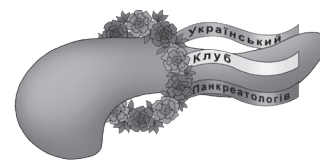


ВЕСТНИК Клуба Панкреатологов

Издание для практикующих врачей

Украинский
Клуб Панкреатологов



Ukrainian
Pancreatic Club

**Рекомендовано Ученым Советом
Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького,
Протокол № 6 от 30.09.2014 г.**

ОСНОВАТЕЛИ:

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

Свидетельство о государственной регистрации

КВ №15708 – 4180Р от 08.10.2009

ISSN 2077 – 5067

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

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «РедМед Агентство Популярных Медицинских Изданий»

Руководитель проекта: Труш В. В.

Периодичность: 4 раза в год

Тираж: 3000 шт.

Подписано в печать: 5.02.2015

№ заказа: 01159-23

Цена договорная

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

проф., д. мед. н. Н. Б. Губергриц

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

доц., к. мед. н. А. Н. Агибалов –

ответственный секретарь

В. В. Аржаев

проф., д. мед. н. Э. И. Архий

проф., д. мед. н. О. Я. Бабак

ведущий научный сотрудник, д. мед. н. Л. В. Винокурова

проф., д. мед. н. А. Э. Дорофеев

проф., д. мед. н. Н. В. Драгомирецкая

проф., д. мед. н. М. М. Каримов

проф., д. мед. н. И. Л. Кляритская

проф., д. мед. н. П. Г. Кондратенко –

зам. главного редактора

проф., д. мед. н. А. П. Кошель

проф., д. мед. н. Ю. В. Линевский –

зам. главного редактора

проф., д. мед. н. В. Г. Передерий

проф., д. мед. н. Е. Ю. Плотникова

О.П. Ревко

проф., д. мед. н. И. Н. Скрыпник

проф., д. мед. н. Г. Д. Фадеев

проф., д. мед. н. Г. М. Ходжиматов

проф., д. мед. н. И. В. Хомяк

проф., д. мед. н. Т. Н. Христич

проф., д. мед. н. С. С. Чубенко

проф., д. мед. н. С. Н. Чуклин

доц. к. мед. н. О. В. Швец

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 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.

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА ВЫРАЖАЕТ СВОЮ
БЛАГОДАРНОСТЬ СПОНСОРАМ ВЫПУСКА



ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА 3**ОБЗОР**

А. А. Литвин, О. Ю. Реброва

- Системы поддержки принятия решений на основе искусственных нейронных сетей в диагностике и лечении острого панкреатита: обзор литературы** 4

ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

А. Э. Дорофеев

- К вопросу о функциональной патологии поджелудочной железы** 9

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯC. Correa-Gallego, C. R. Ferrone, S. P. Thayer, J. A. Wargo,
A. L. Warshaw, C. Fernandez-del Castillo

- Случайно выявленные панкреатические кисты: мы действительно понимаем, что наблюдаем?** 15

Н. Б. Губергриц, А. Д. Зубов, П. Г. Фоменко, А. Е. Клочков

- К вопросу о стрессовом панкреатите** 22

О. І. Федів, К. В. Ферфецька

- Показники адипонектину та лептину у хворих на хронічний панкреатит** 26

Д. О. Гонцарюк, Т. М. Христин, Я. М. Телекі

- Хронічний панкреатит із ішемічною хворобою серця — роль фібринолітичної системи та ендотеліальної дисфункції в перебігу коморбідності** 29

Л. В. Винокурова, М. А. Агафонов,

Г. Г. Варванина, В. К. Финн, Е. С. Панкратова, Д. А. Добрынин

- Применение интеллектуальной системы типа ДСМ для анализа клинических данных** 34

Н. В. Ширинская

- Заболеваемость болезнями поджелудочной железы взрослого населения города Омска** 38

НЕ ТОЛЬКО ПАНКРЕАТОЛОГИЯ

Е. Ю. Плотникова, М. В. Краснова, Е. Н. Баранова

- Синдром раздраженного кишечника — болезнь со многими неизвестными (некоторые терапевтические аспекты)** 41

Е. Ю. Череватская, Н. Б. Губергриц

- Паранеопластические синдромы в гастроэнтерологии** 51

Н. Б. Губергриц –

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



Дорогие коллеги!

Этот выпуск журнала готовится в сложное время для Украины, для Клуба и для меня лично. Не исключено, что мне придется уехать из Донецка. Тем не менее, наш Клуб продолжает активно работать. Мы продолжаем выпускать наш журнал, за что я благодарна и нашим спонсорам, и издательству, и многим членам Клуба.

Этот номер Вестника мы старались сделать интересным и информативным, как всегда. В журнале опубликованы статьи панкреатологов из Украины, России, Беларуси. Считаю, что наука, в частности панкреатология, должна быть вне политики. Я и впредь буду публиковать статьи по признакам их информативности и полезности для практических врачей. В этом номере публикуется и переводная статья американских авторов о диагностике кистозных образований поджелудочной железы.

Мы также поместили и статью, авторами которой являются сотрудники кафедры внутренней медицины им. проф. А. Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета. К сожалению, впервые я столкнулась со случаями стрессового панкреатита, о котором раньше только читала в зарубежной литературе.

4–5 декабря мы провели в Ивано-Франковске традиционную научно-практическую конференцию «Трудные вопросы гастроэнтерологии и диетологии». Конференция вызвала большой интерес врачей Прикарпатья и сотрудников Ивано-Франковского национального медицинского университета. Благодарим всех за теплый прием и помощь в организации конференции.

Желаю мира всем членам Клуба. Для меня и многих дончан это сейчас самое главное. Я верю, что мир настанет, и наш Донбасс снова станет цветущим и спокойным. А я смогу вернуться на свою кафедру к своим ученикам и работать в полную силу.

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

Системы поддержки принятия решений на основе искусственных нейронных сетей в диагностике и лечении острого панкреатита: обзор литературы

А. А. Литвин¹, О. Ю. Реброва²

¹Гомельская областная клиническая больница,

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

система поддержки принятия решений, искусственные нейронные сети, диагностика и лечение, тяжелый острый панкреатит, инфицированный панкреонекроз

Известно, что при принятии медицинских решений проблемами являются недостаточность знаний, ограниченность временных ресурсов, отсутствие возможности привлечения большого числа компетентных экспертов, неполнота информации о состоянии больного и др. [13, 17]. В настоящее время сохраняется немалый процент врачебных ошибок, сопровождаемых дальнейшей потерей здоровья больного или летальным исходом из-за неточности в оценке его состояния, усложнения процесса принятия верных решений ввиду множественности факторов и признаков заболеваний, их взаимодействий. На состояние пациента могут оказывать влияние определенные факторы не только по отдельности, но и в определенных сочетаниях. Обработать большое количество информации и выявить закономерности врачу-клиницисту зачастую не под силу. Справиться с этим может только современная вычислительная техника с соответствующим программным обеспечением [13]. В настоящее время назрела необходимость более широкого использования различных методов компьютерной поддержки принятия решений [6, 17]. Системы поддержки принятия решений (СППР) позволяют врачу не только проверить собственные прогностические и диагностические предположения, но и использовать искусственный интеллект в сложных клинических случаях [7].

В экстренной хирургии при принятии медицинских решений еще более характерны дефицит времени, неполнота данных о клинических проявлениях и анамнезе заболевания, высокая динамика течения заболеваний, большая цена врачебной ошибки. Врач-хирург на основе анализа огромного количества факторов, опираясь на свои знания и предшествующий опыт, должен зачастую мгновенно принять решение об оптимальной тактике лечения, способе оперативного пособия и завершения операции [5]. Острый панкреатит (ОП) среди экстренных заболеваний органов брюшной полости по частоте госпитализации вышел на второе место (после острого аппендицита), а развитие панкреонекроза приводит к наибольшему числу неблагоприятных исходов [12]. Поэтому с развитием и совершенствованием информационных технологий актуальной является проблема обеспечения компьютерной поддержки принятия решений в диагностике и лечении ОП.

Одним из примеров СППР являются системы, использующие программные реализации искусственных нейронных сетей [1, 4, 14]. Искусственные нейронные сети (ИНС) являются математическими моделями, позволяющими, как правило, несколько лучше классифицировать объекты, чем стохастические модели [2, 9, 11]. Метод построения ИНС базируется на некоторых принципах обработки информации в биологических системах. Основу каждой ИНС составляют относительно простые, в большинстве случаев однотипные элементы, имитирующие работу нейронов мозга. Каждый искусственный нейрон характеризуется своим текущим состоянием по аналогии с нервными клетками головного мозга, которые могут быть возбуждены или заторможены. Искусственный нейрон обладает группой «синапсов» – односторонних входных связей, соединенных с выходами других искусственных нейронов, а также имеет аксон – выходную связь данного нейрона, с которой сигнал (возбуждения или торможения) поступает на синапсы следующих искусственных нейронов [2]. Для ИНС характерен принцип параллельной обработки сигналов, который достигается путем объединения большого числа нейронов в т. н. слои и соединения определенным образом нейронов различных слоев. Сила синаптических связей модифицируется в процессе извлечения знаний из обучающего набора данных (режим обучения), а затем используется при получении результата на новых данных (режим исполнения) [9]. Нейронные сети позволяют принимать решения на основании выявляемых или скрытых закономерностей в многомерных данных.

Нейронные сети нашли применение во многих областях техники, где они используются для решения многочисленных прикладных задач [3, 9]. Примеры использования компьютерного прогнозирования на основании технологии ИНС в медицине также являются достаточно многочисленными, в т. ч. в терапевтической и хирургической гастроэнтерологии. Так, данная технология интеллектуального анализа данных применена N. Horowitz et al. (2007) в разработке диагностической анкеты для выявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [15]. Были обследованы 132 пациента, на основании полученных данных построена компьютерная модель, позволившая выделить информативный комплекс признаков заболевания: изжога, отрыжка кислым, положительный эффект от антацидной терапии и ухудшение

самочувствия после острой, жирной пищи. Чувствительность и специфичность данного метода составили 75 и 78%. Y. C. Lee et al. (2007) использовали технологии интеллектуального анализа данных для прогнозирования снижения массы тела после хирургического лечения ожирения [24]. Ретроспективно были проанализированы данные 249 больных, оперированных с помощью двух альтернативных методик (шунтирование или бандажирование): 177 женщин и 72 мужчины. Двести восемь пациентов (83,5%) в течение двух лет после операции успешно снизили массу тела, тогда как у 41 больного (16,5%) значимого эффекта не было. Созданная авторами компьютерная прогностическая модель на основе ИНС позволяет еще до операции выявить, будет ли ожидаемый эффект после нее ($P=0,000$). Высокий предоперационный уровень триглицеридов, низкий уровень HbA_{1c} и операция шунтирования предсказывают успешное снижение массы тела в течение двух лет после оперативного лечения [24].

В последнее время СППР получили большое распространение в панкреатологии [16, 18, 27], в т. ч. в диагностике и лечении ОП [8, 10, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26]. Первую попытку прогнозирования степени тяжести ОП на основе ИНС предприняли S. C. Kazmierczak et al. (1993) путем анализа активности панкреатических ферментов сыворотки крови [20]. Панкреатическая липаза оказалась лучшим прогностическим фактором тяжелого ОП, ее точность составила 82% (95% ДИ: 77–87). Точность прогнозирования при использовании значения амиллазы сыворотки крови оказалась достаточно низкой – 76% (71–81), комбинация же таких показателей как липаза и амиллаза не позволила достоверно увеличить точность созданной ИНС – прогностическая точность составила 84% (79–89).

W. E. Pofahl et al. (1998) использовали ИНС для прогнозирования длительности пребывания больных с ОП в стационаре [25]. В своем исследовании они сравнили ИНС с системами Ranson, APACHE II по критериям чувствительности, специфичности, положительной прогностической значимости и точности. Входными признаками нейросети (входными нейронами) послужил 71 показатель клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, оцененный у 156 случайно отобранных больных при поступлении в стационар. Результаты на выходе из ИНС состояли из показателя «длительности пребывания в стационаре» с двумя возможными значениями («>7 суток» (тяжелый ОП) и «<7 суток» (нетяжелый ОП)). Обученная ИНС была протестирована на 39 пациентах с ОП. Приводятся данные о высокой чувствительности (75%), специфичности (81%) и точности (79%) ИНС в определении степени тяжести ОП, выявляемой по прогнозируемой длительности пребывания больных в стационаре [25].

В исследовании M. T. Keogan et al. (2002) нейросетевая модель была использована для предсказания длительности лечения ОП дольше средней, составившей 8,4 дня [21]. Поскольку большое количество (23) входных переменных относительно небольшого числа больных ($n=92$) создавало риск т. н. переобучения ИНС, число переменных было сокращено с помощью пошагового дискриминантного анализа с 23 до 6: дефицит жидкости; уровень креатинина сыворотки; наличие тяжелого сопутствующего заболевания; артериальное давление; степень воспаления по данным КТ; уровень кальция сыворотки крови. Вышеперечисленные данные были подвергнуты нейросетевому и линейному дискриминантному анализу. ИНС показала наилучшую прогностическую точность ($AUC=0,83\pm 0,05$) по сравнению со шкалами Ranson ($AUC=0,68\pm 0,06$; $P<0,02$) и Balthazar ($AUC=0,62\pm 0,06$; $P<0,003$). Однако по сравнению с линейной дискриминантной функцией значимых различий в прогнозировании длительности

лечения ОП выявлено не было ($AUC=0,82\pm 0,05$; $P=0,53$). Недостатком данной модели ИНС и всего исследования было то, что она была обучена и протестирована на одном и том же наборе данных, поэтому полученные результаты должны быть проверены в других исследованиях.

K. I. Halonen et al. (2003) на основании ретроспективного анализа историй болезни 234 пациентов с тяжелым ОП разработали две прогностические модели для предсказания возможного летального исхода при панкреонекрозе [22]. В первой модели, названной «LR4», летальный исход прогнозировался методом логистической регрессии на основании анализа четырех показателей – возраста, наличия сердечно-сосудистой патологии, дыхательной недостаточности и наивысшего уровня креатинина крови в течение 72 часов с момента поступления. Во вторую модель на основе ИНС («ANN8») помимо вышеупомянутых переменных были включены еще четыре: необходимость вазопрессорной поддержки, пол, индекс массы тела и самый низкий уровень гемоглобина в течение первых 72 часов после госпитализации. Прогностическая точность различных моделей была сравнена при помощи ROC-анализа. Наибольшую прогностическую точность показали «LR4» ($AUC=0,862$) и «ANN8» ($AUC=0,847$). Остальные шкалы продемонстрировали следующие результаты в прогнозировании летального исхода при тяжелом ОП: шкала Glasgow – $AUC=0,536$, Ranson – $AUC=0,655$, MODS – $AUC=0,781$ и APACHE II – $AUC=0,817$. Причем более простая модель «LR4», в состав которой входят четыре общепринятых показателя, имела самую высокую точность [22].

