 мг/дл, который продолжает нарастать в течение первых 24 часов госпитализации, показатель смертности составляет от 9–20%. Напротив, у пациентов с повышенным при поступлении уровнем мочевины, который снижается, по крайней мере, на 5 мг/дл в течение первых суток, показатель смертности составляет 0–3%. Нормальный уровень мочевины при поступлении с последующим в течение 24 часов даже незначительным его увеличением (2 мг/дл) ассоциирован с 6–15% риском смерти. И, напротив, показатель смертности у пациентов с нормальным уровнем мочевины при поступлении без последующего в течение первых суток его увеличения составлял менее 1% [6, 25].

Повышение уровня сывороточного креатинина свыше 1,8 мг/дл в течение первых 24 часов после госпитализации связано с 35-кратным увеличением риска развития панкреонекроза [32]. Также показано, что стойкое увеличение гематокрита более 44% увеличивает риск панкреонекроза и полиорганной недостаточности [10].

#### **Первичная интенсивная терапия и тактика ведения**

Лечение пациентов начинается в отделении интенсивной терапии. В это время необходимо подтвердить диагноз, оценить риск и прогноз, назначить обезболивающую и инфузионную терапию. Перед выпиской из отделения неотложной помощи у пациентов с ОП необходимо оценивать эффективность начатой терапии и наличие, выраженность полиорганной дисфункции.

#### **Ранняя инфузионная терапия**

Несмотря на то, что объем реанимационных мероприятий неоднократно изучался на животных моделях и в ходе анализа результатов клинических исследований, данный вопрос по-прежнему остается спорным [40]. Тактика инфузионной терапии требует оптимизации [41]. При недостаточном объеме реанимационных мероприятий на ранней стадии ОП повышается риск развития панкреонекроза и смертности [19, 45]. Напротив, чрезмерные реанимационные мероприятия могут привести к таким осложнениям, как легочная секвестрация, к протромбозированию в последних проспективных исследованиях [42, 77].

Для разработки стандартных протоколов обеспечения адекватной инфузионной терапии, особенно в течение первых 24 часов после госпитализации, необходима совместная работа гастроэнтерологов, врачей отделений неотложной помощи и госпитальных служб. При таком подходе в течение десятилетнего периода наблюдения в одном медицинском учреждении отмечено снижение абсолютного риска смертности на 8,5% [19]. Изучение данных литературы по сепсису [85] показало, что целевой подход может улучшить исход заболевания. В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании в отделении интенсивной терапии оценивали эффекты болюсного введения инфузионных растворов из расчета 20 мл/кг массы тела с последующей непрерывной инфузией жидкостей из расчета 3 мл/кг/час с динамической оценкой витальных показателей, пульсоксиметрии и данных физикального обследования каждые

6–8 часов. Инфузия жидкости повторялась до тех пор, пока уровень сывороточной мочевины не снижался [56, 61]. С другой стороны, если уровень мочевины снижался, скорость инфузии уменьшалась до 1,5 мл/кг/час. Такой подход в условиях неотложной помощи признан безопасным и оптимальным.

Изголовье кровати пациентов, которым показана инфузионная терапия, должно быть приподнятым; также необходима постоянная пульсоксиметрия и дополнительное введение кислорода. При использовании раствора Рингера риск развития ССВР снижается более чем на 80% по сравнению с результатами применения физиологического раствора [56], хотя эти данные требуют подтверждения. Раствор Рингера является более удачным решением для первичной реанимации ввиду его более положительного влияния на кислотно-щелочное равновесие по сравнению с инфузией больших объемов солевых растворов [79]. Поскольку раствор Рингера содержит кальций, его нельзя вводить пациентам с гиперкальциемией. Преимущества коллоидных растворов у тяжелых пациентов по сравнению с кристаллоидами в литературе не описаны [47].

#### **Показания к интенсивной терапии**

Наиболее частым проявлением полиорганной дисфункции является дыхательная недостаточность [3]. Пациенты с признаками дыхательной недостаточности или гипотензией, у которых нет достаточного ответа на начальные реанимационные мероприятия, должны быть госпитализированы в отделение интенсивной терапии. У больных с полиорганной дисфункцией высок риск летального исхода, и они должны находиться в отделениях интенсивной терапии с многопрофильной командой врачей. Также госпитализации в отделение интенсивной терапии подлежат пациенты со стойким ССВР, повышением сывороточных уровней мочевины или креатинина, повышением гематокрита, при наличии сопутствующих заболеваний сердца или легких.

#### **Показания к переводу в специализированный центр**

Согласно данным Общенационального центра статистики, у пациентов с ОП, госпитализированных в крупные специализированные центры, риск смерти снижается на 25% по сравнению с больными, госпитализированными в низкопрофильные отделения [1]. Таким образом, пациентов при недостаточной эффективности первичных реанимационных мероприятий со стойкой полиорганной недостаточностью и наличием выраженных местных осложнений необходимо переводить в многопрофильные панкреатологические центры, имеющие отделения терапевтической эндоскопии, интервенционной радиологии и хирургии.

#### **Обезболивание**

Эффективное обезболивание является первостепенной задачей в лечении больных с ОП. Несмотря на важность вопроса, методы контроля боли при ОП изучены недостаточно. В ряде практических руководств рекомендуют использование контролируемой самим пациентом анальгезии и внутривенное введение прерывистых доз наркотических анальгетиков [49, 50]. Доказательства того, какие именно опиаты являются лучшими, в клинических исследованиях у человека не получены. Мы рекомендуем комплексный подход к контролю боли, который включает обучение пациента с учетом его анамнеза хронической боли и контроль эффективности анальгезии с помощью адекватных методик оценки боли [67]. У пациентов, подвергающихся повторному введению наркотических анальгетиков, необходимо мониторировать степень насыщения кислородом.

**Питание**

В двух рандомизированных контролируемых исследованиях с ранним введением обезжиренной твердой пищи в качестве начальной нутритивной поддержки больным с ОП легкой степени тяжести [49, 74] были получены данные, что холедохолитиаз, продолжительное голодание и быстрый перевод пациентов на полный рацион ассоциированы с рецидивом боли [39]. У пациентов с более тяжелыми формами заболевания или стойкими болями в животе, которым необходима дальнейшая нутритивная поддержка, энтеральное питание имеет явные преимущества по сравнению с полным парентеральным. Мета-анализ восьми рандомизированных контролируемых исследований показал, что у пациентов, получавших энтеральное питание, снижаются показатели смертности, частота присоединения системной инфекции и развития полиорганной дисфункции по сравнению с больными, находящимися на парентеральном питании [35]. По результатам нескольких исследований предлагается проводить энтеральное питание через назогастральный зонд в качестве альтернативы назоэюнальному или назоэюнальному пути введения пищевых субстратов [26, 36, 75]. Какой путь доставки пищи при энтеральном питании (назоэюнальный или назогастральный) является оптимальным, по-прежнему остается предметом клинических исследований (клиническое исследование №NCT00580749).

**Тактика ведения больных с местными осложнениями****Профилактическое назначение антибиотиков**

В двух двойных слепых рандомизированных контролируемых исследованиях не показано преимуществ профилактического назначения антибиотиков у пациентов с некротизирующим панкреатитом [24, 71]. Современные практические руководства [5, 42] и результаты мета-анализов [87, 95] не доказывают целесообразности рутинного использования антибиотиков с профилактической целью у больных с острыми некротическими повреждениями (рис. 2). В плацебо-контролируемых исследованиях отмечается снижение риска инфицирования панкреонекроза (в 15–20% случаев), что соответствует результатам современных когортных исследований [70].

**Некроз**

В современных международных консенсусах по тактике ведения больных с некротизирующим панкреатитом акцент с ургентного хирургического иссечения инфицированного некроза сместился в сторону более консервативных и менее инвазивных методов его лечения [54]. В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании (Нидерланды) проводили сравнение пошаговой методики ведения инфицированного некроза и открытой некрэктомии [84]. Пошаговый подход заключался в установлении чрескожных дренажных катетеров в дополнение к лечению антибиотиками. По мере необходимости катетеры промывали и регулировали их диаметр, длину и положение. Тем пациентам, у которых не удалось улучшить состояние в течение 72 часов, выполнялось минимально инвазивное хирургическое вмешательство через забрюшинное пространство. Риск развития серьезных осложнений или смерти при пошаговом подходе снижился на 29% по сравнению с традиционной открытой некрэктомией. Средняя продолжительность заболевания до вмешательства составляла от 29 до 30 дней.

От четырех до шести недель после начала панкреатита вокруг очага некроза формируется собственная стенка (рис. 4). Вмешательство возможно

только при наличии связанных с патологическим очагом симптомов, таких как постоянные боли в животе, анорексия, тошнота или рвота из-за механического сдавления или вторичной инфекции. В нескольких исследованиях показана возможность использования при стерильном отграниченном некрозе трансгастрального доступа [20, 92]. Кроме того, недавно в многоцентровом рандомизированном исследовании (Нидерланды) проводили сравнение эндоскопической и хирургической некрэктомии при лечении пациентов с отграниченным инфицированным некрозом [34]. Средняя продолжительность заболевания до вмешательства составляла от 6 до 8 недель. При эндоскопическом лечении отмечается снижение уровней воспалительных факторов (таких как интерлейкин-6) в крови, и на 60% уменьшается риск развития полиорганной недостаточности, внутрибрюшного кровотечения, развития внешних и внутренних панкреатических свищей и смерти. Для успешной реализации этого подхода необходимыми условиями являются тщательный отбор пациентов, современные методы диагностики и технические аспекты прямой эндоскопической некрэктомии.

**Псевдокиста**

Частота формирования псевдокисты у пациентов с интерстициальным ОП гораздо ниже, чем считалось ранее. В ходе исследования больных с интерстициальным панкреатитом были получены данные, что большинство остро возникающих скоплений жидкости разрешаются в течение 7–10 дней, и только у 6,8% пациентов развиваются истинные псевдокисты [57]. В недавних исследованиях было показано, что симптоматические псевдокисты успешно дренируются путем эндоскопической гастростомии под контролем эндоУЗИ [73].

**Повреждение протоков**

Повреждение протоков может приводить к одностороннему плевриту, панкреатическому асциты или увеличению размеров очага скопления жидкости. Симптомы включают затрудненное дыхание, боли в животе, раннее насыщение и рвоту при сдавлении патологическим очагом желудка. Для обнаружения значительных повреждений протоков могут быть использованы неинвазивные методы визуализации, такие как магнитно-резонансная холангиопанкреатография, однако у этих методов низкая чувствительность в диагностике малых повреждений. В лечении симптоматических повреждений протоков важным методом остается ЭРХПГ. В случае, когда имеется локальное повреждение протока, установка стента в этой зоне, как правило, способствует заживлению протока [68]. В случае повреждения протоков в зоне обширного некроза для выбора оптимальной тактики ведения необходима совместная работа многопрофильной группы специалистов, включая терапевтических эндоскопистов, интервенционных радиологов и хирургов [21].

**Перипанкреатические сосудистые осложнения**

У 20% больных с ОП в ходе выполнения методов визуализации обнаруживают тромбоз селезеночной вены [62]. Несмотря на то, что при использовании методов поперечного сканирования частой находкой является варикозное расширение вен желудка, риск кровотечения не превышает 5%. Рутинная спленэктомия не рекомендуется. Псевдоаневризмы являются редкими (в 4–10% случаев), но серьезными осложнениями ОП [59]. Подтверждение диагноза возможно при КТ-ангиографии. Разрыв псевдоаневризмы может привести к опасному для жизни кровотечению, показатели смертности при этом составляют 50–90%. Терапией первой линии при псевдоаневризмах

транскатетерная артериальная эмболизация под контролем ангиографии сосудов брыжейки [4].

#### **Тактика ведения внепанкреатических осложнений**

Такие внепанкреатические инфекции, как сепсис, пневмония и инфекции мочевыводительных путей, наблюдаются у 20% больных с ОП и в 2 раза увеличивают риск смерти [50, 89]. При подозрении на сепсис у больного с ОП целесообразно начинать антибиотикотерапию до получения результатов посева крови на культуру. Если результаты посева отрицательные, то антибиотики отменяются, чтобы уменьшить риск фунгемии [69] или инфекции *Clostridium difficile*.

У пациентов с интерстициальным или некротизирующим панкреатитом сопутствующие заболевания повышают риск смерти. Во избежание ухудшения течения (обострения) таких основных заболеваний, как застойная сердечная недостаточность или хроническое obstructивное заболевание легких, необходим тщательный динамический контроль. Кроме того, в лечении должна быть предусмотрена и контроль таких сопутствующих состояний, как алкогольная абстиненция или диабетический кетоацидоз.

#### **Особенности ведения в зависимости от этиологии ОП**

##### **Время выполнения ЭРХПГ при билиарном панкреатите**

Показания для ЭРХПГ при ОП четко определены. Пациентам с тяжелым билиарным панкреатитом с признаками холангита ЭРХПГ должна быть выполнена в течение 24 часов. При легком течении панкреатита на фоне желчнокаменной болезни ЭРХПГ не следует назначать, т. к. возможно развитие осложнений [27]. Избирательная ЭРХПГ со сфинктеротомией может быть средством выбора для тех пациентов со стойкой или начальной обструкцией желчных путей, которым не может быть выполнена холецистэктомия или у которых определяются конкременты в желчных путях после холецистэктомии.

##### **Медикаментозный панкреатит**

Недавно в литературе был опубликован перечень лекарственных средств, способных привести к поражению ПЖ [23]. Хотя по данным Всемирной организации здравоохранения с ОП ассоциировано более 500 средств, доказана связь между развитием панкреатита и повторным приемом только 30 медикаментов.

##### **Гипертриглицеридемический панкреатит**

Гипертриглицеридемия является причиной развития ОП в 1–4% случаев [48]. Чтобы считать атаку панкреатита гипертриглицеридемического происхождения, сывороточные уровни триглицеридов должны превышать 1000 мг/дл. Современной терапией первой линии является, как и для других форм ОП, поддерживающая терапия. В исследованиях серий случаев было предложено использовать для лечения инсулин в сочетании с гепарином или аферез. Чтобы уменьшить уровень триглицеридов как можно раньше следует вводить фибраты. В качестве второй линии терапии можно использовать ниацин или омега-3 жирные кислоты, хотя они и не столь эффективные средства как фибраты.

##### **Гиперкальциемия**

ОП с повышенным уровнем кальция чаще всего наблюдается у пациентов с гиперпаратиреозом или, в некоторых случаях, с метастатическими опухолями. Для предупреждения рецидива ОП у этих пациентов крайне важным является лечение причины гиперкальциемии.

##### **Аутоиммунный панкреатит**

Аутоиммунные факторы является редкой причиной ОП. Хотя лимфоплазмозитарный склерозирующий (или аутоиммунный панкреатит I типа)

более распространен, имеются убедительные данные о том, что идиопатический (II тип) чаще ассоциируется с ОП (5% и 34% соответственно) [13]. У пациентов со II типом аутоиммунного панкреатита гораздо реже повышается сывороточный уровень иммуноглобулина G4 или при гистологическом анализе обнаруживается значительное увеличение количества G4-позитивных клеток. Пациенты с аутоиммунным панкреатитом получают глюкокортикостероиды (как правило, преднизон в дозе 40 мг/день в течение 4 недель, а в последующем в поддерживающей дозе 5 мг/день в течение недели). У пациентов с рецидивом заболевания следует рассмотреть вопрос о назначении иммуномодуляторов или, возможно, ритуксимаба [93].

#### **Профилактика ЭРХПГ-ассоциированного панкреатита**

Имеются данные, что стентирование протоков ПЖ во время ЭРХПГ снижает риск развития ЭРХПГ-ассоциированного панкреатита. По результатам мета-анализа восьми рандомизированных контролируемых исследований суммарное отношение шансов развития ЭРХПГ-ассоциированного панкреатита после стентирования протока ПЖ составило 0,22 [66]. Кроме того, исследователи проанализировали способность различных нестероидных противовоспалительных средств предотвращать развитие ЭРХПГ-ассоциированного панкреатита. В недавнем крупном многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании было показано снижение риска развития панкреатита на 45% при ректальном введении индометацина непосредственно после ЭРХПГ [76].

#### **Вторичная профилактика**

Предотвращение рецидива панкреатита является крайне важной задачей, т. к. у 16,5–25,0% пациентов в течение нескольких лет после первой атаки отмечаются повторные эпизоды заболевания [98]. Основными факторами риска рецидива заболевания являются употребление алкоголя, курение и рецидивирующие заболевания желчевыводящих путей. При полном отказе от алкоголя и регулярном динамическом контроле в течение шести месяцев после атаки заболевания отмечается более низкая частота рецидива ОП, чем у больных, продолжающих употреблять спиртные напитки [78]. Многие исследователи для предотвращения повторных эпизодов панкреатита, ассоциированного с желчнокаменной болезнью, рекомендуют выполнять холецистэктомию на ранних этапах, т. к. частота ранних рецидивов у пациентов, ожидающих холецистэктомию, достигает 30% [91]. Тем пациентам, которым не может быть выполнено хирургическое вмешательство, показана эндоскопическая сфинктеротомия, которая также уменьшает вероятность рецидива панкреатита. Однако данный метод не так эффективен в снижении риска развития билиарных осложнений, как холецистэктомия [90].

#### **Значимые факторы амбулаторного этапа**

Распространенность экзокринной недостаточности ПЖ после ОП зависит от тяжести заболевания и составляет 12–65% [38, 86]. Пациенты с некротизирующим панкреатитом, обструкцией панкреатических протоков или симптомами, указывающими на стеаторею, должны получать ферментные препараты до полного выздоровления. Динамический контроль экзокринной недостаточности осуществляют через 2–3 недели путем определения фекальной эластазы. При наличии экзокринной недостаточности каждый прием пищи должен

сопровождаться приемом ферментных препаратов в дозе 40 000–50 000 Ед FIP липазы. Доза ферментных препаратов подбирается индивидуально в зависимости от симптоматики, антропометрических данных и результатов биохимических анализов (сходных с используемыми при лечении пациентов с хроническим панкреатитом) [22]. Пациентам с обширным панкреонекрозом для достижения адекватного пищеварения необходимы более высокие дозы ферментных препаратов.

В небольших перекрестных исследованиях суммарная частота эндокринной дисфункции в отдельных группах пациентов составляла 30–35% [33, 86]. Приблизительно 30% больных с эндокринной дисфункцией, развившейся в результате ОП (панкреатогенный диабет или сахарный диабет третьего типа), нуждаются в инсулинотерапии. В современных практических рекомендациях нет указаний относительно скрининга пациентов с ОП на сахарный диабет. Пациентам с обширным панкреонекрозом или симптомами гипергликемии необходимо исследовать уровень гликозилированного гемоглобина или выполнить тест толерантности к глюкозе.

В нескольких проспективных исследованиях изучали качество жизни пациентов с ОП. В одном из исследований использовались такие стандартизированные формы оценки качества жизни, как SF-36 или шкала Европейской группы по исследованию и лечению рака. Результаты

показали, что параметры физического здоровья через какое-то время улучшаются значительно, чем психологические показатели [37]. Долгосрочное качество жизни, даже у пациентов с серьезным эпизодом ОП, было сопоставимым с данными общей популяции [58].

#### Различия в системах здравоохранения

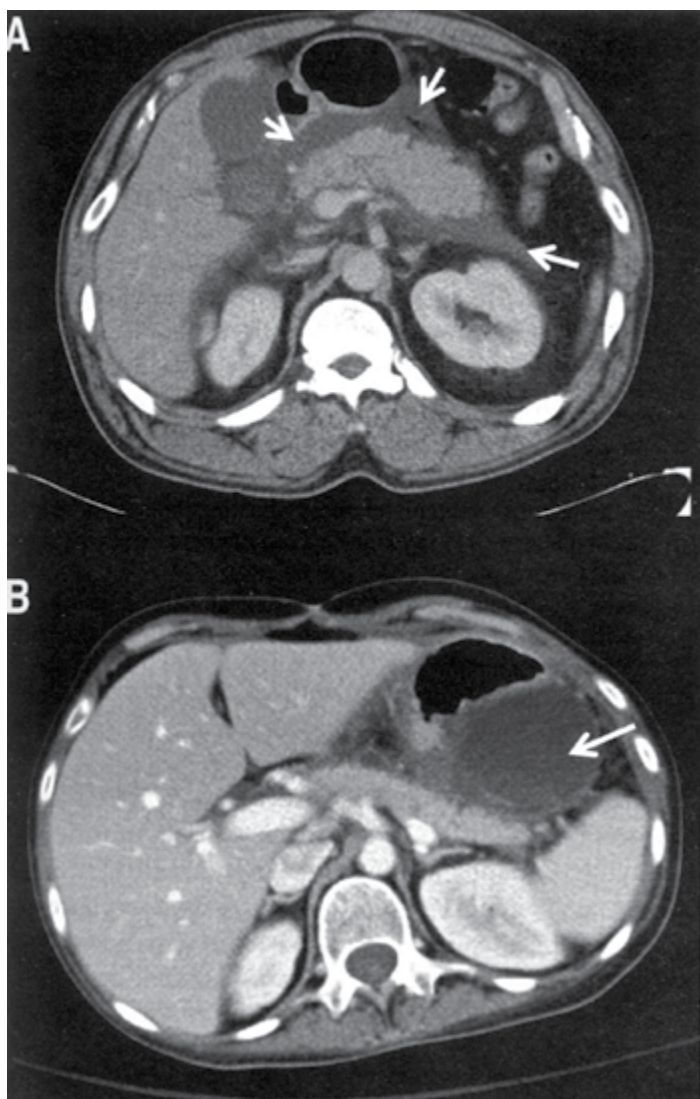
Принципы оказания медицинской помощи пациентам с ОП значительно отличаются в зависимости от расы и этнической принадлежности. Испанцам значительно позже оказывается ургентная медицинская помощь по сравнению с белокожими и чернокожими пациентами [96]. Между тем, чернокожим пациентам и азиатам в США с панкреатитом, развившимся на фоне желчнокаменной болезни, гораздо реже выполняется холецистэктомия по сравнению с белокожими или испаноязычными больными [63]. Поэтому необходима унификация оптимальных схем лечения всех пациентов с ОП.

#### Повышение качества и роль реформ в здравоохранении

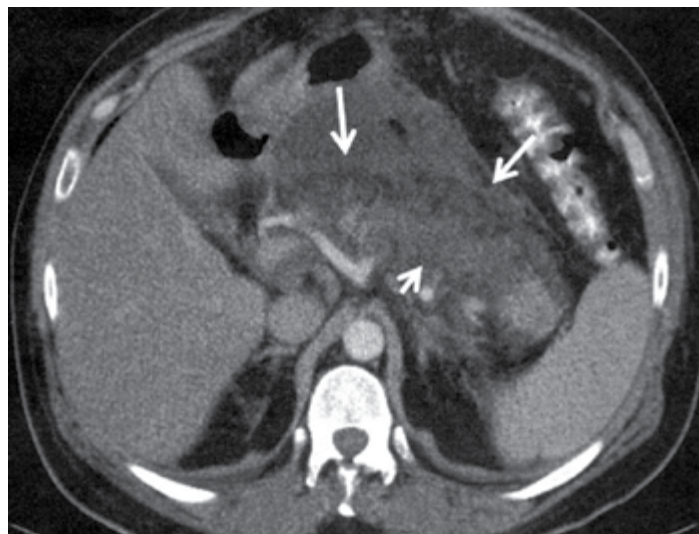
Внедренные в центрах оказания медицинской помощи и страхования стационарных услуг изменения, вступившие в силу в 2013 г., направлены на снижение риска внутригоспитальных инфекций и повторных госпитализаций. Данные изменения касаются тактики ведения пациентов с ОП, у которых часто присоединяются внепанкреатические внутригоспитальные инфекции [89], что значительно влияет на уровень смертности [50]. Кроме того, при ОП отмечается высокий риск рецидива — до 20% пациентов в течение 30 дней госпитализируются повторно [29]. Факторами риска для ранней повторной госпитализации являются постоянные боли в животе, непереносимость полного рациона питания, приобретенные в больнице инфекции и некротизирующий панкреатит [82]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования условий снижения частоты внутригоспитальных инфекций и повторных госпитализаций у пациентов с ОП.

Одним из новшеств, предлагаемых страховыми системами, является оценка степени удовлетворенности пациентов в оказанной неотложной помощи. Врачи совместно с учеными должны разработать ориентированные на пациентов стратегии с большим акцентом на эффективное обезболивание и предотвращение осложнений.

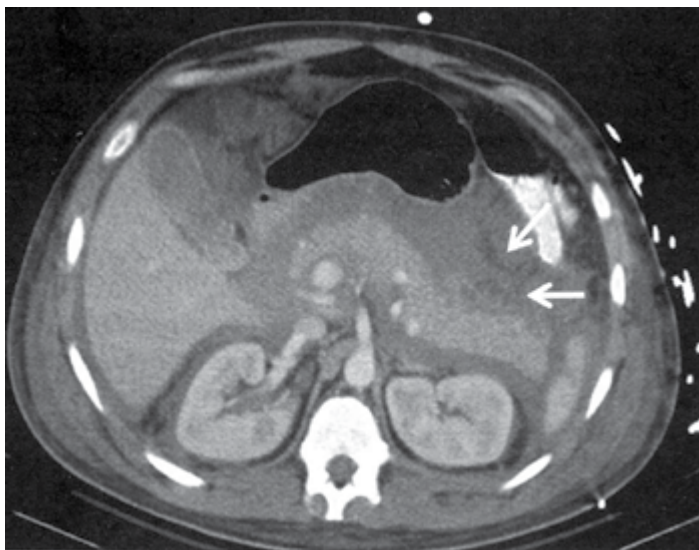
Перевод доц. О. А. Голубовой,  
редактирование проф. Н. Б. Губергриц



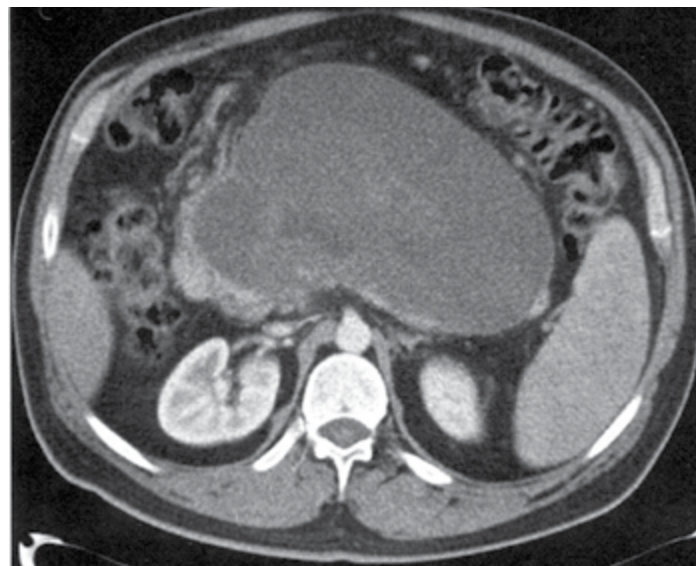
**Рис. 1.** Интерстициальный панкреатит: А — отек перипанкреатических тканей; определяются гомогенные скопления жидкости (стрелки); В — формирование псевдокисты в стадии разрешения интерстициального панкреатита: очаговое скопление жидкости округлой или овальной формы (стрелка).



**Рис. 2.** Панкреонекроз и некроз перипанкреатических тканей: на снимке большими стрелками обозначено некротическое поражение ПЖ и окружающих ее тканей, маленькой стрелкой — изолированный панкреонекроз.



**Рис. 3.** Некроз перипанкреатических тканей в виде очагового образования гетерогенной плотности: определяется воспалительные изменения в ПЖ (стрелки) без панкреонекроза.



**Рис. 4.** Отграниченный панкрео- и перипанкреатический некроз (обычно формируется через 4–6 недель после начала заболевания).

### Литература

- Admission volume determines outcome for patients with acute pancreatitis / A. Singla, J. Simons, Y. Li [et al.] // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 137. — P. 1995–2001.
- An assessment of the severity of interstitial pancreatitis / V. K. Singh, T. L. Bollen, B. U. Wu [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 9. — P. 1098–1103.
- Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis / R. Mofidi, M. D. Duff, S. J. Wigmore [et al.] // *Br. J. Surg.* — 2006. — Vol. 93. — P. 738–744.
- Balachandra S. Systematic appraisal of the management of the major vascular complications of pancreatitis / S. Balachandra, A. K. Siriwardena // *Am. J. Surg.* — 2005. — Vol. 190. — P. 489–495.
- Banks P. A. Practice guidelines in acute pancreatitis / P. A. Banks, M. L. Freeman // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 2379–2400.
- Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis : an international validation study / B. U. Wu, O. J. Bakker, G. I. Papachristou [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2011. — Vol. 171. — P. 669–676.
- Bollen T. L. Imaging of acute pancreatitis : update of the revised Atlanta classification / T. L. Bollen // *Radiol. Clin. North Am.* — 2012. — Vol. 50. — P. 429–445.
- Bone R. C. Sepsis, sepsis syndrome, and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) (Gulliver in Laputa) / R. C. Bone // *JAMA*. — 1995. — Vol. 273. — P. 155–156.
- Bradley E. L. III. A clinically based classification system for acute pancreatitis (Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992) / E. L. Bradley III // *Arch. Surg.* — 1993. — Vol. 128. — P. 586–590.
- Brown A. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis / A. Brown, J. Orav, P. A. Banks // *Pancreas*. — 2000. — Vol. 20. — P. 367–372.
- Burden of gastrointestinal disease in the United States : 2012 update / A. F. Peery, E. S. Dellon, J. Lund [et al.] // *Gastroenterology*. — 2012. — Vol. 143. — P. 1179–1187.
- Classification of acute pancreatitis — 2012 : revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P. A. Banks, T. L. Bollen, C. Dervenis [et al.] // *Gut*. — 2013. — Vol. 62. — P. 102–111.
- Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes : an international multicenter survey / T. Kamisawa, S. T. Chari, S. A. Giday [et al.] // *Pancreas*. — 2011. — Vol. 40. — P. 809–814.
- Co-morbidity is a strong predictor of early death and multi-organ system failure among patients with acute pancreatitis / C. Frey, H. Zhou, D. Harvey [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2007. — Vol. 11. — P. 733–742.
- A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis / T. L. Bollen, V. K. Singh, R. Maurer [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 612–619.
- Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis / G. I. Papachristou, V. Muddana, D. Yadav [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 435–442.
- Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis / R. Mounzer, C. J. Langmead, B. U. Wu [et al.] // *Gastroenterology*. — 2012. — Vol. 142. — P. 1476–1482.
- A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome / H. C. van Santvoort, O. J. Bakker, T. L. Bollen [et al.] // *Gastroenterology*. — 2011. — Vol. 141. — P. 1254–1263.
- Decreased mortality in acute pancreatitis related to early aggressive hydration / I. Wall, N. Badalov, R. Baradaran [et al.] // *Pancreas*. — 2011. — Vol. 40. — P. 547–550.
- Direct endoscopic necrosectomy for the treatment of walled-off pancreatic necrosis : results from a multicenter U.S. series / T. B. Gardner, N. Coelho-Prabhu, S. R. Gordon [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2011. — Vol. 73. — P. 718–726.
- Disconnected pancreatic tail syndrome : potential for endoscopic therapy and results of long-term follow-up / C. Lawrence, D. A. Howell, A. M. Stefan [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2008. — Vol. 67. — P. 673–679.
- Dominguez-Munoz J. E. Chronic pancreatitis and persistent steatorrhea: what is the correct dose of enzymes? / J. E. Dominguez-Munoz // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 9. — P. 541–546.
- Drug-induced acute pancreatitis : an evidence-based review / N. Badalov, R. Baradaran, K. Iswara [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 5. — P. 648–661.
- Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis : a randomized, double-blind, placebo-controlled study / E. P. Dellinger, J. M. Tellado, N. E. Soto [et al.] // *Ann. Surg.* — 2007. — Vol. 245. — P. 674–683.
- Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis / B. U. Wu, R. S. Johannes, X. Sun [et al.] // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 137. — P. 129–135.
- Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis : a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes / A. Kumar, N. Singh, S. Prakash [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 40. — P. 431–434.

27. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis (The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis) / U. R. Folsch, R. Nitsche, R. Ludtke [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 336. — P. 237–242.
28. The early prediction of mortality in acute pancreatitis : a large population-based study / B. U. Wu, R. S. Johannes, X. Sun [et al.] // *Gut.* — 2008. — Vol. 57. — P. 1698–1703.
29. Early readmission in acute pancreatitis: incidence and risk factors / T. L. Whitlock, K. Repas, A. Tignor [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 2492–2497.
30. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis / V. K. Singh, B. U. Wu, T. L. Bollen [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 7. — P. 1247–1251.
31. The effect of age on hospital outcomes in severe acute pancreatitis / T. B. Gardner, S. S. Vege, S. T. Chari [et al.] // *Pancreatol.* — 2008. — Vol. 8. — P. 265–270.
32. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis / V. Muddana, D. C. Whitcomb, A. Khalid [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 164–170.
33. Endocrine pancreatic function changes after acute pancreatitis / D. Wu, Y. Xu, Y. Zeng [et al.] // *Pancreas.* — 2011. — Vol. 40. — P. 1006–1011.
34. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis : a randomized trial / O. J. Bakker, H. C. van Santvoort, S. van Brunschot [et al.] // *JAMA.* — 2012. — Vol. 307. — P. 1053–1061.
35. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis / M. Al-Omran, Z. H. Albalawi, M. F. Tashkandi [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2010. — Vol. 1. — P. CD002837.
36. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis : a noninferiority randomized controlled trial / N. Singh, B. Sharma, M. Sharma [et al.] // *Pancreas.* — 2012. — Vol. 41. — P. 153–159.
37. Evaluation of patient-reported outcome in subjects treated medically for acute pancreatitis : a follow-up study / R. Pezilli, A. M. Morselli-Labate, D. Campana [et al.] // *Pancreatol.* — 2009. — Vol. 9. — P. 375–382.
38. Exocrine pancreatic function during the early recovery phase of acute pancreatitis / R. Pezilli, P. Simoni, R. Casadei [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* — 2009. — Vol. 8. — P. 316–319.
39. Factors associated with intolerance after refeeding in mild acute pancreatitis / M. Francisco, F. Valentin, J. Cubiella [et al.] // *Pancreas.* — 2012. — Vol. 41. — P. 1325–1330.
40. Fluid resuscitation in acute pancreatitis / T. B. Gardner, S. S. Vege, R. K. Pearson [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 6. — P. 1070–1076.
41. Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess / M. D. Haydock, A. Mittal, H. R. Wilms [et al.] // *Ann. Surg.* — 2013. — Vol. 257. — P. 182–188.
42. Forsmark C. E. AGA Institute technical review on acute pancreatitis / C. E. Forsmark, J. Baillie // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 132. — P. 2222–2244.
43. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease / P. G. Lankisch, B. Weber-Dany, K. Hebel [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 7. — P. 702–705.
44. Harrison D. A. Case mix, outcome, and activity for admissions to UK critical care units with severe acute pancreatitis : a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database / D. A. Harrison, G. D'Amico, M. Singer // *Crit. Care.* — 2007. — Vol. 11. — P. S1.
45. Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis / J. D. Baillargeon, J. Orav, V. Ramagopal [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 93. — P. 2130–2134.
46. High quantity and variable quality of guidelines for acute pancreatitis : a systematic review / B. P. Loveday, S. Srinivasa, R. Vather [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 1466–1476.
47. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients / I. Roberts, K. Blackhall, P. Alderson [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011. — Vol. 11. — P. CD001208.
48. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management / W. Tsuang, U. Navaneethan, L. Ruiz [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 984–991.
49. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery : a randomized clinical study / G. E. Eckert, B. B. Tingstedt, P. E. Bergenzaun [et al.] // *Clin. Nutr.* — 2007. — Vol. 26. — P. 758–763.
50. The impact of hospital-acquired infection on outcome in acute pancreatitis / B. U. Wu, R. S. Johannes, S. Kurtz [et al.] // *Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 135. — P. 816–820.
51. The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994–2001 / C. F. Frey, H. Zhou, D. J. Harvey [et al.] // *Pancreas.* — 2006. — Vol. 33. — P. 336–344.
52. Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988–2003 / P. J. Fagenholz, C. F. Castillo, N. S. Harris [et al.] // *Ann. Epidemiol.* — 2007. — Vol. 17. — P. 491–497.
53. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis : a prospective cohort study / E. de-Madaria, G. Soler-Sala, J. Sanchez-Paya [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 106. — P. 1843–1850.
54. Interventions for necrotizing pancreatitis : summary of a multidisciplinary consensus conference / M. L. Freeman, J. Werner, H. C. van Santvoort [et al.] // *Pancreas.* — 2012. — Vol. 41. — P. 1176–1194.
55. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: medical management of acute pancreatitis / K. Takeda, T. Takada, Y. Kawarada [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* — 2006. — Vol. 13. — P. 42–47.
56. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis / B. U. Wu, J. Q. Hwang, T. H. Gardner [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 9. — P. 710–717.
57. Lenhart D. K. MDCT of acute mild (necrotizing) pancreatitis: abdominal complications and fate of fluid collections / D. K. Lenhart, E. J. Balthazar // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 2008. — Vol. 190. — P. 643–649.
58. Long-term health-related quality of life in survivors of severe acute pancreatitis / K. I. Halonen, V. Pettila, A. K. Leppaniemi [et al.] // *Intensive Care Med.* — 2003. — Vol. 29. — P. 782–786.
59. Management and outcome of hemorrhage due to arterial pseudoaneurysms in pancreatitis / H. Bergert, I. Hinterseher, S. Kersting [et al.] // *Surgery.* — 2005. — Vol. 137. — P. 323–328.
60. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome / J. C. Marshall, D. J. Cook, N. V. Christou [et al.] // *Crit. Care Med.* — 1995. — Vol. 23. — P. 1638–1652.
61. Nasr J. Y. Early fluid resuscitation in acute pancreatitis: a lot more than just fluids / J. Y. Nasr, G. I. Papachristou // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 9. — P. 633–634.
62. Natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis : a systematic review and meta-analysis of its incidence and rate of gastrointestinal bleeding / J. R. Butler, G. J. Eckert, N. J. Zyromski [et al.] // *HPB (Oxford).* — 2011. — Vol. 13. — P. 839–845.
63. Nguyen G. C. Racial disparities in cholecystectomy rates during hospitalizations for acute gallstone pancreatitis : a national survey / G. C. Nguyen, A. Tuskey, S. B. Jagannath // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103. — P. 2301–2307.
64. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis : an updated meta-analysis / J. Martinez, C. D. Johnson, J. Sanchez-Paya [et al.] // *Pancreatol.* — 2006. — Vol. 6. — P. 206–209.
65. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis / M. S. Petrov, S. Shanbhag, M. Chakraborty [et al.] // *Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 139. — P. 813–820.



66. Pancreatic stents for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis and systematic review / A. Choudhary, M. L. Bechtold, M. Arif [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2011. — Vol. 73. — P. 275–282.
67. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management // *Anesthesiology*. — 2012. — Vol. 116. — P. 248–273.
68. Predictors of outcome in pancreatic duct disruption managed by endoscopic transpapillary stent placement / S. Varadarajulu, T. C. Noone, R. Tutuian [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2005. — Vol. 61. — P. 568–575.
69. Prevalence of primary fungal infections in necrotizing pancreatitis / T. M. Berzin, F. G. Rocha, E. E. Whang [et al.] // *Pancreatology*. — 2007. — Vol. 7. — P. 63–66.
70. Prevention, detection, and management of infected necrosis in severe acute pancreatitis / O. J. Bakker, H. C. van Santvoort, M. G. Besselink [et al.] // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2009. — Vol. 11. — P. 104–110.
71. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial / R. Isenmann, M. Runzi, M. Kron [et al.] // *Gastroenterology*. — 2004. — Vol. 126. — P. 997–1004.
72. A prospective evaluation of the bedside index for severity in acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis / V. K. Singh, B. U. Wu, T. L. Bollen [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 966–971.
73. Prospective randomized trial comparing EUS and EGD for transmural drainage of pancreatic pseudocysts (with videos) / S. Varadarajulu, J. D. Christein, A. Tamhane [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2008. — Vol. 68. — P. 1102–1111.
74. A prospective, randomized trial of clear liquids versus low-fat solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis / B. C. Jacobson, M. B. Vander Vliet, M. D. Hughes [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 5. — P. 946–951.
75. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis / F. C. Eatock, P. Chong, N. Menezes [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 432–439.
76. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis / B. J. Elmunzer, J. M. Scheiman, G. A. Lehman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 366. — P. 1414–1422.
77. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis / E. Q. Mao, J. Fei, Y. B. Peng [et al.] // *Chin. Med. J.* — 2010. — Vol. 123. — P. 1639–1644.
78. The recurrence of acute alcohol-associated pancreatitis can be reduced: a randomized controlled trial / I. Nordback, H. Pelli, R. Lappalainen-Lehto [et al.] // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 136. — P. 848–855.
79. Resuscitation of haemorrhagic shock with normal saline vs. lactated Ringer's: effects on oxygenation, extravascular lung water and haemodynamics / C. R. Phillips, K. Vinecore, D. S. Hagg [et al.] // *Crit. Care*. — 2009. — Vol. 13. — P. R30.
80. Role of endoscopic ultrasound during hospitalization for acute pancreatitis / V. Kotwal, R. Talukdar, M. Levy [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16. — P. 4888–4891.
81. Romagnuolo J. Noninvasive vs. selective invasive biliary imaging for acute biliary pancreatitis: an economic evaluation by using decision tree analysis / J. Romagnuolo, G. Currie // *Gastrointest. Endosc.* — 2005. — Vol. 61. — P. 86–97.
82. A scoring system to predict readmission of patients with acute pancreatitis to the hospital within thirty days of discharge / T. L. Whitlock, A. Tignor, E. M. Webster [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 9. — P. 175–180.
83. The selective use of magnetic resonance cholangiopancreatography in the imaging of the axial biliary tree in patients with acute gallstone pancreatitis / R. Mofidi, A. C. Lee, K. K. Madhavan [et al.] // *Pancreatology*. — 2008. — Vol. 8. — P. 55–60.
84. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis / H. C. van Santvoort, M. G. Besselink, O. J. Bakker [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 362. — P. 1491–1502.
85. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 / R. P. Dellinger, M. M. Levy, J. M. Carlet [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 36. — P. 296–327.
86. Symersky T. The outcome of a long-term follow-up of pancreatic function after recovery from acute pancreatitis / T. Symersky, B. van Hoom, A. A. Masclee // *JOP*. — 2006. — Vol. 7. — P. 447–453.
87. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis / M. Wittau, B. Mayer, J. Scheele [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 46. — P. 261–270.
88. Talukdar R. Classification of the severity of acute pancreatitis / R. Talukdar, S. S. Vege // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 106. — P. 1169–1171.
89. Timing and impact of infections in acute pancreatitis / M. G. Besselink, H. C. van Santvoort, M. A. Boermeester [et al.] // *Br. J. Surg.* — 2009. — Vol. 96. — P. 267–273.
90. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis / O. J. Bakker, H. C. van Santvoort, J. C. Hagens [et al.] // *Br. J. Surg.* — 2011. — Vol. 98. — P. 1446–1454.
91. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review / M. C. van Baal, M. G. Besselink, O. J. Bakker [et al.] // *Ann. Surg.* — 2012. — Vol. 255. — P. 860–866.
92. Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis: a multicentre study with long-term follow-up (the GEPARD Study) / H. Seifert, M. Biermer, W. Schmitt [et al.] // *Gut*. — 2009. — Vol. 58. — P. 1260–1266.
93. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience / P. A. Hart, M. D. Topazian, T. E. Witzig [et al.] // *Gut*. — 2013. — Vol. 62. — P. 1607–1615.
94. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. — *Gut*. — 2005. — Vol. 54. — P. iii1–iii9.
95. Villatoro E. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis / E. Villatoro, M. Mulla, M. Larvin // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2010. — Vol. 5. — P. CD002941.
96. Wu B. U. Disparities in emergency department wait times for acute gastrointestinal illnesses: results from the National Hospital Ambulatory Medical Care Survey, 1997–2006 / B. U. Wu, P. A. Banks, D. L. Conwell // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 1668–1673.
97. Wu B. U. Update in acute pancreatitis / B. U. Wu, D. L. Conwell // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2010. — Vol. 12. — P. 83–90.
98. Yadav D. Natural history following the first attack of acute pancreatitis / D. Yadav, M. O'Connell, G. I. Papachristou // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 1096–1103.
99. Yadav D. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review / D. Yadav, A. B. Lowenfels. — *Pancreas*. — 2006. — Vol. 33. — P. 323–330.

УДК 616.37-002-07-08-089

**ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ**B. U. Wu<sup>1</sup>, P. A. Banks<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Center for Pancreatic Care, Southern California Permanente Medical Group, Department of Gastroenterology, Kaiser Permanente Los Angeles Medical Center, Los Angeles, the USA

<sup>2</sup>Center for Pancreatic Diseases, Division of Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, the USA

Статья опубликована в журнале Gastroenterology. — 2013. — Vol. 144. — P. 1272–1281.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, тактика клинического ведения, инфузионная терапия, некроз, повышение качества  
Острый панкреатит является основной причиной госпитализации в структуре желудочно-кишечных заболеваний в Соединенных Штатах Америки. Ввиду того, что частота заболеваемости острым панкреатитом продолжает возрастать, особенно актуальным становится вопрос о тактике эффективного ведения данных пациентов. Основываясь на современных рекомендациях практических руководств, мы рассмотрели позиции, влияющие на эффективность ведения пациентов с острым панкреатитом, включая диагностику, определение факторов риска и прогноза, лечение основного заболевания и его осложнений.

УДК 616.37-002-07-08-089

**ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ ПАНКРЕАТИТОМ**B. U. Wu<sup>1</sup>, P. A. Banks<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Center for Pancreatic Care, Southern California Permanente Medical Group, Department of Gastroenterology, Kaiser Permanente Los Angeles Medical Center, Los Angeles, the USA

<sup>2</sup>Center for Pancreatic Diseases, Division of Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, the USA

Стаття опублікована в журналі Gastroenterology. — 2013. — Vol. 144. — P. 1272–1281.

**Ключові слова:** гострий панкреатит, тактика клінічного ведення, інфузійна терапія, некроз, підвищення якості  
Гострий панкреатит є однією з основних причин госпіталізації у структурі шлунково-кишкових захворювань у Сполучених Штатах Америки. З огляду на те, що частота захворюваності на гострий панкреатит продовжує зростати, особливо актуальним стає питання про тактику ефективного ведення даних пацієнтів. Спираючись на сучасні рекомендації практичних вказівок, ми розглянули позиції, що впливають на ефективність ведення пацієнтів із гострим панкреатитом, включаючи діагностику, визначення факторів ризику і прогнозу, лікування основного захворювання та його ускладнень.

**CLINICAL MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS**B. U. Wu<sup>1</sup>, P. A. Banks<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Center for Pancreatic Care, Southern California Permanente Medical Group, Department of Gastroenterology, Kaiser Permanente Los Angeles Medical Center, Los Angeles, the USA

<sup>2</sup>Center for Pancreatic Diseases, Division of Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, the USA

Gastroenterology. — 2013. — Vol. 144. — P. 1272–1281.

**Key words:** acute pancreatitis, clinical management, fluid resuscitation, necrosis, quality improvement  
Acute pancreatitis is the leading cause of hospitalization for gastrointestinal disorders in the United States. As rates of hospitalization for acute pancreatitis continue to increase, so does demand for effective management. We review approaches to best manage patients with acute pancreatitis, covering diagnosis, risk and prognostic factors, treatment, and complications, considering recommendations from current practice guidelines.

## ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ: РАБОТА НАД ОШИБКАМИ

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Е. Клочков, П. Г. Фоменко

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

На своих ошибках учатся,  
на чужих — делают карьеру.

М. Жванецкий

### Ключевые слова

**хронический панкреатит, ошибки диагностики и лечения, причины ошибок, сонография, ферментные препараты**

**Мы** действительно намерены учиться на своих ошибках, но далеки от того, чтобы делать карьеру на чужих. Напротив, мы хотели бы обобщить и свои, и чужие ошибки. А результаты этой работы над ошибками направим на улучшение диагностики и лечения хронического панкреатита (ХП).

В течение многих лет поджелудочная железа (ПЖ) остается загадочным, непонятым органом для врачей различных специальностей: терапевтов, гастроэнтерологов, хирургов, онкологов, генетиков, врачей инструментальной диагностики, врачей-лаборантов. В свою очередь, для пациентов диагноз какой-либо патологии ПЖ ассоциируется с длительными диагностическими, часто малоинформативными процедурами, с малоэффективным, дорогостоящим лечением.

Несмотря на многочисленные исследования, заболевания ПЖ, как правило, трудно диагностировать и трудно лечить. До настоящего времени смертность от острого панкреатита остается высокой, диагностика ХП на ранних стадиях является испытанием для врача, его лечение дает разочаровывающие результаты, терапия муковисцидоза сводится к симптоматической с неудовлетворительным итогом, а рак ПЖ — фатальное заболевание. Малоуспешными являются и диагностика, и лечение «маленьких гигантов» ПЖ — нейроэндокринных опухолей, как правило, небольшого размера, но с тяжелыми разнообразными проявлениями. Такое состояние панкреатологии констатируется более 100 лет, и даже современные панкреатологи до сих пор считают ПЖ «таинственной незнакомкой» [10, 11, 25].

И хотя в последние годы разработаны новые лабораторные и инструментальные методы диагностики, современные способы лечения патологии ПЖ, практический выход оставляет желать лучшего.

Диагностика заболеваний ПЖ сложна. Вероятно, поэтому ее заболевания диагностируются обычно поздно. Отсюда и высокие частота инвалидизации, развития осложнений, летальность. Например, частота диагностических ошибок при ХП достигает 45% [7]. Разберем причины этой ситуации:

- неспецифичность и разнообразие клинических проявлений;

- тесные топографические и функциональные взаимоотношения ПЖ с другими органами (причем, по отношению к ПЖ соседними органами следует считать не только желудок, двенадцатиперстную кишку, поперечно-ободочную кишку, особенно ее селезеночный угол, но

и левую почку, селезенку); это определяет и сложность интерпретации клинических проявлений, и высокую частоту сопутствующих заболеваний;

- большие компенсаторные возможности ПЖ способствуют тому, что ее функциональные тесты длительно сохраняют нормальные показатели; это является причиной поздней диагностики панкреатической недостаточности;

- полиэтиологичность панкреатитов и целый ряд патогенетических механизмов, ведущих к их развитию, часто не позволяют даже множеству диагностических тестов «попасть в цель», тем более, что до 20% случаев ХП считают идиопатическими;

- частое развитие панкреатитов как вторичных заболеваний — результата, следствия другой патологии, чаще органов пищеварения; при этом нередко больного ведут по-прежнему, если врач не обратил внимания на изменение характера, времени возникновения боли и т. д., а следовательно, не провел «панкреатических» тестов;

- забрюшинное расположение ПЖ, что затрудняет ее визуализацию и морфологическое исследование.

Все эти положения носят принципиальный характер, и изменить их сложно.

Как же исправить эти ошибки или, по крайней мере, попытаться исправить?

Прежде всего, необходимо помнить об обязательных трех последовательных составляющих диагноза ХП. Первая из них — убедиться в том, что больной действительно страдает ХП. Обратимся к современной классификации M-ANNHEIM [24].

Согласно этой классификации выделяют три формы ХП.

**Определенный ХП** диагностируется по наличию одного или нескольких следующих дополнительных критериев:

1. кальцификация ПЖ;
2. средней тяжести или выраженные изменения протоков;
3. выраженная экзокринная недостаточность (стеаторея, которая отчетливо уступает терапии ферментными препаратами);
4. типичная гистологическая картина ХП.

**Вероятный ХП** определяется по наличию одного или нескольких следующих дополнительных критериев:

1. минимальные изменения протоков;
2. рецидивная или постоянно существующая псевдокиста;

3. патологические результаты функциональных тестов экзокринной функции ПЖ (например, фекального эластазного теста);

4. эндокринная недостаточность ПЖ.

**Пограничный ХП** — это уже диагностированный ХП с типичной клинической картиной, но без критериев вероятного или определенного ХП.

Выделяют еще один особый этиологический вариант ХП.

**Алкогольный** — дополнительно к указанным выше критериям определенного, вероятного или пограничного ХП имеет место хотя бы один из следующих факторов:

1. **чрезмерное** потребление алкоголя в анамнезе (для мужчин >80 г/день на протяжении нескольких лет; для женщин меньшие дозы);

2. **повышенное** потребление алкоголя в анамнезе (20–80 г/день на протяжении нескольких лет);

3. **умеренное** потребление алкоголя в анамнезе (<20 г/день на протяжении нескольких лет).

К сожалению, эти критерии диагноза ХП на практике учитываются крайне редко, что и приводит к гипердиагностике.

На **втором** этапе диагностики необходимо выявить факторы риска, причины, осложнения и исходы заболевания. Все это будет иметь в дальнейшем принципиальное значение для выработки тактики лечения (табл. 1).

Только при отсутствии явной причины ХП при тщательном диагностическом поиске, следует ставить диагноз идиопатического панкреатита, который предусматривает проведение только патогенетического и симптоматического лечения (рис. 1).

На **третьем** этапе диагностики необходимо выявить сопутствующую патологию органов пищеварения (часто) или других внутренних органов (реже), которая может провоцировать обострение и усугублять течение ХП (билиарная патология, гастродуоденальные эрозивно-язвенные поражения, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, абдоминальный ишемический синдром и др.) [3].

Для того, чтобы избежать диагностических ошибок, чрезвычайно важными являются тщательная клиническая диагностика и правильный выбор лабораторных и инструментальных методов. При ХП с учетом отсутствия патогномичных симптомов и, наоборот, наличия сопутствующих заболеваний и целого ряда возможных этиологических факторов, очень важными остаются тщательное непосредственное исследование больного, достаточный клинический опыт и отход от современного стереотипа («врача-диспетчера»), который только назначает дополнительные исследования. Не могу не вспомнить в этом отношении высказывание моего двоюродного деда академика М. М. Губергрица: «Перед господином Рентгеном нужно снимать шляпу, но не голову».

Обратимся к диагностическим ошибкам в отношении выбора и интерпретации результатов дополнительных методов исследования. И начнем с активности панкреатических ферментов в крови (моче). Каждый практический врач знает, что нередко случаи отсутствия повышения показателей  $\alpha$ -амилазы и других ферментов ПЖ даже при выраженном обострении ХП. Как же это объяснить? Дело в том, что при остром панкреатите повреждается исходно здоровая ткань железы, когда ацинусы содержат большое количество ферментов. При цитолизе ацинарных клеток эти ферменты поступают в кровь. В связи с этим при остром панкреатите всегда отчетливо повышаются показатели панкреатических ферментов крови (мочи). При ХП цитолиз ацинарных клеток происходит

в ситуации, когда паренхима ПЖ фиброзирована, в той или иной мере атрофична. Следовательно, уже до начала обострения ХП, как правило, продукция ферментов уменьшена. При обострении повышение происходит, но от исходно сниженного уровня. Вот и получается, что обычно показатели не превышают верхней границы общепринятой нормы. Необходимо вспомнить, что и при остром панкреатите есть исключения. В частности, при тяжелом панкреонекрозе высокая гиперферментемия может не развиваться.

Считаем важным обратить внимание практических врачей еще на следующие факты. Многие ферменты ПЖ не являются панкреатоспецифичными ( $\alpha$ -амилаза, липаза и др.), поэтому для большей информативности следует определять показатели панкреатоспецифичных ферментов (панкреатической изоамилазы, трипсина). Нужно учитывать, что при панкреатической недостаточности активность этих ферментов в биологических жидкостях может даже снижаться. И еще — снижения показателей  $\alpha$ -амилазы можно не обнаружить, т. к. дефицит панкреатической изоамилазы «перекрывается» нормальной продукцией слюнной изоамилазы ( $\alpha$ -амилаза — это сумма панкреатической и слюнной изоамилазы). Если же речь идет о гиперферментемии, то настоящей гиперферментемией следует считать повышение показателей более чем в 3 раза. Менее выраженное повышение показателей ферментов ПЖ может развиваться при внепанкреатической патологии (заболевания слюнных желез, кишечника, легких, хроническая почечная недостаточность и т. д.).

В литературе можно встретить много исследований, которые свидетельствуют о быстрой положительной динамике фекальной эластазы-1 под влиянием того или иного лечения. Это представляется малореальным. Снижение результатов фекального эластазного теста отражает наличие фиброза и атрофии паренхимы ПЖ с ухудшением ее функционального состояния. Трудно себе представить быстрое устранение любым видом лечения этих процессов. Фекальная эластаза-1 очень инертный показатель. Мы в клинике внутренней медицины им. проф. А. Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета назначаем фекальный эластазный тест больным ХП не чаще, чем 1 раз в 3 года. Конечно, это отражение нашего субъективного опыта, т. к. доказательных исследований по этому поводу не проведено. Кроме того, оценивая динамику результатов теста, мы лишь контролируем быстроту прогрессирования ХП и панкреатической недостаточности, но существенного влияния эта динамика на лечение не оказывает. Фекальный эластазный тест во всем мире считают скрининговым тестом для выявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Известно, что эластаза-1 — панкреатоспецифический фермент, который почти не разрушается при пассаже по пищеварительному тракту. Этот тест обладает выгодным соотношением стоимость/диагностическая информативность. Кроме того, он неинвазивный и практически доступный. Мы считаем, что этот тест должен быть рутинным в клинической практике. Конечно, он тоже имеет недостатки, например, низкая информативность при легкой панкреатической недостаточности. Но эта информативность, в любом случае, несравненно выше, чем информативность копроскопии. Приверженность к копрологическому исследованию в странах СНГ — это типичное проявление «синдрома запаздывания», т. е. консерватизма врачей. Нужно честно признаться, что имеют значение также недостаточная осведомленность врачей относительно современных методов диагностики в панкреатологии и их мнение о высокой стоимости фекального эластазного теста. По опыту нашей клиники, «игра стоит свеч», т. е. своевременно выявленная

внешнесекреторная недостаточность ПЖ и, соответственно, своевременно назначенная заместительная ферментная терапия имеют значительно большее значение для поддержания удовлетворительного качества жизни больных, сохранения их трудоспособности, чем эфемерное «разовое» значение траты весьма умеренной суммы денег.

Выше мы указали на то, что динамический контроль степени снижения показателей фекальной эластазы-1 не принципиален. Дело в том, что при выявлении панкреатической недостаточности необходимо назначать должную дозу «золотого стандарта» заместительной ферментной терапии Креона. Такая доза составляет 40000–50000 Ед. FIP липазы на основной прием пищи и 10000–20000 Ед. FIP липазы на промежуточный прием пищи [19, 25].

Более информативными для диагностики панкреатической недостаточности являются дыхательные тесты, особенно триглицеридный дыхательный тест. Но он имеет более высокую стоимость и не везде доступен. При возможности, конечно, следует предпочесть эти тесты.

Обратимся к интерпретации инструментальных методов исследования. Чаще всего назначают сонографию. Хотим подчеркнуть, что это доступный, но только скрининговый метод. По данным разных авторов, чувствительность традиционного УЗИ при ХП составляет 37–94%, а специфичность 48–82%. Важно, что заключение «диффузные изменения ПЖ» без выявления кальцификатов, псевдокист, расширения вирсунгианова протока не является достаточным основанием для диагноза ХП. Часть больных с такими диффузными изменениями и типичной клинической картиной ХП действительно страдают ранними стадиями заболевания, но им необходима верификация более точными методами (компьютерная томография, магнитнорезонансная томография, магнитнорезонансная холангиопанкреатография) [3].

При традиционной сонографии выявляют следующие признаки ХП: увеличение ПЖ, изменения ее формы, контуров, эхогенности, структуры, протоковой системы, сдавление или деформацию сосудов, соседних органов, наличие кистозных образований. Выявление и интерпретация этих симптомов затруднены из-за забрюшинного расположения ПЖ, метеоризма, избыточной подкожной жировой и парапанкреатической клетчатки, неспецифичности эхографической картины. Особенно плохо визуализируется хвост ПЖ. Дополнительные сложности возникают у детей, когда левая доля печени прикрывает акустическое окно, затрудняя локацию головки ПЖ. При оценке контуров ПЖ необходимо учитывать, что в начальной стадии ХП и даже острого панкреатита контуры железы остаются четкими и ровными. В то же время, у 10–20% здоровых людей контуры ПЖ нечеткие и неровные. Выраженность изменений контуров органа зависит от степени развития парапанкреатической клетчатки. При слабо или умеренно выраженной клетчатке изменения контуров определяются отчетливо, а при избыточной клетчатке — менее четко [14].

Далеко не всегда следует ожидать увеличения ПЖ при ХП из-за инфильтрации и отека железы. Нередко эти процессы происходят на фоне атрофии и склерозирования паренхимы, из-за чего ПЖ не только не увеличивается, но иногда (редко) даже уменьшается. Следует учитывать возраст пациентов. У молодых людей размеры ПЖ больше, чем у пожилых, т. е. с возрастом происходит ее атрофия. Размеры ПЖ зависят от плоскости сканирования. В ряде случаев даже длительные запоры способствуют увеличению размеров хвоста ПЖ без изменения ее эхоструктуры, а при проведении УЗИ после ликвидации запоров увеличение ПЖ может не определяться [14].

Особенно выражен субъективизм ультразвуковой диагностики ХП при оценке эхогенности ПЖ. Следует учитывать возраст и степень питания больного. Эхогенность у молодых ниже, чем у пожилых, т. е. повышенную эхогенность ПЖ у пожилого пациента не следует считать признаком ХП, если нет других симптомов заболевания. И наоборот, нормальная эхогенность ПЖ не исключает начальной стадии ХП. Избыточное развитие парапанкреатической клетчатки и жировая инфильтрация ПЖ также повышают ее эхогенность при сонографии. Неспецифичной является также неоднородность структуры [14].

По нашему опыту, только сонографии недостаточно для диагностики ХП. Безусловно, необходимо учитывать клиническую картину. Из инструментальных методов исследования мы чаще используем мультиспиральную компьютерную томографию. Наше мнение согласуется с мнением других авторов [3]. Хотелось бы шире применять на практике эндоскопическую сонографию, которая в настоящее время является наиболее информативным методом в панкреатологии [14].

Врачи должны знать, что в сложных диагностических случаях, а при аутоиммунном панкреатите обязательно, следует проводить биопсию ПЖ под контролем эндоскопической сонографии. Обычно речь идет о тонкоигольной биопсии, но она также обладает значительно более высокой информативностью, чем рутинные лабораторные и инструментальные методы.

Понятно, что только при правильной и своевременной диагностике ХП, функциональной недостаточности ПЖ, выявлении причин, осложнений заболевания возможно назначение правильного лечения.