В 2007 г. R. Mofidi et al. разработали нейросетевую модель для классификации тяжести ОП, прогнозирования органной недостаточности и летального исхода [19]. Для этого авторы провели ретроспективный анализ 664 историй болезни пациентов с ОП, в т. ч. 181 больного с тяжелым ОП (27,3%). Для разработки ИНС использован многослойный перцептрон (четыре слоя, два из них – невидимые промежуточные слои) с обратным распространением ошибки. 60% данных выделены для обучения ИНС, 15% – тестирования, 25% – валидации. Предварительно была снижена размерность признакового пространства с 29 до 10 признаков. В итоге разработанная ИНС базировалась на 10 клинических параметрах (возраст, наличие гипотензии, двух и более признаков ССВР, уровень PaO_2 , ЛДГ, глюкозы, мочевины, кальция, гематокрита и числа лейкоцитов крови), определенных при госпитализации и через 48 часов. Эта модель показала существенно лучшие результаты, чем системы APACHE II и Glasgow: ИНС была более точной, чем APACHE II и Glasgow при прогнозировании тяжелого ОП ($P<0,05$ и $P<0,01$, соответственно), предсказании развития полиорганной недостаточности ($P<0,05$ и $P<0,01$) и при прогнозировании летального исхода ($P<0,05$). Данная работа отличается от рассмотренных выше включением большого количества больных ($n=664$), а также тем, что обучение и валидация были выполнены на разных группах пациентов. Не менее важным преимуществом является то, что все десять входных переменных являются доступными для дежурного врача в пределах первых 6 часов после госпитализации.

B. Andersson et al. (2011) провели исследование, целью которого являлась разработка и проверка эффективности модели ИНС для раннего прогнозирования тяжести ОП [23]. Авторы провели ретроспективный анализ результатов лечения 208 пациентов с ОП (с 2002 по 2005 г., $n=139$, с 2007 по 2009 г., $n=69$). Тяжесть ОП определялась в соответствии с критериями, предложенными на конференции по ОП в Атланте. Из 23 потенциальных показателей тяжести ОП авторы

с помощью ИНС отобрали шесть наиболее информативных критериев: продолжительность болевого приступа, уровень креатинина крови, гемоглобин, аланинаминотрансфераза, частота сердечных сокращений и лейкоциты крови. Площадь под ROC-кривой у нейросетевой модели составила 0,92 (95% ДИ: 0,85–0,99), 0,84 (0,76–0,92) – у логистической регрессии ($P=0,030$, χ^2) и 0,63 (0,50–0,76) – при оценке тяжести ОП с помощью APACHE II ($P<0,001$, χ^2). Авторы заключили, что разработанная ими ИНС на основании полученных при поступлении пациента в стационар данных является достаточно точной для прогнозирования тяжести ОП [23].

П. И. Миронов с соавт. (2011) также оценили возможности ИНС в определении тяжести состояния и прогнозирования исходов ОП [10]. В исследовании были включены 100 пациентов с тяжелым ОП, находившихся под наблюдением авторов с 2004 по 2010 гг. Для построения ИНС были выбраны 33 параметра по 5 категориям (демографические данные, физиологические переменные, лабораторные тесты, временные переменные, исходы заболевания). Впоследствии количество входных данных было уменьшено путем пошагового логистического регрессионного анализа до 6. Использовались стандартные трехслойные перцептроны с соединением каждого из скрытых и выходных нейронов со всеми элементами предыдущего слоя. Нейронные сети были обучены на всех случаях из базы данных с использованием алгоритма обратного распространения ошибки. Авторами заключено, что предиктивная способность ИНС ($AUC=0,83\pm 0,04$) в ранней идентификации группы пациентов, угрожаемых по развитию тяжелого ОП, существенно ($P<0,001$, χ^2) превосходит возможности оценочных систем Ranson ($AUC=0,55\pm 0,06$), Glasgow ($AUC=0,58\pm 0,06$), ТФС ($AUC=0,53\pm 0,06$), APACHE II ($AUC=0,58\pm 0,06$) и критериев УЗИ/КТ ($AUC=0,68\pm 0,06$). При прогнозировании риска развития летального исхода авторами выявлено, что площадь под ROC-кривой для ИНС равнялась $0,83\pm 0,04$, шкалы Ranson – $0,55\pm 0,06$, Glasgow – $0,58\pm 0,06$, ТФС – $0,53\pm 0,06$, APACHE II – $0,58\pm 0,06$, SOFA – $0,72\pm 0,05$ и критериев УЗИ/КТ – $0,68\pm 0,06$. Прогностическая ценность ИНС при определении риска развития летального исхода оказалась выше всех остальных систем ($P<0,001$, для шкал Ranson, Glasgow, ТФС, APACHE II), ($P=0,033$ для критериев УЗИ/КТ), ($P=0,046$ для шкалы SOFA). [10].

А. А. Литвин с соавт. (2012) разработали систему прогнозирования инфицированного панкреонекроза на основании данных обследования, полученных в первые сутки после поступления больного с ОП в стационар [8]. Для этого использованы ретроспективные клинические, лабораторные и инструментальные данные 398 больных, находившихся на лечении с 1995 по 2005 гг. Выборка из 398 объектов разделена произвольным образом на две группы: объекты первой группы использовались для обучения ИНС (298 примеров); объекты второй группы использовались для тестирования обученной ИНС (100 примеров). В целях определения валидности разработанной системы прогнозирования произведен анализ исходов в экзаменационной выборке из 128 больных с тяжелым ОП, наблюдавшихся в 2006–2008 гг. С помощью генетического алгоритма отбора признаков авторами были выделены 12 наиболее информативных признаков возможного развития инфекционных осложнений панкреонекроза:

- 1) время от начала заболевания до госпитализации в стационар;
- 2) «ранние» операции в анамнезе у больных;
- 3) выраженный болевой синдром (купирующийся наркотическими анальгетиками);

- 4) индекс массы тела;
- 5) частота сердечных сокращений;
- 6) частота дыхания;
- 7) острые жидкостные скопления (по данным УЗИ и КТ) или пальпируемый инфильтрат;
- 8) вздутие живота (по клиническим данным);
- 9) число палочкоядерных форм лейкоцитов крови;
- 10) уровень глюкозы;
- 11) уровень мочевины сыворотки крови;
- 12) эффект от интенсивной комплексной терапии в течение 24 часов госпитализации.

Разработанная компьютерная программа показала достаточно высокую прогностическую способность в отношении инфицированного панкреонекроза на выборке больных с тяжелым ОП: чувствительность – 85,5% (95% ДИ: 73,3–93,5), специфичность – 91,8% (83,0–96,9). Данная система явилась более точной, чем сравниваемые шкалы для определения риска инфекционных осложнений тяжелого ОП: различия с M-APACHE II и шкалой Д. А. Тагановича обнаружены с $P=0,005$, Z-критерий, со шкалой С. И. Третьяка с соавт. – $P=0,003$, Z-критерий.

Те же авторы также разработали систему диагностики инфицированного панкреонекроза, используемую в процессе динамического наблюдения за пациентами с тяжелым ОП для выявления перехода стерильного панкреонекроза в инфицированный. С помощью ИНС были выделены 14 признаков, которые при использовании в качестве входных параметров ИНС позволяют с высокой вероятностью провести диагностику инфекционных осложнений панкреонекроза. В число информативных показателей вошли традиционные клинические исследования («время от начала заболевания», «ранние операции в анамнезе», «стационарное лечение ОП в анамнезе», «индекс массы тела», «температура тела», «частота сердечных сокращений», «частота дыхания», «вздутие живота»), «эффект от консервативного лечения в течение 24 часов»; лабораторные показатели («лейкоциты крови», «СОЭ»), «число палочкоядерных форм лейкоцитов», «глюкоза сыворотки крови») и инструментальные данные («наличие инфильтрата или жидкостных скоплений»). ИНС продемонстрировала очень хорошее качество диагностической модели в распознавании инфицированного панкреонекроза – площадь под ROC-кривой составила 0,854 (95% ДИ: 0,791–0,917). ИНС в исследуемой выборке больных продемонстрировала чувствительность 81,8% (75,3–88,3), специфичность – 89,0% (83,5–94,5). При сравнительном изучении диагностических возможностей ИНС с M-APACHE II, Infection Probability Score и ССВР 3–4 выявлены статистически значимые различия – $P=0,03$, $P=0,001$ и $P=0,005$ (Z-критерий) соответственно [8].

Hong Wan-dong et al. (2013) разработали СППР на основе ИНС для прогнозирования персистирующей (более 48 часов) органной недостаточности у пациентов с ОП [26]. Выборка включала 312 пациентов с ОП, в результате факторного анализа были отобраны 13 наиболее информативных в первые сутки от момента поступления в стационар показателей. Конечная трехслойная ИНС (5–5–1) с пятью входными параметрами: возраст, гематокрит, глюкоза крови, мочевина, кальций была обучена на 312 примерах. Чувствительность обученной сети составила 81,3%, специфичность – 98,9%, точность – 96,2%. Прогностическая точность у созданной ИНС ($AUC=0,96\pm 0,02$) была статистически значимо лучше, чем у построенной модели на основании логистической регрессии ($AUC=0,88\pm 0,03$, $P<0,001$, χ^2) и APACHE II ($AUC=0,83\pm 0,03$, $P<0,001$, χ^2). Авторы делают вывод, что созданная ИНС может быть полезной для

прогнозирования развития персистирующей органной недостаточности у пациентов с ОП [26].

В таблице приведены сводные данные о разработке и использовании ИНС при ОП [8, 10, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26].

Таким образом, как представлено в таблице, ИНС используются для диагностики и лечения пациентов с ОП в течение последних 20 лет. Сначала была разработана ИНС для определения информативности лабораторных показателей в диагностике тяжелого ОП [20]. В последующем основным направлением исследований явилось прогнозирование в начале заболевания тяжести ОП с выделением больных, у которых в последующем будет диагностирован нетяжелый ОП (mild acute pancreatitis) или тяжелый ОП (severe acute pancreatitis). При этом определение тяжести ОП сначала проводилось косвенно через длительность нахождения больных в стационаре [21, 25], вероятность летального исхода [22]. В последующем исследователями была использована классификация ОП «Атланта-1992» с прогнозированием, в первую очередь, тяжелого ОП [10, 19, 23]. ИНС были также применены для предсказания возможного развития инфекционных осложнений ОП с целью их своевременной профилактики, а также для диагностики перехода стерильного панкреонекроза в инфицированный панкреонекроз с целью коррекции лечения [8].

В последние годы произошло улучшение прогностической точности ИНС при ОП по сравнению с традиционными шкалами определения тяжести ОП (Ranson, Glasgow), тяжести физиологического состояния пациентов с ОП (APACHE II). Если в первых публикациях по использованию ИНС в прогнозировании тяжелого ОП искусственные

нейронные сети не продемонстрировали значимых различий с традиционными шкалами [20, 21, 22, 25], то в последующем все авторы отметили прогностическое превосходство ИНС [8, 10, 19, 23, 26].

Вместе с тем все приведенные исследования по использованию ИНС для прогнозирования ОП имеют определенные недостатки и ограничения. Во-первых, данные всех исследований оценивались ретроспективно, что могло привести к известным смещениям в результатах. Во-вторых, данные получались в больницах различного уровня, что ставит под сомнение вопрос воспроизводимости методики на основании данных других клиник. В-третьих, размер выборки в большинстве исследований был недостаточным для проведения обучения и тестирования ИНС, не во всех исследованиях обучение и тестирования ИНС осуществлялось на разных выборках пациентов с ОП. Наконец, разработка проблемы ОП сильно сопряжена с появлением различных вмешивающихся факторов (конфаундеров), связанных в основном с многопричинностью развития тяжелого ОП, выраженной гетерогенностью выборок пациентов с панкреонекрозом. Оценить степень влияния на конечный результат указанных вмешивающихся факторов крайне сложно.

Таким образом, разработка и внедрение СППР на основе использования ИНС является перспективным направлением улучшения прогнозирования, диагностики тяжелого ОП и его осложнений. Вместе с тем, необходимо дальнейшее совершенствование ИНС с учетом недостатков предыдущих исследований, разработка простой, точной и максимально приближенной к рабочему месту врача-хирурга системы поддержки решений в проблеме ОП.

Таблица 1

Результаты использования ИНС с целями диагностики и прогнозирования при ОП

Авторы	Число наблюдений при обучении ИНС/при тестировании ИНС	Задачи исследования	Результаты
Kazmierczak et al. (1993) [20]	254/254	Диагностика ОП по уровню панкреатических ферментов в сыворотке крови	Уровень липазы имеет самую высокую диагностическую точность
Pofahl et al. (1998) [25]	156/39	Прогнозирование длительности нахождения в стационаре	Прогностические возможности ИНС не отличаются от Ranson, APACHE II
Keogan et al. (2002) [21]	92/92	Прогнозирование длительности нахождения в стационаре по данным КТ и лабораторных исследований	Прогностические возможности ИНС не отличаются от Ranson, APACHE II
Halonen et al. (2003) [22]	234/60	Прогнозирование летального исхода	Прогностические возможности ИНС не отличаются от Ranson, APACHE II, Glasgow
Mofidi et al. (2007) [19]	496/166	Идентификация тяжелого ОП и прогнозирование летального исхода	ИНС оказалась более точной в прогнозировании тяжести ОП
Andersson et al. (2011) [23]	139/69	Прогнозирование тяжелого ОП	ИНС оказалась более точной в прогнозировании тяжелого ОП по сравнению с логистической регрессией, APACHE II
Миронов с соавт. (2011) [10]	100/100	Идентификация тяжелого ОП и прогнозирование исходов ОП	Предиктивная способность ИНС в ранней идентификации тяжелого ОП, риска развития летального исхода превосходит системы Ranson, Glasgow, ТФС, APACHE II, Balthazar)
Литвин с соавт. (2012) [8]	298/100	Прогнозирование инфицированного панкреонекроза, идентификация инфекционных осложнений ОП	ИНС оказалась более точной в прогнозировании и диагностике инфицированного панкреонекроза по сравнению с другими многопараметрическими шкалами
Wan-dong et al. (2013) [26]	312/312	Прогнозирование персистирующей (более 48 часов) органной недостаточности	ИНС оказалась более точной в прогнозировании персистирующей органной недостаточности по сравнению с логистической регрессией, APACHE II

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрейчиков А. В. Интеллектуальные информационные системы / А. В. Андрейчиков, О. Н. Андрейчикова. — М. : Финансы и статистика, 2006. — 364 с.
2. Боровиков В. П. Нейронные сети. Statistica Neural Networks : методология и технологии современного анализа данных / В. П. Боровиков. — М. : Горячая линия-Телеком, 2008. — 392 с.
3. Боровиков В. П. Прогнозирование в системе Statistica в среде Windows / В. П. Боровиков, Г. И. Ивченко. — М. : Финансы и статистика, 2006. — 368 с.
4. Дюк В. А. Информационные технологии в медико-биологических исследованиях / В. А. Дюк, В. А. Эмануэль. — СПб. : Питер, 2003. — 528 с.
5. Егоров А. А. Модель принятия решения хирурга / А. А. Егоров, В. С. Микшина // Вестник новых медицинских технологий. — 2011. — Т. 7, № 4. — С. 178–181.
6. Кобринский Б. А. Медицинская информатика / Б. А. Кобринский, Т. В. Зарубина. — М. : Академия, 2009. — 192 с.
7. Кобринский Б. А. Системы поддержки принятия решений в здравоохранении и обучении / Б. А. Кобринский // Врач и информационные технологии. — 2010. — № 2. — С. 39–45.
8. Литвин А. А. Система поддержки принятия решений в прогнозировании и диагностике инфицированного панкреонекроза / А. А. Литвин, О. Г. Жариков, В. А. Ковалев // Врач и информационные технологии. — 2012. — № 2. — С. 54–63.
9. Осовский С. Нейронные сети для обработки информации / С. Осовский / Пер. с польск. И. Д. Рудинского — М. : Финансы и статистика, 2004. — 344 с.
10. Прогнозирование течения и исходов тяжелого острого панкреатита / П. И. Миронов, О. И. Медведев, И. Х. Ишмухаметов, Р. Д. Булатов // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 10. — С. 319–323.
11. Реброва О. Ю. Нейросетевой алгоритм диагностики патогенетических подтипов ишемического инсульта / О. Ю. Реброва, М. Ю. Максимова, М. А. Пирадов // Ж. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт (Приложение). — 2004. — № 12. — С. 23–28.
12. Савельев В. С. Панкреонекрозы / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич. — М. : МИА, 2008. — 264 с.
13. Симанков В. С. Системный анализ и современные информационные технологии в медицинских системах поддержки принятия решений / В. С. Симанков, А. А. Халафян. — М. : Бинум, 2009. — 362 с.
14. Чубукова И. А. Data Mining / И. А. Чубукова. — М. : БИНОМ, 2008. — 382 с.
15. Applying data mining techniques in the development of a diagnostics questionnaire for GERD / N. Horowitz, M. Moshkowitz, Z. Halpem, M. Leshno // Dig. Dis. Sci. — 2007. — Vol. 52, No 8. — P. 1871–1878.
16. Bartosch-Härlid A. Artificial neural networks in pancreatic disease / A. Bartosch-Härlid // Br. J. Surg. — 2008. — Vol. 95, No 7. — P. 817–826.
17. Greenes R. A. Clinical decision support: the road ahead / R. A. Greenes. — Amsterdam ; Boston : Elsevier, 2007. — 581 p.
18. Grossi E. International experience on the use of artificial neural networks in gastroenterology / E. Grossi // Dig. Liver Dis. — 2007. — Vol. 39, No 3. — P. 278–285.
19. Identification of severe acute pancreatitis using an artificial neural network / R. Mofidi, M. D. Duff, K. K. Madhavan [et al.] // Surgery. — 2007. — Vol. 141, No 1. — P. 59–66.
20. Kazmierczak S. C. Diagnostic accuracy of pancreatic enzymes evaluated by use of multivariate data analysis / S. C. Kazmierczak, P. G. Catrou, F. Van Lente // Clin. Chem. — 1993. — Vol. 39. — P. 1960–1965.
21. Outcome analysis of patients with acute pancreatitis by using an artificial neural network / M. T. Keogan, J. Y. Lo, K. S. Freed [et al.] // Acad. Radiol. — 2002. — Vol. 9. — P. 410–419.
22. Predicting fatal outcome in the early phase of severe acute pancreatitis by using novel prognostic models / K. I. Halonen, A. K. Leppäniemi, J. E. Lundin [et al.] // Pancreatol. — 2003. — Vol. 3. — P. 309–315.
23. Prediction of severe acute pancreatitis at admission to hospital using artificial neural networks / B. Andersson, R. Andersson, M. Ohlsson, J. Nilsson // Pancreatol. — 2011. — Vol. 11, No 3. — P. 328–335.
24. Prediction of successful weight reduction after bariatric surgery by data mining technologies / Y. C. Lee, W. J. Lee, T. S. Lee [et al.] // Obes. Surg. — 2007. — Vol. 17, No 9. — P. 1235–1241.
25. Use of an artificial neural network to predict length of stay in acute pancreatitis / W. E. Pofahl, S. M. Walczak, E. Rhone, S. D. Izenberg // Am. Surg. — 1998. — Vol. 64. — P. 868–872.
26. Use of an artificial neural network to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis / H. Wan-dong, C. Xiang-rong, J. Shu-qing [et al.] // Clinics. — 2013. — Vol. 68, No 1. — P. 27–31.
27. Yoldas O. Prediction of clinical outcomes using artificial neural networks for patients with acute biliary pancreatitis / O. Yoldas, M. Koc, N. Karakose // Pancreas. — 2008. — Vol. 36, No 1. — P. 90–92.

УДК 616.37–002–07

СИСТЕМЫ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ НА ОСНОВЕ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А. А. Литвин¹, О. Ю. Реброва²

¹Гомельская областная клиническая больница, Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

Ключевые слова: система поддержки принятия решений, искусственные нейронные сети, диагностика и лечение, тяжелый острый панкреатит, инфицированный панкреонекроз
Статья является обзором литературы по использованию искусственных нейронных сетей в диагностике и лечении острого панкреатита. Авторы приводят современные литературные данные об эффективности различных систем поддержки принятия решений на основе искусственных нейронных сетей для определения степени тяжести, исходов острого панкреатита, прогнозирования и диагностики инфицированного панкреонекроза.

УДК 616.37–002–07

СИСТЕМИ ПІДТРИМКИ ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ НА ОСНОВІ ШТУЧНИХ НЕЙРОННИХ МЕРЕЖ У ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

А. А. Литвин¹, О. Ю. Реброва²

¹Гомельська обласна клінічна лікарня, Гомельський державний медичний університет, Гомель, Білорусь

²Російський національний дослідницький медичний університет ім. М. І. Пирогова, Москва, Росія

Ключові слова: система підтримки прийняття рішень, штучні нейронні мережі, діагностика та лікування, тяжкий гострий панкреатит, інфікований панкреонекроз
Стаття є оглядом літератури з використання штучних нейронних мереж у діагностиці та лікуванні гострого панкреатиту. Авторів наводять сучасні літературні дані про ефективність різних систем підтримки прийняття рішень на основі штучних нейронних мереж для визначення ступеня важкості, наслідків гострого панкреатиту, прогнозування та діагностики інфікованого панкреонекрозу.

DECISION SUPPORT SYSTEMS BASED ON ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS IN THE DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ACUTE PANCREATITIS: LITERATURE REVIEW

А. А. Litvin¹, O. Y. Rebrova²

¹Gomel Regional Hospital, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Russian National Research Medical University n. a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

Key words: decision support system, artificial neural networks, diagnostics and treatment, severe acute pancreatitis, infected pancreatic necrosis
This paper presents a review of the literature on the use of artificial neural networks in the diagnostics and treatment of acute pancreatitis. The authors provide modern literature data on the efficacy of decision support systems based on artificial neural networks to determine the severity of acute pancreatitis outcome, prognosis and diagnostics of infected pancreatic necrosis.

К вопросу о функциональной патологии поджелудочной железы

А. Э. Дорофеев

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

функциональная патология, поджелудочная железа, клиника, диагностика, лечение

В последние годы в Украине и в мире увеличилась частота встречаемости функциональной патологии желудочно-кишечного тракта [3, 8]. Эта группа заболеваний вызывает особый интерес ученых, в т. ч. и потому, что пациенты имеют неспецифическую картину болезни, и диагностика во многом достаточно субъективна. Функциональная патология желудочно-кишечного тракта часто протекает на фоне других, в т. ч. и органических заболеваний, что существенно затрудняет диагностику и лечение таких пациентов. Несмотря на достижения современной медицины, диагностика и лечение заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) представляет серьезную медико-социальную проблему [2, 6, 11]. Это обусловлено неспецифичностью симптомов поражения ПЖ, отсутствием простых, достоверных диагностических методов, позволяющих выявить такие поражения, сложностью комплексной терапии этих больных. В последнее время наметилась тенденция к росту воспалительных заболеваний ПЖ и ее новообразований, увеличению количества их осложнений и смертности, поэтому проблема диагностики и лечения функциональных поражений ПЖ как основы формирования воспалительных изменений, возможно, в некоторых случаях позволит предотвращать возникновение панкреатитов. В то же время функциональные поражения ПЖ являются одним из наименее изученных вопросов современной клинической панкреатологии [5, 8].

Функциональные нарушения ПЖ (ФНПЖ) – это состояния, сопровождающиеся изменениями панкреатической секреции при отсутствии морфологических изменений в ПЖ. Они могут характеризоваться повышением экзокринной функции ПЖ с увеличением объема секрета, синтеза бикарбонатов и ферментов ПЖ – «гиперпанкреатизм», снижением секреторной активности ПЖ – «гипопанкреатизм». Но ПЖ вырабатывает разнообразные ферменты, и в большинстве случаев наблюдается нарушение выработки отдельных ферментов при нормальном или повышенном уровне других, что получило название «диспанкреатизм». Этот термин предложил еще в 1932 г. М. М. Губергриц [2], и до настоящего времени он наиболее полно характеризует изменения ПЖ при функциональных нарушениях.

Экзокринная секреторная активность ПЖ связана со многими факторами. Ее секреция зависит от состава, объема пищи, регулируется вегетативной нервной системой, цикличностью моторики кишечника и желчевыводящих путей. На экзокринную активность ПЖ влияют гормоны (инсулин, кальцитонин, гормоны щитовидной железы), регуляторные пептиды (секретин, холецистокинин-панкреозимин, бомбезин, субстанция P, вазоактивный интерстициальный пептид), катехоламины (гистамин, серотонин), простагландины, желчные кислоты и др. [2, 9]. При

поступлении пищи в двенадцатиперстную кишку (ДПК) через 20–30 минут начинается постпрандиальная (пищевая) фаза секреции ПЖ, которая длится 3–4 часа. Уровень ферментов и бикарбонатов панкреатического сока в норме коррелирует с объемом, калоражем и составом пищевого комка. Отмечено, что калораж пищи во многом предопределяет секреторную активность ПЖ. J. Keller et al. (2005) [10] исследовали у здоровых добровольцев уровень секреции ПЖ при назначении диет различной калорийности и установили, что при использовании диет 20, 30 или 40 ккал/кг массы тела максимальный ферментативный синтез наблюдается при калорийности диеты 20 ккал/кг (1500 ккал в сутки или 500 ккал на прием пищи у здорового мужчины массой тела 75 кг). То есть, избыточный калораж диеты не приводит к дополнительной стимуляции секреторной активности ПЖ [10]. Учитывая, что энергозатраты взрослого здорового человека со средней физической активностью составляют 2950–3300 ккал для мужчин и 2550–2600 ккал для женщин, ПЖ при высококалорийной диете способна повысить свою внешнесекреторную активность лишь в определенной мере. Режим питания также играет важную роль в регуляции внешнесекреторной активности ПЖ. Помимо частоты приема пищи, достаточно важна скорость ее поступления в пищеварительный тракт. M. Katschinski et al. (1992) [9] указывают, что максимальная скорость поступления пищи в ДПК для достаточного ее ферментирования не должна превышать 1,5–2,67 ккал/мин, в противном случае уровень секреции ПЖ не сможет адекватно отреагировать на поступление пищи. Такой гипопанкреатизм будет проявляться послаблением стула, вздутием, повышенным газообразованием и другими клиническими признаками панкреатической недостаточности. У многих людей как избыточный калораж пищи, так и увеличенная скорость поступления ее в ДПК способствуют разбалансированности внешнесекреторной функции ПЖ. Широкое распространение американского стиля питания, «фастфудов», сухоядения является одним из факторов, приводящих к росту патологии ПЖ у современного населения. Это делает проблему диагностики ФНПЖ особенно актуальной.

Для диагностики функциональных нарушений ПЖ могут использоваться нагрузочные пищевые тесты, которые проводятся врачом, но чаще неосознанно применяются самими пациентами. Детальный сбор анамнеза с уточнением характера пищевых нагрузок, приводящих к проявлениям диспанкреатизма, может помочь в диагностике поражений ПЖ. Для исследования адекватности синтеза отдельных ферментов ПЖ врачами используются нагрузочные тесты диетой, обогащенной белком, жирами, углеводами. Эти тесты должны проводиться под контролем врача, желателен сопровождать их исследованием активности ферментов в панкреатическом секрете.