Лечение панкреатитов представляет сложную задачу для терапевтов, хирургов, гастроэнтерологов. Это связано с многогранностью патогенеза воспаления ПЖ, с недостаточными знаниями о его этиологии и механизмах развития, с нередким наличием не только местных, но и системных проявлений, осложнений заболевания. Неудовлетворительные результаты лечения связаны также с поздней диагностикой панкреатита. Кроме того, «таинственная незнакомка» пропускает в свою паренхиму очень немного лекарственных средств (особые сложности возникают из-за этого при выборе антибактериальных препаратов; лишь десятые доли процента от введенной дозы ингибиторов протеаз проникают в паренхиму ПЖ).

На практике не только этиотропное, патогенетическое, но даже и симптоматическое лечение панкреатитов оказывается малоэффективным. Ведь одно из самых тяжелых проявлений (болевой синдром) может быть обусловлено целым рядом механизмов. Патогенез функциональной недостаточности ПЖ, ее диагностика и выбор ферментного препарата также сложны, поэтому далеко не у всех больных удается компенсировать снижение внешнесекреторной функции органа.

Следует обращать особое внимание на возможность этиотропной терапии. В этом отношении особенного успеха можно достичь при билиарном панкреатите у некоторых больных ЖКБ после холецистэктомии, при обструктивных панкреатитах, связанных с папиллостенозом, аденомой фатерова соска, после проведения эндоскопической или хирургической декомпрессии. В ряде случаев принципиальным является и патогенетическое лечение, например, при лечении кортикостероидами аутоиммунного панкреатита.

Лечение ХП обычно направлено на 2 основных клинических синдрома: панкреатическую недостаточность и абдоминальную боль. В первом случае принципиальное значение имеют ранняя диагностика и достаточные

дозы ферментных препаратов, о чем было сказано выше. Врачи должны понимать, что не следует ждать стеатореи, которая свидетельствует о сохранении не более 10% функциональных возможностей паренхимы ПЖ, а также исхудания больного. При внешнесекреторной недостаточности ПЖ страдает весь организм пациента из-за дефицита энергии, пластического материала, витаминов, макро- и микроэлементов. Проявления панкреатической недостаточности очень разнообразны и касаются всех органов и тканей. И в этом отношении вновь страдает информированность врачей, дефицит которой старается восполнить наш Украинский Клуб Панкреатологов. Меньшие, чем указано выше, дозы Креона, не приводят к обеспечению достаточного уровня пищеварения. Их назначение является полумерой, а панкреатическая недостаточность продолжает прогрессировать.

В отношении купирования болевого синдрома врачи часто делают ошибку, назначая таблетированные ферментные препараты. Этот подход в современных условиях не выдерживает никакой критики.

В конце 70-х годов прошлого века описан механизм торможения панкреатической секреции по механизму обратной связи, а затем подтверждено, что внутрикишечное введение трипсина или химотрипсина ингибирует секрецию ферментов [13, 18, 22]. В 80-х годах обосновано применение таблетированных безоболочечных ферментных препаратов с высокой протеолитической активностью для уменьшения болей при ХП [15].

Совершенно справедливо и четко отмечено в Рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации, что подобные таблетированные ферментные препараты без кислотоустойчивой оболочки не зарегистрированы в России (а также и в других странах СНГ), поэтому недоступны, а какой-либо доказательной базы по зарегистрированным в СНГ таблеткам с энтеросолюбильной оболочкой не существует [5]. Факт отсутствия регистрации безоболочечных ферментных препаратов для купирования панкреатической боли отмечен и в рекомендациях по лечению ХП других стран, в т. ч. европейских стран [23]. Тем не менее, в странах СНГ продолжают публиковаться работы, в которых авторы рекомендуют применять безоболочечный таблетированный ферментный препарат Мезим форте или таблетированные ферментные препараты Мезим 10000 или Мезим 20000 с энтеросолюбильной оболочкой для купирования боли при ХП [4, 8]. Эти рекомендации, на наш взгляд, не имеют оснований.

В мета-анализе (6 рандомизированных исследований — 186 больных) и обзоре Cochrane (2 параллельных и 8 перекрестных исследований — 361 больной) не получено достоверных данных об облегчении боли безоболочечными ферментными препаратами — они оказались эффективны менее чем у половины больных [12, 20].

Несмотря на убедительные результаты современных высокодоказательных исследований (уровень 1 А), приверженцы препаратов серии Мезим продолжают придерживаться устаревшего алгоритма Американской гастроэнтерологической ассоциации по купированию боли при ХП, в который внесены безоболочечные таблетированные препараты [26]. При этом, авторы мифической и, к счастью, развенчанной идеи, не задумываясь или не зная (а может быть, по каким-то другим соображениям), экстраполируют полученные 30 лет назад весьма скромные и не без дефектов дизайна данные об эффективности таблетированного панкреатина

на зарегистрированные таблетированные препараты [2].

Различные схемы с этими препаратами, например, трехэтапная (step up или step down) [4], не имеют ни логического, ни доказательного обоснования.

В связи с отрицательными результатами мета-анализа и обзора Cochrane [12, 20] в европейских рекомендациях по лечению ХП конкретно и четко указано, что ферментные препараты не следует применять для купирования боли [16, 17].

В некоторых рекомендациях [23] таблетированные безоболочечные ферментные препараты с высоким содержанием протеаз, зарегистрированные только в США, исключены из основных лечебных действий, но указано на возможность их применения *ex juvantibus* (по результатам мета-анализа, есть шанс получить эффект у молодых женщин, при неалкогольной этиологии панкреатита, при боли типа В, при отсутствии или легкой внешнесекреторной недостаточности ПЖ [12, 27]).

Мы много лет пытаемся переубедить врачей СНГ не назначать таблетированные ферментные препараты для купирования панкреатической боли, аргументируя вышеуказанными доказательными данными и собственным опытом. Для убедительности приведем еще сведения о препарате Виоказе, который зарегистрирован только в США и одобрен FDA. Именно подобные препараты ранее применяли для купирования боли. В настоящее время препарат Виоказе показан только для лечения внешнесекреторной недостаточности ПЖ у взрослых пациентов и только в сочетании с ингибиторами протонной помпы (для предотвращения инактивации ферментов в кислой среде желудка) [[www.Viokase.com](http://www.Viokase.com)]. Назначают не менее 4 таблеток Виоказе 16 или 8 таблеток Виоказе 8 на прием. Для справки: Виоказе 8 содержит 30000 USP Ед. протеаз, а препарат Виоказе 16 — 60000 USP Ед. протеаз. Это соответствует 480 Ед. FIP и 960 Ед. FIP протеаз, т. е. 15,5 таблеток Мезима форте на прием. Кроме того, больному необходимо еще принять ингибиторы протонной помпы, чтобы сохранить активность ферментов при пассаже через желудок. Итак, для достижения мифического результата, который отвергается современными доказательными исследованиями, пациент должен принять целую горсть таблеток.

Подробно тактика лечения внешнесекреторной недостаточности ПЖ и абдоминальной боли при ХП изложена в Рекомендациях Украинского Клуба Панкреатологов, которые опубликованы в виде отдельного приложения к третьему номеру «Вестника Клуба Панкреатологов» за 2014 г. [1, 6].

Сопоставляя все факты, мы однозначно должны стремиться к прогрессу в панкреатологии и добиваться создания не просто новых тестов и новых методов лечения, а настоящего результата. Нам необходимо освободиться от бремени таинственности ПЖ, приоткрыть «вуаль» этой незнакомки. А пока нам это не удалось в полной мере, стараемся излагать современные практические аспекты панкреатологии, пытаемся вооружить врачей рекомендациями, алгоритмами, которые они реально смогут использовать в своей повседневной работе по диагностике и лечению ХП.

Мы уверены, что справимся с задачами диагностики и лечения этого непростого заболевания и после работы над ошибками сможем их исправить.

*Лишь та — ошибка,  
Что не исправлена.  
Конфуций*

Рекомендации по устранению (лечению) факторов риска и этиологических факторов панкреатической боли при ХП (по S. S. Olesen et al., 2013 [21])

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



Рис. 1. Алгоритм поиска причины идиопатического панкреатита [9]. До того, как приступить к обследованию по данному алгоритму, необходимо тщательно изучить жалобы, анамнез, провести объективное исследование, рутинные лабораторные тесты, рентген-исследование органов грудной клетки, трансабдоминальную сонографию, компьютерную томографию. ИП — идиопатический панкреатит, КТ — компьютерная томография, УДХК — урсодезоксихолевая кислота, ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография.

1. Губергриц Н. Б. Рекомендации Украинского Клуба Панкреатологов по купированию абдоминального болевого синдрома при хроническом панкреатите / Н. Б. Губергриц // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2014. — № 3 (Прилож. 1). — С. 12–28.
2. Механизмы боли при хроническом панкреатите: что и кому назначить практикующему врачу? / Ю. В. Кучерявый, А. В. Смирнов, Р. Т. Джаватханова, Н. Н. Устинова // Фарматека.— 2013. — № 14. — С. 21–27.
3. Наиболее частые ошибки ведения больных хроническим панкреатитом / Ю. В. Кучерявый, Р. Т. Джаватханова, А. В. Смирнов, Н. Н. Устинова // Медицинский совет. — 2012. — № 2. — С. 43–47.
4. Пахомова И. Г. Дифференцированный подход к противоболевой терапии при хроническом панкреатите / И. Г. Пахомова // Consilium medicum. Гастроэнтерология. — 2013. — №1. — С. 32–35.
5. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (Проект) / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, О. С. Шифрин [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.— 2013. — № 1. — С. 66–87.
6. Рекомендации Украинского Клуба Панкреатологов по диагностике и лечению внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы / Н. Б. Губергриц, С. М. Ткач, О. В. Швец [и др.] // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2014. — № 3 (Прилож. 1). — С. 4–11.
7. Ткаченко Е. И. Ошибки в гастроэнтерологии / Е. И. Ткаченко, В. А. Лисовский. — М.: ВИНOM; СПб.: Невский Диалект, 2002. — 397 с.
8. Щекина М. И. Применение панкреатических энзимов в лечении болевой формы хронического панкреатита с умеренной внешнесекреторной недостаточностью / М. И. Щекина, М. С. Панчук // Медицинский совет. — 2013. — № 10. — С. 81–88.
9. Byrne M. F. Review of idiopathic pancreatitis / M. F. Byrne, J. K. Lee, R. Enns // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13, No 47. — P. 6296–6313.
10. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons / Ed. J.E. Dominguez-Munoz. — Oxford [et al.] : A Blackwell Publ. Co., 2005. — 535 p.
11. Diseases of the pancreas / Eds. M. W. Büchler [et al.]. — Basel [et al.] : Karger, 2004. — 212 p.
12. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis : a meta-analysis / A. Brown, M. Hughes, S. Tenner, P. A. Banks // Am. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 92. — P. 2032–2035.
13. Ihse I. Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion by intestinal trypsin in man / I. Ihse, P. Lilja, I. Lundquist // Digestion. — 1977. — Vol. 15. — P. 303.
14. Imaging of the pancreas: acute and chronic pancreatitis/ Eds. E. J. Balthazar, A. J. Megibow, R. Pozzi Mucelli. — Berlin, Heidelberg : Springer-Verlag, 2009. — 402 p.
15. Isakson G. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation on chronic pancreatitis / G. Isakson, I. Ihse // Dig. Dis. Sci. — 1983. — Vol. 28. — P. 97–102.
16. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis / L. Frulloni, M. Falconi, A. Gabbrielli [et al.] // Dig. Liver Dis. — 2010. — Vol. 42, Suppl. 6. — P. 381–406.
17. Löhr J.-M. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency / J.-M. Löhr, M. R. Oliver, L. Frulloni // UEG Journal. — 2013. — Vol. 1, No 2. — P. 79–83.
18. Owyang C. Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion / C. Owyang, D. Louie, D. Tatum // J. Clin. Invest. — 1986. — Vol. 77. — P. 2042.
19. The pancreas : an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery / Eds. H. G. Beger, A. L. Warshaw, M. W. Büchler [et al.]. — 2nd ed. — Oxford : Blackwell Science Ltd., 2008. — 1006 p.
20. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis / N. Shafiq, S. Rana, D. Bhasin [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2009. — Vol. 4. — CD006302.
21. Pharmacological pain management in chronic pancreatitis / S. S. Olesen, J. Juel, C. Graversen [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19, No 42. — P. 7292–7301.
22. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion / J. I. Staff, D. Jacobson, C. R. Tillman [et al.] // Gastroenterology. — 1984. — Vol. 87. — P. 44.
23. Recommendations of the Spanish Pancreatic Club on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis : part 2 (treatment)/ E. de-Madaria, Á. Abad-González, J. R. Aparicio [et al.] // Gastroenterol. Hepatol. — 2013. — Vol. 36, No 6. — P. 422–436.
24. Schneider A. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis : introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease / A. Schneider, J.-M. Löhr, M. V. Singer // J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 42. — P. 101–119.
25. Testoni P. A. Acute and chronic pancreatitis / P. A. Testoni, A. Mariani, P. G. Arcidiacono. — Turin : Edizioni Minerva Medica, 2013. — 193 p.
26. Treatment of pain in chronic pancreatitis : AGA medical position statement // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 115. — P. 763–764.
27. Zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne w przewlekłym zapaleniu trzustki. Rekomendacje Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Klubu Trzustkowego / K. Żuk, E. Czkwianianc, M. Degowska [et al.] // Przegląd Gastroenterol. — 2011. — Vol. 6, No 6. — P. 339–352.

УДК 616.37–002.2–07–08

**ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ: РАБОТА НАД  
ОШИБКАМИ**Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева,  
А. Е. Клочков, П. Г. ФоменкоДонецкий национальный медицинский  
университет им. М. Горького, Украина

УДК 616.37–002.2–07–08

**ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ: РОБОТА НАД  
ПОМИЛКАМИ**Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева,  
О. Є. Клочков, П. Г. ФоменкоДонецький національний медичний  
університет ім. М. Горького, Україна**CHRONIC PANCREATITIS: WORKING ON THE  
MISTAKES**N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva,  
A. Y. Klochkov, P. G. FomenkoDonetsk National Medical University  
n. a. M. Gorky, Ukraine

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, ошибки диагностики и лечения, причины ошибок, сонография, ферментные препараты

В статье проведен критический анализ наиболее типичных ошибок, которые допускают практические врачи в диагностике и лечении хронического панкреатита. Намечены пути учета и устранения этих ошибок.

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, помилки діагностики та лікування, причини помилок, сонографія, ферментні препарати

У статті проведено критичний аналіз найбільш типових помилок, яких припускаються практикуючі лікарі в діагностиці та ліванні хронічного панкреатиту. Окреслені шляхи обліку та усунення цих помилок.

**Key words:** chronic pancreatitis, mistakes of diagnostics and treatment, causes of mistakes, sonography, enzymatic preparations

The article presents a critical analysis of the most common mistakes made by general practitioners in the diagnostics and treatment of chronic pancreatitis. Ways of accounting and eliminating these mistakes are outlined.



# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРИМЕБУТИНА МАЛЕАТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА У ДЕТЕЙ

И. С. Лембрик

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

## Ключевые слова

дети, хронический панкреатит, вазоинтестинальный полипептид, лечение, тримебутин

**Введение.** В последнее время внимание исследователей сосредоточено на изучении диагностики и лечения заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) не только у взрослых, но и у детей [1].

Распространенность хронического панкреатита (ХП) в детском возрасте, по данным некоторых исследователей, составляет в Европе от 2 до 9 случаев на 100 тыс населения, а в России — примерно 5–42 случая на 100 тыс детского населения соответственно [1]. В то же время существует проблема дифференцированного подхода к лечению заболевания, учитывая клинические особенности, состояние экзокринной функции ПЖ и сложные механизмы нейрогуморальной регуляции [1, 5]. В некоторых исследованиях указаны нейромоделирующие свойства вазоинтестинального полипептида (ВИП), реализуемые в контроле циркадных ритмов организма, в частности состояния «сон-бодрствование» [7].

Не последняя роль в реализации болевого синдрома при ХП принадлежит также гиперчувствительности m-, δ- и k-опиатных рецепторов энкефалинов [3]. Одним из путей купирования этой гиперчувствительности является применение комплексного спазмолитика тримебутина малеата, взаимодействующего с указанными рецепторами. В то же время, эффективность этого препарата в педиатрической гастроэнтерологии находится пока только на стадии исследования [2, 4, 6].

**Цель исследования** — изучить клинико-параклинические особенности ХП у детей и определить эффективность комплексной терапии с использованием тримебутина малеата.

**Материалы и методы.** Нами обследовано 100 детей возрастом от 7 до 18 лет, больных ХП, проходивших лечение в областной детской клинической больнице г. Ивано-Франковска на протяжении последних трех лет. Диагноз ХП устанавливали на основании протоколов диагностики и лечения, утвержденных Минздравом Украины (Приказ № 59 от 29.01.2013 г.). 30 практически здоровых детей этого же возраста составили группу сравнения по изучению уровня фекальной эластазы-1.

Комплекс обследований предусматривал, в частности, анализ анамнестических и клинических данных, метод пальпации ПЖ по Гротту (в модификации Ж. П. Гудзенко, 1980), определение фекальной эластазы-1 и уровня ВИП сыворотки крови, УЗИ органов брюшной полости с прицельной визуализацией ПЖ, а также фиброэзофагогастродуоденоскопию (аппарат Olympus, Япония).

Пальпация ПЖ по Гротту предполагала определение размеров и эластичности органа, в положении ребенка лежа, путем углубления горизонтально

размещенных пальцев рук врача между большой кривизмой желудка и поперечно-ободочной кишкой, в направлении к позвоночнику. Таким образом, удалось идентифицировать именно патологию ПЖ, избежав ошибок в диагностике.

Фекальную эластазу-1 определяли методом ELISA (Schebo-Tech, Gissen, Германия). В норме активность этого фермента в кале у детей возрастом от 1 месяца и у взрослых составляет 200 мкг/г кала.

Уровень ВИП определяли в сыворотке крови методом ИФА (Peninsula Laboratories, Peptide Enzyme Immunoassay (EIA), США), протокол № 4 (Std.AbON.Bt)). Норма нейропептида, согласно этой методике, составляет 4–70 нг/л.

Базисная терапия ХП, как известно, включает: строгую диетотерапию (водно-чайную паузу на 2–3 дня, постепенное введение в рацион протертых каш, слизистых супов, отварных овощей, паровых котлет), обеспечение максимального физического и психоэмоционального покоя. Расширение рациона происходит через 1 месяц за счет увеличенного количества белка (130% от физиологической потребности) и снижения доли жира (80% от физиологической потребности). В инфузионную терапию включены антисекреторные препараты (блокаторы H<sub>2</sub>) в дозе 2–4 мг/кг 2–3 раза в сутки, комплексные антациды 5–15 мл 2–3 раза в сутки через 1,5–2 ч после еды, прифиния бромид из расчета 1 мг/кг в сутки. Через 4–6 дней после ликвидации болевого синдрома назначались минимикросферические препараты (креон, пангрол) из расчета 1 капсула 2–3 раза в сутки после еды, до исчезновения проявлений внешнесекреторной недостаточности ПЖ.

В соответствии с целью исследования, больных распределили на две группы. Пациенты основной группы (50 человек) получали в составе комплексной терапии ХП препарат Трибудат (тримебутина малеат) производства «Amoun Pharmaceutical Co. SAE, Египет (регистрационное свидетельство № UA/9496/03/01) в дозе 40 мг (2 чайные ложки) 3 р/с внутрь курсом на 1 месяц.

50 детей группы сравнения получали только традиционную терапию в соответствии со стандартными протоколами диагностики и лечения ХП в детском возрасте.

Статистические данные, в частности, коэффициент парной корреляции Пирсона, арифметическая средняя, подвергались обработке на компьютерной программе Statistica 7.0.

**Результаты и обсуждение.** Среди обследованных преобладали девочки (75,0%). Длительность заболевания к моменту поступления в стационар составляла от 1 до 5 лет. При этом только треть больных до этого лечилась стационарно, в основном, бесконтрольно принимая ферменты, антациды и болеутоляющие средства. Средне-

тяжелое течение заболевания определили у 65,0% пациентов, а тяжелое — у 35,0% больных соответственно.

Изучая данные анамнеза, мы определили, что среди факторов риска развития ХП в детском возрасте чаще всего встречались: нарушение диеты (68,0%), обострение хронического бескаменного холецистита или дисфункции сфинктера Одди по панкреатическому типу (65,0% и 50,0% соответственно), реже — ожирение (40,0%) и гиподинамия (35,0%). Вирусные инфекции, в первую очередь, вирус ветряной оспы, краснухи, были обнаружены в анамнезе у 10,0% детей, больных ХП.

Среди особенности клиники ХП следует отметить: приступы спастической абдоминальной боли типа «полупояса» (78,0%), тошноту, независимо от приема пищи (65,0%), рвоту желчью, не облегчающую состояние больного (45,0%), а также расстройства стула — диарею (30,0%), реже — запоры (15,0%).

К характерным особенностям болевого синдрома мы отнесли частые приступы (по несколько часов в сутки), интенсивный характер с иррадиацией в область спины. На характер боли в 80,0% случаев существенно влияло употребление больными детьми сокогонных блюд, консерваций, а также сладкого с кремом. У трети пациентов приступы боли появлялись в ночное время, на фоне выраженной гиперацидности.

Отметим отсутствие соматической боли у пациентов, находящихся под нашим наблюдением, что свидетельствует о достаточных резервных возможностях ПЖ в детском возрасте, и более позднем участии брюшины в патологическом процессе.

У большинства обследуемых нами детей, больных патологией ПЖ, встречались общая слабость (90,0%), повышенная утомляемость (85,0%), головная боль (78,0%), нарушения сна, в первую очередь, засыпания (65,0%), вследствие выраженного болевого синдрома.

Среди сопутствующих заболеваний у больных панкреатитом отмечены хронический бескаменный холецистит (85,0%) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (75,0%).

Во время физикального исследования пациентов нами установлено наличие болезненности в зоне Шоффара (44,8%), резко положительных симптомов Мейо-Робсона (37,9%), Дежардена (34,5%). Напряжение мышц передней брюшной стенки (*locus minoris resistencia*) не установлено ни у одного больного, находящегося под нашим наблюдением, что указывает на позднее развитие осложнений и длительную компенсацию функционального состояния ПЖ в детском возрасте.

Состояние экзокринной функции ПЖ у детей, больных ХП, мы изучали путем определения органоспецифического фермента — фекальной эластазы-1 (табл. 1).

Анализ полученных данных засвидетельствовал наличие выраженной экзокринной недостаточности ПЖ у детей, больных ХП, с тяжелым течением заболевания, по сравнению со здоровыми детьми ( $135,0 \pm 0,1$  и  $199,0 \pm 0,1$  мкг/г),  $p < 0,05$ .

Результаты ультразвукового исследования ПЖ у 70,0% обследуемых больных засвидетельствовали наличие частично повышенной эхогенности тканей ПЖ типа мелкоточечных, треугольных гиперэхогенных образований. Также установлено незначительное расширение вирсунгового протока у детей, больных ХП, по сравнению с нормой (у 50,0% больных).

Диагноз сопутствующей патологии определяли по характерным классическим сонографическим признакам: наличие билиарного сладжа в полости желчного

пузыря (75,0%), появление эхо-положительных включений в перивезикальных тканях (68,0%), утолщение стенок желчного пузыря и желчных протоков до 2–5 мм (45,0%).

Наличие рефлюкса определялось по данным эндоскопического метода исследования: взвесь желчи в желудочном содержимом (68,0%), усиление ретроградной перистальтики (60,0%), признаки эрозивного эзофагита (50,0%), пролабирование кардиального сфинктера пищевода (45,0%).

Обнаружены также признаки эрозивного дуоденита (45,0% случаев), наличие отека фатерова соска и выделение умеренного количества зеленоватой мутной желчи (30,0%).

Нами исследован уровень ВИП в зависимости от функционального состояния верхних отделов пищеварительного тракта (табл. 2).

Результаты исследования свидетельствуют о снижении уровня ВИП при эрозивном поражении слизистой оболочки гастродуоденальной зоны ( $2,15 \pm 0,3$  нг/л), а также при недостаточности кардиального сфинктера пищевода ( $2,29 \pm 0,2$  нг/л). Установлена положительная корреляционная связь между уровнем ВИП и поверхностными изменениями слизистой оболочки желудка ( $r = +0,5818$ ), а также умеренная обратная корреляционная связь между показателем ВИП и эрозивными изменениями слизистой оболочки желудка —  $r = -0,6098$ .

Из этого следует, что дефицит ВИП является существенным фактором развития кислотно-пептической агрессии.

У 25,0% пациентов, больных ХП, которые страдали нарушениями сна, мы наблюдали снижение величины ВИП — ( $2,01 \pm 0,1$  нг/л по сравнению с нормой  $4,61 \pm 0,1$  нг/л,  $p < 0,05$ ).

Изучена взаимосвязь уровня нейрпептида и фекальной-эластазы-1. Полученные результаты свидетельствуют о снижении уровня ВИП ( $2,49 \pm 0,1$  нг/л) и уровня фекальной эластазы-1 ( $166 \pm 0,2$  мкг/г), что свидетельствует об угнетении секретиноподобного эффека ВИП при ХП у детей ( $r = -0,088 \pm 0,15$ ).

Эффективность предложенного нами лечения определяли по положительной динамике клинических симптомов, в т. ч. проявлений абдоминальной боли (рис. 1).

Приведенные на рисунке данные свидетельствуют об уменьшении признаков болевого синдрома у детей основной группы уже к 7-му дню лечения. Результаты исследования указывают на то, что у трети обследуемых неприятные ощущения в эпигастрии и левом подреберье отмечены также и на второй неделе пребывания в стационаре.

В отличие от пациентов основной группы, в контрольной проявления болевого синдрома зарегистрированы в 60,0% случаев на протяжении первой недели стационарного лечения, с незначительной тенденцией к уменьшению.

Динамика проявлений диспепсического синдрома представлена на рис. 2.

Полученные результаты указывают на достоверное уменьшение основных проявлений диспепсического синдрома у пациентов основной группы на протяжении первых 10 дней стационарной терапии, а у пациентов группы контроля — на 14-й день лечения соответственно.

В 30,0% случаев некоторые диспепсические симптомы у детей группы сравнения, в частности рвота желчью, продолжали встречаться и в конце 2-й недели стационарного лечения.

У 70,0% детей основной группы, страдающих нарушениями сна, кроме уменьшения проявлений

абдоминальной боли, было отмечено значительное улучшение состояния. В то же время, ни у одного из пациентов контрольной группы подобное улучшение не наблюдалось, в особенности из-за все еще присутствующих в процессе лечения болевых ощущений.

Улучшение процесса засыпания у пациентов основной группы, больных панкреатитом, также сопровождалось увеличением уровня VIP (с  $2,01 \pm 0,1$  нг/л до  $4,02 \pm 0,3$  нг/л,  $p < 0,05$ ). Известно, что VIP создает ассоциативные связи между клетками головного мозга в зоне супрахиазматических ядер, ответственных за регуляцию цикла «сон-бодрость» [7]. С другой стороны, в наших исследованиях мы не обнаружили четкой взаимосвязи между уровнем VIP и изменением качества сна. Представленная динамика уровня нейропептида, скорее всего, объясняется регрессом интенсивности болевого абдоминального синдрома, существенно влияющего на нормальное течение сна.

По нашим наблюдениям, уровень VIP у пациентов основной группы с эрозивными изменениями слизистых оболочек верхних отделов пищеварительного тракта в конце

1-й недели лечения повысился (с  $2,15 \pm 0,2$  нг/л до  $4,05 \pm 0,1$  нг/л,  $p < 0,05$ ). Угнетение ретроградной перистальтики сопровождалось увеличением уровня VIP (с  $2,22 \pm 0,1$  до  $3,45 \pm 0,1$  нг/л,  $p < 0,05$ ).

В целом, следует отметить, что во время проведения клинического исследования, соблюдался полный комплаенс между врачом и пациентом. Никаких побочных явлений или нежелательных эффектов тримебутина малеата у обследуемых детей, больных ХП, нами не обнаружено.

**Выводы.** Все вышеизложенное позволяет нам сделать вывод о терапевтической эффективности тримебутина малеата в лечении нейрогуморальных нарушений при панкреатите в детском возрасте. Использование препарата способствовало скорейшему улучшению клинического состояния больных ХП, нормализации уровня фекальной эластазы-1 и VIP сыворотки крови, позволив сократить сроки лечения в стационаре. Таким образом, препарат может быть использован в комплексном лечении ХП у детей.

Таблица 1

**Характеристика уровня фекальной эластазы-1 у детей, больных ХП, в зависимости от течения заболевания, n=100 (M±m)**

Течение ХП	Содержание фекальной эластазы-1, мкг/г
Средне-тяжелое, n=65	$166,0 \pm 0,2^*$
Тяжелое, n=35	$135,0 \pm 0,1^*$
Здоровые дети, n=30	$199,0 \pm 0,1$

Примечание: \* — достоверная разница между показателями фекальной эластазы-1 у больных ХП и здоровых детей,  $p < 0,05$ .

Таблица 2

**Уровень VIP у детей, больных ХП, в зависимости от эндоскопической характеристики, n=100**

Эндоскопические изменения	Количество больных Абсол. ч. / %	Уровень VIP, нг/л	
		M	±m
Поверхностные воспалительные изменения со стороны пилородуоденальной зоны	30 (30,0%)	4,40	0,1
Эрозивные воспалительные изменения со стороны пилородуоденальной зоны Дуоденит	50 (50,0%)	2,15	0,3
	45 (45,0%)	1,22	0,1
Гипертрофические воспалительные изменения со стороны пилородуоденальной зоны	20 (20,0%)	4,48	0,2
Содержимое пищевода и желудка Слизь с примесью желчи	68 (68,0%)	4,35	0,2
	32 (32,0%)	2,27	0,1
Слизь с примесью соляной кислоты			
Пролабирование кардиального сфинктера пищевода	13 (26,5%)	2,29	0,2
Усиление ретроградной перистальтики Из пищевода в желудок	60 (60,0%)	2,22	0,1
	12 (25,5%)	3,43	0,1
	14 (28,6%)	1,28	0,1
Стойкий спазм фатерова соска	23 (46,9%)	1,32	0,1

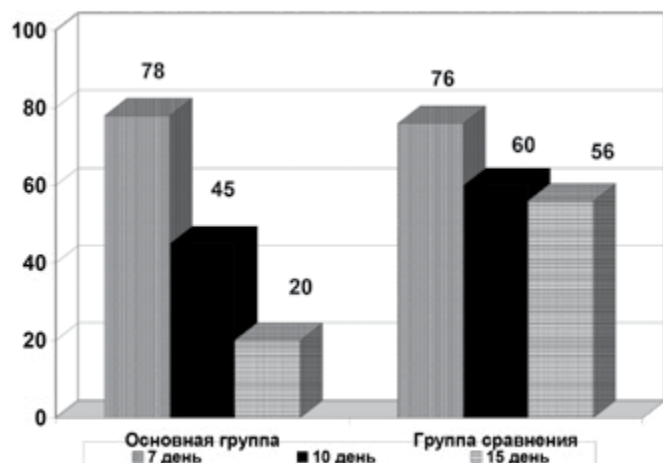


Рис. 1. Частота проявлений болевого абдоминального синдрома у детей, больных ХП, под влиянием лечения, n=100.