ФНПЖ часто возникают у больных с заболеваниями других отделов пищеварительного тракта, т. к. гипер- и гипопанкреатизм с повышением или снижением синтеза, уровней и активности ферментов чаще всего связаны с модификацией стимулирующих воздействий на ПЖ, возникающих при органических заболеваниях пищеварительной системы. У больных с пептической язвой ДПК, повышением желудочной секреции отмечается увеличение синтеза бикарбонатов из-за значительной секретинной стимуляции. При циррозе печени и в начальных стадиях первичного склерозирующего холангита за счет стимулирующей активности желчных кислот также возможны явления гиперпанкреатизма, тогда как в развернутой стадии холестатических заболеваний печени развивается вторичная (гепатогенная) внешнесекреторная недостаточность ПЖ из-за снижения активации липазы желчными кислотами [11]. В то же время у пациентов с гастритом типа А наблюдается снижение функциональной активности ПЖ с уменьшением объема секрета, низким уровнем ферментов и бикарбонатов в нем. Длительная низкая секретинная стимуляция ПЖ приводит в дальнейшем к органическим изменениям железы – к т. н. «гастрогенному» панкреатиту [3]. Кроме этого, модификация активности ПЖ может быть индуцирована не только заболеваниями желудочно-кишечного тракта. При тиреотоксикозе, болезни Иценко – Кушинга могут отмечаться явления гиперпанкреатизма, тогда как при сахарном диабете, пищевой аллергии отмечается гипопанкреатизм [1, 2, 6, 12].

Повышение или снижение активности ПЖ может быть лекарственно индуцированным, особенно если лекарственный препарат применяется длительно. Препараты, подавляющие желудочную секрецию, обладают косвенным угнетающим действием на экзокринную активность ПЖ, т. к. блокируют не только синтез соляной кислоты, но и снижают уровень секретина, холецистокинин-панкреозимина, что ведет к уменьшению стимуляции ПЖ. Этот механизм действия блокаторов протонной помпы успешно используется при лечении некоторых форм панкреатитов. Холинолитики и блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов снижают внешнюю секрецию ПЖ и прямо, и косвенно [11]. Назначение препаратов желчных кислот, холеретиков обладает стимулирующим влиянием на ПЖ и может приводить к гиперпанкреатизму. В то же время препараты 5-аминосалициловой кислоты, сульфасалазин, некоторые антибиотики (тетрациклины), кортикостероиды, метронидазол могут индуцировать гиперфункцию ПЖ и иногда приводить к развитию острого панкреатита [11]. Макролиды, в частности эритромицин, обладая прокинетическим эффектом, способствуют повышению тонуса сфинктера Одди (СО). При более или менее длительном применении эритромицина развивается дисфункция СО, в т. ч. ее панкреатический вариант [9, 11].

Клинически гиперпанкреатизм практически ничем не проявляется и диагностируется при увеличении длительности постпрандиальной секреции ПЖ, особенно ее кишечной фазы, увеличением количества бикарбонатов и ферментов в панкреатическом секрете. Учитывая повышенный уровень ферментов в просвете ДПК, возможно незначительное их повышение в крови по механизму эндосекреции [4], при этом содержание эластазы, химотрипсина кала в пределах нормы.

Гипопанкреатизм характеризуется вздутием, урчанием кишечника, поносами, иногда тошнотой и снижением аппетита, преходящими малоинтенсивными болями

в левом подреберье, редко опоясывающего характера. У таких больных выявляется уменьшенный синтез ферментов, реже бикарбонатов и снижение объема панкреатического сока. Уровень ферментов в крови, так же как и содержание эластазы и химотрипсина кала, имеет тенденцию к снижению или находится на нижних границах нормы. При диспанкреатизме редко наблюдается снижение активности всех ферментов, бикарбонатов и объема панкреатического сока. Такие изменения более характерны для хронического панкреатита, в то время как для ФНПЖ характерно селективное снижение ферментативной активности без уменьшения синтеза бикарбонатов и объема панкреатического секрета.

Уровни и активность отдельных ферментов ПЖ можно исследовать с помощью дыхательных тестов. Триглицеридный дыхательный тест позволяет определить активность липазы в просвете ДПК, протеиновый – трипсина, кукурузно-крахмальный (амилазный) тест определяет активность амилазы. У больных с ФНПЖ эти тесты могут отражать недостаточность отдельных ферментов, хотя встречаются и ложноположительные результаты [6].

За рубежом используют также прямую манометрию СО, которая является достаточно сложным инвазивным тестом, однако дает более полную информацию о функциональной способности выходного сфинктера желчевыводящих путей (см. ниже). Применение ретроградной панкреатохолангиографии не всегда оправдано из-за сложности метода и опасности развития побочных эффектов, хотя данное исследование является достаточно информативным для дифференциальной диагностики дискинезии желчевыводящих путей с диспанкреатизмом и обструктивных поражений желчевыводящих путей.

ФНПЖ с диспанкреатизмом клинически может проявляться чередованием поносов с эпизодами нормального стула, причем важную роль в диагностике ФНПЖ играет не только частота, а и консистенция кала. При незначительном снижении уровня ферментов, на фоне пищевой нагрузки и нормальном состоянии кишечника, частота стула может быть не изменена, а изменяется лишь его консистенция. Стул может быть кашицеобразным, полужидким, содержащим небольшое количество непеваренных мышечных волокон, нейтрального жира. Выделение жира с калом несколько увеличивается, однако ожидать истинной стеатореи не стоит, т. к. она появляется только после потери 90% внешнесекреторной функции ПЖ. Могут отмечаться симптомы, связанные с повышенным газообразованием в кишечнике: вздутие, урчание, ощущение переливания, симптом «воздушного столба». В то же время, эти симптомы самостоятельно проходят и, зачастую, удается отметить их взаимосвязь с нарушениями режима и характера питания. Болевой синдром при изолированном диспанкреатизме достаточно вариабелен. Боли могут локализоваться как в эпигастрии и правом подреберье, так и по всему животу, по ходу толстой кишки. Чаще они не острые, ноющего характера, иногда распирающие. Не всегда удается определить их связь с приемом пищи по времени, но связь с характером питания, излишним злоупотреблением жирной или белковой пищей обычно дает возможность заподозрить ФНПЖ. При пищевых погрешностях может появляться тошнота, сопровождающаяся снижением аппетита.

Подтвердить изолированное ФНПЖ с диспанкреатизмом помогает не только исследование уровней ферментов в крови и в панкреатическом секрете на фоне

нагрузочных тестов, но и ультразвуковое исследование ПЖ. Одним из ультразвуковых диагностических критериев могут быть участки изменения эхогенности ПЖ без нарушений ее структуры. Но трактовка таких изменений, как симптома ФНПЖ, является спорной, т. к. функциональные нарушения органов пищеварения, строго говоря, не сопровождаются никакими органическими изменениями [8]. У многих больных гастроэнтерологического профиля ультразвуковое исследование брюшной полости выявляет диффузное уплотнение ПЖ без клинических симптомов ее поражения. Это может являться одной из причин гипердиагностики хронических панкреатитов. В тоже время локальное изменение эхогенности ПЖ может свидетельствовать о ФНПЖ.

Очень часто функциональные поражения ПЖ сочетаются с дискинезией желчевыводящих путей и сфинктерной дисфункцией. У таких больных обычно отмечаются явления диспанкреатизма с чередованием эпизодов гипер- и гипопанкреатизма и неадекватным или несвоевременным поступлением ферментов и бикарбонатов панкреатического секрета в ДПК. Клинически для таких больных характерно наличие болевого синдрома, который длится 30 минут и более с безболевыми («светлыми») промежутками. Боль локализуется в эпигастрии или правом, левом подреберьях, очень редко носит опоясывающий характер. Кроме того, такие клинические симптомы как вздутие, урчание кишечника, поносы могут наблюдаться у больных с функциональными заболеваниями кишечника, прежде всего с синдромом раздраженного кишечника. Использование стандартов диагностики синдрома раздраженного кишечника – Римских критериев III – не всегда позволяет исключить гипопанкреатизм, тем более, что эти функциональные нарушения органов пищеварения достаточно часто сочетаются.

Учитывая тесную патогенетическую связь ФНПЖ с панкреатическим вариантом дисфункции СО, врачу следует опираться на Римские критерии III в диагностике этой дисфункции. Гипертонические расстройства СО в панкреатическом сегменте разделяются на 3 типа [8]:

– первый тип – **определенный** – больные с идиопатическим рецидивирующим панкреатитом и/или типичными панкреатическими болями при повышении активности амилазы/липазы в 2 раза выше нормы и более, расширенным панкреатическим протоком (более 5 мм) и увеличением времени поступления секрета по панкреатическому протоку в ДПК более 10 минут;

– второй тип – **предположительный** – больные имеют типичные панкреатические боли и один или два критерия первого типа;

– третий тип – **возможный** – больные с панкреатическими болями, но без объективных признаков, характерных для первого типа (вирсунгодискинезия).

Пациенты с первым типом дисфункции СО имеют структурные нарушения самого сфинктера или фатерова соска (например, стенозирующий папиллит), больные со вторым и третьим типами имеют функциональные нарушения СО. В случае выявления первого типа дисфункции СО для решения вопроса о тактике лечения необходимо следовать алгоритму (рис. 1) [8].

«Золотым стандартом» диагностики дисфункции СО является его эндоскопическая манометрия (рис. 2а, б).

Критериями диагноза считают [8]:

– повышение базального давления сфинктеров, составляющих СО, выше 40 мм рт. ст.;

– пиковое давление фазовых волн > 240 мм рт. ст.;

– увеличение частоты фазовых сокращений более 10 в минуту (тахииодия);

– отсутствие релаксации СО после введения холецистокинина (парадоксальный ответ);

– увеличение частоты ретроградных сокращений более 50% всех сокращений.

Для диагностики дисфункции СО применяют также провокационные тесты Дебрея (введение морфина и холеретика) и Нарди (введение морфина и неостигмина), билисцинтиграфию (рис. 3) [7].

Как и другие функциональные заболевания пищеварительного тракта, диагноз ФНПЖ ставится методом исключения более грозных воспалительных поражений. Наличие таких «тревожных» симптомов, как лейкоцитоз, нейтрофилез, повышение СОЭ, свидетельствует о наличии воспалительного процесса, а не функционального поражения. Для подтверждения дискинезии желчевыводящих путей используется динамическое, повторное ультразвуковое исследование на фоне проведения пробного завтрака с изучением сократительной и кинетической активности желчного пузыря и желчевыводящих путей. Используются также провокационные тесты с жирной пищей (холецистокининовый тест), секретинный тест, на фоне которых исследуют дилатацию и диаметр желчевыводящих путей и их сфинктеров. При проведении секретинного теста после внутривенного введения секретина 1 мг/кг массы тела аспирируют дуоденальное содержимое и исследуют уровень бикарбонатов в нем. У больных с ФНПЖ уровень бикарбонатов после секретинного теста составляет 50–75 мэкв/л. Более низкие показатели выявляют при ХП – бывает при потере 60% секреторной функции ПЖ.

Функциональные поражения ПЖ могут быть подразделены на несколько групп:

1. ФНПЖ без сопутствующих заболеваний.

2. ФНПЖ с сопутствующими заболеваниями:

а) ФНПЖ, сочетающиеся с другими заболеваниями ЖКТ;

б) ФНПЖ, сочетающиеся с негастроэнтерологической патологией.

3. ФНПЖ на фоне приема лекарственных препаратов.

4. По характеру изменений ферментативного статуса ПЖ:

а) с гиперпанкреатизмом;

б) с гипопанкреатизмом;

в) с диспанкреатизмом.

Данное деление достаточно условно, и ФНПЖ может менять характер течения, но оно позволяет уточнить патогенез ФНПЖ и подобрать индивидуальную терапию.

Таким образом, уточнение характера функционального поражения ПЖ и других отделов пищеварительного тракта представляет собой достаточно сложную диагностическую проблему.

Диагностический алгоритм больных с ФНПЖ должен включать тщательный сбор жалоб и анамнеза, общий анализ крови и мочи, определение уровня сахара крови, биохимический анализ крови с определением ферментативного спектра, повторную копроскопию, ультразвуковое исследование брюшной полости с динамическим изучением ПЖ, желчевыводящих путей. Желательно проведение пищевых нагрузочных тестов, секретинного теста с исследованием уровней ферментов и бикарбонатов панкреатического секрета, исследование

эластазы-1 кала, по возможности – проведение дыхательных тестов. Клинические и лабораторно-инструментальные диагностические критерии ФНПЖ неоднозначны и вызывают большое количество вопросов у гастроэнтерологов всего мира.

Лечение ФНПЖ, как правило, ограничивается назначением диеты, селективных спазмолитиков для купирования спазма СО (особенно эффективен Дуспаталин). При гипопанкреатизме целесообразно применение ферментных препаратов (Креона).

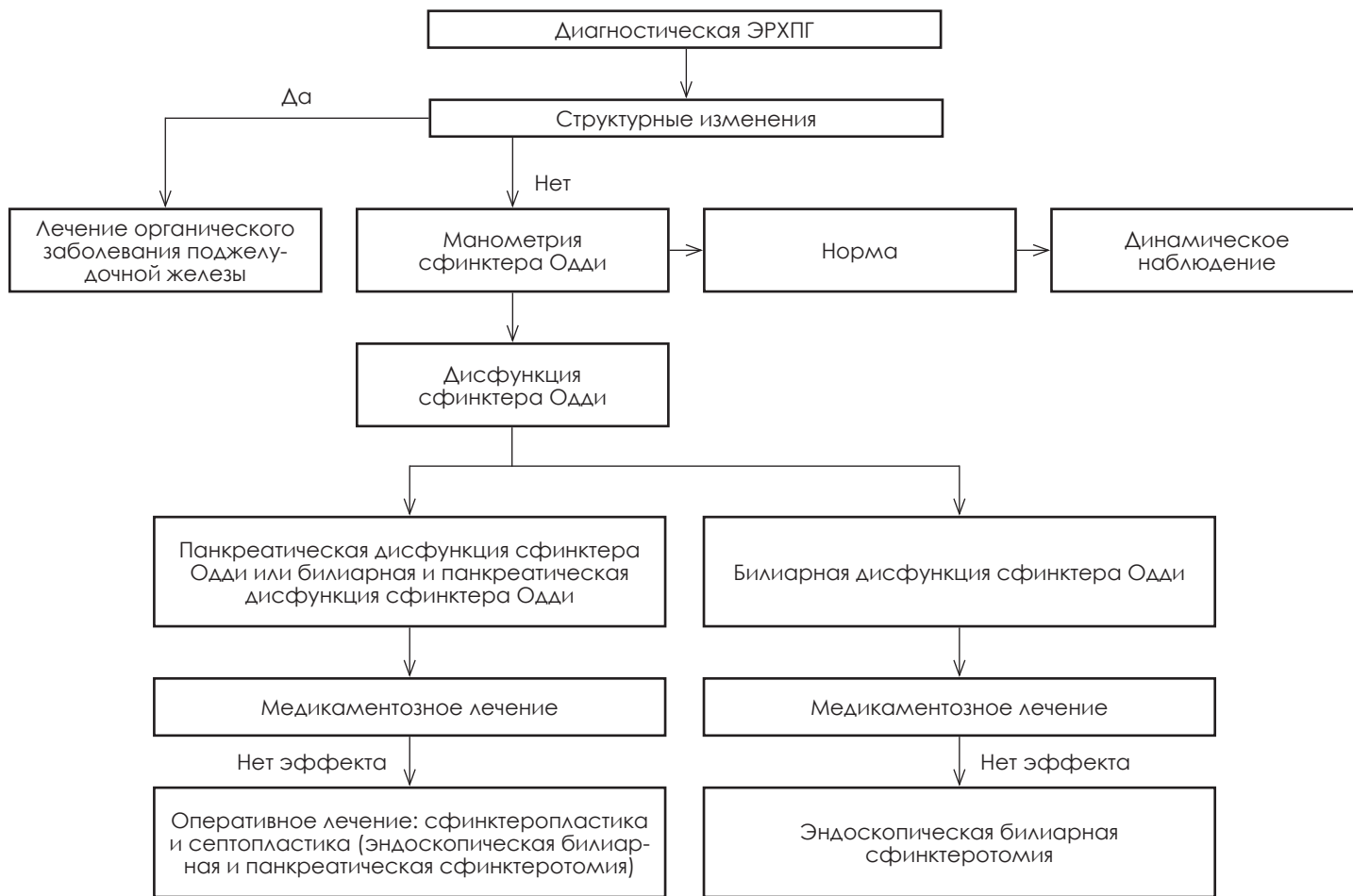


Рис. 1. Тактика ведения больных с клиническими проявлениями панкреатического типа дисфункции СО (по D. A. Drossman et al., 2000 [8]).

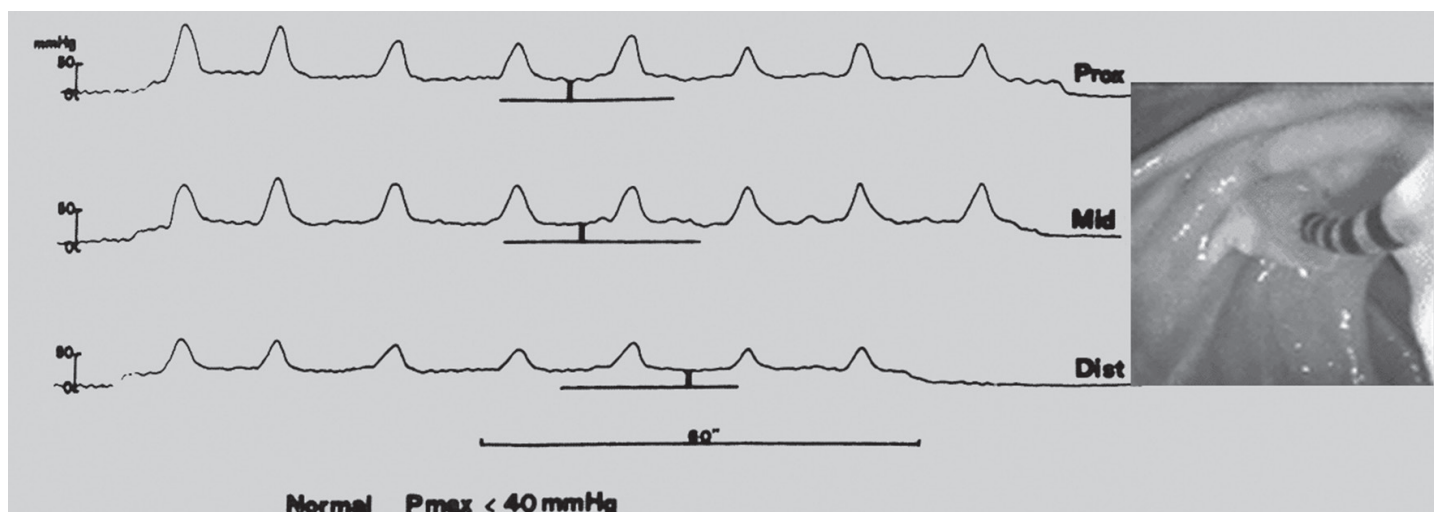


Рис. 2а. Эндоскопическая манометрия СО. Справа представлена эндоскопическая канюляция фатерова соска манометрическим катетером. Слева – запись манометрических кривых с трех датчиков: проксимального (Prox), промежуточного (Mid), дистального (Dist). Датчики расположены в пределах СО и показывают фазовую активность сфинктера, наложенную на его базальное давление. Интрадуоденальное давление показано горизонтальными линиями. Результаты данной манометрии являются нормальными (по D. A. Drossman et al., 2000 [8]).

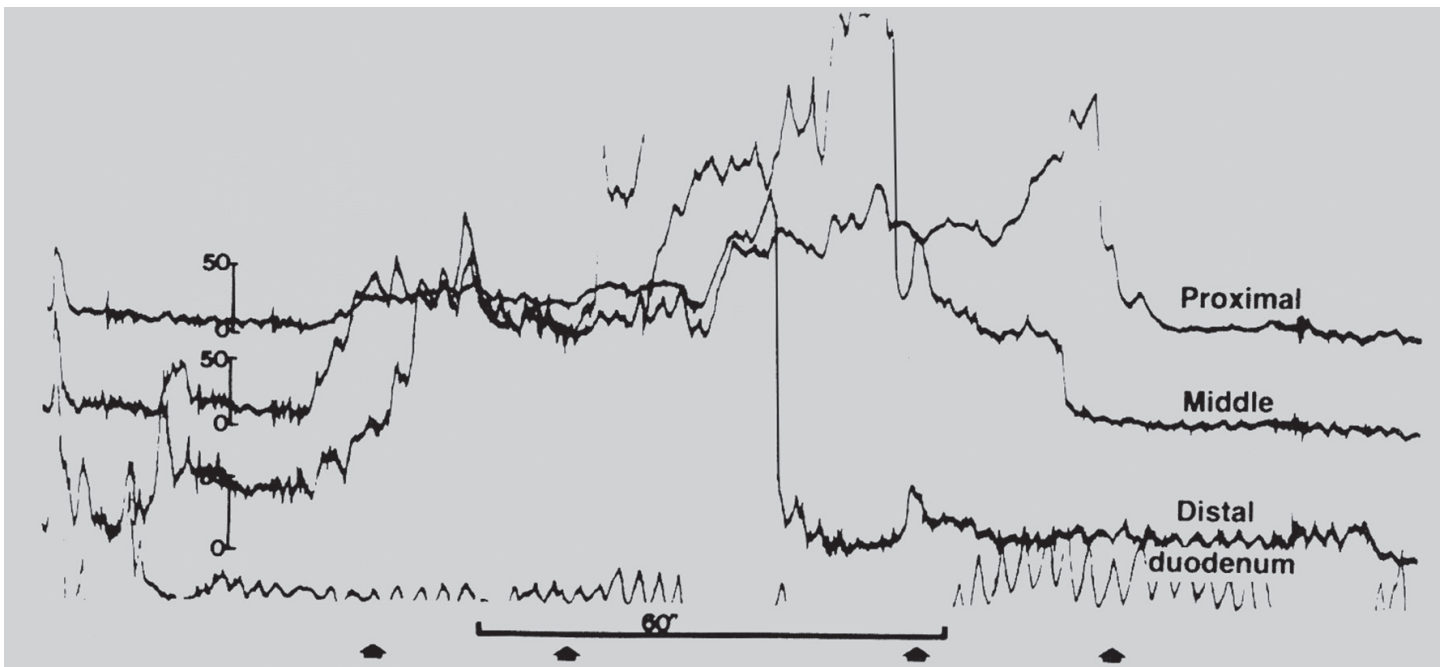


Рис. 26. Эндоскопическая манометрия CO. Запись манометрических кривых с трех датчиков: проксимального (Proximal), промежуточного (Middle), дистального (Distal), введенных в сфинктер главного панкреатического протока. Нижняя кривая отражает давление в ДПК (duodenum). Видно резкое повышение давления CO, зафиксированное тремя верхними датчиками (по D. A. Drossman et al., 2000 [8]).

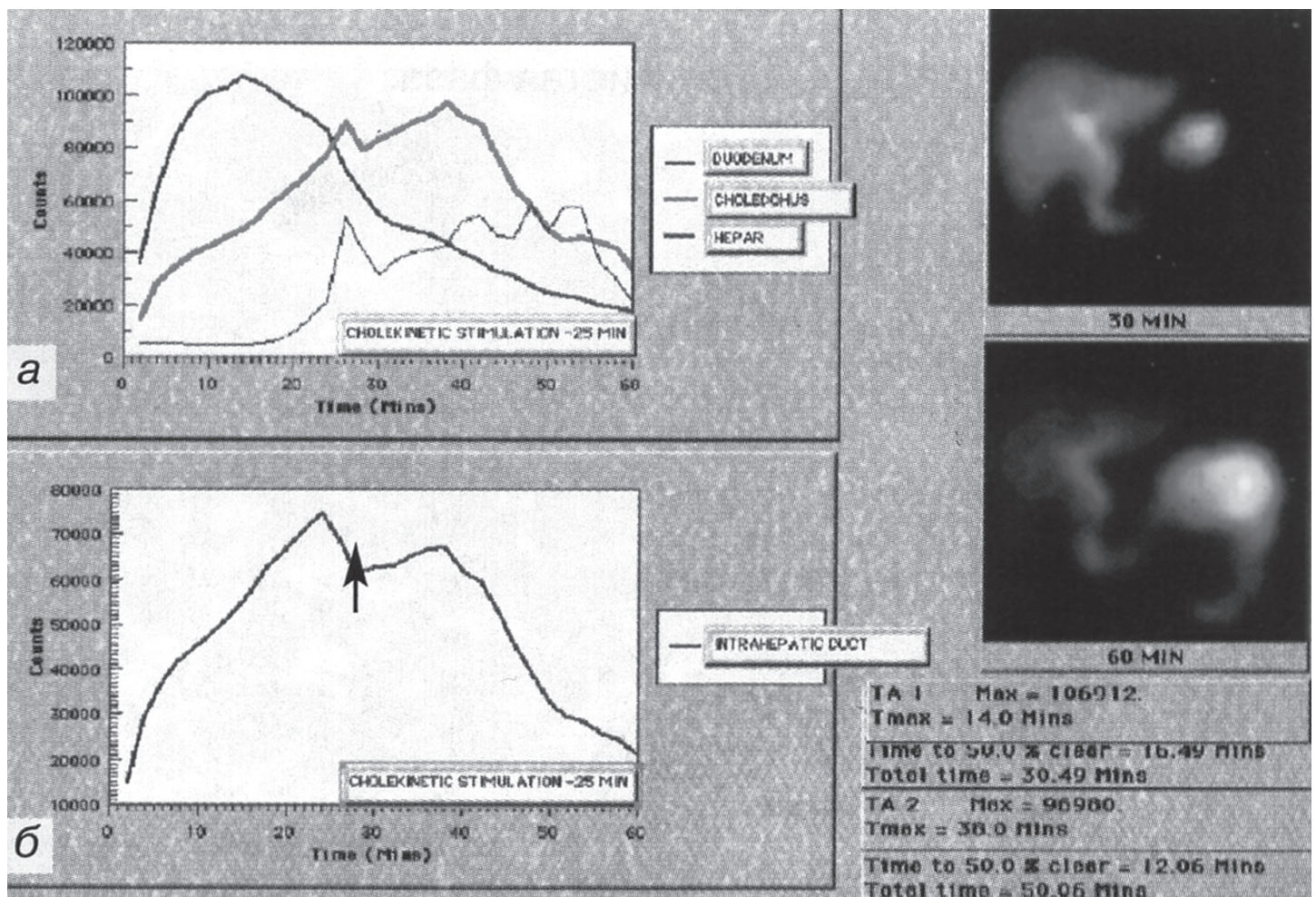


Рис. 3. Билисцинтиграфия при дисфункции сфинктеров Одди и Мирицци до (а) и после (б) стимуляции. Виден повторный подъем кривой после введения холецистокинина, указанный стрелкой, который свидетельствует о спазме сфинктеров (по В. А. Петухову, 2003 [7]).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарь Л. С. Механізми розвитку і патогенетична терапія харчової алергії у дітей : автореф. дис. ... докт. мед. наук / Л. С. Бондарь. — К., 1996. — 48 с.
2. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христинич. — Донецк : ООО «Лебедь», 2000. — 416 с.
3. Дегтярева И. И. Клиническая гастроэнтерология / И. И. Дегтярева. — М. : Медицинское информационное агентство, 2004. — 616 с.
4. Коротко Г. Ф. Секретция поджелудочной железы / Г. Ф. Коротко. — Краснодар : Изд-во Куб. гос. мед. ун-та, 2009. — 312 с.
5. Маев И. В. Болезни поджелудочной железы / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 736 с.
6. Передерий В. Г. Болезни поджелудочной железы / В. Г. Передерий, С. М. Ткач. — К. : Укр. фітосоц. центр, 2001. — 240 с.
7. Петухов В. А. Липидный дистресс-синдром (диагностика и принципы лечения) / В. А. Петухов. — М. : ВЕДИ, 2003. — 88 с.
8. Фадеенко Г. Д. «Синдром перекреста» функциональных заболеваний органов пищеварения: некоторые вопросы патогенеза и коррекции / Г. Д. Фадеенко, О. В. Чирва // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 3 (77). — С. 9–15.
9. The Functional Gastrointestinal Disorders / Ed. D. A. Drossman. — McLean : Degnon Associates, 2000. — 764 p.
10. Induction of the fed pattern of human exocrine pancreatic secretion by nutrients / M. Katschinski, C. Dippel, M. Reinhausen [et al.] // Clin. Invest. — 1992. — Vol. 70. — P. 902–908.
11. Keller J. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease / J. Keller, P. Layer // Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 1–28.
12. The Pancreas / Ed. H. G. Beger [et al.]. — Oxford [et al.] : Blackwell Science Ltd., 1998. — Vol. 1. — 885 p.