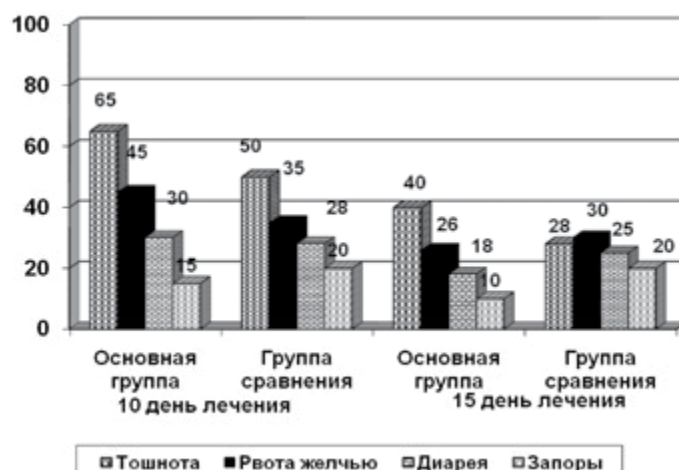


Рис. 2. Частота проявлений диспепсического синдрома у детей, больных ХП, в динамике лечения, n=100.

## Литература

1. Бабак О. Я. Заболевания поджелудочной железы: временный взгляд на проблему / О. Я. Бабак, Н. Б. Губергриц, Т. Д. Звягинцева // Здоров'я України. — 2006. — № 5. — С. 24–25.
2. Ивашкин В. Т. Возможности применения тримебутина в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 5. — С. 12–16.
3. Abdala E. E. Gastrin, secretin and VIP alter levels of IL-2 and IFN-gamma in human peripheral blood mononuclear cells under various culture conditions / E. E. Abdala // Iran. J. Immunol. — 2008. — Vol. 5, No 2. — P. 107–114.
4. Beneficial effect of trimebutine and N-monodesmethyl trimebutine on trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in rats / E. Chevalier, F. Pétoux, M. Chovet [et al.] // Life Sci. — 2004. — Vol. 76, No 3. — P. 319–329.
5. The role of neurohormonal regulation in adaptation mechanisms in patients with chronic pancreatitis / L. B. Lazebnik, L. V. Vinokurova, I. E. Trubitsina [et al.] // Pancreatology. — 2009. — Vol. 9. — P. 479.
6. Sethi V. Liposomal vasoactive intestinal peptide / V. Sethi, H. Onyükel, J. Rubinstein // Methods Enzymology. — 2005. — Vol. 391. — P. 377–395.
7. Synchronization and maintenance of timekeeping in suprachiasmatic circadian clock cells by neuropeptidergic signaling / E. S. Maywood, A. B. Reddy, G. K. Wong [et al.] // Curr. Biology. — 2006. — Vol. 16. — P. 599–605.

УДК 616–08+616.37–002+613.95

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРИМЕБУТИНА МАЛЕАТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА У ДЕТЕЙ

И. С. Лембрик

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

УДК 616–08+616.37–002+613.95

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ТРИМЕБУТИНУ МАЛЕАТУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ У ДІТЕЙ

І. С. Лембрик

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

## EFFICIENCY OF TRIMEBUTINE MALEAT IN COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC PANCREATITIS IN CHILDREN

I. S. Lembrick

Ivano-Frankovsk National Medical University, Ukraine

**Ключевые слова:** дети, хронический панкреатит, vasoинтестинальный полипептид, лечение, тримебутин

В статье описаны клинические и параклинические проявления хронического панкреатита в детском возрасте, а также их терапевтическая коррекция с помощью тримебутина малеата. Доказано, что к существенным факторам риска развития хронического панкреатита у детей, по данным анамнеза, относятся: нарушение диеты (68,0%), обострение хронического бескаменного холецистита или дисфункции сфинктера Одди по панкреатическому типу (65,0% и 50,0% соответственно), реже — ожирение (40,0%) и гиподинамия (35,0%). К основным клиническим симптомам хронического панкреатита относят: приступы спастической абдоминальной боли типа «полупояса» (78,0%), тошноту, независимо от приема пищи (65,0%), рвоту желчью, не облегчающую состояние больного (45,0%), а также наличие признаков интоксикации — общую слабость (90,0%), повышенную утомляемость (85,0%) и головную боль (78,0%). Установлены умеренные проявления экзокринной недостаточности поджелудочной железы у пациентов с средне-тяжелым и, особенно, тяжелым течением заболевания. Уровень vasoинтестинального пептида снизился при эрозивном поражении слизистой оболочки гастродуоденальной зоны (2,15±0,3 нг/л) и недостаточности кардиального сфинктера пищевода (2,29±0,2 нг/л). Включение в комплексную терапевтическую схему регулятора моторики тримебутина малеата позволило в кратчайший срок достичь нормализации клинико-параклинических показателей, значительно улучшив, таким образом, качество жизни больных.

**Ключові слова:** діти, хронічний панкреатит, vasoинтестинальний поліпептид, лікування, тримебутин

У статті описані клінічні та параклінічні прояви хронічного панкреатиту в дитячому віці, а також їх терапевтична корекція за допомогою тримебутину малеату. Доведено, що до суттєвих факторів ризику розвитку хронічного панкреатиту у дітей, за даними анамнезу, належать: порушення дієти (68,0%), загострення хронічного безкам'яного холециститу або дисфункції сфинктера Одді за панкреатичним типом (65,0% та 50,0% відповідно), рідше — ожиріння (40,0%) та гіподинамія (35,0%). До основних клінічних симптомів хронічного панкреатиту відносять: напади спастичного абдомінального болю за типом «напівпоясу» (78,0%), нудоту, незалежно від прийому їжі (65,0%), блювоту з домішками жовчі, яка не приносить полегшення стану хворого (45,0%), а також наявність ознак інтоксикації — загальну слабкість (90,0%), підвищену втомлюваність (85,0%) і головний біль (78,0%). Встановлені помірні прояви екзокринної недостатності підшлункової залози у пацієнтів із середньо-тяжким і, особливо, тяжким перебігом недуги. Рівень vasoинтестинального поліпептиду знизився при ерозивному ураженні слизової оболонки гастродуоденальної зони (2,15±0,3 нг/л) та недостатності кардіального сфинктера стравоходу (2,29±0,2 нг/л). Включення в комплексну терапевтичну схему регулятора моторики тримебутину малеату дозволило в найшвидший термін досягти нормалізації клініко-параклінічних показників, суттєво покращивши, таким чином, якість життя обстежених хворих.

**Key words:** children, chronic pancreatitis, vaso-intestinal polypeptide, treatment, trimebutine

In the article clinical picture and laboratory findings of chronic pancreatitis in children, and its correction with application of trimebutine maleat are described. It is proved that prominent risk factors of development of chronic pancreatitis due to anamnesis include: violations of diet (68.0%), exacerbations of chronic cholecystitis and dysfunction of Oddi's sphincters of pancreatic type (65.0% and 50.0% accordingly), rarer — obesity (40.0%) and low physical activity (35.0%). Among main clinical symptoms of chronic pancreatitis there are the following ones: attacks of spastic abdominal pain like a «half belt» (78.0%), nausea (65.0%), vomit with bile admixtures, which don't relief patient's state (45.0%), general weakness (90.0%), fatigue (85.0%), and headache (78.0%). Pancreatic insufficiency in patients with moderate to severe and severe course of the disease is estimated. Level of vasointestinal polypeptide is decreased upon erosive lesions of upper abdomen (2.15±0.3 ng/l) and insufficiency of cardiac sphincter in gullet (2.29±0.2 ng/l). Connection between decreased levels of vasointestinal polypeptide and fecal elastase-1 is found. Usage in therapeutic scheme of trimebutine maleat, like a regulator of motility function of the stomach, implicates regress of clinical manifestations of the disease and normalization of paraclinical indexes being able to improve quality of life of patients.

## РЕТРОГРАДНОЕ СТЕНТИРОВАНИЕ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ ОБЛАСТИ

И. М. Сайфутдинов, Л. Е. Славин, А. Ф. Галимзянов, Р. Т. Зимагулов  
Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань, Россия

### Ключевые слова

**злокачественные опухоли, панкреатобилиарная область, паллиативное лечение, стентирование желчных протоков, механическая желтуха**

Более 80% пациентов со злокачественными опухолями панкреатобилиарной области, осложненными механической желтухой и холангитом, не могут быть подвергнуты радикальной операции [2]. Этим больным необходима помощь с гарантированной низкой летальностью, невысокой частотой осложнений и непродолжительной госпитализацией [6]. Холецистостомия, ретроградное назобилиарное и антеградное дренирование общего желчного протока (холедоха) — наиболее распространенные варианты желчеотведения у больных с желчной гипертензией [3, 5, 7]. Однако все перечисленные варианты дренирования билиарного дерева приводят к естественной потере желчи. В редких случаях используют сложные и требующие консолидированного участия нескольких хирургических служб пункционные билиодигестивные и билиобилиарные анастомозы, компрессионные гепатикоеноанастомозы [4].

В течение последних 20 лет широкое признание в лечении больных с механической желтухой злокачественного генеза получили такие малоинвазивные рентгеноэндобилиарные вмешательства, как стентирование желчных протоков. Оно реализует внутреннее отведение желчи и может служить окончательным методом лечения, обеспечивающим адекватный желчеотток у онкологических больных [9, 12].

Ретроградное стентирование желчных протоков может быть самостоятельным методом лечения при доброкачественных стриктурах, обусловленных патологией поджелудочной железы и желчевыводящих путей, а также компонентом многоэтапного лечения в предоперационном периоде у пациентов с желчнокаменной болезнью [8, 10, 11]. Благодаря бурному развитию и внедрению в клиническую практику ретроградных эндоскопических вмешательств на желчных протоках открылись новые подходы к лечению больных с рубцовыми стриктурами желчных протоков [1].

Цель работы — оценка результатов ретроградного стентирования желчевыводящих путей при патологии панкреатобилиарной области.

В 2008-2012 гг. 65 больным (28 мужчинам и 37 женщинам) с патологией панкреатобилиарной области в возрасте от 33 до 86 лет было выполнено 85 манипуляций ретроградного стентирования желчных протоков. Механическая желтуха присутствовала у 44 (67,7%) из 65 больных, содержание общего билирубина находилось в пределах 58-570 мкмоль/л. В 14 (21%) наблюдениях зарегистрирована клиническая картина гнойного холангита.

Перед проведением стентирования проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости,

эзофагогастродуоденоскопию, эндоскопическую ультрасонографию, эндоскопическую ретроградную холангиографию, компьютерную томографию органов брюшной полости, электрокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, общий анализ крови и мочи, функциональные пробы печени, консультацию кардиолога. Для выполнения эндоскопической ультрасонографии панкреатобилиарной области использовали видеоэзогастроскоп GF-UM160 компании «Olympus».

На основании данных эндоскопической ультрасонографии и ретроградной холангиографии были сформированы группы больных в зависимости от причины и уровня блока желчных путей (табл. 1).

При стентировании желчных путей использовали эндоскопическую видеосистему «Olympus V-70» с терапевтическим дуоденоскопом TJF-V70 с диаметром инструментального канала 4,2 мм, а также рентгенодиагностический цифровой аппарат стеноскоп 6000 CCD («General Electric») и пластиковые билиарные стенты диаметром от 2,5 до 3,3 мм.

При доброкачественной патологии панкреатобилиарной области стентирование желчных протоков выполнено у 47 (72,3%) из 65 больных. Всего в данной группе выполнено 67 процедур стентирования желчных путей, включая билиодуоденальное (14 операций) и панкреатодуоденальное (6 вмешательств) протезирование.

Эндопротезирование желчных протоков при злокачественной патологии панкреатобилиарной зоны было выполнено у 18 (27,7%) из 65 больных.

Наиболее частой причиной обструкции желчевыводящих путей при доброкачественной патологии панкреатобилиарной области были стриктура терминального отдела холедоха (у 16 из 47 больных, 34,0% случаев) и хронический панкреатит (у 12 из 47 больных, 25,5% случаев). Больным с данной патологией панкреатобилиарной области выполнено наибольшее количество рестентирований (10 вмешательств). Рестентирование холедоха выполняли в плановом порядке через 3-4 месяца после первичного вмешательства при отсутствии клиники механической желтухи и холангита. Показанием к рестентированию были признаки сохранения билиарной гипертензии при проведении ретроградной холангиографии. У 3 больных с псевдотуморозным панкреатитом эндопротезирование и рестентирование желчных протоков служили единственным методом лечения вследствие проведенных ранее оперативных вмешательств на брюшной полости и тяжелой сопутствующей патологии.

У 4 (13,8%) из 29 больных со стриктурой холедоха и хроническим панкреатитом после стихания воспалительных процессов диагностировали миграцию билиарного стента в кишку с его естественным отхождением. В остальных случаях удаление стента выполняли через 4-6 месяцев при подтверждении положительной динамики по результатам эндоскопической ультрасонографии и дуоденоскопии. Только в 1 случае после удаления стента у больной с хроническим панкреатитом возник рецидив болевого синдрома с повышением концентрации общего и прямого билирубина, что потребовало рестентирования общего желчного протока.

В сложных анатомо-топографических условиях стентирование желчных протоков выполнено у 5 больных:

- у 2 больных после резекции желудка по Бильрот-II (в 1 случае — у больного с холедохолитиазом для ликвидации билиарной гипертензии и проведения атипичной папиллотомии «над стентом», еще в 1 случае — у больного с псевдотуморозным панкреатитом, осложненным механической желтухой);

- у 3 больных с интрадивертикулярным расположением большого дуоденального сосочка, осложненным протяженной стриктурой нижней трети холедоха и механической желтухой (2 больных), сохраняющейся выраженной билиарной гипертензией при наличии холецистостомы (1 больной).

Эндопротезирование желчных путей при синдроме Мириizzi выполнено у 2 больных с целью декомпрессии желчных путей и устранения механической желтухи:

- у 1 больного с хронической формой заболевания на протяжении 1,5 лет было выполнено 2 рестентирования гепатикохоледоха с достижением стойкой ремиссии; после стихания воспалительных процессов в желчных путях была проведена хирургическая операция (холедоходуоденостомия);

- у 1 больного с острой формой синдрома Мириizzi эндопротезирование желчных протоков способствовало заживлению холецистодуоденального свища перед проведением плановой операции (холецистэктомии, холедохолитотомии).

С целью подготовки больных к оперативному вмешательству (холецистэктомии) эндопротезирование желчных протоков выполнено у 7 больных со стриктурой терминального отдела холедоха. После установки билиарных стентов произведено удаление ранее наложенных холецистохолангиостом.

В группе больных со злокачественной патологией панкреатобилиарной области среди причин блока желчных путей преобладали опухоли головки поджелудочной железы и опухоли Клацкина. У 7 (38,9%) из 18 больных со злокачественной патологией панкреатобилиарной области по результатам клинических, инструментальных и лабораторных исследований зарегистрирована клиника острого холангита. Этим больным перед эндопротезированием желчных протоков выполняли назобилиарное дренирование, проводили детоксикационную и антибактериальную терапию. Стентирование желчных протоков осуществляли из ретроградного доступа под эндоскопическим и рентгенологическим контролем (рис. 1, 2).

Эффективность ретроградного эндопротезирования желчных протоков была достигнута у всех 14 больных: ликвидированы клиника механической желтухи, холангита и болевой синдром, достигнута нормализация биохимических показателей.

Осложнения после 67 процедур эндопротезирования желчных протоков в группе больных с доброкачественной патологией панкреатобилиарной области зарегистрированы в 4 (5,9%) случаях, когда диагностировали миграции стентов в холедох с развитием клиники механической желтухи, и в 1 случае у больного с миграцией стента в холедох диагностировали гнойный холангит (табл. 2). В группе больных со злокачественной патологией панкреатобилиарной области осложнение развилось у 1 (11,1%) больного в виде гнойного холангита вследствие obturации стента слизистой пробкой, которая была устранена после установки назобилиарного дренажа с последующей санацией общего желчного протока.

Характер и тяжесть осложнений после стентирования желчных протоков в группах больных со злокачественной и доброкачественной патологией панкреатобилиарной области различались, но не носили угрожающего жизни характера и во всех случаях были ликвидированы на эндоскопическом этапе.

В зарубежной и отечественной литературе стентирование желчных протоков наиболее часто упоминают в разрезе паллиативного лечения обструкции желчных путей, обусловленной злокачественной патологией. В нашей работе мы расширили показания для проведения эндопротезирования желчных протоков за счет больных с интрадивертикулярным расположением большого дуоденального сосочка, синдромом Мириizzi, склерозирующим холангитом и пациентов с постманипуляционным панкреатитом, которым выполняли эндопротезирование главного панкреатического протока (рис. 3, 4).

Стентирование вирсунгова протока выполняли в ближайшие 2 дня после папиллосфинктеротомии, что позволило в течение 2-3 дней купировать болевой синдром и избежать развития панкреонекроза. Наш опыт выполнения стентирования протоков поджелудочной железы небольшой (6 больных). Как правило, вмешательство включало одномоментное выполнение панкреато- и билидуоденального протезирования. Удаляли панкреатические стенты не позднее 5-6-х суток после их установки.

В группе больных с высоким риском развития острого постманипуляционного панкреатита, при сочетании стриктуры терминального отдела общего желчного протока и папиллостеноза, папиллосфинктеротомию завершали эндопротезированием холедоха. Это позволило снизить частоту случаев транзиторной амилаземии и клиники острого панкреатита у данной категории больных с 18 до 3%.

**Вывод.** Ретроградное стентирование желчевыводящих путей служит эффективным методом лечения больных как с доброкачественной, так и со злокачественной патологией панкреатобилиарной области, обладает низким показателем специфических осложнений (5,8%), снижает риск развития острого панкреатита до 3% у больных с папиллостенозом и стриктурой терминального отдела холедоха.

**Количество больных с патологией панкреатобилиарной области в зависимости от причины и уровня блока желчных путей**

Причина блока	Уровень блока желчных протоков				Всего больных
	1	2	3	4	
<b>ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ</b>	19 (40,4%)	20 (42,6%)	6 (12,7%)	2 (4,30%)	47 (100%)
Доброкачественная стриктура терминального отдела холедоха с папиллостенозом	16	—	—	—	16
Хронический панкреатит	—	12	—	—	12
Постманипуляционный панкреатит	—	7	—	—	7
Синдром Мириizzi	—	—	2	—	2
Рубцовая послеоперационная стриктура холедоха	—	—	3	1	4
Интрадивертикулярное расположение большого дуоденального сосочка	3	—	—	—	3
Склерозирующий холангит	—	—	—	1	1
Перфорация холедоха	—	—	1	—	1
Неразрешенный холедохолитиаз	—	1	—	—	1
<b>ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ПАТОЛОГИЯ</b>	5 (27,8%)	8 (44,4%)	1 (5,60%)	4 (22,2%)	18 (100%)
Рак головки поджелудочной железы	—	8	—	—	8
Рак большого дуоденального сосочка	5	—	—	—	5
Рак гепатикохоледоха	—	—	1	—	1
Опухоль Клацкина	—	—	—	4	4
<b>ИТОГО</b>	24 (36,9%)	28 (43,1%)	7 (10,8%)	6 (9,20%)	65 (100%)

Примечание: 1 — уровень большого дуоденального сосочка или терминального отдела холедоха; 2 — интрапанкреатическая часть общего желчного протока; 3 — средняя треть общего желчного протока; 4 — область ворот печени/конфлюэнс долевых протоков.

Таблица 2

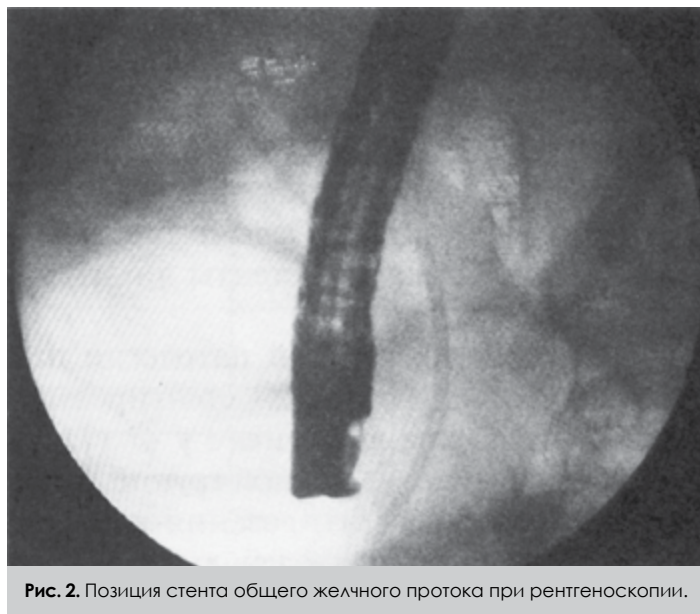
**Осложнения, возникшие при стентировании желчных протоков**

Осложнения	При стентировании желчных протоков у больных с патологией панкреатобилиарной области		Всего
	доброкачественного генеза	злокачественного генеза	
Гнойный холангит	1	1	2
Миграция стента в холедох	4	0	4
Всего	5	1	6

Примечание: 1 — уровень большого дуоденального сосочка или терминального отдела холедоха; 2 — интрапанкреатическая часть общего желчного протока; 3 — средняя треть общего желчного протока; 4 — область ворот печени/конфлюэнс долевых протоков.



**Рис. 1.** Эндопротезирование общего желчного протока опухоли головки поджелудочной железы.



**Рис. 2.** Позиция стента общего желчного протока при рентгеноскопии.

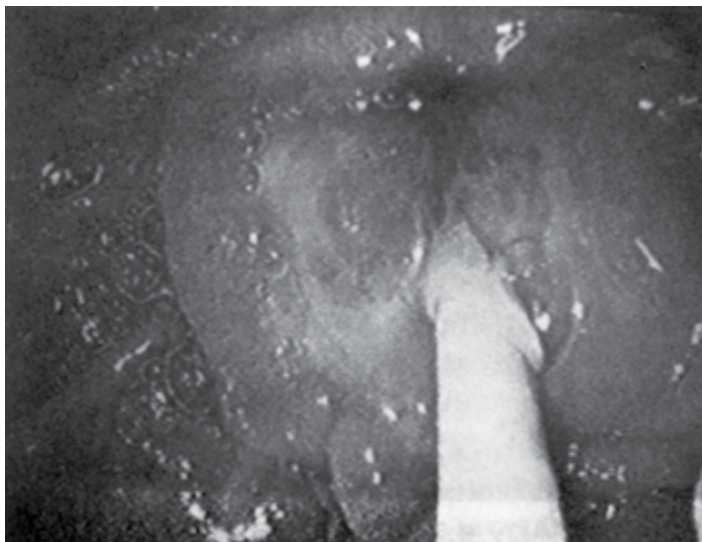


Рис. 3. Стентирование вирсунгова протока при постманипуляционном панкреатите.

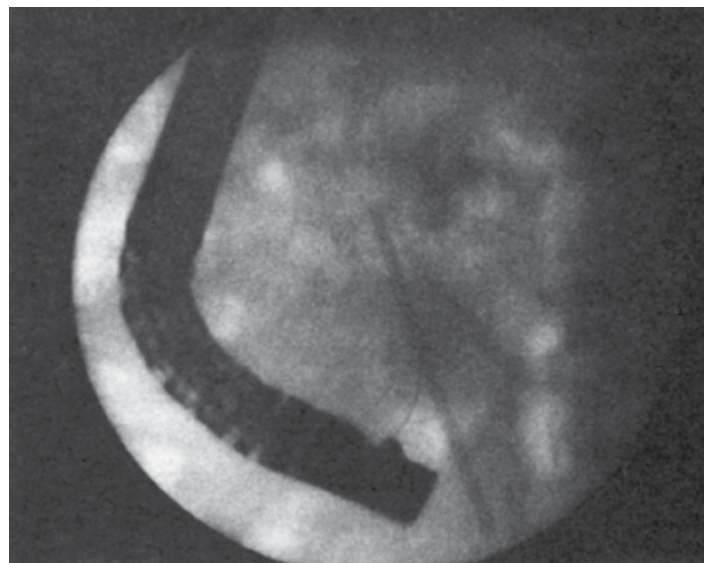


Рис. 4. Позиция стента вирсунгова протока при рентгеноскопии.

### Литература

1. Возможности эндоскопического билиодуоденального протезирования в лечении опухолевых и рубцовых стриктур внепеченочных желчных протоков / С. Г. Шаповальянц, А. Г. Паньков, А. Г. Мыльников [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2008. — Т. 18, № 6. — С. 57—63.
2. Котовский А. Е. Эндоскопическое транспапиллярное стентирование желчных протоков / А. Е. Котовский, К. Г. Глебов // Анн. хир. гепатол. — 2008. — Т. 13, № 1. — С. 66—71.
3. Кулезнева Ю. В. Чрескожная декомпрессия желчных протоков при механической желтухе опухолевого генеза / Ю. В. Кулезнева, Р. Е. Израилов, В. И. Капустин // Москов. хир. ж. — 2010. — № 2. — С. 45—51.
4. Новые малоинвазивные способы восстановления внутреннего желчеоттока в онкологической практике / М. С. Бурдюков, А. М. Нечипай, И. Н. Юричев [и др.] // Клин. эндоскоп. — 2010. — № 1. — С. 2—11.
5. Предоперационное дренирование в лечении больных с опухолевой обтурацией желчных путей / В. И. Малярчук, Ф. В. Базилевич, З. Ш. Абашидзе [и др.] // Анн. хир. гепатол. — 2008. — Т. 8, № 2. — С. 170.
6. Хрусталева М. В. Современные эндоскопические транспапиллярные методы лечения механической желтухи / М. В. Хрусталева // Анналы НЦХ РАМН. — 1997. — № 6. — С. 39—42.
7. Юрченко В. Г. Назобилиарное дренирование в гепатобилиарной хирургии / В. Г. Юрченко // Сибир. мед. ж. — 2006. — Т. 59, № 1. — С. 27—30.
8. Dumonceau J.-M. Biliary stenting: indications, choice of stents and results. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline / J.-M. Dumonceau // Endoscopy. — 2012. — Vol. 44. — P. 277—298.
9. Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: a randomized trial / H. A. Shepherd, G. Royle, A. P. Ross [et al.] // Br. J. Surg. — 1988. — Vol. 75. — P. 1166—1168.
10. Morgan D. E. Endoscopic stent therapy in advanced chronic pancreatitis: relationships between ductal changes, clinical response, and stent patency / D. E. Morgan // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98. — P. 821—826.
11. Nguyen-Tang T. Endoscopic treatment in chronic pancreatitis, timing, duration and type of intervention / T. Nguyen-Tang, J.-M. Dumonceau // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 24. — P. 281—298.
12. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas / N. A. van der Gaag, E. A. J. Rauws, C. H. J. van Eijck [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2010. — Vol. 362. — P. 129—137.



УДК 616.36-008.811.6-008.51:616.361-002-006.6-072.2-089.819.5-089.168:615.472.5

**РЕТРОГРАДНОЕ СТЕНТИРОВАНИЕ  
ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ПРИ ПАТОЛОГИИ  
ПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ ОБЛАСТИ***И. М. Сайфутдинов, Л. Е. Славин,  
А. Ф. Галимзянов, Р. Т. Зимагулов  
Межрегиональный клиничко-  
диагностический центр, Казань, Россия*

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли, панкреатобилиарная область, паллиативное лечение, стентирование желчных протоков, механическая желтуха

Цель — оценить результаты ретроградного стентирования желчевыводящих путей при патологии панкреатобилиарной области.

Методы. В 2008-2012 гг. 65 больным (28 мужчинам и 37 женщинам) с патологией панкреатобилиарной области в возрасте от 33 до 86 лет было выполнено 85 операций ретроградного стентирования желчных протоков. Механическая желтуха была выявлена у 44 из 65 больных (в 67% случаев), острый холангит — у 14 больных (в 21% случаев). Стентирование желчных протоков выполнено у 47 больных с доброкачественной патологией панкреатобилиарной области (хронический и постманипуляционный панкреатит, доброкачественная стриктура общего желчного протока, синдром Мирizzi, интрадивертикулярное расположение большого дуоденального сосочка, холедохолитиаз) и 18 больных со злокачественными новообразованиями этой локализации (рак головки поджелудочной железы, желчных протоков и большого дуоденального сосочка). Использовали пластиковые билиарные стенты диаметром от 2,5 до 3,3 мм.

Результаты. Стентирование желчных протоков при патологии панкреатобилиарной области позволило разрешить клинику механической желтухи и холангита, ликвидировать болевой синдром, предупредить развитие панкреатита, подготовить больных к оперативному вмешательству. Серьезные осложнения при стентировании желчных протоков (миграция стента в общий желчный проток, гнойный холангит) зарегистрированы после 5 (5,9%) из 85 операций, которые были излечены при повторном эндоскопическом вмешательстве.

Вывод. Ретроградное стентирование желчевыводящих путей служит эффективным методом лечения больных как с доброкачественной, так и со злокачественной патологией панкреатобилиарной области, характеризуется низкой (5,9%) частотой специфических осложнений и снижает риск развития острого панкреатита до 3% у больных с папиллостенозом и стриктурой терминального отдела общего желчного протока.

УДК 616.36-008.811.6-008.51:616.361-002-006.6-072.2-089.819.5-089.168:615.472.5

**РЕТРОГРАДНЕ СТЕНТУВАННЯ  
ЖОВЧОВИДНИХ ШЛЯХІВ ПРИ ПАТОЛОГІЇ  
ПАНКРЕАТОБИЛІАРНОЇ ОБЛАСТІ***І. М. Сайфутдінов, Л. Є. Славін,  
А. Ф. Галімзянов, Р. Т. Зімагулов  
Міжрегіональний клініко-діагностичний  
центр, Казань, Росія*

**Ключові слова:** злоякісні пухлини, панкреатобіліарна область, паліативне лікування, стентування жовчних проток, механічна жовтяниця

Мета — оцінити результати ретроградного стентування жовчовидних шляхів при патології панкреатобіліарної області.

Методи. У 2008-2012 рр. 65 хворим (28 чоловікам і 37 жінкам) з патологією панкреатобіліарної області віком від 33 до 86 років було виконано 85 операцій ретроградного стентування жовчних проток. Механічна жовтяниця була виявлена у 44 з 65 хворих (у 67% випадків), гострий холангіт — у 14 хворих (у 21% випадків). Стентування жовчних проток виконано у 47 хворих з доброякісною патологією панкреатобіліарної області (хронічний і постманипуляційний панкреатит, доброякісна стриктура загального жовчного протоку, синдром Мірізі, інтрадивертикулярне розташування великого дуоденального сосочка, холедохолітіаз) і 18 хворих із злоякісними новоутвореннями цієї локалізації (рак головки підшлункової залози, жовчних проток і великого дуоденального сосочка). Використовували пластикові біліарні стенти діаметром від 2,5 до 3,3 мм.

Результати. Стентування жовчних проток при патології панкреатобіліарної області дозволило вирішити клініку механічної жовтяниці та холангіту, ліквідувати болювий синдром, попередити розвиток панкреатиту, підготувати хворих до оперативного втручання. Серйозні ускладнення при стентуванні жовчних проток (міграція стента в загальний жовчний протік, гнійний холангіт) зареєстровані після 5 (5,9%) з 85 операцій, які були вилікувані при повторному ендоскопічному втручанні.

Висновок. Ретроградне стентування жовчовидних шляхів служить ефективним методом лікування хворих як з доброякісною, так і зі злоякісною патологією панкреатобіліарної області, характеризується низькою (5,9%) частотою специфічних ускладнень і знижує ризик розвитку гострого панкреатиту до 3% у хворих з папілостенозом і стриктурою термінального відділу загальної жовчної протоки.

**RETROGRADE BILIARY STENTING  
IN PATIENTS WITH  
PANCREATOBILIARY DISEASES***I. M. Sayfutdinov, L. E. Slavin,  
A. F. Galimzianov, R. T. Zimagulov  
Interregional Clinical Diagnostic Center,  
Kazan, Russia*

**Key words:** malignant tumors, pancreatobiliary area, palliative therapy, endoscopic biliary stenting, obstructive jaundice

Aim is to evaluate the results of retrograde biliary stenting in patients with pancreatobiliary diseases.