УДК 616.37–008–036.1–037

К ВОПРОСУ О ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. Э. Дорофеев

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Ключевые слова: функциональная патология, поджелудочная железа, клиника, диагностика, лечение

Несмотря на достижения современной медицины, диагностика и лечение заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) представляет серьезную медико-социальную проблему. Функциональные нарушения ПЖ (ФНПЖ) – это состояния, сопровождающиеся изменениями панкреатической секреции при отсутствии морфологических изменений в ПЖ. Повышение или снижение ферментативной активности ПЖ может быть связано с сопутствующей органической патологией желудочно-кишечного тракта, длительным применением медикаментов, дисфункцией сфинктера Одди.

Диагностический алгоритм больных с ФНПЖ должен включать тщательный сбор жалоб и анамнеза, общий анализ крови и мочи, определение уровня сахара крови, биохимический анализ крови с определением ферментативного спектра, повторную копроскопию, ультразвуковое исследование брюшной полости с динамическим изучением ПЖ, желчевыводящих путей. Желательно проведение пищевых нагрузочных тестов, секретинного теста с исследованием уровней ферментов и бикарбонатов панкреатического секрета, исследование эластазы-1 кала, по возможности – проведение дыхательных тестов. Клинические и лабораторно-инструментальные диагностические критерии ФНПЖ неоднозначны и вызывают большое количество вопросов у гастроэнтерологов всего мира.

Для лечения пациентов с ФНПЖ используют диету, селективные спазмолитики, ферменты.

УДК 616.37–008–036.1–037

ДО ПИТАННЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

А. Е. Дорофеев

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Ключові слова: функціональна патологія, підшлункова залоза, клініка, діагностика, лікування

Незважаючи на досягнення сучасної медицини, діагностика та лікування захворювань підшлункової залози (ПЗ) являють важливу медико-соціальну проблему. Функціональні порушення ПЗ (ФНПЗ) – це захворювання, які супроводжуються змінами панкреатичної секреції за відсутності морфологічних змін у ПЗ. Підвищення або зниження ферментативної активності ПЗ може бути пов'язано із супутньою органічною патологією шлунково-кишкового тракту, тривалим прийомом медикаментів, дисфункцією сфінктера Одді.

Діагностичний алгоритм у хворих на ФНПЗ повинен включати ретельний збір скарг та анамнезу, загальні аналізи крові та сечі, визначення рівня глюкози крові, біохімічний аналіз крові з визначенням ферментативного спектру, повторну копроскопію, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини з динамічним вивченням ПЗ, жовчовивідних шляхів. Бажано проведення харчових навантажувальних тестів, секретинного тесту з вивченням рівнів ферментів та бікарбонатів панкреатичного секрету, визначення рівня еластази-1 калу, за можливістю – проведення дихальних тестів. Клінічні та лабораторно-інструментальні діагностичні критерії ФНПЗ неоднозначні та викликають велику кількість запитань у гастроентерологів усього світу.

Для лікування пацієнтів із ФНПЗ використовують діету, селективні спазмолітики, ферменти.

ON THE PROBLEM OF PANCREATIC FUNCTIONAL PATHOLOGY

A. E. Dorofeyev

Donetsk National Medical University n. a. M. Gorky

Key words: functional pathology, pancreas, clinical picture, diagnostics, treatment

Despite advances in the modern medicine, diagnosis and treatment of pancreatic diseases is a serious medical and social problem. Functional diseases of the pancreas (FDP) are states with abnormalities of pancreatic secretion without morphological changes of the organ. Increase or decrease of pancreatic enzymes secretion may be caused by concomitant organic pathology of gastro-intestinal tract, long-term using of medicines, Oddi's sphincter dysfunctions.

Diagnostic algorithm in patients with FDP should include thorough complaints and anamnesis collection, hematological and urinary tests, blood glucose analysis, blood biochemical tests with enzymes investigations, repeated analysis of feces, ultrasound examination of abdomen with dynamic analysis of the pancreas and bile ducts. It is desirable to conduct loads or stress food tests, secretine test with enzymes and bicarbonate investigations in pancreatic secrets, elastase-1 test and breath tests. Clinical, laboratory and instrumental diagnostic criteria in FDP patients are ambiguous and cause a large number of questions from gastroenterologists around the world.

Diet, selective spasmolytics and enzymes are used for treatment of patients with FDP.

УДК 616.37–006.2–07

Случайно выявленные панкреатические кисты: Мы действительно понимаем, что наблюдаем?

C. Correa-Gallego, C. R. Ferrone, S. P. Thayer, J. A. Wargo,

A. L. Warshaw, C. Fernández-del Castillo

Department of Surgery, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, the USA

Статья опубликована в журнале Pancreatology. — 2010. — Vol. 10. — P. 144–150.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

поджелудочная железа, панкреатические кисты, кистозные новообразования, внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль главного и боковых протоков, случайно выявленные кисты поджелудочной железы

Введение

Диагностическое обследование и лечение случайно выявленных кистозных образований поджелудочной железы (КОПЖ) продолжают развиваться. В 2004 г. консенсус-конференция в городе Sendai представила рекомендации по тактике лечения внутрипротоковых папиллярных муцинозных опухолей (ВППМО) и муцинозных кистозных новообразований (МКН) [7]. Согласно консенсусу рекомендована резекция для всех ВППМО главного протока (ГП) и МКН, а также «тщательное наблюдение» бессимптомных ВППМО боковых протоков (БП) размером <30 мм в отсутствие солидных компонентов или расширения ГП. Поскольку большинство случайно обнаруженных КОПЖ расцениваются как ВППМО БП и соответствуют критериям Sendai, в настоящее время многие из них не подвергаются оперативному лечению с тщательным клиническим наблюдением и частой повторной визуализацией. На данный момент несколько исследований подтвердили этот подход [2, 3, 11], хотя ни в одном из них пациентов длительно не наблюдали. Основным ограничением этих исследований является отсутствие окончательного диагноза у большинства пациентов, т. к. только немногие из них подверглись резекции.

Мало что известно о возможности диагностики КОПЖ до получения гистологического ответа. В попытке оценить качество диагностики это исследование сравнивает дооперационные и окончательные гистологические диагнозы в большой когорте случайным образом выявленных КОПЖ по результатам оценки различными методами визуализации.

Методы

В ретроспективный обзор вошли 566 пациентов, которые были обследованы на предмет наличия возможного КОПЖ в период с января 2000 г. по январь 2008 г. в отделении хирургии в Massachusetts General Hospital. Из них 330 пациентов были классифицированы как имеющие случайным образом выявленные поражения, т. к. они были обнаружены у бессимптомных пациентов или при выполнении визуализации по поводу другой проблемы.

При помощи электронной отчетности больницы и амбулаторных карт соответствующая клинико-патологическая информация была внесена в базу данных Microsoft Access. Собранные данные включали демографические данные пациентов, детали диагностической оценки, предпо-

ложительный диагноз и первоначальное решение по поводу тактики (т. е. операция или наблюдение). Кисты были измерены по их наибольшему диаметру на поперечных изображениях. У пациентов, перенесших резекцию, предоперационный клинический диагноз сравнивался с окончательным гистологическим диагнозом.

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения или медианы и диапазона. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Primer of Biostatistics версия 6.0 [5]; t-критерий использовался для непрерывных переменных, z-критерий – для сравнения пропорций. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты

Случайно выявленные кисты чаще определялись в ходе оценки урологических жалоб (21%), других желудочно-кишечных заболеваний (21%), неспецифического дискомфорта в животе (17%), торакальных (9%) или гинекологических жалоб (4%). Большинство КОПЖ (62%) были обнаружены у женщин, а средний возраст составлял 65 ± 14 лет. Все пациенты были оценены при помощи визуализации поперечного сечения образования: 76% проведена КТ и 41% – МРТ (19% проведены оба метода исследования); 52% также проведено эндоскопическое УЗИ (ЭУЗИ). Средний размер кисты составлял 20 мм (3–130 мм), а множественные поражения присутствовали у 60 из 330 пациентов (18%); среднее количество образований у этих пациентов составляло 4 (диапазон 2–10).

Раннее хирургическое лечение

На момент постановки диагноза 41% больных (136 из 330) со случайно выявленными КОПЖ подверглись резекции на основе критериев Sendai с учетом потенциальной злокачественности. Их характеристики и предоперационная диагностика приведены в табл. 1. 44% подверглись дистальной панкреатотомии, 41% – панкреатодуоденэктомии и 15% – срединной панкреатотомии или другим атипичным резекциям. Операционная смертность отсутствовала. Окончательные патологические диагнозы приведены в табл. 2. Инвазивный рак был найден у 9 пациентов (7%), все из которых соответствовали критериям Sendai, имея расширение ГП или солидный компонент, или размер более 3 см; 16 (12%) имели карциному in situ или нейроэндокринную опухоль.

Характеристики и предоперационная диагностика у 315 пациентов, стратифицированные по начальному распределению

	Операция	Отсутствие операции	Значение P
Всего пациентов	136	194	
Женщины, %	60	64	0,5
Средний возраст ± СО	61±15	68±13	<0,01
Средний размер (диапазон)	30 (3–65)	15 (3–65)	<0,01
Мультифокальные кисты (%)	6 (4)	54 (28)	<0,01
Предоперационный диагноз (%)			
ВППМО БП	50 (37)	152 (78)	<0,01
МКН	30 (22)	7 (4)	0,5
ВППМО ГП	16 (12)	4 (2)	0,7
СЦА	12 (9)	20 (10)	0,6
КПЭН	8 (6)		
СППН	4 (3)		
Другие	3 (3)	6 (3)	0,06
Кистозная ПАПЖ	2 (1)	1 (1)	Не достоверно
Неопределенный диагноз ¹	11 (7)	4 (2)	0,3

Примечание: СО = стандартное отклонение; ВППМО БП = внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли боковых протоков; МКН = муцинозное кистозное новообразование; ВППМО ГП = внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли главного протока; СЦА = серозная цистаденома; КПЭН = кистозное панкреатическое эндокринное новообразование; СППН = солидное псевдопапиллярное новообразование; ПАПЖ = протоковая аденокарцинома поджелудочной железы.

¹предоперационная диагностика не была задокументирована.

Таблица 2

Гистологические диагнозы 136 КОПЖ, резецированных на момент представления статьи в печать

Степень дисплазии		Муцинозные новообразования			Немуцинозные новообразования				
		ВППМО БП	ВППМО ГП	МКН	СЦА	СППН	КПЭН	Некласс.	Другое
Доброкачественная	Аденома	17	3	20	22	9	–	6	2
	Пограничное	17	11	4					
Злокачественная	CIS	–	8	–	–		8	–	3
	Инвазивный	2	3	1					
Сумма (% от общего числа)		36 (26)	25 (18)	25 (18)	22 (17)	9 (7)	8 (6)	6 (4)	5 (4)

Примечание: ВППМО БП = внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли боковых протоков; МКН = муцинозное кистозное новообразование; ВППМО ГП = внутрипротоковые папиллярные муцинозные опухоли главного протока; СЦА = серозная цистаденома; КПЭН = кистозное панкреатическое эндокринное новообразование; СППН = солидное псевдопапиллярное новообразование; ПАПЖ = протоковая аденокарцинома поджелудочной железы; Некласс. = неклассифицированные, неопухолевые кисты; CIS = карцинома in situ.

50 пациентов подверглись резекции по поводу предполагаемой ВППМО БП, но только 32 из них (64%) проведены гистопатологические исследования. Расширение ГП было выявлено у 10 пациентов (20%), и поэтому окончательным гистологическим диагнозом была комбинированная ВППМО. На рис. 1 представлен пример такой ситуации. 2 случая были серозными цистаденомами (СЦА), 1 случай был МКН. Оставшиеся 5 были диагностированы гистологически как «неклассифицированные» доброкачественные кисты поджелудочной железы, которые посчитали неопухолевыми.

30 пациентов были прооперированы с предоперационным диагнозом МКН, из которых только 18 были подтверждены гистологически (60%). Остальные 12 включали: ВППМО БП (4), кистозные панкреатические новообразования (КПЭН) (3) (рис. 2), солидные псевдопапиллярные новообразования (СППН) (2), СЦА (1), кистозную ацинарноклеточную карциному (1) и «неклассифицированные» доброкачественные кисты поджелудочной железы (1).

Из 16 пациентов, предположительно имеющих ВППМО ГП или комбинированную ВППМО до операции,

у 15 (94%) были подтверждены как таковые после резекции; один случай был представлен МКН.

У 12 больных предоперационный диагноз был СЦА, а окончательный гистологический диагноз отличался только в 1 случае – МКН.

У 8 больных предполагаемый диагноз был КПЭН. Это было подтверждено гистологически в 4 случаях; остальные были СЦА (2) и солидные псевдопапиллярные новообразования (2).

9 пациентов до операции имели различные другие диагнозы (в т. ч. СППН, лимфангиому и аденокарциному поджелудочной железы с кистозной дегенерацией), и диагноз был точным только в 50% случаев (4 из 8).

Конкретный предоперационный диагноз не был задокументирован у 11 пациентов. Их окончательные гистологические диагнозы включали МКН (4), СЦА (4), СППН (1), КПЭН (1) и лимфоэпителиальную кисту (1).

В целом, у больных, прооперированных на момент презентации, врач точно определил окончательный диагноз только в 68% случаев (рис. 3).

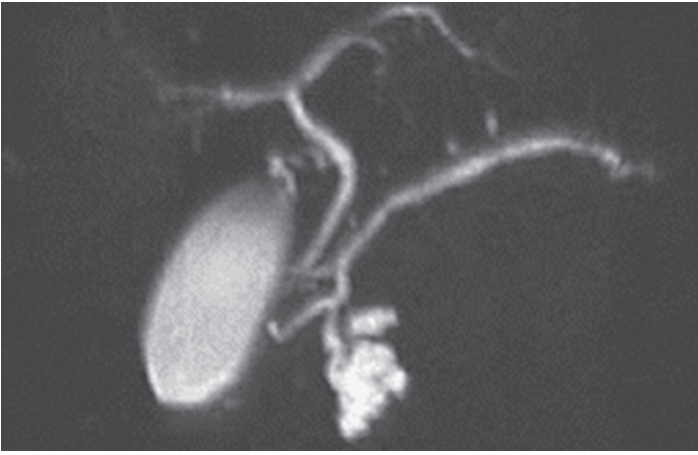


Рис. 1. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография 64-летней женщины со случайно обнаруженным кистозным поражением крючковидного отростка поджелудочной железы. Размер поражения составил 2,7 см без сопутствующих узелков; остальная часть поджелудочной железы была без особенностей. Был заподозрен предполагаемый диагноз ВППМО БП. Ввиду недавнего начала диабета и наличия в семейном анамнезе рака поджелудочной железы пациентке выполнена резекция по Whipple. Окончательный диагноз: комбинированная ВППМО БП.

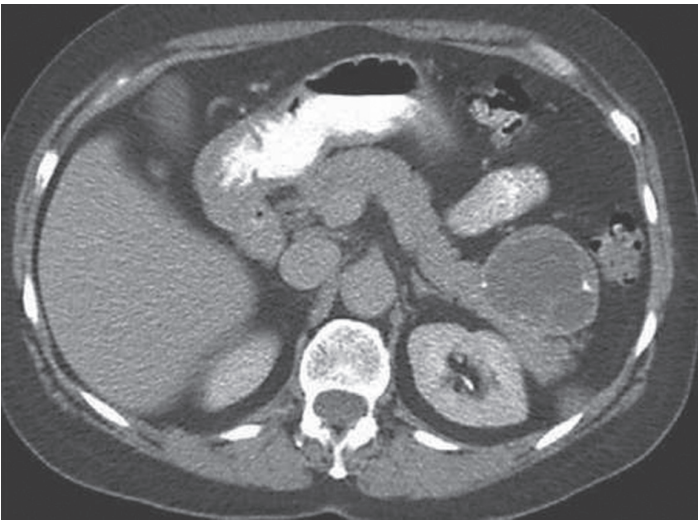


Рис. 2. КТ 67-летней женщины со случайно выявленным гетерогенным кистозным поражением в хвосте поджелудочной железы размером 5,2 см, с внутренними отложениями кальция. Пациентка была прооперирована с предоперационным диагнозом МКН, но окончательный гистологический диагноз – кистозная нейроэндокринная опухоль.

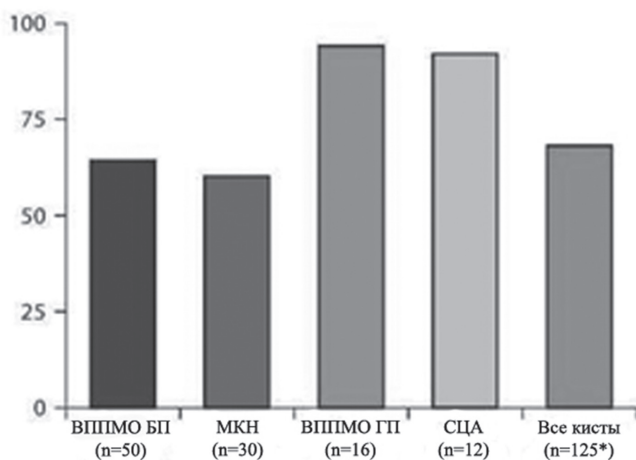


Рис. 3. Точность предоперационной диагностики (в процентах) 125 случайно обнаруженных кист, резецированных на момент презентации.

* – включает 8 кистозных эндокринных новообразований, 4 солидных псевдопапиллярных новообразования и 5 различных других диагнозов. 11 пациентов не имеют конкретного предоперационного диагноза.

Наблюдение неоперированных пациентов

194 пациента со случайно обнаруженными кистами поджелудочной железы первоначально лечились консервативно, и 179 из них наблюдались по программе наблюдения с рентгенологическим исследованием 1 или 2 раза в год. Их клинические характеристики и предоперационная диагностика представлены в табл. 1. По сравнению с пациентами, перенесшими резекцию, они были старше, имели меньшие по размеру кисты и в 7 раз чаще имели мультифокальные кисты. Наиболее распространенными предполагаемыми диагнозами были ВППМО БП (79%) и СЦА (10%).

Отсроченная хирургия

Из 179 пациентов (13%) из программы наблюдения 23 были, в конечном счете, прооперированы после среднего периода наблюдения 23 месяца (4–90 месяцев). Их характеристики и причины перехода к операции подробно описаны в табл. 3. Наиболее распространенной причиной выбора в пользу резекции было значительное увеличение размеров. Хирургические вмешательства включали: 11 панкреатодуоденэктомию, 11 дистальных панкреатэктомию и 1 срединную панкреатэктомию; имел место только 1 случай послеоперационной смерти.

За время наблюдения первоначальный диагноз был пересмотрен у 4 пациентов (17%). У пациентов с отсроченной хирургией предоперационный и окончательный гистологические диагнозы совпадали в 52% случаев; окончательные гистологические диагнозы приведены в табл. 1. Двое из этих пациентов имели инвазивные карциномы через 1,2 и 7,5 лет наблюдения, соответственно (случаи 12 и 22; табл. 3).

Мультифокальные кисты

15% (9 из 60) пациентам с множественными кистами проведена резекция. Предполагалось, что 2 из них имели комбинированную ВППМО, и это было подтверждено гистологическим исследованием. Мультифокальная ВППМО БП являлась предоперационным диагнозом в остальных 7 случаях, однако, гистологические диагнозы подтвердили это только в 2 случаях. Другие 5 были комбинированными протоковыми ВППМО (2) и «неклассифицированными» мультифокальными доброкачественными кистами (3) (рис. 4). Предоперационный и окончательный диагнозы соответствовали только в 44% случаев.

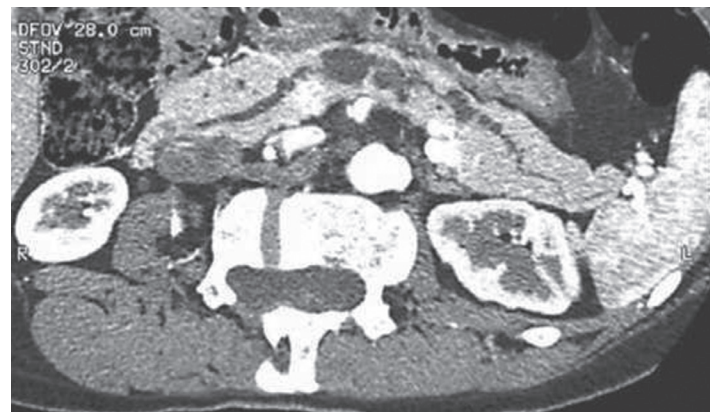


Рис. 4. КТ-изображения 46-летней женщины со случайно выявленными множественными кистами ПЖ во время оценки неспецифической боли внизу живота. Было предположено, что они являются мультифокальными ВППМО БП или комбинированными ВППМО. Подозрение на сопутствующий узел и несколько расширенный до 6 мм панкреатический проток побудили к операции. Окончательный патологический диагноз – мультифокальные неопухолевые кисты.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Неклассифицированные доброкачественные кисты 8 из 159 (5%) пациентов, оперированных по поводу предполагаемого кистозного новообразования (7 – ВППМО БП,

1 – МКН) имели «неклассифицированные» неопухолевые кисты. Эти кисты не имели связи с системой протоков или муцинозный эпителий и полагаются неопухолевыми.

Таблица 3

Презентация, диагноз и показания к резекции у 23 пациентов, изначально находившихся под наблюдением

№	Пациент	Первоначальный диагноз	Диагноз на момент операции	Последующие месяцы	Причина резекции	Увеличение размера	Опухолевые маркеры	Гистологический диагноз
1	62 года, М, 21 мм киста / крючковидный отросток (дополнительный 19 мм / шейка)	ВППМО БП (мультифокальная)	тот же	23	рост	11		ВППМО ГП погранично
2	62 года, М, 37 мм киста / тело	СЦА	тот же	54	рост	21		СЦА
3	85 лет, Ж, 13 мм киста / хвост	МКН	тот же	31	рост	7		ВППМО БП погранично
4	70 лет, Ж, 23 мм киста / хвост	ВППМО БП	тот же	12	рост	12		ЦСА
5	68 лет, Ж, 20 мм киста / головка (дополнительная 2–3 мм киста / тело и хвост)	ВППМО БП (мультифокальная)	тот же	39	рост	2		ВППМО БП погранично
6	85 лет, М, 12 мм киста / головка	ВППМО БП	тот же	47	рост	21		ВППМО БП погранично
7	69 лет, Ж, 24 мм киста / головка	псевдокиста	комбинированная ВППМО	14	рост	16		комбинированная ВППМО аденома
8	71 год, М, 29 мм киста / хвост	ВППМО БП	тот же	76	опухолевые маркеры		CEA: 143 нг/мл + RedPath®	МКН аденома
9	77 лет, М, 20 мм киста / хвост		ВППМО ГП	87	рост	10		ВППМО ГП погранично
10	74 года, Ж, 10 мм киста / головка	ВППМО БП	тот же	61	рост	20		ВППМО БП погранично
11	46 лет, Ж, 16 мм киста / головка (дополнительная 5–10 мм киста / тело и хвост)	ВППМО БП (мультифокальная)	тот же	10	рост	14		неклассифицированные («доброкачественные») кисты
12	86 лет, М, «растущее» поражение / головка		МКН	15	рост		изначально: не известно, конечно: 60 мм	ВППМО БП инвазивно
13	54 года, Ж, «растущее» поражение / тело и хвост	неопределенный	неопределенный	7	рост		изначально: не известно, конечно: 25 мм	СЦА
14	54 года, Ж, 40 мм киста / хвост		МКН	15	узелок			МКН CIS
15	49 лет, Ж, 20 мм киста / головка	ВППМО БП	тот же	10	узелок			лимфангиома
16	53 года, Ж, 18 мм киста / голова	МКН	ВППМО	8	рост	7		СЦА
17	24 года, М, 20 мм киста / хвост	лимфоэпителиальная киста	тот же	9	рост	10		лимфоэпителиальная киста
18	36 лет, Ж, 30 мм киста / хвост	СЦА	МКН	40	рост	13		МКН аденома
19	62 года, Ж, 10 мм киста / тело	ВППМО БП	тот же	21	опухолевые маркеры		СА 19,9: 68 Ед/мл	ВППМО БП погранично
20	83 года, Ж, 15 мм киста / хвост	неопределенный	неопределенный	42	узелок			МКН аденома
21	63 года, Ж; 20 мм киста / головка	ВППМО БП	тот же	4	тревога			несекретные («доброкачественные») кисты
22	67 лет, Ж, 18 мм киста / хвост	ВППМО БП	МКН инвазивно	90	узелок			ВППМО БП инвазивно
23	64 года, Ж, 27 мм киста / головка	ВППМО БП	тот же	23	узелок			комбинированная ВППМО погранично

Примечание: CEA = карциноэмбриональный антиген; СА 19,9 = раковый антиген 19,9

Предоперационный тест, размер и точность диагноза

Диагноз был правильно предположен в 63% случаев при использовании поперечной (КТ или МРТ) визуализации, когда проводились оба исследования, точность также составляла 63%. Этот показатель не был улучшен у пациентов с ЭУЗИ в дополнение к КТ или МРТ (69%, *p* недостоверно). Только 4 пациента были оценены тремя методами (КТ + МРТ + ЭУЗИ), и только у 2 предоперационный диагноз был точным.

Стратификация кист по размеру на момент постановки диагноза (<30, 31–40, 41–50, >51 мм) не повлияла на точность предоперационной диагностики, которая составляла 61, 64, 61 и 60%, соответственно (*p* недостоверно).

Обсуждение

Широкое использование методов визуализации высокого разрешения привело к выявлению неожиданных изменений во многих органах, и поджелудочная железа не является исключением. Как следствие, в настоящее время сообщается о повышении частоты случайного обнаружения КОПЖ. В недавнем исследовании, изучавшем результаты мультidetекторной КТ у 2832 амбулаторных больных, было сообщено, что распространенность кист поджелудочной железы – 2,6% [10]. Средний размер этих кист составлял 8,9 мм, и частота их прямо коррелировала с возрастом. Существует опасение, что ряд этих случайно обнаруженных кист может быть предшественниками рака поджелудочной железы, такие, например, как ВППМО и МКН, но неясно, сколько из них несут риск злокачественного перерождения, как его точно определить и как установить, какие из них, скорее всего, являются раком *in situ*.

Консенсус Sendai предложил рекомендации для тактики ведения ВППМО и МКН, которые были широко приняты в процессе решения хирургической тактики [7]. Тем не менее, они основаны на той предпосылке, что мы можем точно классифицировать эти изменения на основе характеристик визуализации, предположении, которое еще предстоит доказать. Путем распознавания данных (т. е. анализ демографических, клинических, рентгенологических данных, анализ кистозной жидкости и т. д.) диагноз обычно определяется, но наш опыт показывает, что гистологический диагноз будет обычно отличаться. Хотя расхождение между предоперационным и окончательным диагнозом в некоторых случаях является неважным (например, киста 6 см в хвосте поджелудочной железы, которая скрывает узелки, заслуживает резекции, является ли она ВППМО или МКН, или любой другой кистозной опухолью), в другой ситуации альтернативные диагнозы могут влиять на решение врача в сторону более агрессивной или более консервативной тактики (например, лечение бессимптомного кистозного поражения 2 см в хвосте поджелудочной железы без видимого солидного компонента отличается в зависимости от того, ВППМО это или МКН).

Настоящее исследование пытается дать представление о предполагаемой точности предоперационной диагностики. В специализированном центре, в котором наблюдаются более 100 новых пациентов с КОПЖ в год, и который имеет клиницистов, эндоскопистов и рентгенологов, имеющих опыт в дифференциальной диагностике этих поражений, мы обнаружили, что точность предоперационной диагностики составляет только 68%, и что этот показатель неодинаков для всех кистозных образований. С одной стороны, когда предоперационным диагнозом является ВППМО ГП или СЦА, это было почти всегда пра-

вильно. С другой стороны для диагнозов ВППМО БП и МКН послеоперационный диагноз был неправильным приблизительно в 40% случаев. Следует учесть, что существует диагностический “overlap” между этими двумя единицами, т. к. они имеют общие морфологические черты. Ошибочный диагноз в любом направлении (т. е. ВППМО БП, которая оказалась МКН, или МКН, которое оказалось ВППМО БП) составляет лишь 16% от диагностируемых случаев (5 из 30). Ошибка в диагностике имеет значение, потому что существующие в настоящее время рекомендации включают резецирование всех МКН, в то время как наблюдение считается целесообразным для ВППМО БП менее 3 см. Мы также обнаружили, что 20% от предполагаемых ВППМО БП вызывают расширение ГП. Это является причиной особой озабоченности, поскольку комбинирование ВППМО БП и ГП, как и ВППМО только ГП имеют повышенную вероятность злокачественности [4, 6, 9] (хотя неясно, имеет ли микроскопическое участие ГП поджелудочной железы те же последствия).