Methods. In 2008-2012, 85 retrograde biliary stenting procedures were performed in 65 patients (28 men and 37 women) with pancreatobiliary diseases aged from 33 to 86 years. Obstructive jaundice was diagnosed in 44 of 65 patients (in 67% of cases), ascending cholangitis — in 14 (21%) patients. Endoscopic biliary stenting was performed in 47 patients with benign pancreatobiliary diseases (chronic and post-surgical pancreatitis, benign common bile duct stricture, Mirizzi syndrome, intradiverticular papilla, common bile duct bile stones) and in 18 patients with malignancies (cancers of pancreas head, bile ducts and papillary cancer). Plastic biliary stents with a diameter 2.5-3.3 mm were used for stenting.

Results. Endoscopic biliary stenting gives a possibility to resolve the clinical manifestations of obstructive jaundice and cholangitis, to eliminate pain, to prevent the development of pancreatitis, to prepare patients for surgery. Serious complications of biliary stenting (stent migration in common bile duct, acute cholangitis) were observed in 5 of 85 procedures (5.9% of cases), and all of them were resolved after repeated endoscopic intervention.

Conclusion. Endoscopic retrograde biliary stenting is a safe and effective treatment option for patients with both benign and malignant pancreatobiliary diseases, it is characterized by low rate of specific complications (5.8%) and had reduced the risk of acute pancreatitis in patients with papillostenosis and stricture of the common bile duct terminal part down to 3%.

**ЭУБИОЗ И ДИСБИОЗ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА: МИФЫ И РЕАЛИИ**

Я. С. Циммерман

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

**Ключевые слова****эубиоз, дисбиоз кишечника, диагностика, лечение, терминология, дискуссионные вопросы**

**В** процессе длительного эволюционного развития и естественного отбора на протяжении многих тысячелетий сформировалась эволюционно-экологическая функциональная система макроорганизм—эндосимбионтные бактерии [33]. В своем развитии и становлении она прошла (схематически) несколько исторических этапов.

На первом этапе это были отношения взаимного антагонизма, противоборства, противостояния: организм человека яростно сопротивлялся вторжению чужеродных микроорганизмов. В этом противостоянии, как полагают, погибла не одна человеческая линия [45].

На втором этапе, когда элиминация бактерий по тем или иным причинам не удавалась, макроорганизм и проникшая в него микрофлора вступили в компромиссные взаимоотношения путем сглаживания взаимного антагонизма и сосуществования, основанных на принципах комменсализма (фр. *commensal* — сотрапезник).

На третьем этапе путем преодоления комменсализма сформировался взаимовыгодный симбиоз по принципу взаимных услуг — мутуализм (лат. *mutuus* — взаимный), когда макроорганизм и проникшая в него микрофлора извлекают определенные преимущества от совместного существования. Эндосимбионтные бактерии занимают свою экологическую нишу с благоприятными (комфортными) и стабильными условиями, обеспечивающими сохранность микробной популяции, а макроорганизм получает надежную защиту от проникновения условно-патогенных и патогенных бактерий и вирусов, угрожающих его здоровью, и использует соучастие бактерий, колонизирующих его желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), в обмене веществ, синтезе витаминов, энзимов, медиаторов и т. п. [22, 38, 39]. Четвертый этап возник с началом эры антибиотиков (середина XX века), когда произошла постепенная утрата многих полезных для человека эндосимбионтных бактерий, исторически адаптированных к макроорганизму, а на их месте появились резистентные к антибиотикам штаммы-мутанты с вирулентными свойствами, в том числе L-формы бактерий, а также хламидии и вирусы, угрожающие здоровью и самой жизни человека [38, 39, 45, 46].

Следует напомнить, что между бактериями и вирусами существует эволюционно-экологический антагонизм, являющийся важнейшим механизмом защиты организма человека от длительной персистенции вирусов. При наличии эндосимбионтных бактерий в ЖКТ между макроорганизмом и вирусами сохраняется «буферное звено» (бактерии), которое сдерживает экспансию вирусов за счет вырабатываемых ими ну-

клеолитических энзимов (ДНКазы и РНКазы), способных растворять вирусную нуклеиновую кислоту независимо от вида вируса [45]. При разрушении этого биологического барьера вирусы приобретают возможность непосредственно воздействовать на организм человека, вызывая опасные для его жизни вирусные инфекции [45, 46].

**Терминологические проблемы.** Эубиоз (нормобиоценоз, нормофлора) — это эволюционно-филогенетически сложившаяся совокупность сообществ микроорганизмов, колонизирующих ЖКТ здорового человека и характеризующихся определенным количественным и качественным (видовым) составом в различных местах ее обитания (биотопах), которые способны поддерживать биохимическое, метаболическое и иммунное равновесие, необходимое для сохранения здоровья человека [8, 18, 39, 60, 61, 69].

Эубиоз ЖКТ здорового человека отличается относительным постоянством и сохранением динамического равновесия между макроорганизмом и ассоциацией микроорганизмов, колонизирующих его ЖКТ. Суммарная масса бактерий, ассоциированных с ЖКТ здорового человека, достигает 2,5–3 кг, что составляет примерно 5% массы его тела. Эндосимбионтная микрофлора наиболее многочисленна в толстой кишке, где она представлена 17 семействами, 45 родами и 500 видами бактерий. Согласно новейшим данным, полученным путем анализа на гомологию секвенированных генов 16 S рРНК, микрофлора ЖКТ включает 395 филогенетически обособленных групп (филотипов) микроорганизмов [8, 58].

В нашей стране для обозначения различных нарушений в микробиоценозе толстой кишки чаще всего пользуются термином «дисбиоз» [1, 3, 8, 14, 27], или «дисбактериоз» [8, 11, 12, 29, 68], который впервые употребил А. Nissle еще в 1916 г. [68].

Мы считаем более точным термин «дисбиоз», и для этого имеются веские основания. Во-первых, термин «дисбиоз» отражает качественные и количественные изменения в микробиоценозе кишечника и является альтернативой термину «эубиоз», обозначающему нормобиоценоз. Во-вторых (и это главное), состав микроорганизмов, колонизирующих толстую кишку, не ограничивается бактериями, в ней обитают и дрожжеподобные грибы, включая грибы рода *Candida*, и несколько видов энтеровирусов (ротавирус, астровирус и др.), что никак «не вписывается» в термин «дисбактериоз» [3, 4, 8, 22, 39, 41].

В более широком смысле слова мы рассматриваем дисбиоз как определенное состояние эко-

системы кишечника, когда нарушены функции всех составляющих ее компонентов: макроорганизма, его резидентной микрофлоры и среды ее обитания, а также механизмов их взаимодействия [39].

На важную роль микрофлоры, колонизирующей ЖКТ человека в норме и при патологии, впервые указал выдающийся отечественный микробиолог И.И. Мечников (1845–1916), удостоенный Нобелевской премии по медицине (1908) [3, 8, 47]. Он считал, что «многочисленные ассоциации микробов, населяющих кишечник человека, в значительной мере определяют его духовное и физическое здоровье». Еще в 1907 г. И. И. Мечников высказал суждение о защитной роли микрофлоры, колонизирующей толстую кишку здоровых людей, а также о возможности возникновения различных болезней под влиянием эндотоксинов и микробных метаболитов, образующихся в процессе жизнедеятельности проникших в кишечник условно-патогенных и патогенных бактерий.

Полагаем, что учением об эубиозе и дисбиозе толстой кишки, созданным отечественными учеными, мы вправе гордиться.

Вместе с тем некоторые гастроэнтерологи в нашей стране не признают учения о дисбиозе (дисбактериозе) толстой кишки и старательно избегают этого термина [34], а если и упоминают о нем, то с уничижительным эпитетом «пресловутый» [10, 50]. Вместо термина «дисбиоз (дисбактериоз)» они настоятельно рекомендуют использовать заимствованный из зарубежной медицинской литературы термин «синдром избыточного бактериального роста» (*bacterial overgrowth syndrome* — у английских авторов) или «ошибочное заселение бактерий» (*bacterielle Fehlbesiedlung* — у немецких) [5, 22, 39, 49].

Пытаясь обосновать свою позицию, эти авторы обычно приводят два аргумента:

1. Термин «дисбиоз (дисбактериоз)» отсутствует в Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10, 1995). Но этот термин и не должен фигурировать в МКБ-10, т. к. дисбиоз толстой кишки — это не заболевание, а клинико-лабораторный синдром, развивающийся вторично при применении антибиотиков широкого спектра действия, при различных гастроэнтерологических заболеваниях (и не только), при острых кишечных инфекциях и др. [8, 13, 17, 18, 34, 39]. Кстати, термина «синдром избыточного бактериального роста» также нет в МКБ-10.

2. Термин «дисбиоз (дисбактериоз)», за редким исключением [31], не упоминается в медицинской зарубежной литературе, — это верно [57, 60, 61, 63], однако многие публикации зарубежных авторов посвящены нарушениям микробиоценоза толстой кишки при различных заболеваниях и его коррекции с помощью про- и синбиотиков, содержащих представителей нормальной (облигатной) толстокишечной микробиоты (бифидо- и лактобактерий). Возникает закономерный вопрос: если проблемы дисбиоза (дисбактериоза) толстой кишки не существует, зачем проводить его коррекцию [39, 54, 57, 59]?

Распределение различных представителей микробиоты в толстой кишке неравномерно. Бифидобактерии колонизируют преимущественно слепую, восходящую и нисходящую ободочную кишку, лакто-

бактерии — все отделы толстой кишки, за исключением прямой, кишечная палочка — все ее отделы, а условно-патогенные штаммы — нисходящую ободочную и сигмовидную кишку; стрептококки обнаружены во всех отделах толстой кишки, но их особенно много в поперечной ободочной и прямой кишке [8, 16].

Термин «синдром избыточного микробного роста» трудно причислить к медицинским терминам. Это, скорее, многословное описание, а не термин, который должен отличаться краткостью и точностью. Кроме того, он указывает только на количественные, но не на качественные изменения микрофлоры. Однако главное возражение заключается в том, что этот термин предложен и используется зарубежными исследователями для обозначения нарушений в микробиоценозе тонкой, а не толстой кишки, на что недвусмысленно указывает его полное название: «*small intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBOS)*» [19, 30, 41].

Таким образом, термин «синдром избыточного роста бактерий» не является синонимом термина «дисбиоз» и не может служить ему альтернативой, поскольку эти термины отражают разные процессы в различных биотопах кишечника (в тонкой и толстой кишке).

В то время как микрофлора толстой кишки выполняет многообразные полезные функции в организме здорового человека (эубиоз), избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, особенно в ее проксимальных отделах, почти всегда чреват негативными последствиями (синдром нарушенного пищеварения и всасывания, хроническая диарея и др.) [30, 37, 42, 73, 77]. Кроме того, это более узкое понятие, чем дисбиоз [22].

Количество микрофлоры в двенадцатиперстной и тощей кишке здорового человека не превышает  $10^4$ /мл (стрептококки, стафилококки, микрококки, пептострептококки, лактобациллы, дрожжеподобные грибы); *Helicobacter pylori* (Hp) отсутствуют. В подвздошной кишке, прилегающей к илеоцекальному клапану (сфинктеру Воролиуса, баугиниевой заслонке), количество микробиоты, как и ее видовой состав, существенно увеличивается, в том числе за счет анаэробов, до  $10^5$ – $10^8$ /мл (энтерококки, кишечная палочка, бактериоиды, бифидобактерии) [4, 8, 13, 22, 30, 37, 42, 71, 73, 76, 77].

Следует признать, что между дисбиозом толстой кишки и развитием так называемого синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке существует определенная патогенетическая связь, поскольку повышенная микробная контаминация тонкой кишки развивается в значительной части случаев за счет проникновения в нее микробиоты из толстой кишки, особенно при нарушении (по разным причинам) функции и/или структуры илеоцекального клапана. Другой возможный путь поступления микрофлоры и тощую кишку — из желудка при развитии в нем распространенного атрофического процесса, протекающего с ахлоргидрией и желудочной ахилией, когда исчезает естественный барьер — бактерицидное действие активного желудочного сока.

С целью унификации терминологии мы еще в 2000 г. предложили новые термины: «толстокишечный дисбиоз» и «тонкокишечный дисбиоз», которые отражают количественные и качественные нарушения в микробиоценозе толстой и тонкой кишки и их локализацию [41].

### Классификация толстокишечного дисбиоза.

Предлагается различать следующие виды микрофлоры:

I. По составу микробных ассоциаций, колонизирующих толстую кишку, различают:

1) облигатную (индигенную, автохтонную) микрофлору, которая является наиболее многочисленной: более 90% всех микроорганизмов, колонизирующих толстую кишку здорового человека (бифидо- и лактобактерии, бактероиды, полноценная кишечная палочка);

2) факультативную микрофлору: 9,5% (микрострептококки, стрептококки, пептострептококки, стафилококки, протей);

3) транзиторную (случайную, остаточную, аллохтонную) микрофлору: 0,5% (клостридии, синегнойная палочка, грибы рода *Candida*).

II. По локализации различают:

1) пристеночную (мукозную) микрофлору (М-микрофлору), фиксированную (адгезия) на эпителиоцитах (колоноцитах) толстой кишки с образованием микроколонии. Адгезия происходит за счет наличия на поверхности бактерий белковых соединений, именуемых лектинами, которые содержат гликопротеины и комплементарны специфическим рецепторам, расположенным на колоноцитах. Микроколонии, образуемые бактериями, защищены от внешних воздействий особой биопленкой, в состав которой входят экзополисахариды микробного происхождения и муцин — секрет бокаловидных клеток. Образованный таким образом экзополисахаридно-муциновый матрикс выполняет функцию «плаценты», через которую осуществляется обмен веществ между микроорганизмами, расположенными пристеночно, и содержимым толстой кишки [25, 35, 47];

2) внутрипросветную микрофлору, менее многочисленную, которая находится в полости толстой кишки (в «свободном плавании»). Пристеночной микрофлоры примерно в 6 раз больше, чем полостной.

III. По отношению к молекулярному кислороду выделяют:

1) строгие аэробы, жизнедеятельность которых невозможна без доступа кислорода (большинство прокардиотических микроорганизмов);

2) строгие анаэробы, для которых, напротив, кислород токсичен (бактероиды, клостридии, бифидобактерии, эубактерии);

3) факультативные аэробы (лактобактерии, энтерококки). В толстой кишке существенно преобладают анаэробы (в 10 раз).

IV. По доминирующему виду условно-патогенных микроорганизмов различают:

1) стафилококковый;

2) стрептококковый;

3) клебсиеллезный;

4) протейный;

5) бактероидный;

6) клостридиальный (*Clostr. difficile*);

7) кандидамикозный;

8) смешанный дисбиоз [12].

V. По выраженности количественных и качественных нарушений нормофлоры толстой кишки различают 4 стадии (степени):

1) компенсированную, при которой наблюдается изменение (снижение или увеличение) популяции кишечной палочки; нарушение пула коротко-

цепочечных (летучих) жирных кислот (КЖК); повышение содержания фенилуксусной кислоты и метиламина;

2) субкомпенсированную, которая характеризуется умеренным уменьшением количества основных представителей облигатной микрофлоры толстой кишки (бифидо- и лактобактерии), количественными и качественными изменениями кишечной палочки, ростом популяции условно-патогенной микрофлоры (протей, клебсиелл, стафилококков и др.), появлением псевдомонад, карбоновых и ароматических аминокислот, изменением содержания серотонина и гистамина;

3) декомпенсированную неосложненную, отличающуюся существенным уменьшением (до  $10^5$ – $10^6$ /г фекалий) бифидо- и лактобактерий в содержимом толстой кишки, выраженными качественными изменениями кишечной палочки, значительным ростом условно-патогенных и патогенных микроорганизмов с проявлением их вирулентных свойств; метаболическими нарушениями (уменьшением содержания фенольных соединений, повышением уровня фенилпропионовой кислоты и др.);

4) декомпенсированную осложненную, которая отличается резким уменьшением или полным отсутствием бифидо- и лактобактерий, существенным уменьшением содержания кишечной палочки, доминированием условно-патогенных и патогенных бактерий и грибов рода *Candida*, глубокой разбалансированностью биохимических регуляторных механизмов микробной экосистемы толстой кишки с накоплением в ней энтеро- и цитотоксинов с признаками эндотоксемии, дисфункцией ЖКТ, иногда с деструкцией кишечной стенки; возможны бактериемия и сепсис, развивающиеся на фоне снижения резистентности макроорганизма и его иммунной защиты [4, 14, 23, 29, 35, 39].

В начальных (I–II) стадиях дисбиоза толстой кишки явная клиническая симптоматика отсутствует, но уже наблюдаются различные метаболические расстройства. При декомпенсации (III–IV стадии) появляется целый спектр клинических симптомов (метеоризм, запор, диарея, абдоминальный болевой синдром, пищевая аллергия, нарушения водно-электролитного обмена, признаки эндотоксемии, протекающие с повреждением печени и др.), в результате чего толстокишечный дисбиоз трансформируется из лабораторного (микробиологического) синдрома в клинко-микробиологический [39].

**Основные функции микробиоты толстой кишки.** В настоящее время микробиоценоз ЖКТ человека уже изучен на генетическом и молекулярном уровнях [8, 12]. Установлено, что микрофлора толстой кишки здорового человека (эубиоз) выполняет ряд жизненно важных функций, обеспечивающих его гомеостаз. Среди них необходимо назвать:

- обеспечение колонизационной резистентности макроорганизма за счет феномена микробного антагонизма между облигатной микрофлорой толстой кишки (в основном бифидо- и лактобактериями) и условно-патогенными микроорганизмами [40, 45, 46];

- образование веществ с антибиотическими свойствами (бактериоцины, микроцины), а также органических кислот, смещающих значение pH до 5,3–5,8, что препятствует росту газообразующей и гнилостной микрофлоры;

- детоксикацию эндо- и экзогенных токсичных веществ за счет их абсорбции (естественный сорбент) и выведения из организма человека (металлы, фенолы, различные яды животного, растительного и микробного происхождения);

- синтез витаминов (комплекса витаминов группы В, витамина К, фолиевой и никотиновой кислот), усвоение витамина D и солей кальция, синтез аминокислот, продукцию цитокинов;

- укрепление иммунной защиты макроорганизма за счет стимуляции лимфатического аппарата толстой кишки, синтеза иммуноглобулинов и интерферона и поддержания неспецифических факторов защиты (лизоцим, пропердин, комплемент);

- синтез биологически активных веществ, стимулирующих метаболические процессы в макроорганизме (медиаторы, ферменты, р-аланин, γ-аминомасляная кислота и др.); участие в рециркуляции желчных кислот, холестерина, стероидных гормонов;

- ферментативное расщепление пищевых веществ, не гидролизованных в тонкой кишке, в том числе пищевых волокон, с образованием аминов, фенолов, КЖК, которые служат энергетическим ресурсом для колоноцитов и влияют на синтез ДНК (бутират), участвуют в липогенезе, глюконеогенезе, синтезе аминокислот, метаболизме холестерина (пропионат);

- морфокинетическое (трофическое) действие, обеспечивающее физиологическую активность пищеварительного тракта [3, 12, 14, 21, 24, 25, 48, 55, 62, 64, 65, 66, 72, 75].

Все изложенное обосновывает признание того факта, что микробиота толстой кишки представляет собой своеобразный экстракорпоральный орган, обеспечивающий жизненно важные аспекты жизнедеятельности человека [24, 41, 47, 48].

Выдающийся физиолог А. М. Уголев утверждал: «Микрофлора — обязательный компонент нормальной жизнедеятельности организма человека» [32, 33].

#### **Эубиоз и дисбиоз кишечника: мифы и реалии.**

В процессе изучения микробиоценоза кишечника сложились многочисленные мифы, не имеющие никакой связи с реальностью, которые «перекочевывают» из одной публикации в другую. При этом их авторы, по-видимому, серьезно не задумываются над своими порой безапелляционными утверждениями.

Мы попытались по возможности разобраться в обоснованности некоторых из наиболее устойчивых мифов, касающихся эубиоза и дисбиоза ЖКТ, и аргументировать нашу позицию, опираясь на существующие реалии.

Миф первый: «В желудке здорового человека микробов практически нет» [29, 34]. Сложившееся мнение о невозможности длительного (более 30 мин) существования микрофлоры в резко кислой среде желудка с высокой протеолитической активностью оказалось ошибочным. Ранее утверждали, что только Нр благодаря генетическому полиморфизму и уникальной способности к рекомбинантным мутациям и образованию уреазы сумели приспособиться к существованию в кислой среде желудка и занять до этого свободную экологическую нишу. В случае обнаружения в желудке другой микрофлоры ее объявляли транзитной, неспособной к адгезии и колонизации его слизистой оболочки.

Исследованиями клиницистов и микробиологов с использованием современных методов микробиологического обследования, однако, было доказано, что это не так. Выяснилось, что, помимо Нр, в желудке здоровых людей обитает и другая мукозная микрофлора (М-микрофлора), обладающая адгезивностью и уреазной активностью; значительная часть из них характеризуется инвазивностью (в отличие от Нр) и вирулентностью. Количество М-микрофлоры в желудке у здоровых людей достигает  $10^3$ – $10^4$ /мл. Только в 10% случаев среда в желудке оказалась стерильной [8, 44].

По происхождению микрофлору желудка подразделяют на 2 типа: орально-респираторную (тип 1) и фекальную (тип 2) [8, 62].

Общее число видов микроорганизмов, колонизирующих желудок здоровых людей, составляет 10–14. Так, в желудке у здоровых лиц были обнаружены: стафилококки — в 61,1% (3,6 lg КОЕ/г), стрептококки — в 55,5% (4 lg КОЕ/г), Нр — в 44,4% (5,3 lg КОЕ/г), *Lactobacillus* — в 50% (3,2 lg КОЕ/г), *Bacillus* — в 22,2% (2,9 lg КОЕ/г), грибы рода *Candida* — в 22,2% (3,5 lg КОЕ/г) [8, 13]. Нам представляется важным подчеркнуть, что у ЗДОРОВЫХ людей Нр обнаруживают в желудке только в сочетании с другими видами бактерий — в монокультуре их нет [8]. S. Roos et al. [70] установили важный факт; им удалось идентифицировать новые виды *Lactobacillus*, колонизирующих желудок здорового человека (*L. gastricus*, *L. antri*, *L. kalixensis* и *L. ulfenensis*), приспособившихся (подобно Нр) к существованию в кислой среде желудка. По новейшим данным, микрофлора слизистой оболочки желудка здоровых лиц представлена 128 флотипами [56, 67].

Миф второй: «К сожалению, в отечественной практике продолжает применяться метод посева кала, в котором преобладает внутрипросветная микрофлора» [12, 18, 34]. Этот классический метод идентификации микрофлоры толстой кишки, действительно, по-прежнему доминирует в исследованиях российских ученых, изучающих проблему толстокишечного эубиоза и дисбиоза [1, 16, 29, 35]. Противники этого метода исследования утверждают, кроме того, что он отражает только состояние микробиоценоза дистальных отделов толстой кишки и критикуют его за то, что при исследовании фекалий определяют не более 25 видов бактерий из 400–500 видов, колонизирующих толстую кишку [6, 12, 18, 29], однако эти возражения при объективном рассмотрении оказываются несостоятельными. Из физиологии толстой кишки известно, что каловые массы формируются по всей ее протяженности. Эпителий толстой кишки непрерывно обновляется (полная его замена происходит каждые 2–4 суток). Отторгнутые колоноциты вместе с фиксированными на их поверхности микроколониями пристеночных бактерий «сбрасываются» в полость кишки (до 220–250 г/сут) и выделяются с каловыми массами, которые на 35–55% состоят из микробных тел [39, 49, 52]. Таким образом, микрофлора, определяемая в фекалиях, представляет собой интегральное отображение всей пристеночной и внутрипросветной микрофлоры толстой кишки, а не только ее дистальных отделов, как утверждают некоторые авторы [4, 39, 41, 52].

Основной микробный пейзаж толстой кишки здоровых людей формирует 15–20 ассоциаций доминирующих анаэробных, аэробных и факультатив-

но-аэробных видов бактерий — представителей родов бациллоидов, бифидобактерий, эубактерий, фузобактерий, протей, клостридий, лактобактерий, бацилл, пептострептококков, стафилококков, стрептококков, энтерококков и др. Остальные виды бактерий встречаются редко и в небольшом количестве. В связи с этим нет никаких оснований каждый раз определять сотни видов бактерий, а достаточно установить присутствие 18–20 доминирующих видов. Кроме того, многие из них вообще не культивируются [8, 48].

Вместе с тем все исследователи, изучающие микробный состав фекалий, для получения объективных результатов должны строго соблюдать правила микробиологического исследования. Основные из этих правил: при помощи стерильного инструмента 0,2–1 г фекалий помещают в стерильную, герметично закрывающуюся посуду; для выделения анаэробов кал собирают в пробирки с хорошо притертыми резиновыми пробками, которые заполняют газовой смесью определенного состава (углекислый газ, пропан, водород, азот); пробу для исследования собирают из средней или последней порции кала; материал тщательно гомогенизируют, используя стерильную стеклянную палочку, бактериологическую петлю или стеклянные бусинки; затем делают многократные разведения (в 10 раз и более) и стерильной пипеткой переносят 0,5 мл в пробирку; осуществляют посев на специальные питательные среды (Эндо, Симмондса, Сабуро, 5% кровяной агар и др.) [3, 8].

Критикуя информативность микробиологического исследования фекалий, противопоставляют ему в качестве золотого стандарта методику посева на бактериальные среды аспирата тощей кишки, полученного через специальный стерильный тонкокишечный зонд [18, 26, 34]. Но здесь происходит очевидная подмена понятий: при изучении микробного состава фекалий определяют видовой состав бактерий, колонизирующих толстую кишку, в то время как изучение аспирата тощей кишки отражает микробный состав тонкой кишки. Утверждая, будто микробиологическое исследование кала не дает представления о составе пристеночной микрофлоры толстой кишки, считают, по-видимому, что изучение аспирата, полученного из просвета тощей кишки, отражает состав не только просветной, но и ее пристеночной микрофлоры. С этим, безусловно, согласиться невозможно.

Существует и другой прямой метод изучения микробиоценоза толстой и тонкой кишки, отличающийся большой достоверностью: полимеразная цепная реакция, основанная на амплификации (многократном копировании фрагментов ДНК микроорганизмов с помощью фермента ДНК-полимеразы [18]. К. Mullis, разработавший этот метод, был удостоен Нобелевской премии по химии. Это высокоинформативный и точный метод, но с его помощью можно определить только ограниченное количество микроорганизмов, а сама методика доступна далеко не всем.

Разработан ряд косвенных методов исследования состава микробиоты толстой и тонкой кишки, основанных на определении метаболитов микрофлоры кишечника — индикана, фенола, аммиака и др. Они просты, доступны, но их специфичность и чувствительность недостаточны (50–90% и 25–90% соответственно).

Широкое распространение получил водородный дыхательный тест, особенно его модификация с

нагрузкой лактулозой. Метод основан на том, что при дисбиозе кишечника базисная концентрация водорода в выдыхаемом воздухе после приема 10 г лактулозы повышается (более 20 ppm). Исследование длится 3 ч с определением содержания водорода каждые 15 мин. Появление «раннего пика» содержания водорода в выдыхаемом воздухе (через 1,5 ч) свидетельствует о дисбиозе тонкой кишки, а появление «позднего пика» (через 3 ч) указывает на толстокишечный дисбиоз [4, 18, 30].

Положительно оценивают метод определения содержания в аспирате тонкой кишки КЖК (масляной, пропионовой, капроновой и др.), которые характеризуют преимущественно анаэробный спектр микроорганизмов. Используют метод газофлюидной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией, определяющий метаболическую активность микрофлоры по спектрам и уровню КЖК. Этот метод позволяет установить в течение 30–40 мин интегральную метаболическую активность и метаболический дисбаланс преимущественно анаэробной микрофлоры, а также суммарное количество бактериальных метаболитов [1, 4, 18, 22]. Недостатком этого метода называют «потерю» 15–20% метаболитов в процессе подготовки проб [22].

В целом предпочтение все-таки следует отдать прямым методам диагностики кишечного дисбиоза, хотя они тоже не лишены недостатков [41]. Обосновывая этот тезис, приведем такой пример. Как известно, существуют прямые и косвенные методы идентификации Нр: непосредственное определение Нр в биоптатах желудка и определение путем установления их уреазной активности, но уреазная активность, как выяснилось, присуща не только Нр, ею обладает и другая М-микрофлора желудка, активно продуцирующая уреазу, поэтому уреазные тесты не могут считаться достоверным методом диагностики Нр-инфекции.

Миф третий: «Можно выделить отдельные заболевания и синдромы, которые нередко ошибочно (?) трактуются как клинические проявления дисбактериоза: синдром избыточного бактериального роста, антибиотико-ассоциированную диарею, диарею путешественников, синдром раздраженной кишки и др.» [51]. Это утверждение неверно по существу, т. к. и синдром избыточного бактериального роста, и антибиотико-ассоциированная диарея (ААД), в том числе и ее наиболее грозная клиническая форма — псевдомембранозный колит (ПМК), и диарея путешественников, и, как полагают в последнее время, постинфекционная форма синдрома раздраженной кишки развиваются именно в результате качественных и количественных изменений в микробиоценозе тонкой и толстой кишки, являясь клинически манифестными формами дисбиоза кишечника [4, 11, 19, 31, 34, 38, 74].

Основной причиной развития синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (тонкокишечного дисбиоза) является повышенное «заселение» тонкой кишки фекальной микрофлорой [4, 19, 30, 38, 39, 77], а этиологическим фактором ААД и ПМК — высокая степень толстокишечного дисбиоза после нерациональной антибиотикотерапии [30, 38]. Об этом недвусмысленно свидетельствует и сам термин «антибиотико-ассоциированная диарея». В авторитетном Терапевтическом справочнике Вашингтонского университета, выдержавшем более 30

изданий, указывается: «Антибиотики — частая причина поноса. Они угнетают нормальную микрофлору кишечника, что приводит к дисбактериозу. Наиболее тяжелая его форма — псевдомембранозный колит» [31].

**Миф четвертый:** «Основными представителями микрофлоры толстой кишки служат грамположительные анаэробные палочки: бифидо- и лактобактерии [15, 18, 34, 36, 51]. Это утверждение принадлежит в основном клиницистам, в то же время микробиологам хорошо известно, что строгими анаэробами являются бифидобактерии, а лактобактерии — это факультативные аэробы [8, 22]. Именно поэтому бифидобактерии у здоровых людей колонизируют в основном только толстую кишку, где доминирует анаэробная микрофлора, а средой обитания лактобактерии является весь пищеварительный тракт, начиная с полости рта и желудка, где могут существовать только аэробы, и заканчивая толстой кишкой, где преобладают анаэробы [8, 40].

**Лечение дисбиоза кишечника.** Основными заболеваниями и синдромами, в развитии которых ведущая роль принадлежит толстокишечному дисбиозу, являются: ААД, легкая форма которой почему-то неудачно именуется идиопатической (*idiopathicus* — первичный, неизвестного происхождения), т. к. ААД развивается вторично, и ее причина известна (нерациональное применение антибиотиков); тяжелая форма ААД — ПМК, причиной которого является клостридиальный дисбиоз, а также диарея путешественников, развитие которой в 75% случаев связано с энтеропатогенной кишечной палочкой, и синдром раздраженной кишки (постинфекционный вариант).

Наиболее частыми клиническими формами тонкокишечного дисбиоза являются функциональная диарея (секреторная и осмотическая) и синдром мальдигестии и мальабсорбции [19, 26, 34, 38, 42, 50, 74].

При коррекции кишечного дисбиоза необходим комплексный подход. Основные задачи лечебных мероприятий:

- адекватное лечение основного заболевания, ставшего причиной развития дисбиоза кишечника;
- восстановление нарушенных функций кишечника;
- повышение общей резистентности макроорганизма за счет стимуляции его иммунной и неспецифической защиты;
- коррекция собственно дисбиоза толстой и тонкой кишки с использованием функционального питания, пре-, про- и синбиотиков, а также (по строгим показаниям) кишечных антисептиков, антибиотиков и других антибактериальных и антипаразитарных средств.

В начальных (I и II) стадиях дисбиоза кишечника, протекающих без явных клинических симптомов, назначают функциональное питание (ФП). Под ФП подразумевают регулярное использование продуктов естественного происхождения, которые способны регулировать и нормализовать функции и биохимические реакции макроорганизма [47]. При ФП в состав пищевого рациона входят продукты растительного, животного и микробного происхождения, содержащие пищевые волокна, бифидо- и лактобактерии, естественные антиоксиданты (соевое молоко, пектины, протеины, витамины, минеральные вещества и др.), которые образно именуют питательными лекарствами. С их помощью

удается нередко восстановить эубиоз толстой кишки в короткие сроки, не прибегая к приему фармакологических средств.

Важным элементом ФП являются пищевые волокна (ПВ). Они стимулируют пассаж пищевого химуса по кишечнику, служат источником КЖК, мембранных фосфолипидов и аминокислот (аргинин, глутамин), оказывают влияние на всасывание воды и натрия, секрецию бикарбонатов, на трофику и пролиферацию колоноцитов, глюконеогенез и липогенез, метаболизм холестерина. Кроме того, ПВ (пшеничные отруби, льняное семя, агар-агар, макрокристаллическая целлюлоза, семена подорожника и т. п.) обладают анаболическим, иммуностимулирующим и энергетическим потенциалом (за счет энергии АТФазы). Важно подчеркнуть, что ПВ способствуют восстановлению эубиоза толстой кишки, выполняя роль «матрицы» для фиксации облигатных бактерий, повышая тем самым колонизационную резистентность организма человека (суточная доза ПВ, добавляемых в готовые блюда, 25–35 г).

Ценным вспомогательным средством лечения в начальных (I и II) стадиях толстокишечного дисбиоза может служить мукофальк (псиллиум), полученный из оболочек семян подорожника (*Plantago ovata*). Он обеспечивает рост нормальной микрофлоры, увеличивает содержание КЖК, способствует восстановлению кишечной моторики. Доза 5 г на стакан холодной воды, курс 3–4 нед.

В пищевом рационе больных с дисбиозом кишечника рекомендуются, кроме того, молочно-кислые продукты (кефир, простокваша, йогурт и т. п.), обогащенные бифидобактериями.

Помимо ФП, больным с легкими формами толстокишечного дисбиоза полезны пребиотики — вещества немикробного происхождения, восстанавливающие эубиоз за счет селективной регуляции роста основных представителей облигатной микрофлоры (бифидо- и лактобактерии) здорового человека.

В качестве пребиотика широко используют лактулозу (дюфалак, нормазе) — синтетический неабсорбируемый дисахарид (галактоза + фруктоза), образующий в толстой кишке КЖК, которые служат субстратом для роста сахаролитических бактерий (бифидо- и лактобактерии, энтерококки). Доза 20–45 мл 1 раз в сутки [9].

Еще один ценный пребиотик — хилак форте, который содержит продукты обмена нормальной микрофлоры толстой кишки. Хилак форте способствует восстановлению нормальной микрофлоры толстой кишки биологическим путем, содержит биосинтетическую молочную кислоту и ее буферные соли, препятствующие развитию условно-патогенных бактерий, а также КЖК, которые способствуют восстановлению облигатной микрофлоры толстой кишки, стимулирует иммунный ответ. Доза — по 40–60 капель 3 раза в сутки в течение 10–15 дней.

При недостаточной эффективности лечение дополняют назначением пробиотиков (эубиотиков), которые содержат живые микроорганизмы, являющиеся представителями нормальной микрофлоры толстой кишки, прежде всего бифидо- и лактобактерии, а также энтерококки (фекальные стрептококки), иногда кишечную палочку. Целесообразно использовать синбиотики, содержащие одновременно про- и пребиотики.

Из пробиотиков чаще всего применяют бифидоформ и линекс (в капсулах), которые покрыты специальной оболочкой, устойчивой к действию ферментов пищеварительных соков (желудка, поджелудочной железы и тонкой кишки). Они обладают антибиотико-резистентностью, антагонизмом по отношению к условно-патогенной микрофлоре толстой кишки, а также оказывают иммуномодулирующее действие (по 2 капсулы 2 раза в сутки в течение 3–4 нед). Значительный интерес представляет комбинированный синбиотик флайс (fly's), который содержит живые лиофилизированные бифидо- и лактобактерии, пребиотик инулин и (дополнительно) различные включения (4 варианта): пищевые волокна или комплекс природных антиоксидантов, комплекс витаминов или тонизирующие экстракты растений (адаптогены). Сохранность облигатной микрофлоры в желудке и тонкой кишке обеспечивается их адсорбцией на специальных носителях, содержащих лактозу. Другой комбинированный пробиотик — биофлор содержит биологически активные пищевые добавки (экстракт прополиса, мяты, петрушки, капусты и др.) в сочетании с полноценной кишечной палочкой.

Полезны биологические препараты, которые содержат микроорганизмы внекишечного происхождения и подавляют условно-патогенные бактерии: энтерол, бактисубтил, флоривин БС, бактистатин [15].

В III–IV стадиях толстокишечного дисбиоза назначают антибактериальные средства для подавления доминирующей условно-патогенной и патогенной микрофлоры. Начинают обычно с кишечных антисептиков, избирательно действующих на патогенные микроорганизмы: интетрикс (по 2 капсулы 2 раза в сутки), энтероседив (по 1–2 таблетки 3 раза в сутки), депендал-М (по 1 таблетке 2–3 раза в сутки) в течение 5–7 дней. Получил признание и не всасывающийся в кишечнике ан-

тибиотик рифаксимин (по 200–400 мг 2–3 раза в сутки в течение 5–7 дней).

При недостаточной эффективности кишечных антисептиков и клинически тяжело протекающем дисбиозе кишечника возникает необходимость в назначении резорбтивных антибиотиков широкого спектра действия. Мы отдаем предпочтение фторхинолонам (ципрофлоксацину, левофлоксацину, офлоксацину), которые назначают на 5–7 дней, а применение тетрациклина, ампициллина, цефалексина считаем нежелательным из-за их выраженных побочных эффектов. При ПМК, угрожающем жизни больных, лечение следует начинать незамедлительно. Назначают ванкомицин (по 125–500 мг 4 раза в сутки в течение 7–10 дней) или метронидазол (по 250–500 мг 4 раза в сутки в течение 7–10 дней). В качестве антибиотика резерва используют комплексный антибиотик бацитрацин (по 125 тыс МЕ 4 раза в сутки в течение 7–10 дней), а для профилактики рецидивов ПМК — энтерол (лечебные дрожжи, содержащие *Saccharomyces boulardii*, — по 500–1000 мг/сут в течение 3–4 нед). В подобных случаях, безусловно, полезны иммуномодуляторы (имунофан, теактивин, галавит и др.), повышающие общую резистентность макроорганизма.

Для купирования клинических проявлений кишечного дисбиоза используют симптоматическую терапию: регуляторы моторики (дебридат), миотропные спазмолитики (дицетел, спазмомен), энтеросорбенты (смекта, неосмектин, энтеросгель, энтеродез и др.). Для борьбы с метеоризмом применяют пеногаситель (эспумизан) и комбинированный препарат (метеоспазмил). Иногда возникает необходимость в инфузионной терапии [1, 2, 5, 6, 9, 15, 18, 19, 20, 25, 28, 29, 30, 38, 39, 42, 43, 50, 53, 54, 57, 59, 64, 74].

Основными принципами лечения дисбиоза кишечника являются комплексность и индивидуальный подход.

### Литература

1. Антоненко О. М. Роль пробиотиков в профилактике и лечении дисбиотических нарушений после антибиотикотерапии / О. М. Антоненко // *Consilium Medicum*. Прил. Гастроэнтерология. — 2009. — № 1. — С. 51–55.
2. Ардатская М. Д. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностические подходы и пути коррекции. Возможности и перспективы биохимического исследования кала / М. Д. Ардатская, О. Н. Минушкин, Н. С. Иконников. — М., 2004. — 230 с.
3. Барановский А. Ю. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника / А. Ю. Барановский, Э. А. Кондрашина. — 2-е изд. — СПб.: Питер, 2000. — 224 с.
4. Барышникова Н. В. Синдромы избыточного бактериального роста (дисбиоза) в тонкой кишке и дисбиоза толстой кишки / Н. В. Барышникова, Е. И. Ткаченко, Ю. П. Успенский // *Вестн. Клуба Панкреатол.* — 2009. — № 1. — С. 86–90.
5. Белоусова Е. Л. Дисбактериоз кишечника / Е. Л. Белоусова // *Руководство по гастроэнтерологии* / Под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта. — М.: Мед. информ. агентство, 2010. — С. 310–341.
6. Бельмер С. В. Рациональная терапия дисбактериоза кишечника у детей / С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина // *Клин. мед.* — 1998. — № 10. — С. 35–38.
7. Билибин А. Ф. Дисбактериоз, аутоинфекция и их значение в патологии и клинике человека / А. Ф. Билибин // *Клин. мед.* — 1970. — № 2. — С. 7–12.
8. Бондаренко В. М. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы / В. М. Бондаренко, Г. В. Мацулевич. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 304 с.
9. Буторова Л. И. Возможности коррекции нарушений микробиоценоза лактулозой / Л. И. Буторова, А. В. Калинин // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* — 2001. — № 1. — С. 79–83.
10. Василенко В. В. Дисбактериоз — синдром раздраженного кишечника: эссе-анализ проблемы / В. В. Василенко // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* — 2000. — № 6. — С. 10–13.
11. Дисбактериоз — актуальная проблема медицины / А. А. Воробьев, Н. А. Абрамов, В. М. Бондаренко, Б. А. Шендеров // *Вестн. РАМН.* — 1997. — № 3. — С. 4–7.
12. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта / В. М. Бондаренко, Б. В. Боев, Е. А. Лыкова, А. А. Воробьев // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* — 1998. — № 1. — С. 66–70.
13. Елагин Р. И. Дисбактериоз кишечника / Р. И. Елагин // *Provisorium.* — 2002. — № 5. — С. 13–15.
14. Златкина А. Р. Современные подходы к коррекции дисбиоза кишечника / А. Р. Златкина // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* — 1999. — № 3. — С. 64–67.
15. Значение флоривина БС в лечении дисбактериоза кишечника / Л. А. Положенкова, С. Г. Бурков, О. А. Бокерия, С. В. Новиков // *Клин. мед.* — 1999. — № 3. — С. 61–63.
16. Корнева Т. К. Дисбактериоз кишечника у проктологических больных: микробиологические аспекты / Т. К. Корнева // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* — 1999. — № 3. — С. 55–60.



17. Красноголовец В. Н. Дисбактериоз кишечника / В. Н. Красноголовец. — М. : Медицина, 1989. — 208 с.
18. Лоранская И. Д. Функциональный анализ микробиоценоза желудочно-кишечного тракта / И. Д. Лоранская, О. А. Лаврентьева // Рус. мед. журн. — 2011. — № 19. — С. 1057–1060.
19. Маев И. В. Терапевтическая тактика при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке / И. В. Маев, А. А. Самсонов // Consilium Medicum. — 2005. — № 9. — С. 44–50.
20. Малов В. А. Антибиотико-ассоциированная диарея / В. А. Малов // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. — 2002. — № 1. — С. 22–32.
21. Метаболические критерии дисбактериоза кишечника при острых кишечных инфекциях у детей / Н. О. Ильина, Л. И. Мазанкова, О. А. Кондракова, А. М. Затевалов // Consilium Medicum. Прил. Гастроэнтерология. — 2005. — № 1. — С. 32–38.
22. Минушкин О. Н. Дисбактериоз кишечника: современное состояние проблемы / О. Н. Минушкин // Consilium medicum. — 2004. — № 9. — С. 59–64.
23. Митрохин С. Д. Дисбактериоз: современный взгляд на проблему / С. Д. Митрохин // Инфекции и антимикроб. тер. — 2000. — № 5. — С. 15–17.
24. Молекулярные аспекты симбиоза в системе «хозяин—микробиота» / В. Н. Бабин, О. Н. Минушкин, А. В. Дубинин [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 1998ю — № 6. — С. 76–82.
25. Николаева Т. Н. Иммуностимулирующая и антиканцерогенная активность нормальной лактофлоры кишечника / Т. Н. Николаева, В. В. Зорина, В. М. Бондаренко // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 4. — С. 39–42.
26. Парфенов А. И. Микробная флора кишечника и дисбактериоз / А. И. Парфенов. — Рус. мед. журн. — 1998. — № 6. — С. 1170–1173.
27. Пинегин Б. В. Дисбактериоз кишечника / Б. В. Пинегин, В. Н. Мальцев, В. М. Коршунов. — М. : Медицина, 1984. — 132 с.
28. Пробиотики и механизм их лечебного действия / В. М. Бондаренко, Р. П. Чупринина, Ж. И. Аладышева, Т. В. Манулевич // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 3. — С. 83–87.
29. Румянцев В. Т. Дисбактериоз кишечника: клиническое значение и принципы лечения / В. Т. Румянцев // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 1999. — № 3. — С. 61–63.
30. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: патогенез, клиническое значение и тактика терапии / Е. А. Лыкова, В. М. Бондаренко, А. И. Парфенов, Т. В. Мацулевич // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 6. — С. 51–57.
31. Терапевтический справочник Вашингтонского университета / Пер. с англ. под ред. Д. В. Самойлова. — 2-е рус. изд. — М. : Практика, 2000. — 879 с.
32. Уголев А. М. Физиология и патология пристеночного (контактного) пищеварения / А. М. Уголев. — Л. : Наука, 1967. — 230 с.
33. Уголев А. М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций / А. М. Уголев. — Л. : Наука, 1985. — 274 с.
34. Физиологическое значение кишечной микрофлоры / С. Ю. Кучумова, Е. А. Полуэктова, А. А. Шептулин, В. Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2011. — № 5. — С. 17–27.
35. Хавкин А. И. Микроэкология кишечника: методы неспецифической коррекции / А. И. Хавкин, С. В. Бельмер // Детск. гастроэнтерол. и нутрициол. — 2003. — № 11. — С. 772–775.
36. Ходосевич Е. Г. Коррекция изменений микрофлоры толстой кишки у больных с хроническими заболеваниями печени / Е. Г. Ходосевич // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 1997. — № 2. — С. 78–80.
37. Хронический запор: современный взгляд на проблему / Я. С. Циммерман, Т. Г. Кунстман, Л. Г. Вологжанина, Е. Н. Михалева // Клин. мед. — 2008. — № 8. — С. 21–28.
38. Циммерман Я. С. Антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит — суть клинически манифестные формы кишечного дисбиоза / Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман // Клин. мед. — 2005. — № 12. — С. 12–19.
39. Циммерман Я. С. Дисбиоз («дисбактериоз») кишечника и/или синдром избыточного бактериального роста / Я. С. Циммерман // Клин. мед. — 2005. — № 4. — С. 14–22.
40. Циммерман Я. С. Микробный антагонизм и обоснование включения пробиотиков в комплексное лечение *Helicobacter pylori*-зависимых заболеваний / Я. С. Циммерман // Клин. мед. — 2010. — № 4. — С. 35–42.
41. Циммерман Я. С. О сущности понятия «дисбактериоз» (дисбиоз) кишечника и правомерности использования этого термина / Я. С. Циммерман // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — № 1. — С. 81–84.
42. Циммерман Я. С. Синдром диареи: современное состояние проблемы / Я. С. Циммерман // Клин. мед. — 2009. — № 3. — С. 18–25.
43. Циммерман Я. С. Синдром раздраженной кишки: современное состояние проблемы и перспективы / Я. С. Циммерман // Клин. мед. — 2007. — № 10. — С. 14–21.
44. Червинец В. М. Микрофлора слизистой оболочки ulcerогенной зоны больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / В. М. Червинец, В. М. Бондаренко, С. Н. Базлов // Журн. микробиол. — 2001. — № 5. — С. 12–15.
45. Черешнев В. А. Биологические законы и жизнедеятельность человека / В. А. Черешнев, А. А. Морова, И. Н. Рямзина. — Пермь : Звезда, 2000. — 168 с.
46. Черешнев В. А. Причины и последствия разрушения природной экологической системы «макроорганизм — эндосимбионтные бактерии», выработанной в процессе эволюции и естественного отбора / В. А. Черешнев, Я. С. Циммерман, А. А. Морова // Клин. мед. — 2001. — № 9. — С. 4–8.
47. Шендеров Б. А. Медицинская микробиология и функциональное питание / Б. А. Шендеров. — М. : Грант, 1998. — 288 с.
48. Шендеров Б. А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека / Б. А. Шендеров // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 1999. — № 1. — С. 61–65.
49. Шептулин А. А. Синдром избыточного роста бактерий и дисбактериоз кишечника: их место в современной гастроэнтерологии / А. А. Шептулин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 1999. — № 9. — С. 51–53.
50. Шифрин О. С. Антибиотико-ассоциированная диарея: новые возможности лечения и профилактики / О. С. Шифрин, Л. Н. Андросова // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2003. — № 5. — С. 82–86.
51. Шульпекова Ю. О. Кишечные бактерии, пробиотики и перспективы их применения для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта. / Ю. О. Шульпекова // Фарматека. — 2008. — № 2. — С. 46–51.
52. Яхонтова О. И. Хронические болезни кишечника / О. И. Яхонтова, Я. М. Рутгайзер, Л. И. Валенкевич. — СПб. : ДЕАН, 2002. — 320 с.
53. Barlett J. G. Antibiotic-associated diarrhea / J. G. Barlett // N. Eng. J. Med. — 2002. — Vol. 346. — P. 334–339.
54. Bengmark S. Colonic food: pre- and probiotics / S. Bengmark // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95. — P. 55–57.
55. Blum S. Intestinal microflora and homeostasis of the mucosal immune response implication for probiotic bacteria / S. Blum, E. J. Schiffrin // Curr. Issues Intest. Microbiol. — 2003. — Vol. 4. — P. 53–60.
56. Chronic *Helicobacter pylori* infection does not significantly alter the microbiota of the murine of the stomach / M. P. Tan, M. Kaparacis, M. Galic [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. — 2007. — Vol. 73. — P. 1010–1013.
57. Collins M. D. Probiotics, prebiotics and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut / M. D. Collins // Am. J. Clin. Nutr. — 1999. — Vol. 69. — P. 1052–1057.
58. Diversity of the human intestinal microbial flora / P. B. Eckburg, E. M. Bik, C. N. Bernstein [et al.] // Science. — 2005. — Vol. 308. — P. 1635–1638.

59. Fuller R. Probiotics and prebiotics: microflora management for improved gut health / R. Fuller, G. R. Gibson // *Clin. Microbiol. Infect.* — 1998. — Vol. 4. — P. 477–480.

60. Guarner F. Gut microflora in health and disease / F. Guarner, J. R. Malagelada // *Lancet.* — 2003. — Vol. 360. — P. 512–519.

61. Hentges D. J. Human intestinal microflora in health and disease / D. J. Hentges. — NY. : Academic Press, 1983. — 568 p.

62. Hill M. G. Microbial metabolism in the digestive tract / M. G. Hill. — NY., 1983.

63. Human colonic bacteria: role in nutrition, physiology, and pathology / Eds. G. R. Gibson, G. T. Macfarlane // Boca Raton : CRC-Press, 1995. — 292 p.

64. Human intestinal probiotic bacteria — production of antimicrobial factors / C. Thornton, M. O'Sullivan, D. O'Sullivan [et al.] // *Ir. J. Med. Sci.* — 1993. — Vol. 162. — P. 366–369.

65. Kelly D. Commensal gut bacteria: mechanism of immune modulation / D. Kelly, S. Conway, R. Aminov // *Trends Immunol.* — 2005. — Vol. 26. — P. 326–333.

66. Macfarlane G. T. Human colonic microbiota: ecology, physiology and metabolic potential of intestinal bacteria / G. T. Macfarlane, S. Macfarlane // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* — 1997. — Vol. 222. — P. 3–9.

67. Molecular analysis of the bacterial microflora in the human stomach / E. M. Bic, P. B. Eckfurg, S. R. Gill [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2006. — Vol. 103. — P. 732–737.

68. Nissle A. Über die Grundlagen einer neuen ursachlichen Bekämpfung der pathologischen Darmflora/

A. Nissle // *Dtsch. Med. Wschr.* — 1916. — Vol. 42. — P. 118–1184.

69. Rambaud J.-C. Gut microflora: digestive physiology and pathology / J.-C. Rambaud, J.-P. Buts. — Paris : John Libbey Eurotext, 2006. — 247 p.

70. Roos S. Lactobacillus gastricus, Lactobacillus antri, Lactobacillus kalixensis and Lactobacillus ultenensis isolated from human stomach mucosa / S. Roos, L. Engstrand, H. Jonsson // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* — 2005. — Vol. 55. — P. 77–82.

71. Salminen S. Gut flora in normal and disordered status / S. Salminen, E. Isolauri, T. Onela // *Chemotherapy.* — 1995. — Vol. 41, Suppl. 1. — P. 5–15.

72. Servin A. T. Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogenesis / A. T. Servin // *FEMS Microbiol. Rev.* — 2004. — Vol. 28. — P. 405–440.

73. Tabacquali S. The pathophysiological role of small intestinal bacterial flora / S. Tabacquali // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1970. — Vol. 5. — P. 139–163.

74. Talley N. J. Irritable bowel syndrome: physiology and management / N. J. Talley // *Digest. Dis. Week.* — 2002. — June 7.

75. Tannock G. W. Molecular assessment of intestinal microflora / G. W. Tannock // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2001. — Vol. 73. — P. 410–414.

76. Tannock G. W. Normal microflora: an introduction to microbes inhabiting the human body / G. W. Tannock. — London : Springer Science & Business Media, 1995. — 115 p.

77. Taskes P. P. Bacterial overgrowth of the gastrointestinal tract / P. P. Taskes // *Adv. Int. Med.* — 1993. — Vol. 38. — P. 387–407.

УДК 616.34-008.87

## ЭУБИОЗ И ДИСБИОЗ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА: МИФЫ И РЕАЛИИ

Я. С. Циммерман

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

УДК 616.34-008.87

## ЕУБИОЗ І ДИСБИОЗ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ: МІФИ ТА РЕАЛІЇ

Я. С. Циммерман

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

## EUBIOSIS AND DYSBIOSIS OF GASTROINTESTINAL TRACT: MYTHS AND REALITY

Y. S. Tsimmerman

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

**Ключевые слова:** эубиоз, дисбиоз кишечника, диагностика, лечение, терминология, дискуссионные вопросы

Приведены современные данные об эубиозе и дисбиозе желудочно-кишечного тракта, о роли микрофлоры кишечника в жизнедеятельности организма человека в норме и при патологии, рассмотрены спорные терминологические проблемы. Представлена классификация дисбиоза толстой кишки, рассмотрены его стадии, основные функции нормофлоры, перечислены основные мифы, связанные с учением об эубиозе и дисбиозе кишечника, и документирована позиция автора по этим вопросам.

**Ключові слова:** еубіоз, дисбіоз кишечника, діагностика, лікування, термінологія, дискусійні питання

Наведено сучасні дані про еубіоз та дисбіоз шлунково-кишкового тракту, про роль мікрофлори кишечника у життєдіяльності організму людини в нормі та при патології, розглянуто спірні термінологічні проблеми. Наведена класифікація дисбіозу товстої кишки, розглянуто його стадії, основні функції нормофлори, перераховано головні міфи, пов'язані з вченням про еубіоз та дисбіоз кишечника, і документована позиція автора щодо цих питань.

Наведено методи діагностики дисбіозу кишечника і доведена їхня інформативність. Обговорюються головні захворювання і клінічні синдроми, в основі яких дисбіоз кишечника, та методи корекції дисбіозу.

**Key words:** eubiosis and dysbiosis of gastrointestinal tract, diagnostics, treatment, terminology, debatable problems

Current data on eubiosis and dysbiosis of gastrointestinal tract are discussed along with the role of its microflora in human body under normal and pathological conditions. Certain debatable problems are discussed. Classification of colonic dysbiosis is presented with reference to its stages, functions of normal flora, «myths» related to the science of eubiosis and dysbiosis, the authors views of the problem. Diagnostic methods and their informative value are described. The main diseases and syndromes associated with intestinal dysbiosis are discussed in conjunction with approaches to its correction.

# ДИАРЕЯ ПУТЕШЕСТВЕННИКОВ: ВЗГЛЯД ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА НА ПРОБЛЕМУ

Е. Ю. Плотникова

Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия

## Ключевые слова

диарея путешественников, синдром раздраженного кишечника, лечение, рифаксимин, пробиотики

Число путешествий в мире к 2010 г., несмотря на экономический кризис, уже достигло 935 млн [56]. Место отдыха является наиболее важным фактором, определяющим риск развития диареи путешественника (ДП). Все туристические зоны мира можно разделить на три класса риска по ДП: низкий, средний и высокий (рис. 1) [8]. Высокий риск существует на Ближнем Востоке, в Латинской Америке, Юго-Восточной Азии, Мексике и Африке — ДП в этих регионах встречается в диапазоне от 20% до 90% за период 2-недельного пребывания. К промежуточным районам повышенного риска относятся Восточная Европа, Южная Африка и часть Карибских островов, на отдыхе в которых ДП возникает, примерно, в 8–20% случаев. США, Канада, Австралия, Новая Зеландия, Япония и Западная Европа считаются регионами с низким риском развития ДП — менее 8% [51].

Диарея является наиболее распространенной проблемой путешественников в странах с жарким климатом, где она возникает с частотой от 30 до 90% и имеет значительные региональные и сезонные вариации [22, 25]. ДП является особенно серьезной проблемой для путешественников из промышленно развитых стран, потому что они, как правило, не имеют иммунитета к патогенам, с которыми сталкиваются во время путешествия. Высокий риск заболевания имеют следующие группы людей:

- путешественники из промышленно развитых стран, отправляющиеся в развивающийся тропический или субтропический регион;
- дети или подростки;
- туристы, которые впервые попадают в развивающиеся регионы (в отличие от туристов, которые часто бывают в регионах повышенного риска);
- отсутствие пищевых установок (например, неспособность проявлять осторожность в выборе еды и питья);
- перенесшие ДП во время предыдущих поездок (что говорит о повышенной восприимчивости);
- генетические факторы риска для ДП;
- ежедневное использование ингибиторов протонной помпы или других кислотосупрессивных препаратов;
- низкобюджетное или экстремальное путешествие;
- необходимость жить и работать среди жителей региона с высоким риском ДП (например, волонтер Корпуса Мира или миссионер) [6, 23, 48].

Исследователи выявили генетическую предрасположенность как риск заболевания ДП, показав, что ряд одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) связан с повышенным риском ДП или диареей с конкретным возбудителем ДП [16, 19, 49]. Генетический полиморфизм антигенов гистосовместимости с группой крови АВ0 типа, секреторный статус и наличие Lewis-антигена связаны с более высокой восприимчивостью к инфекции штаммов норовируса. Наличие определенного полиморфизма генов маркеров

воспаления связано с более высокой восприимчивостью к ПД, к ним относятся IL-8, IL-10, лактоферрин и остеопротегерин [20, 29, 30, 31].

Возбудителей ДП по всему миру очень много: энтеротоксигенная кишечная палочка является наиболее частым и повсеместным возбудителем, некоторые варианты ДП имеют определенные географические риски (например, *Campylobacter jejuni* в Таиланде), сезонность (например, *Cyclospora* во время предмуссонного сухого сезона в Непале), или эпидемичность (например, вспышки инфекции норовирусов на круизных судах) [14].

Бактериальные энтеропатогены вызывают ДП примерно в 80% случаев, вирусы и простейшие составляют большую часть остальных случаев. Микробный пейзаж кишечника при ДП претерпевает значительные изменения, которые представлены на рис. 2. Наиболее распространенные возбудители ДП — *E. coli* enterotoxigenic (20–75%), *E. coli* enteroinvasive (0–6%), *Shigella* spp. (2–30%), *Salmonella* spp. (0–33%), *Campylobacter jejuni* (3–17%), *Vibrio parahemolyticus* (0–31%), *Aeromonas hydrophila* (0–30%), *Giardia lamblia* (0–>20%), *Entamoeba histolytica* (0–5%), *Cryptosporidium* sp. (0–>20%), *Rotavirus* (0–36%), *Norwalk virus* (0–10%) [10]. Основной путь передачи возбудителя — фекально-оральный, заражение происходит через употребляемые продукты, воду, немытые руки.

Водянистая диарея (токсигенный энтероколит) является наиболее частым клиническим проявлением ДП и связана с риском дегидратации; температура тела нормальная, за исключением случаев тяжелого обезвоживания. Она возникает за счет энтеротоксина колонизирующих слизистую оболочку тонкой кишки возбудителей, который повышает активность аденилатциклазы и стимулирует, таким образом, секрецию воды и электролитов энтероцитами. Менее частым является инвазивный энтероколит, который возникает вследствие прямой инвазии бактерий в эпителиальные клетки слизистой оболочки кишечника с последующим повреждением последних и развитием воспалительной реакции, сопровождается лихорадкой, выраженной диареей, спазмами в животе и тенезмами, а в кале присутствуют слизь и кровь [24].

ДП рассматривается как клинический синдром. Классический эпизод ДП — это трехкратный или более частый жидкий стул в течение суток, а также один или несколько кишечных симптомов. Начало ДП может быть и более острым, если произошло попадание большого количества бактерий внутрь, при этом чаще всего ДП длится от 3 до 5 дней. ДП вирусной этиологии, которые обычно встречаются на круизных судах и коммерческих авиалайнерах, такие как норовирус, сопровождаются рвотой и имеют аналогичные сроки продолжительности [34, 44]. Около 20% туристов прикованы к постели в течение 1–2 дней, до 40% вынуждены переносить свои запланированные мероприятия. ДП в большинстве случаев возникает в течение первой недели пребы-

вания и может разрешиться в течение нескольких дней без лечения, однако существует вероятность возникновения более одного эпизода ДП в одной и той же поездке [32].

Тяжелые формы ДП, которые длятся более 14 дней, могут продолжаться и после возвращения из поездки [36]. ДП протозойной этиологии протекают с задержкой появления симптомов и могут сохраняться в течение нескольких недель. Коинфекция *Clostridium difficile* может возникнуть у пациентов, уже принимавших антибиотики для профилактики малярии или постинфекционного синдрома раздраженного кишечника (ПИ-СРК), когда лихорадка и рвота купированы, но остаются диарея и боль в животе, которая уменьшается после дефекации [9, 13].

Часть пациентов вынуждены обращаться за медицинской помощью во время поездки или по возвращении домой. После возвращения в страну проживания пациенты с ДП могут по-прежнему жаловаться на многочисленные постоянные или периодические желудочно-кишечные симптомы, такие как диарея, запоры, дискомфорт или боль в животе, вздутие живота [11]. 5–10% путешественников с ДП впоследствии начинают страдать СРК, причем в тяжелой форме [21, 35]. Такой вариант называется ПИ-СРК [3]. Для него характерны: наличие бактериальной инфекции в кишечнике, генетическая предрасположенность к хроническому воспалению кишечника, нарушение кишечной моторики, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке и нарушение кишечной проницаемости [50]. Риск развития ПИ-СРК в 5 раз выше у людей, перенесших ДП, чем у тех туристов, которые не переносили диарею во время путешествия [21]. Длительность течения ПИ-СРК была оценена в нескольких исследованиях — более чем в половине случаев заболевание сохраняется более 5 лет [15, 28]. Независимые факторы риска развития хронического ПИ-СРК включают женский пол, молодой возраст, высокий уровень тревоги или депрессии, лихорадку или потерю веса во время острых кишечных заболеваний и заражение токсигенным штаммом *Campylobacter* [45, 55]. В клиниках США среди пациентов с СРК примерно 10% путешествовали за 6 месяцев до начала заболевания, что предполагает возможную связь между ДП и развитием ПИ-СРК [53]. В нашей практике мы нередко встречаемся с такими пациентами, а реальное улучшение самочувствия у них наступает только при комплексном лечении, которое включает не только спазмолитики, антибиотики, пробиотики, но и психотропные препараты.

Иммунопрофилактика ДП известна на протяжении более 60 лет, ее проводят людям, которые переезжают из зоны низкого риска в зоны высокого риска, она уменьшает тяжесть течения ДП, что свидетельствует об эффективности иммунизации против распространенных патогенов [7].

Рекомендации по лечению. Путешественникам с легкой диареей, которая не нарушает качества жизни, можно восстановить электролитные потери приемом чистой воды в комбинации с солеными крекерами, консервированными фруктовыми соками и соленым бульоном. Молочные продукты могут ухудшить симптомы, кофеин может усилить секрецию желудочно-кишечного тракта, тем самым привести к усилению потери жидкости.

Тяжелая диарея, особенно у детей и беременных женщин, требует тщательного восстановления потерянной жидкости. Рекомендуется использовать препараты для пероральной регидратации, содержащие глюкозу (или сложные сахара) и хлорид натрия. [27]. Если препараты для пероральной регидратации недоступны, раствор можно приготовить путем добавления одной чайной ложки поваренной соли и восьми чайных ложек сахара на один литр очищенной воды.

Всем лицам с высоким риском ДП необходимо иметь антибиотики, пробиотики, сорбенты для самостоятельного лечения во время путешествия. Прием лоперамида при ДП может привести к тяжелой интоксикации, значительно ухудшить состояние пациента и прогноз заболевания. Автор статьи наблюдала во время поездки в Китай развитие инфекционно-токсического шока у русской туристки, которая «лечила» развившуюся во время путешествия диарею лоперамидом в течение нескольких дней. Лоперамид может применяться только вместе с антибиотиком [33, 54].

В 70-80-х гг. достаточно успешно использовались для лечения и профилактики ДП три антибиотика — фторхинолоны (ципрофлоксацин или левофлоксацин), рифаксимин и азитромицин [40, 46]. В 1985 г. на Consensus Development Conference в США специалисты по медицине путешествий проголосовали против использования системных (всасывающихся) антибиотиков для профилактики ДП из-за опасений развития побочных эффектов и формирования резистентности внекишечных бактерий [18]. Эти проблемы системных антибиотиков отсутствуют у рифаксими-на. Рифаксимин производится в Италии с 1987 г. и одобрен в 33 странах, в т. ч. в США и России для взрослых и детей с 12 лет. Препарат обладает широким спектром противомикробной активности, включающим большинство грамотрицательных и грамположительных, аэробных и анаэробных бактерий, вызывающих желудочно-кишечные инфекции, включая ДП [47]. Два опубликованных исследования продемонстрировали эффективность рифаксими-на для предотвращения ДП среди молодых людей из США, которые путешествовали по Мексике [39, 43]. Рифаксимин был эффективнее на 58–77% по сравнению с плацебо в качестве профилактики развития ДП. Использование рифаксими-на в течение 1 или 2 недель для профилактики ДП продемонстрировало минимальное воздействие на нормальную флору толстой кишки [43]. A. W. Armstrong et al. оценили эффективность рифаксими-на в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях с участием 100 добровольцев на авиабазе Инджирлик (Турция). В выводах исследования рифаксимин был рекомендован для профилактики ДП у военнослужащих в регионах с высоким риском возникновения ДП [42]. Рифаксимин (Альфа-Нормикс, Alfa Wassermann, Италия) является высоко эффективным препаратом при несложной водянистой диарее, которая наблюдается в 95% случаев ДП, приобретенной во время путешествия в Латинской Америке или Африке, и в 90% случаев во время путешествия в Юго-Восточную Азию и Индию. Рифаксимин является нерезорбтивным антибиотиком и поэтому имеет меньше системных побочных эффектов, а также не вызывает резистентности внекишечной флоры. Фторхинолоны являются более эффективными, чем рифаксимин для лечения воспалительной диареи, вызванной штаммами *Shigella* [1]. По данным многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, включавшего 3380 больных, у которых во время поездки в Мексику, Гватемалу и Кению возникла острая инфекционная диарея, ее продолжительность после приема рифаксими-на в дозах 600 и 1200 мг в сутки составила соответственно 32,5 ч и 32,9 ч, а при применении плацебо — 60 ч [52]. Использование рифаксими-на не только позволяет предотвратить ДП, но и профилактирует развитие ПИ-СРК [12]. Лечение антибиотиками рекомендуется во всех случаях от умеренной до тяжелой ДП, когда присутствуют боли в животе, судороги или понос и, особенно, если есть лихорадка или дизентерия.

Из неантибиотических антимикробных препаратов наиболее эффективным является субсалицилат

висмута (Де-Нол, Astellas Pharma Europe B.V., Нидерланды). В исследованиях было показано, что он обладает мягкой антимикробной активностью, а также антисекреторными и противовоспалительными свойствами. При приеме 262 мг субсалицилата висмута 4 раза в день во время еды уровень возникновения ДП снизился с 40% до 14% по сравнению с плацебо [37, 38].

Для профилактики и лечения ДП наряду с антибиотиками рекомендуются препараты, которые регулируют равновесие кишечной флоры — пробиотики. Анализ эффективности пробиотиков [17], в котором использованы уровни доказательств в области терапии/профилактики, разработанные Оксфордским центром доказательной медицины, определил современное состояние знаний по применению пробиотиков результатами клинических исследований: профилактика ДП — уровень доказанности 2b.

Примером пробиотического препарата, отвечающего современным требованиям, может служить Линекс®. В состав его входят *L. acidophilus*, *B. infantis*, *Ent. faecium*, содержание которых составляет не менее 107 микробных тел. Микроорганизмы, входящие в состав препарата, заключены в капсулу, которая раскрывается в желудке. Однако вследствие высокой кислотоустойчивости всех компонентов препарата бактерии не разрушаются в желудке, и препарат способен оказывать пробиотическое действие на всех уровнях желудочно-кишечного тракта. Сочетание в препарате лактобактерий и бифидобактерий с доказанными пробиотическими свойствами обеспечивает симбионтный эффект при колонизации толстой кишки, а наличие аэробного микроорганизма — энтерококка — способствует активному иммуномодулирующему и бактерицидному действию препарата на уровне желудка и тонкой кишки. Входящие в состав Линекса® микробы устойчивы к большинству антибиотиков, что позволяет использовать препарат на фоне антибактериальной терапии. Резистентность полученных штаммов сохраняется при повторной инокуляции в

течение 30 поколений и *in vivo*. В исследованиях Линекса® показано, что переноса резистентности к другим микроорганизмам не происходит [5]. При необходимости Линекс® можно применять одновременно с антибактериальными и химиотерапевтическими средствами.

Эффективность компонентов Линекса®, их комбинаций и непосредственно самого препарата доказана в клинических исследованиях при различных заболеваниях ЖКТ [1, 2, 4].

Приблизительно у 3% туристов может развиваться диарея, которая сохраняется более 2 недель, несмотря на стандартную антимикробную терапию. Это можно объяснить заражением устойчивых к антибиотикам штаммами бактерий, а также инвазией паразитами, такими как *Giardia lamblia*, *C. parvum* и *C. cayetanensis*. Возможна и неинфекционная этиология, например, воспалительные заболевания кишечника, дисахаридазная недостаточность, СРК и рак.

К сожалению, когда туристы планируют путешествие и, наряду с упаковыванием вещей в чемоданы, комплектуют «аптечку путешественника», в лучшем случае они консультируются по ее составу в аптеке. Обратиться к врачу за такой рекомендацией сложно, если это поликлиника по месту жительства, или дорого, если это частный медицинский центр. Средства массовой информации часто «лукавят» в отношении профилактики и лечения заболеваний органов пищеварения, рекомендуя панкреатин («для желудка») или утверждая, что все токсины при диарее якобы («эвакуируются при первой диарейной дефекации»). В итоге, когда возникает проблема со здоровьем в чужой стране, где лекарства можно приобрести только по рецептам, наши туристы начинают заниматься самолечением, которое может только ухудшить качество жизни и прогноз заболевания, а само путешествие превращается в тяжелое испытание. Необходима активная медицинская профилактика заболеваний при путешествиях, в т. ч. и ДП, особенно у граждан с высоким риском ее развития. Должны разрабатываться стандартные рекомендации для выезжающих за рубеж туристов, а «аптечки путешественника» должны формироваться с доступными и полноценными инструкциями по применению каждого их компонента.



Рис. 1. Карта мира с зонами риска развития ДП.

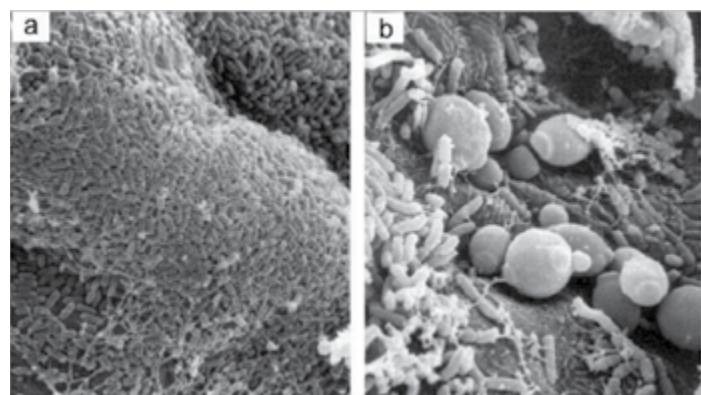


Рис. 2. Электронная микроскопия: а — микробный пейзаж здорового человека, б — микробный пейзаж при ДП [26].

## Литература

1. Дисбактериозы кишечника; причины возникновения, диагностика, применение бактериальных биологических препаратов. Пособие для врачей и студентов / Н. М. Грачева, Н. Д. Ющук, Р. П. Чуприна [и др.]. — М., 1999. — 44 с.
2. Жихарева Н. С. Терапия антибиотико-ассоциированного дисбактериоза / Н. С. Жихарева, А. И. Хавкин // Рус. мед. журн. — 2006. — Т. 14, № 19. — С. 3–8.
3. Самсонов А. А. Постинфекционный синдром раздраженной кишки — особая форма функциональной кишечной патологии / А. А. Самсонов, Е. Ю. Плотникова, М. В. Борщ // Лечащий врач. — 2012. — № 7. — Р. 16–22.
4. Шенвальд С. Результаты одинарного плацебо-контролируемого клинического испытания Линекса / С. Шенвальд, В. Цар. — М.: Индок Лек, 1984.
5. Шульпекова Ю. О. Антибиотико-ассоциированная диарея / Ю. О. Шульпекова // Рус. мед. журн. — 2007. — № 6. — С. 1–6.
6. Alon D. Risk behaviors and spectrum of diseases among elderly travelers: a comparison of younger and older adults / D. Alon, P. Shitrit, M. Chowers // J. Travel. Med. — 2010. — Vol. 17. — P. 250–255.

7. Bulmer E. A survey of tropical diseases as seen in the Middle East / E. Bulmer // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* — 1944. — Vol. 37. — P. 225–242.
8. CDC Health Information for International Travel: The Yellow Book. — NY : Oxford University Press, 2012 : [электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012>.
9. Connor B. A. Sequelae of traveler's diarrhea: focus on postinfectious irritable bowel syndrome / B. A. Connor // *Clin. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 41. — P. S577–S586.
10. CTX-M-15-producing enteroaggregative *Escherichia coli* as cause of travelers' diarrhea / E. Guiral, E. Mendez-Arancibia, S. Soto [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* — 2011. — Vol. 17, No 10. — P. 1950–1953.
11. Development of functional diarrhea, constipation, irritable bowel syndrome, and dyspepsia during and after traveling outside the USA / A. K. Tuteja, N. J. Talley, S. S. Gelman [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2008. — Vol. 53. — P. 271–276.
12. DuPont A. W. Travelers' diarrhea: modern concepts and new developments / A. W. DuPont, H. L. DuPont // *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 9, No 1. — P. 13–21.
13. DuPont H. L. New insights and directions in travelers' diarrhea / H. L. DuPont // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* — 2006. — Vol. 35. — P. 337–353.
14. Ericsson C. D. Travelers' diarrhea / C. D. Ericsson, H. L. DuPont, R. Steffen. — Hamilton : BC Decker, 2003. — 326 p.
15. Gastrointestinal symptoms after infectious diarrhea : a five-year follow-up in a Swedish cohort of adults / H. Törnblom, P. Holmvall, B. Svenungsson [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 5. — P. 461–464.
16. Genetic susceptibility to enteroaggregative *Escherichia coli* diarrhea: polymorphism in the interleukin-8 promoter region/ Z. D. Jiang, P. C. Okhuysen, D. C. Guo [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 188. — P. 506–511.
17. Gill H. S. Probiotics and human health : a clinical perspective/ H. S. Gill, F. Guarner // *Postgrad. Med. J.* — 2004. — Vol. 80, No 947. — P. 516–526.
18. Gorbach S. Traveler's diarrhea : National Institutes of Health Consensus Development Conference / S. Gorbach, R. Edelman // *Rev. Infect. Dis.* — 1986. — Vol. 8. — P. S109–S233.
19. Influence of host interleukin-10 polymorphisms on development of traveler's diarrhea due to HEAT-labile enterotoxin-producing *Escherichia coli* in travelers from the United States who are visiting Mexico / J. Flores, H. L. DuPont, S. A. Lee [et al.] // *Clin. Vaccine Immunol.* — 2008. — Vol. 15. — P. 1194–1198.
20. Influence of the combined ABO, FUT2, and FUT3 polymorphism on susceptibility to norwalk virus attachment / S. Marionneau, F. Airaud, N. V. Bovin [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 192. — P. 1071–1077.
21. Is traveler's diarrhea a significant risk factor for the development of irritable bowel syndrome? A prospective study/ E. Stermer, A. Lubezky, I. Potasman [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 3. — P. 898–901.
22. Kollaritsch H. Traveler's diarrhea / H. Kollaritsch, M. Paulke-Korinek, U. Wiedermann // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* — 2012. — Vol. 26, No 3. — P. 691–706.
23. Kozicki M. "Boil it, cook it, peel it or forget it": does this rule prevent travellers' diarrhoea? / M. Kozicki, R. Steffen, M. Schar // *Int. J. Epidemiol.* — 1985. — Vol. 14. — P. 169–172.
24. Marchou B. Traveller's diarrhea : epidemiology, clinical practice guideline for the prevention and treatment / B. Marchou // *Presse Med.* — 2013. — Vol. 42, No 1. — P. 76–81.
25. Markwalder K. Travelers' diarrhea / K. Markwalder // *Ther. Umsch.* — 2001. — Vol. 58, No 6. — P. 367–371.
26. Mulder L. Probiotics in the prevention of traveller's diarrhoea/ L. Mulder // *AgroFood industry hi-tech.* — 2004. — Vol. 3–4. — P. 43–44.
27. Multicenter, randomized, double-blind clinical trial to evaluate the efficacy and safety of a reduced osmolarity oral rehydration salts solution in children with acute watery diarrhea/ CHOICE Study Group // *Pediatrics.* — 2001. — Vol. 107, No 4. — P. 613–618.
28. Neal K. R. Prognosis in post-infective irritable bowel syndrome : a six-year follow up study / K. R. Neal, L. Barker, R. C. Spiller // *Gut.* — 2002. — Vol. 51. — P. 410–413.
29. Noroviruses bind to human ABO, Lewis, and secretor histo-blood group antigens: identification of 4 distinct strain-specific patterns / P. Huang, T. Farkas, S. Marionneau [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 188. — P. 19–31.
30. Norwalk virus infection and disease is associated with ABO histo-blood group type / A. M. Hutson, R. L. Atmar, D. Y. Graham, M. K. Estes // *J. Infect. Dis.* 2002. — Vol. 185. — P. 1335–1337.
31. Norwalk virus infection associates with secretor status genotyped from sera / A. M. Hutson, F. Airaud, J. LePendou [et al.] // *J. Med. Virol.* — 2005. — Vol. 77. — P. 116–120.
32. Okhuysen P. C. Current concepts in travelers' diarrhea: epidemiology, antimicrobial resistance and treatment / P. C. Okhuysen // *Curr. Opin. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 18. — P. 522–526.
33. Optimal dosing of ofloxacin with loperamide in the treatment of non-dysenteric travelers' diarrhea / C. D. Ericsson, H. L. DuPont, J. J. Mathewson // *J. Travel. Med.* — 2001. — Vol. 8. — P. 207–209.
34. Outbreaks of gastroenteritis associated with noroviruses on cruise ships — United States, 2002 / Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* — 2002. — Vol. 51. — P. 1112–1115.
35. Post-diarrhea chronic intestinal symptoms and irritable bowel syndrome in North American travelers to Mexico / P. C. Okhuysen, Z. D. Jiang, L. Carlin [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 1774–1778.
36. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea / R. L. Guerrant, T. Van Gilder, T. S. Steiner [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 32. — P. 331–351.
37. Prevention of traveler's diarrhea by the tablet form of bismuth subsalicylate / R. Steffen, H. L. DuPont, R. Heusser [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1986. — Vol. 29. — P. 625–627.
38. Prevention of traveler's diarrhea by the tablet formulation of bismuth subsalicylate / H. L. DuPont, C. D. Ericsson, P. C. Johnson [et al.] // *JAMA.* — 1987. — Vol. 257. — P. 1347–1350.
39. Prevention of travelers' diarrhea with rifaximin in US travelers to Mexico / F. Martinez-Sandoval, C. D. Ericsson, Z. D. Jiang [et al.] // *J. Travel. Med.* — 2010. — Vol. 17. — P. 111–117.
40. Prophylactic doxycycline for travelers' diarrhea. Results of a prospective double-blind study of Peace Corps volunteers in Kenya / D. A. Sack, D. C. Kaminsky, R. B. Sack [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1978. — Vol. 298. — P. 758–763.
41. A randomized, double-blind, multicenter study of rifaximin compared with placebo and with ciprofloxacin in the treatment of travelers' diarrhea / D. N. Taylor, A. L. Bourgeois, C. D. Ericsson [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* — 2006. — Vol. 74, No 6. — P. 1060–1066.
42. A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of rifaximin for the prevention of travelers' diarrhea in US military personnel deployed to Incirlik Air Base, Incirlik, Turkey / A. W. Armstrong, S. Ulukan, M. Weiner [et al.] // *J. Travel. Med.* — 2010. — Vol. 17, No 6. — P. 392–394.
43. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximin to prevent travelers' diarrhea / H. L. DuPont, Z. D. Jiang, P. C. Okhuysen [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 142. — P. 805–812.
44. Recurring norovirus transmission on an airplane / C. N. Thornley, N. A. Emslie, T. W. Sprott [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2011. — Vol. 53. — P. 515–520.
45. Relationship of *Campylobacter* toxigenicity in vitro to the development of postinfectious irritable bowel syndrome / J. P. Thornley, D. Jenkins, K. Neal [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 184. — P. 606–609.

46. Results of a double-blind placebo-controlled study using ciprofloxacin for prevention of travelers' diarrhea / C. M. Rademaker, I. M. Hoepelman, M. J. Wolfhagen [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 1989. — Vol. 8. — P. 690–694.

47. Rifaximin: a nonsystemic rifamycin antibiotic for gastrointestinal infections / J. Cottreau, S. F. Baker, H. L. DuPont [et al.] // *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* — 2010. — Vol. 8, No 7. — P. 747–760.

48. Shlim D. R. Looking for evidence that personal hygiene precautions prevent traveler's diarrhea / D. R. Shlim // *Clin. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 41. — P. S531–S535.

49. A single-nucleotide polymorphism in the gene encoding osteoprotegerin, an anti-inflammatory protein produced in response to infection with diarrheagenic *Escherichia coli*, is associated with an increased risk of nonsecretory bacterial diarrhea in North American travelers to Mexico / J. A. Mohamed, H. L. DuPont, Z. D. Jiang [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 199. — P. 477–485.

50. Spiller R. C. Role of infection in irritable bowel syndrome / R. C. Spiller // *J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 42. — P. 41–47.

51. Steffen R. Epidemiology of traveler's diarrhea / R. Steffen // *Clin. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 41. — P. S536–S540.

52. Therapy of travelers' diarrhea with rifaximin on various continents / R. Steffen, D. A. Sack, L. Riopel [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 1073–1078.

53. Travel and travelers' diarrhea in patients with irritable bowel syndrome / H. L. DuPont, G. Galler, F. Garcia-Torres [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* — 2010. — Vol. 82. — P. 301–305.

54. Treatment of travelers' diarrhea : randomized trial comparing rifaximin, rifaximin plus loperamide, and loperamide alone / H. L. DuPont, Z. D. Jiang, Belkind- J. Gerson [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 5. — P. 451–456.

55. Walkerton Health Study Investigators. Eight-year prognosis of postinfectious irritable bowel syndrome following waterborne bacterial dysentery / J. K. Marshall, M. Thabane, A. X. Garg [et al.] // *Gut.* — 2010. — Vol. 59. — P. 605–611.

56. World Travel Trends Report 2010/2011 : [электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.world-tourism.com>.

УДК 616.34-008.314.4-022-07

### ДИАРЕЯ ПУТЕШЕСТВЕННИКОВ: ВЗГЛЯД ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА НА ПРОБЛЕМУ

Е. Ю. Плотникова

Кемеровская государственная  
медицинская академия, Кемерово, Россия

УДК 616.34-008.314.4-022-07

### ДИАРЕЯ МАНДРІВНИКІВ: ПОГЛЯД ГАСТРОЕНТЕРОЛОГА НА ПРОБЛЕМУ

К. Ю. Плотнікова

Кемеровська державна медична академія,  
Кемерово, Росія

### TRAVELERS' DIARRHEA: GASTROENTEROLOGICAL VIEW OF THE PROBLEM

E. Y. Plotnikova

Kemerovo State Medical Academy,  
Kemerovo, Russia

**Ключевые слова:** диарея путешественников, синдром раздраженного кишечника, лечение, рифаксимин, пробиотики  
Ежегодно туристы выезжают на отдых за рубеж в страны с высоким риском развития диареи путешественника (ДП). Это заболевание имеет инфекционную этиологию, а тяжесть его течения зависит от ряда факторов — в первую очередь, от возбудителя. У части пациентов, перенесших ДП, могут развиваться осложнения, например, постинфекционный синдром раздраженного кишечника, который очень сложно поддается лечению. Для профилактики и лечения ДП применяются немедикаментозные и медикаментозные методы лечения, включающие антибактериальные средства, пробиотики, регидратирующие средства. В статье приводятся результаты современных исследований, а также международные стандарты и рекомендации по выбору оптимальных препаратов, рекомендуемых для лечения ДП.

**Ключові слова:** діарея мандрівників, синдром подразненого кишечника, лікування, рифаксимін, пробіотики  
Щороку туристи виїжджають на відпочинок за кордон до країн із високим ризиком розвитку діареї мандрівника (ДМ). Це захворювання має інфекційну етіологію, а тяжкість його перебігу залежить від ряду чинників — насамперед, від збудника. У частини пацієнтів, які перенесли ДМ, можуть розвинути ускладнення, наприклад, постінфекційний синдром подразненого кишечника, який дуже складно піддається лікуванню. Для профілактики і лікування ДМ застосовуються немедикаментозні і медикаментозні методи лікування, які включають антибактеріальні засоби, пробіотики, регідратуючі засоби. У статті наведено результати сучасних досліджень, а також міжнародні стандарти та рекомендації щодо вибору оптимальних препаратів, рекомендованих для лікування ДМ.

**Key words:** travelers' diarrhea, irritable bowel syndrome, therapy, rifaximin, probiotics  
The tourists go on vacation abroad to the countries with a high risk of traveler's diarrhea every year. This disease has an infectious etiology, its severity depending on several factors — predominantly, on the pathogen. Some patients who have suffered from traveler's diarrhea may have such complications as postinfectious irritable bowel syndrome, which is very difficult to be treated. Non-drug and drug therapy is used for the prevention and treatment of traveler's diarrhea, which includes antibacterials, probiotics, sorbents. The article presents the results of current research, as well as international standards and guidelines for choosing the best preparations that are recommended for the treatment of traveler's diarrhea.

## **ВЛИЯНИЕ АНТИСЕКРЕТОРНОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, СОЧЕТАННОЙ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

*З. З. Саатов, Э. Х. Дусмухамедова, Г. Н. Собирова*

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан*

### **Ключевые слова**

**гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, бронхиальная астма, рефлюкс-индуцированная астма, лечение, ингибиторы протонной помпы**

Сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и заболеваний органов дыхания, в частности, бронхиальной астмы (БА), является актуальным вопросом современной медицины. ГЭРБ выявляется приблизительно у 40% взрослого населения, среди пациентов с БА этот показатель составляет 70–80%, причем такая ситуация стабильно сохраняется на протяжении последних десятилетий [1, 2].

Особый интерес представляет патологический гастроэзофагеальный рефлюкс, рассматриваемый в качестве триггера приступов астмы, преимущественно в ночной период. Приступ удушья, связанный с аспирацией желудочного содержимого, впервые описал Osler в 1892 г. Исследования Mendelson (1946), Friedland (1966) положили начало дальнейшему изучению проблемы, при этом был введен термин «рефлюкс-индуцированная астма». Согласно современным представлениям, патогенез рефлюкс-индуцированной БА связан с двумя механизмами. Первый — развитие бронхоспазма в результате заброса желудочного содержимого в просвет бронхиального дерева; второй — индуцирование приступа удушья в результате стимуляции вагусных рецепторов дистальной части пищевода (Goodall et al., 1981).

По мнению R. J. Goodall et al., наиболее значимым в формировании рефлюкс-индуцированной БА является второй механизм развития приступов удушья [3]. Увеличение числа патологических рефлюксов на фоне повышения интрагастральной секреции соляной кислоты (соответственно циркадным ритмам выработки соляной кислоты) преимущественно происходит в период с 0 до 4 ч утра. Забрасываемое агрессивное содержимое вызывает стимуляцию вагусных рецепторов дистальной части пищевода рефлекторно, индуцируя бронхоконстрикторный эффект.

**Цель исследования** — изучение влияния антисекреторной терапии на клинико-патогенетическое течение рефлюкс-индуцированной БА.

**Материалы и методы.** В исследование включено 40 пациентов (мужчин — 18, женщин — 22) с БА, у которых выявлена ГЭРБ. Пациенты были разделены на две сопоставимые группы в возрасте от 23 до 58 лет, средний возраст составил 49 лет. Длительность заболевания ГЭРБ составляла  $7,9 \pm 2,6$  лет, БА —  $12 \pm 4,3$  лет. Пациентам обеих групп проводилась базисная

терапия БА, включавшая ингаляционные глюкокортикостероиды и селективные  $\beta_2$ -агонисты длительного действия. Второй группе пациентов на фоне базисной терапии назначали прием ингибитора протонной помпы (ИПП) — пантопразол 40 мг/сут. Длительность курса лечения ИПП составила 8 недель. Эффективность проведенной терапии оценивалась после проведения 8-недельного курса лечения ГЭРБ у пациентов второй группы.

Диагноз БА устанавливался по критериям GINA на основании характерных жалоб, данных анамнеза, наличия обратимой бронхиальной обструкции по данным функции внешнего дыхания (увеличение объема форсированного выдоха в первую секунду на 15% и более после приема бронходилататора — 200 мкг сальбутамола).

Верификация ГЭРБ устанавливалась на основании характерных жалоб, анамнеза, клинико-лабораторных данных, результатов эндоскопического исследования, внутрипищеводной pH-метрии.

Эффективность терапии ГЭРБ оценивалась по изменению клинического течения ГЭРБ, купированию изжоги в ходе лечения, динамике заживления эрозивно-язвенных дефектов по данным ЭГДС в случаях рефлюкс-эзофагита. Влияние проводимой терапии на течение БА оценивалось по динамике дневных и ночных симптомов астмы, потреблению бронхорасширяющих препаратов в течение суток, динамике значений ОФВ<sub>1</sub>, ЖЕЛ, МОС 25, МОС 50, МОС 75 — форсированные экспираторные потоки на различных уровнях ФЖЕЛ (25% ФЖЕЛ, 50% ФЖЕЛ, 75% ФЖЕЛ).

Из биохимических исследований проводилось определение провоспалительных цитокинов: ИЛ-6 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови, а также метаболитов оксида азота (NO) — нитритов и нитратов в плазме крови.

**Результаты.** Проведенные исследования показали, что в первой группе пациентов, получавших только базисную терапию БА без применения ИПП, динамика дневных и ночных симптомов заболевания не претерпевала достоверно существенных изменений (табл. 1). Также в данной группе была отмечена резистентность к употребляемым бронхолитикам.

Во второй группе пациентов, принимавших ИПП, отмечалось достоверное снижение количества приступов удушья. Оно было наиболее выражено в



отношении ночных приступов БА, количество которых под воздействием ИПП через 8 недель лечения снижалось на 60%. Также было отмечено снижение количества потребляемых бронхолитиков короткого действия. О том, что это было связано с купированием симптомов ГЭРБ, свидетельствовало именно снижение частоты ночных приступов, что более характерно для ГЭРБ-ассоциированных форм БА.

Изучение показателей функции внешнего дыхания по динамике изменений параметров ОФВ<sub>1</sub>, ЖЕЛ и ФЖЕЛ (рис. 1, 2) выявило достоверное улучшение бронхиальной проходимости у больных с БА, получавших ИПП, по сравнению с первой группой. Показатель ОФВ<sub>1</sub> составил в первой группе (в % от должного) 62,4±3,6 до лечения и 71,4±2,4 после 8-й недели, во второй группе — соответственно 63,1±2,4 и 81,8±2,7 (p<0,05). Показатель ЖЕЛ составил в первой группе (в % от должного) 71,2±2,1 до лечения и 79,1±1,4 после лечения, во второй группе — соответственно 70,9±2,4 и 86,3±1,6 p<0,05). Показатели форсированных экспираторных потоков на различных уровнях ФЖЕЛ (табл. 2) выявило увеличение: МОС 25 — на 11,9±0,1% в первой группе (p\*<0,05), на 18,9±0,5% во второй группе (p\*<0,05); МОС 50 — на 10,2±0,3% в первой группе (p\*<0,05), на 24,8±0,5% во второй группе (p\*<0,05); МОС 75 — на 7,4±0,1% в первой группе (p\*<0,05), на 26,6±0,4% во второй группе (p\*<0,05).

Как показали исследования по определению провоспалительных цитокинов плазмы крови в дина-

мике, в обеих группах пациентов отмечается достоверное снижение показателей ИЛ-6 и ФНО-α по сравнению с показателями до лечения (рис. 3, 4). В первой группе наблюдения отмечается снижение ИЛ-6 к концу лечения на 34,1% и ФНО-α на 38,7% по сравнению с показателями до лечения. Во второй группе больных, получавших лечение ИПП, снижение содержания в крови ИЛ-6 составило 73,4% и ФНО-α на 57,5% по сравнению с показателями до лечения.

Определение концентрации метаболитов NO в плазме крови больных с ГЭРБ-индуцированной БА выявило, что в первой группе пациентов изменения в содержании конечных метаболитов NO отмечались в незначительной степени, снизившись только на 25,8% от исходного показателя. В то же время во второй группе концентрация метаболитов NO была достоверно снижена на 38,5% от исходного показателя. Разница в количестве нитритов и нитратов в плазме крови больных первой и второй групп наблюдения была статистически достоверной — 12,7% (p< 0,05).

Нами был проведен ранговый корреляционный анализ по Пирсону между показателями ОФВ<sub>1</sub>, ЖЕЛ с одной стороны и показателями содержания в плазме крови нитритов и нитратов, ИЛ-6 и ФНО-α. Как видно из полученных результатов анализа, в первой и второй группах больных к исходу 8-й недели лечения между показателем ОФВ<sub>1</sub> и содержанием в плазме крови конечных метаболитов оксида азота и провоспалительными цитокинами имелась сильная отрицательная связь (табл. 3). Такая же отрицательная корреляционная зависимость отмечалась между показателем ЖЕЛ и указанными биохимическими маркерами воспаления при ГЭРБ-индуцированной БА (табл. 4).

**Заключение.** Таким образом, проведенные исследования показали, что включение антисекреторных препаратов при лечении больных с ГЭРБ-индуцированной БА приводит к уменьшению частоты приступов бронхиальной астмы и сокращению частоты употребления β<sub>2</sub>-агонистов короткого действия, улучшению качества жизни пациентов и функциональных показателей легких. Повышение эффективности проводимой терапии, вероятно, обеспечивается снижением содержания в плазме крови конечных метаболитов оксида азота и провоспалительных цитокинов.

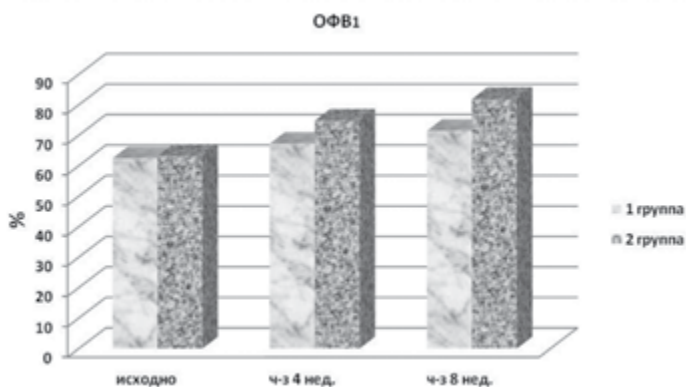


Рис. 1. Динамика ОФВ<sub>1</sub> в процессе лечения ГЭРБ-индуцированной БА.

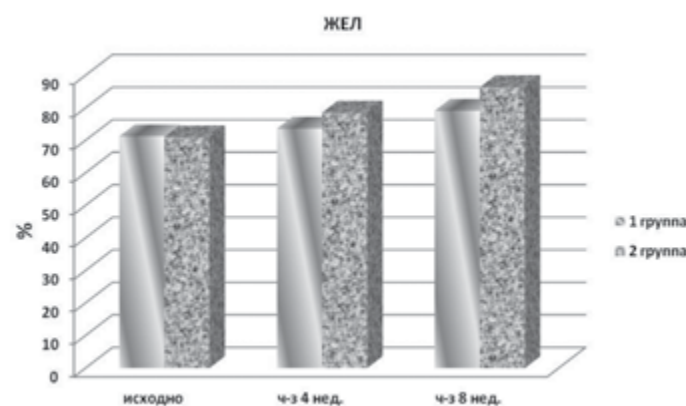


Рис. 2. Динамика ЖЕЛ в процессе лечения ГЭРБ-индуцированной БА.

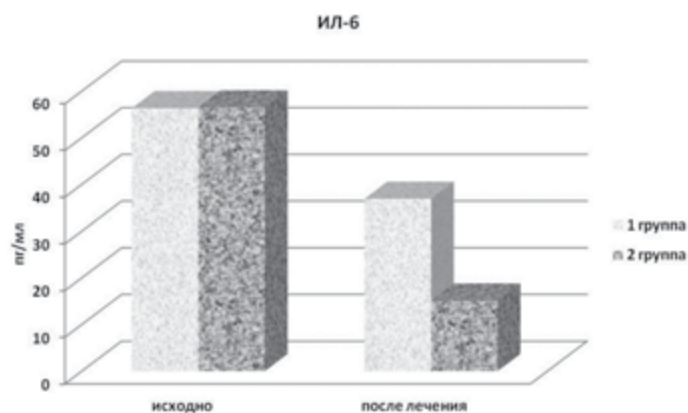


Рис. 3. Содержание ИЛ-6 в плазме крови больных с ГЭРБ-индуцированной БА в динамике лечения.

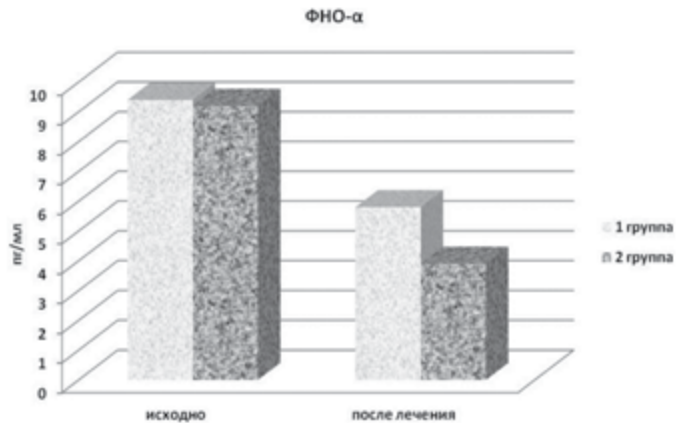


Рис. 4. Содержание ФНО-α в плазме крови больных с ГЭРБ-индуцированной БА в динамике лечения.

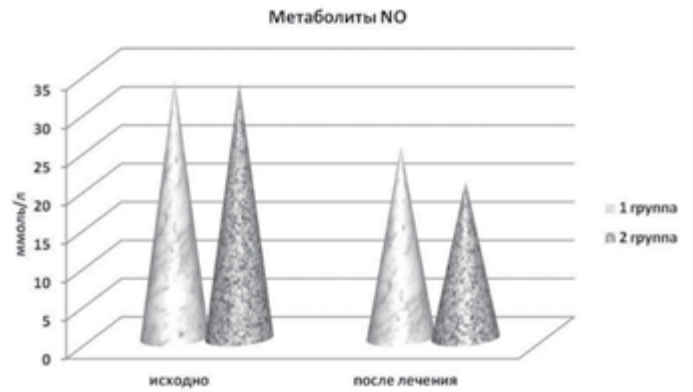


Рис. 5. Содержание нитратов и нитритов в плазме крови больных с ГЭРБ-индуцированной БА в динамике лечения.

Таблица 1

**Динамика клинических проявлений больных на фоне лечения**

Пациенты	Кол-во приступов днем		Кол-во приступов ночью		Потребление бронхолитиков	
	Исходно	Ч-з 8 нед	Исходно	Ч-з 8 нед	Исходно	Ч-з 8 нед
1 группа	2,6±0,4	1,9±0,3*	1,6±0,1	0,9±0,3*	6,4±0,4	4,8±0,5*
2 группа	2,7±0,3	1,4±0,2*	1,5±0,2	0,6±0,1*	6,6±0,2	3,5±0,4*

Примечание: \* — разница достоверна от показателей до лечения (p<0,05).

Таблица 2

**Показатели МОС 75, МОС 50 и МОС 25 у больных с ГЭРБ-индуцированной БА в процессе лечения**

	Показатели пикфлоуметрии	До лечения	После лечения
1 группа	МОС 75	52,6±2,1	56,4±3,1*
	МОС 50	42,3±3,4	46,6±1,8*
	МОС 25	41,5±3,1	46,4±2,4*
2 группа	МОС 75	51,7±3,0	65,4±3,3*
	МОС 50	43,7±2,7	54,5±2,4*
	МОС 25	40,6±3,3	48,3±2,8*

Примечание: \* — разница достоверна от показателей до лечения (p<0,05).

Таблица 3

**Корреляционная взаимосвязь между показателем ОФV1 и биохимическими показателями больных с ГЭРБ-индуцированной БА**

Показатель 1	Показатель 2	Корреляционная зависимость
ОФV1	Метаболиты NO	r= -0,8
	ИЛ-6	r= -0,7
	ФНОα	r= -0,8

Таблица 4

**Корреляционная взаимосвязь между показателем ЖЕЛ и биохимическими показателями больных с ГЭРБ-индуцированной БА**

Показатель 1	Показатель 2	Корреляционная зависимость
ОФV1	Метаболиты NO	r= -0,7
	ИЛ-6	r= -0,7
	ФНОα	r= -0,9

**Литература**

1. Арутюнов А. Г. Бронхиальная астма и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенез взаимодействия, тактика ведения больных / А. Г. Арутюнов, Е. П. Щерба // Кремлевская медицина. — 2004. — № 1. — С. 81–85.

2. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и патология органов дыхания: доказательства взаимосвя-

зи и нерешенные проблемы / Н. Р. Палеева, В. А. Исаков, Н. К. Черейская, О. В. Иванова // Вестник РАМН. — 2005. — № 6. — С. 3–7.

3. Relationship between asthma and gastroesophageal reflux / R. J. Goodall, J. E. Earis, D. N. Cooper [et al.] // Thorax. — 1981. — Vol. 36, No 2. — P. 116–121.

УДК: 616.329-008.63-085.242.4:547.932

**ВЛИЯНИЕ АНТИСЕКРЕТОРНОЙ ТЕРАПИИ  
НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ,  
СОЧЕТАННОЙ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ  
РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ**З. З. Саатов, Э. Х. Дусмухамедова,  
Г. Н. Собирова*Республиканский специализированный  
научно-практический медицинский центр  
терапии и медицинской реабилитации,  
Ташкент, Узбекистан*

УДК: 616.329-008.63-085.242.4:547.932

**ВПЛИВ АНТИСЕКРЕТОРНОЇ ТЕРАПІЇ  
НА СТАН БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ,  
СПОЛУЧЕНОЇ З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ  
РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ**З. З. Саатов, Е. Х. Дусмухамедова,  
Г. Н. Собірова*Республіканський спеціалізований  
науково-практичний медичний центр  
терапії та медичної реабілітації,  
Ташкент, Узбекистан***INFLUENCE OF ANTISECRETORY THERAPY  
ON THE COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA  
COMBINED WITH GASTROESOPHAGEAL  
REFLUX DISEASE**Z. Z. Saatov, E. H. Dusmuhamedova,  
G. N. Sobirova*Republican specialized scientific  
and practical medical center  
of therapy and medical rehabilitation,  
Tashkent, Uzbekistan***Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, бронхиальная астма, рефлюкс-индуцированная астма, лечение, ингибиторы протонной помпы

В статье приведены результаты лечения 40 больных с бронхиальной астмой, сочетанной с гастроэзофагеальной болезнью. Использование антисекреторной терапии способствовало снижению количества конечных метаболитов оксида азота и провоспалительных цитокинов в плазме крови. Результаты проведенной терапии показали, что у этих больных также улучшалось течение бронхиальной астмы, что выражалось сокращением частоты приступов астмы, уменьшением использования бета-агонистов и улучшением вентиляционных показателей легких.

**Ключові слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, бронхиальная астма, рефлюкс-индуцированная астма, лечение, ингибиторы протонной помпы

У статті наведено результати лікування 40 хворих на бронхіальну астму, сполучену з гастроэзофагеальною хворобою. Використання антисекреторної терапії сприяло зменшенню кількості кінцевих метаболітів оксиду азоту і прозапальних цитокінів у плазмі крові. Результати проведеної терапії показали, що у цих хворих також покращився стан бронхіальної астми, що виражалось скороченням частоти нападів астми, зменшенням використання бета-агоністів і покращенням вентиляційних показників легень.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, bronchial asthma, reflux-induced asthma, therapy, proton pump inhibitors

The results of therapy of 40 patients with bronchial asthma combined with gastroesophageal disease are presented in the article. It is shown that using of antisecretory therapy helped reduce the number of end nitric oxide and proinflammatory cytokines in the blood plasma. The results of the therapy of these patients also improved symptoms of asthma, as manifested in reduction of frequency of asthma attacks, decreased use of beta-agonists and improvement of parameters of pulmonary ventilation.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КЛАТИНОЛА В ЭРАДИКАЦИИ ИНФЕКЦИИ

### *Helicobacter pylori*

С. М. Ткач

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев, Украина

#### Ключевые слова

*Helicobacter pylori*, эффективность эрадикации, тройная терапия, Клатинол, сроки лечения

Хотя эпидемиология инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) за последние годы существенно изменилась, и в новых благополучных социально-экономических когортах ее распространенность достаточно низкая, она по-прежнему остается одной из наиболее распространенных в мире инфекций. Средняя распространенность *H. pylori* по всему миру до сих пор равна приблизительно 50%, с наиболее высоким уровнем в развивающихся странах (80–90%) и более низким уровнем в Западной Европе (30–50%), Северной Америке (30–40%) и Австралии (20%). В Украине средняя распространенность НР составляет 60%.

Клиническое значение инфекции *H. pylori* определяется тем, что она является основным причинным фактором гастродуоденальной патологии (хронические гастриты, пептические язвы, диспепсия, рак желудка, MALT-лимфома желудка) и ряда экстрагастральных расстройств (необъяснимая железодефицитная анемия,  $B_{12}$ -дефицитная анемия, иммунная тромбоцитопения).

Следует сказать, что, несмотря на то, что инфекция *H. pylori* представляет собой весьма распространенную и серьезную проблему, ее терапия мало оптимизирована, в подавляющем большинстве случаев назначается эмпирическим путем и дает худшие результаты по сравнению с терапией других более частых инфекционных заболеваний. Хотя бактерия *H. pylori* и чувствительна к достаточно большому числу антибиотиков и антимикробных препаратов, в то же время сама инфекция *H. pylori* трудно поддается лечению. Эффективность многих часто рекомендуемых режимов терапии инфекции *H. pylori* все чаще и чаще уменьшается в связи с постоянно возрастающей резистентностью бактерии ко многим антимикробным препаратам, особенно метронидазолу, кларитромицину и фторхинолонам. Кроме того, трудности лечения связаны с очень большим количеством бактерий *H. pylori* в желудке, создающим («эффект обсемененности»), их способностью занимать разные ниши (например, внутриклеточные или в толстом слое слизистого геля желудка), высоким показателем частоты повторного инфицирования в развивающихся странах. В связи с этим, режимы эрадикационного лечения *H. pylori* постоянно меняются и совершенствуются.

В настоящее время выделяют три основных вида антихеликобактерного лечения — эмпирическую терапию, индивидуализированную терапию и эмпирическую терапию спасения (таблица 1).

Эмпирическая терапия, назначаемая как терапия первой или второй линии без определения чувствительности *H. pylori* к антибиотикам, включает в себя стандартную тройную терапию, последовательную терапию, сопутствующую терапию, последовательно-сопутствующую терапию и висмут-содержащую квадротерапию. В схемах стандартной тройной, последовательной и сопутствующей терапии

препараты висмута не применяются, эти схемы включают четыре препарата: ИПП, кларитромицин, метронидазол (или тинидазол) и амоксициллин.

Стандартная тройная терапия на основе кларитромицина по-прежнему остается наиболее широко применяемой в Европе и США первой линией терапии, хотя ее эффективность во многих странах постоянно снижается. В связи с этим, Маастрихтский консенсус 4-2010 категорически рекомендует выбор первой линии лечения проводить на основе известной в стране (регионе) кларитромицин-резистентности. В частности, если резистентность к кларитромицину в данном регионе не превышает 15%, то, как и прежде, в качестве первой линии лечения рекомендуется назначать эмпирическую стандартную кларитромицин-содержащую тройную терапию (ИПП + кларитромицин + амоксициллин или метронидазол (или тинидазол) в случаях аллергии на пенициллины) даже без предварительного определения чувствительности, при этом дозы для всех препаратов остаются прежними. Важным заключением консенсуса явилось то, что удлинение стандартной тройной терапии до 10–14 дней повышает эффективность эрадикации в среднем на 5%.

Как известно, истинной картины в Украине по кларитромицин-резистентности инфекции *H. pylori* мы не знаем, поскольку специальные масштабные исследования в этом направлении у нас в стране никогда не проводились. Если ориентироваться на наших ближайших соседей — Россию, где кларитромицин-резистентность находится на уровне 8–10%, то и в Украине ситуация пока выглядит достаточно благоприятно, о чем, кстати, косвенно свидетельствует сохраняющаяся пока высокая эффективность стандартных кларитромицин-содержащих схем тройной терапии.

Наш собственный опыт применения стандартной тройной терапии на основе кларитромицина и подтверждения эрадикации *H. pylori* при помощи  $^{13}C$ -мочевинного дыхательного теста, включающий ежегодное лечение 300–400 больных в течение последних 15 лет, свидетельствует о том, что эффективность стандартной тройной терапии пока остается достаточно высокой, превышающей 80%.

По нашему глубокому убеждению, при проведении эрадикации лучше и значительно удобнее использовать комбинированные лекарственные средства в виде готовых наборов, содержащих все необходимые компоненты. Такие препараты выпускаются в виде готовых комбинированных блистеров, каждый из которых содержит все необходимые компоненты в рекомендуемых дозах, что позволяет существенно повышать приверженность больных лечению и, соответственно, добиваться более высокого уровня эрадикации. Немаловажно и то, что практическому врачу первичного звена (например, семейному врачу) даже нет необходимости запоминать дозировки и названия отдельных препаратов, поскольку все они специально расфасованы

в необходимом составе и дозировках. Стоимость курсового лечения такими препаратами обычно существенно ниже, чем применение трех отдельных препаратов разных фирм-производителей.

В этой связи нами проведено изучение эффективности препарата Клатинол (компания Синмедик, Индия), который как раз и представляет собой подобный комбинированный препарат. Одна упаковка Клатинола содержит 7 комбинированных блистеров, каждый из которых предназначен для ежедневного приема два раза в день и содержит 30 мг лансопризола, 250 мг кларитромицина и 500 мг тинидазола.

Основной целью исследования явилось изучение эффективности Клатинола в эрадикации инфекции *H. pylori* в зависимости от продолжительности курсового лечения (7 и 14 дней).

С этой целью было обследовано 60 больных (25 женщин, 35 мужчин в возрасте 29–65 лет) с неосложненными *H. pylori*-позитивными дуоденальными язвами. У всех больных наличие язв верифицировались при видеозоофагогастродуоденоскопии с биопсией, наличие инфекции *H. pylori* подтверждалось с помощью быстрого уреазного теста и <sup>13</sup>C-мочевинного дыхательного теста (<sup>13</sup>C-МДТ). Никто из больных ранее антихеликобактерную терапию не получал.

В зависимости от проводимого лечения, все больные с помощью компьютерного метода случайных чисел в соотношении 1:1 рандомизированы на 2 группы. Пациентам 1 группы (30 больных) назначали тройную терапию Клатинолом в течение 7 дней; больным 2 группы (30 больных) проводили такую же тройную терапию в течение 14 дней.

Основным критерием эффективности была частота эрадикации *H. pylori* (определялась через 4 недели после окончания лечения по данным <sup>13</sup>C-МДТ). Вторичными точками определения эффективности были клиническая эффективность (% заживления язв через 4 недели) и частота развития побочных эффектов.

Полностью лечение закончили 57 больных (95%), из

них 29 больных 1 группы (96,7%) и 28 больных 2 группы (93,3%). Причиной досрочного прекращения лечения в 2 случаях было развитие аллергической реакции по типу крапивницы, в 1 случае — самостоятельное прекращение больным лечения из-за развития нетяжелых побочных эффектов (неприятный вкус во рту, тошнота). Комплаенс пациентов в обеих группах был хорошим. Результаты, полученные в ходе лечения, представлены в таблице 2.

Как видно из этих данных, частота эрадикации *H. pylori* в обеих группах больных превышала 80%, что является требованием для эффективной эрадикационной терапии, увеличивалась по мере удлинения срока лечения (89,3% против 82,8%), хотя и сопровождалась развитием нетяжелых побочных эффектов у большего числа больных. Практически у всех больных через 4 недели отмечалось заживления язвенных дефектов.

Частота побочных эффектов представлена в таблице 3. Как видно из представленных данных, частота побочных эффектов достоверно увеличивалась по мере удлинения срока лечения, хотя характер самих побочных эффектов оставался прежним. Наиболее частыми побочными эффектами эрадикационной терапии были изменение вкуса, тошнота, диарея, головная боль и сухость во рту. Каких-либо серьезных лабораторных изменений, влияющих на продолжение терапии, выявлено не было.

Таким образом, проведенное исследование показало, что комбинированный препарат Клатинол является достаточно эффективным для проведения антихеликобактерной терапии и обеспечивает удачную эрадикацию более чем у 80% больных. Эффективность эрадикационной терапии существенно увеличивалась по мере увеличения срока лечения (с 7 до 14 дней), хотя и сопровождалась появлением нетяжелых побочных эффектов у большего числа пациентов.

Учитывая полученные нами результаты, 14-дневный курс стандартной тройной терапии при помощи препарата Клатинол можно рекомендовать в качестве первой линии эрадикации инфекции *H. pylori*.

Таблица 1

Рекомендуемые схемы лечения инфекции *H. pylori* в 2014 г.

Лечение	Препараты, дозировка и длительность
<b>Эмпирическая терапия</b>	
Стандартная тройная терапия при кларитромицин-резистентности в регионе < 15%	Кларитромицин 500 мг + амоксициллин 1 г либо метронидазол/ или тинидазол 500 мг (при аллергии на пенициллины) + ИПП — все два раза в сутки в течение 10–14 дней
Сопутствующая терапия	Амоксициллин 1 г + кларитромицин 500 мг и тинидазол 500 мг или метронидазол 500 мг + ИПП — все два раза в сутки в течение 10–14 дней
Последовательная терапия	Амоксициллин 1 г + ИПП два раза в сутки в течение 5 дней, затем кларитромицин 500 мг + тинидазол 500 мг или метронидазол 500 мг + ИПП — все два раза в сутки в течение следующих 5 дней (всего 10 дней)
Последовательно-сопутствующая терапия	Амоксициллин 1 г + ИПП два раза в сутки в течение 7 дней, затем амоксициллин 1 г + кларитромицин 500 мг и тинидазол 500 мг или метронидазол 500 мг в течение следующих 7 дней (всего 14 дней)
Висмут-содержащая квадротерапия	Висмута субцитрат (субсалицилат) + тетрациклина гидрохлорид 500 мг 4 раза в сутки + метронидазол 500 мг или тинидазол 500 мг три раза в сутки + ИПП два раза в сутки в течение 10–14 дней
<b>Индивидуализированная терапия</b>	
Тройная терапия при известной чувствительности <i>H. pylori</i> к кларитромицину	Амоксициллин 1 г + кларитромицин 500 мг либо тинидазол 500 мг или метронидазол 500 мг + ИПП — все два раза в сутки в течение 10–14 дней
Терапия фторхинолонами при известной чувствительности <i>H. pylori</i> к фторхинолонам	Фторхинолон (например, левофлоксацин 500 мг один раз в сутки) + ИПП + амоксициллин 1 г два раза в сутки в течение 14 дней
<b>Эмпирическая терапия спасения</b>	
Двойная терапия ИПП в высоких дозах	ИПП + амоксициллин 500 мг — все четыре раза в сутки с приблизительным интервалом 6 часов в течение 14 дней
Рифабутин-содержащая тройная терапия	Рифабутин 150 мг + амоксициллин 1 г + ИПП — все два раза в сутки в течение 14 дней

**Эффективность Клатинола в зависимости от продолжительности лечения**

Лечение	Частота эрадикации <i>H. pylori</i> n (%)	Частота развития побочных эффектов, n (%)	Частота полного заживления язв, n (%)
1 группа, n=29	24 (82,8%)	13 (44,8%)	28 (96,6%)
2 группа, n=28	25 (89,3%)	16 (57,1%)*	28 (100%)

Примечание: \* — различия по сравнению с другими группами достоверны при  $p \leq 0,05$ .

**Частота наиболее частых побочных эффектов в обеих группах больных**

Побочный эффект	1 группа, n (%)	2 группа, n (%)
Аллергическая реакция	1 (3,3%)	1 (3,3%)
Изменение вкуса	5 (16,6%)	6 (20,0%)
Тошнота	4 (13,3%)	5 (16,6%)
Диарея	2 (6,6%)	3 (10,0%)
Головная боль	1 (3,3%)	1 (3,3%)
Сухость во рту	1 (3,3%)	2 (6,6%)
Всего	14 (46,6%)	18 (60,0%)

**Литература**

1. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report / European *Helicobacter Pylori* Study Group // *Gut*. — 1997. — Vol. 41, No 1. — P. 8–13.
2. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection : the Maastricht 2-2000 Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Mégraud, C. O'Morain [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 16, No 2. — P. 167–180.
3. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection : the Maastricht III Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Mégraud, C. O'Morain [et al.] // *Gut*. — 2007. — Vol. 56, No 6. — P. 772–781.
4. Management of *Helicobacter pylori* infection : the Maastricht IV/Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Mégraud, C. A. O'Morain [et al.] // *Gut*. — 2012. — Vol. 61, No 5. — P. 646–664.

УДК 616.33–022.7:579.841.5–085.24

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ КЛАТИНОЛА  
В ЭРАДИКАЦИИ ИНФЕКЦИИ  
HELICOBACTER PYLORI**

С. М. Ткач

Национальный медицинский университет  
им. А. А. Богомольца, Киев, Украина

УДК 616.33–022.7:579.841.5–085.24

**ЕФЕКТИВНІСТЬ КЛАТИНОЛУ  
В ЕРАДИКАЦІЇ ІНФЕКЦІЇ  
HELICOBACTER PYLORI**

С. М. Ткач

Національний медичний університет  
ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна

**EFFICACY OF KLATINOL  
IN ERADICATION OF HELICOBACTER  
PYLORI INFECTION**

S. M. Tkach

National Medical University  
n. a. A. A. Bogomolets, Kiev, Ukraine

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, эффективность эрадикации, тройная терапия, Клатинол, сроки лечения  
В статье приведены результаты изучения эффективности препарата Клатинол в эрадикации инфекции *H. pylori*. Показано, что Клатинол является достаточно эффективным для проведения антихеликобактерной терапии, причем эффективность эрадикации существенно увеличивается по мере удлинения срока лечения.

**Ключові слова:** *Helicobacter pylori*, ефективність ерадикації, потрійна терапія, Клатінол, термін лікування  
У статті наведено результати вивчення ефективності препарату Клатінол в ерадикації інфекції *H. pylori*. Показано, що Клатінол є досить ефективним препаратом для проведення антихелікобактерної терапії, причому ефективність ерадикації суттєво збільшується разом із подовженням терміну лікування.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, eradication efficacy, triple therapy, Klatinol, terms of treatment  
Results of studying Klatinol efficacy in *H. pylori* eradication are presented in the article. The conclusion has been made that Klatinol is an effective drug for *H. pylori* eradication, its efficacy being increased upon the prolongation of treatment.

# КЛАТИНОЛ

**Клатинол – высокий процент эрадикации при лучшей переносимости!**



Утром по 1 таблетке



Лансопризол 30 мг  
Кларитромицин 250 мг  
Тинидазол 500 мг



**Курс лечения: 7 – 14 дней**



Вечером по 1 таблетке



Лансопризол 30 мг  
Кларитромицин 250 мг  
Тинидазол 500 мг

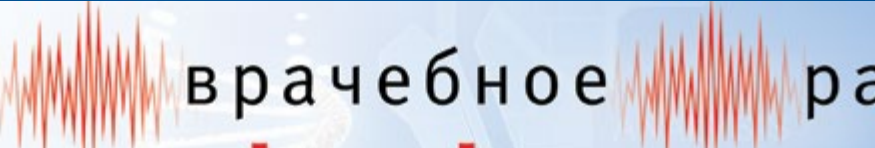

Регистрационное свидетельство № UA/5974/01/01  
Перерегистрирован 28.03.2012 № 213  
до 28.03.2017



С ПОЛНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ О ПРЕПАРАТЕ,  
ВЫ МОЖЕТЕ ОЗНАКОМИТЬСЯ В ИНСТРУКЦИИ

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ РАБОТНИКОВ МЕДИЦИНСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СФЕР



Первое  врачебное  радио

[pvr.redmed.com.ua](http://pvr.redmed.com.ua)

audio-журнал

  
**Red+Док**

СЛУШАЙТЕ НАС УЖЕ СЕГОДНЯ





# 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.** Піперчувливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. **Особливі застереження.** У хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози інших препаратів панкреатину, спостерігалися зжуження ілеоцекального відділу кишечника і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія), а також коліт, але при проведенні контрольованих досліджень не виявлено доказів зв'язку між прийомом препарату Креон® і виникненням фіброзуючої колонопатії. Проте як запобіжний захід рекомендовано у разі появи незвичних абдомінальних симптомів або зміни характеру симптомів основного захворювання виключити можливість ураження товстої кишки, особливо якщо пацієнт приймає більше 10000 ОД ліпази/кг/добу. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** При необхідності вагітні або жінки, які годують груддю, можуть приймати Креон® у дозах, достатніх для забезпечення адекватного статусу харчування. **Діти.** Креон® можна застосовувати дітям. **Спосіб застосування та дози.** Дозування препарату базується на індивідуальних потребах хворого і залежить від ступеня порушення травлення та складу їжі. Препарат рекомендується приймати під час або одразу після їжі. Капсули слід ковтати цілими, не розламаючи, а мінімікросферичні гранули — не розжовуючи, і запивати достатньою кількістю рідини або спожити з легкою закускою. Якщо капсулу не можна проковтнути цілою (діти і особи літнього віку), її можна розкрити і додати мінімікросферичні гранули до рідкої їжі, що не вимагає розжовування, наприклад до яблучного пюре, або до рідини з нейтральним або слабкокисло-середовищем (йогурт, терте яблуко та інші). Таку суміш слід приймати негайно і не зберігати. Під час лікування препаратами Креон® дуже важливим є живлення достатньою кількістю рідини, особливо в період її підвищеної втрати. Дефіцит рідини може посилити запори. **Дозування при муковісцидозі:** початкова доза для дітей віком до 4-х років становить 1000 ОД ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі і для дітей віком від 4-х років — 500 ОД ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі. Підтримуюча доза для більшості пацієнтів не має перевищувати 10000 ОД ліпази на кілограм маси тіла на добу. **Дозування при інших видах екзокринної недостатності підшлункової залози:** звичайна початкова доза становить від 10000 до 25000 ОД ліпази під час кожного основного прийому їжі. Відповідно до загальноприйнятої клінічної практики вважається, що з їжею слід вжити щонайменше від 20000 до 50000 ОД ліпази. Доза для прийому під час основних прийомів їжі (сніданку, обіду чи вечері) може бути від 25000 до 80000 ОД ліпази, а при додатковому легкому харчуванні між основними прийомами їжі — від 5000 до 25000 ОД ліпази. **Побічні ефекти.** Часто відмічались нудота, блювання, запори і здуття живота. Про діарею (часто) та біль у животі (дуже часто) повідомлялося з частотою подібною або нижче, ніж при застосуванні плацебо. Нечастими були шкірні алергічні реакції (висипання); з невідомою частотою — свербіж, кропив'янка, анафілактичні реакції. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Дослідження взаємодій не проводилися. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

Повна інформація по препарату міститься в інструкції по медичному застосуванню.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ

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

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

 **Abbott**  
A Promise for Life