С другой стороны, 5% всех резецированных кист были гистологически диагностированы как не-неопластические доброкачественные кисты поджелудочной железы. Мало что известно об этих поражениях, которые не имеют ни муцинозного эпителия, ни связи с системой протоков. Их рентгенологические показатели очень схожи и неотличимы от ВППМО БП. Они варьировали в размерах от 2,0 до 3,5 см, и 50% были мультифокальными. Если бы мы знали, что эти кисты были неопухольевыми, мы избежали бы резекции у этих бессимптомных пациентов.

Анализируя предоперационный и окончательный гистологический диагноз у пациентов со случайным образом обнаруженными кистами поджелудочной железы, которые подверглись резекции, мы попытались разобраться в точности диагноза у пациентов, у которых применялась тактика выжидания. Можно было бы утверждать, что такой анализ не может быть выполнен, поскольку популяция отличается (пожилые пациенты с кистами меньших размеров). Тем не менее, отсутствие корреляции между предоперационным и операционным диагнозом также наблюдалось у 23 больных в группе наблюдения, которые в конечном итоге пришли к операции (только 52% точности), и мы обнаружили, что ни размер кисты, ни мультифокальность (которая чаще наблюдалась у пациентов, подвергающихся наблюдению) не влияли на это. Поскольку большинство пациентов с бессимптомными кистами, которые находятся под наблюдением, имеют предположительный диагноз ВППМО БП, вполне вероятно, что этот диагноз неверен примерно у трети.

Это исследование не рассматривает вопрос, какой метод визуализации является оптимальным для дифференциальной диагностики КОПЖ. Его ретроспективный характер, а также тот факт, что большинству пациентов проведен только один метод визуализации, и что многие из этих исследований были сделаны в рядовых больницах при применении различных технологий, не позволяет сделать такой вывод. Мы действительно обнаружили, что те пациенты, которые подверглись как КТ, так и МРТ, не имели более точный предоперационный диагноз. Если не брать во внимание нахождение минимального приращения точности предоперационной диагностики при применении ЭУЗИ, наше исследование не позволяет оценить его роль в уточнении диагноза или рассмотреть возможный вклад контролируемых аспираций кистозного содержимого. Ранее мы уже сообщали наш опыт с измерением

СЕА и цитологическим анализом жидкости [1, 2], и мы считаем, что необходимы проспективные исследования, чтобы по-новому определить их роль.

Таким образом, анализ этой большой когорты случайно выявленных кист поджелудочной железы показывает, что диагноз на основе клинических и рентгенологических данных с или без ЭУЗИ является неточным у более чем трети пациентов. Некоторые из них имеют более тревожные характеристики, чем ожидалось, а другие (5% случайно выявленных кист), даже не были неопластическими.

Эти результаты подчеркивают трудности в предоперационной оценке кистозных новообразований поджелудочной железы при применении существующих методов. Мы по-прежнему сталкиваемся с дилеммой избыточного

и недостаточного лечения. Мы не хотим упустить возможность излечения, но и стремимся избежать ненужных резекций поджелудочной железы. При настоящем уровне техники мы ждем надежных инструментов, возможно, с использованием новых биохимических или генетических маркеров в кистозном жидкостном содержимом, или уточнений при радиологической визуализации [8], которые обеспечат более точную предоперационную диагностику случайно обнаруженных бессимптомных кист поджелудочной железы.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Correa-Gallego C. Fluid CEA in IPMNS: a useful test or the flip of a coin? / C. Correa-Gallego, A. L. Warshaw, C. Fernández-del Castillo // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 796–797.

2. Current trends in pancreatic cystic neoplasms / C. R. Ferrone, C. Correa-Gallego, A. L. Warshaw [et al.] // *Arch. Surg.* — 2009. — Vol. 144. — P. 448–454.

3. Das A. Incidental cystic neoplasms of pancreas: what is the optimal interval of imaging surveillance? / A. Das, C. D. Wells, C. C. Nguyen // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103. — P. 1657–1662.

4. Experience with 208 resections for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas / T. Schnelldorfer, M. G. Sarr, D. M. Nagorney [et al.] // *Arch. Surg.* — 2008. — Vol. 143. — P. 639–646.

5. Glantz S. A. Primer of Biostatistics / S. A. Glantz. — 6th ed. — New York: McGraw-Hill Medical, 2005. — 320 p.

6. Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients / C. Fernández-del Castillo, J. Targarona, S. P. Thayer [et al.] // *Arch. Surg.* — 2003. — Vol. 138. — P. 427–434.

7. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas / M. Tanaka, S. Chari, V. Adsay [et al.] // *Pancreatology.* — 2006. — Vol. 6. — P. 17–32.

8. Kinney T. P. Pancreatic imaging: current state of the art / T. P. Kinney, M. L. Freeman // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 136. — P. 776–779.

9. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection / R. Salvia, C. Fernández-del Castillo, C. Bassi [et al.] // *Ann. Surg.* — 2004. — Vol. 239. — P. 678–685.

10. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT / T. A. Laffan, K. M. Horton, A. P. Klein [et al.] // *AJR.* — 2008. — Vol. 191. — P. 802–807.

11. A selective approach to the resection of cystic lesions of the pancreas: results from 539 consecutive patients / P. J. Allen, M. D'Angelica, M. Gonen [et al.] // *Ann. Surg.* — 2006. — Vol. 244. — P. 572–582.

УДК 616.37-006.2-07

СЛУЧАЙНО ВЫЯВЛЕННЫЕ ПАНКРЕАТИЧЕСКИЕ КИСТЫ: МЫ ДЕЙСТВИТЕЛЬНО ПОНИМАЕМ, ЧТО НАБЛЮДАЕМ?

C. Correa-Gallego, C. R. Ferrone,
S. P. Thayer, J. A. Wargo, A. L. Warshaw,
C. Fernández-del Castillo
Department of Surgery, Massachusetts
General Hospital, Harvard Medical School,
Boston, the USA

Статья опубликована в журнале
Pancreatology. — 2010. — Vol. 10. —
P. 144–150.

Ключевые слова: поджелудочная железа, панкреатические кисты, кистозные новообразования, внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль главного и боковых протоков, случайно выявленные кисты поджелудочной железы

Введение. Большинство кистозных новообразований поджелудочной железы обнаруживаются случайно. Тактика их лечения продолжает обсуждаться, а предоперационная диагностика сложна.

Методы. Ретроспективный обзор 330 пациентов со случайно выявленными кистозными новообразованиями поджелудочной железы. Сопоставлялись предоперационный и окончательный гистологический диагнозы.

Результаты. 41% (136 из 330) пациентов был

УДК 616.37-006.2-07

ВИПАДКОВО ВИЯВЛЕНІ ПАНКРЕАТИЧНІ КИСТИ: МИ ДІЙСНО РОЗУМІМО ТЕ, ЩО СПОСТЕРІГАЄМО?

C. Correa-Gallego, C. R. Ferrone,
S. P. Thayer, J. A. Wargo, A. L. Warshaw,
C. Fernández-del Castillo
Department of Surgery, Massachusetts
General Hospital, Harvard Medical School,
Boston, the USA

Стаття опублікована в журналі
Pancreatology. — 2010. — Vol. 10. —
P. 144–150.

Ключові слова: підшлункова залоза, панкреатичні кисти, кистозні новоутворення, внутрішньопротокова папілярно-муцинозна пухлина головної і бокових проток, випадково виявлені кисти підшлункової залози

Вступ. Більшість кистозних новоутворень підшлункової залози виявляється випадково. Тактика їх лікування продовжує обговорюватися, а передопераційна діагностика є доволі складною.

Методи. Ретроспективний огляд 330 пацієнтів із випадково виявленими кистозними новоутвореннями підшлункової залози. Зіставлялись передопераційний і остаточний гистологічний діагнози.

Результати. 41% (136 з 330) пацієнтів було про-

INCIDENTAL PANCREATIC CYSTS: DO WE REALLY KNOW WHAT WE ARE WATCHING?

C. Correa-Gallego, C. R. Ferrone,
S. P. Thayer, J. A. Wargo, A. L. Warshaw,
C. Fernández-del Castillo
Department of Surgery, Massachusetts
General Hospital, Harvard Medical School,
Boston, the USA

Pancreatology. — 2010. — Vol. 10. —
P. 144–150.

Key words: pancreas, pancreatic cysts, cystic neoplasms, main-duct and branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms, incidental pancreatic cysts

Background. Most cystic neoplasms of the pancreas (CNPs) are incidentally discovered. Their management continues to be debated and preoperative diagnosis is often inaccurate.

Methods. Retrospective review of 330 patients with incidentally discovered CNPs. Preoperative and final histological diagnoses were correlated.

Results. 41% (136/330) of patients were operated on at diagnosis. 50 patients underwent resection for a presumed branch-duct (Bd) intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN), which was confirmed in only 64% (32/50); of

прооперированы на момент постановки диагноза. 50 пациентам была выполнена резекция по поводу предполагаемой внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухоли боковых протоков поджелудочной железы, что было подтверждено только в 64% (32 из 50); у остальных пациентов в 20% случаев был вовлечен главный проток. Муцинозная кистозная опухоль являлась предоперационным диагнозом у 30 из 136 пациентов, гистологическое исследование подтвердило диагноз только у 60% (18 из 30). Большинство поражений, которые предположительно являлись внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухолью главного протока или комбинированной внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухолью, или серозной цистаденомой, были подтверждены как таковые после резекции (15 из 16 и 11 из 12 соответственно). Мультифокальность была связана не только с внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухолью бокового протока, а 5% всех кист были неопухолевыми. В целом, только в 68% случаев предоперационные и гистологические диагнозы совпадали.

Выводы. В крупном опытном центре предоперационная диагностика была неправильной для одной трети случайно выявленных кистозных новообразований поджелудочной железы, подвергшихся резекции. Особую озабоченность вызывает тот факт, что 20% предполагаемых выявленных кистозных новообразований поджелудочной железы вовлекали главный проток. С другой стороны, 5% резецированных кист не являлись даже неопластическими. Очевидно, что необходимы лучшие диагностические методы, чтобы помочь в разработке соответствующих стратегий лечения.

50 пациентам была выполнена резекция с приво-ду передбачуваної внутрішньопротокової папілярно-муцинозної пухлини бокових прото-ків підшлункової залози, що було підтвердже-но лише у 64% (32 з 50); у решти пацієнтів у 20% випадків була залучена головна протока. Муцинозна кистозна пухлина була перед-операційним діагнозом у 30 з 136 пацієнтів, гістологічне дослідження підтвердило діагноз тільки у 60% (18 з 30). Більшість уражень, які ймовірно були внутрішньопротоковою папі-лярно-муцинозною пухлиною головної прото-ки або комбінованою внутрішньопротоковою папілярно-муцинозною пухлиною, або се-розною цистаденомою, були підтвержені як такі після резекції (15 з 16 і 11 з 12 відповідно). Мультифокальність була пов'язана не тільки з внутрішньопротоковою папілярно-муциноз-ною пухлиною бокової протоки, а 5% усіх кист були непухлинними. В цілому, тільки у 68% випадків передопераційні та гістологічні діаг-нози збігалися.

Висновки. У великому дослідному центрі пе-редопераційна діагностика була неправиль-ною для однієї третини випадково виявлених кистозних новоутворень підшлункової залози, які зазнали резекції. Особливу стурбованість викликає той факт, що 20% передбачуваних виявлених кистозних новоутворень підшлунк-ової залози залучали головну протоку. З іншого боку, 5% резектованих кист не були навіть не-опластичними. Вочевидь, необхідні кращі діа-гностичні методи, щоб допомогти у розробці відповідних стратегій лікування.

the remaining patients, 20% had main-duct involvement. Mucinous cystic neoplasm was the preoperative diagnosis in 30/136 patients, histo-logic examination was confirmatory in only 60% (18/30). Most lesions presumed to be main-duct or combined IPMNs or serous cystadenomas were confirmed as such after resection (15/16 and 11/12, respectively). Multifocality was not only associated with Bd-IPMN, and 5% of all cysts were non-neoplastic. Overall, in only 68% of cases did the preoperative and histological diagnoses match.

Conclusions. In an experienced, high-volume center, preoperative diagnosis was incorrect in one-third of incidentally discovered CNPs who underwent resection. Of particular concern, 20% of presumed Bd-IPMN had a main-duct component. Conversely, 5% of resected cysts were not even neoplastic. Clearly, better diagnostic methods are needed to aid in formulat- ing appropriate treatment strategies.

К вопросу о стрессовом панкреатите

Н. Б. Губергриц, А. Д. Зубов, П. Г. Фоменко, А. Е. Клочков

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Эмоции обычно через какое-то время проходят.

Но то, что они сделали, остается.

В. Швებель

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

острый стрессовый панкреатит, стрессовые гастродуоденальные язвы, патогенез, клиника, лечение

На фоне сложной ситуации в Донбассе, которая для многих является стрессовой, мы стали встречать случаи стрессового панкреатита, о котором раньше только читали в литературе [4, 5, 6].

Многие врачи знакомы с патогенезом и особенностями клиники стрессовых гастродуоденальных язв. Стресс – общая защитная реакция организма на любой сильный раздражитель, своеобразный адаптивный синдром. Защитный характер стресса относителен: он вызывает различной степени выраженности повреждения ряда органов и систем, в т. ч. слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, сердца, почек, печени, поджелудочной железы (ПЖ) и т. д. Известно, что формирование стрессовых гастродуоденальных язв связано преимущественно с ишемией слизистой и, как следствие, с подавлением репаративных процессов при преобладании агрессивных факторов (соляной кислоты, пепсина, желчных кислот, лизолецитина). В качестве стрессовых факторов могут выступать различные по силе и продолжительности эмоциональная или физиче-

ская травмы, психическое или физическое переутомление, оперативное вмешательство, сепсис, ожоги, тяжелые соматические заболевания и т. д. [3].

В патогенезе стрессовых язв участвуют не только нарушения микроциркуляции, усиление секреторной и моторной функций желудка, но и усиление продукции кортикостероидов, нейрогуморальные сдвиги, снижение резистентности гастродуоденальной слизистой. Многообразие механизмов формирования стрессовых язв и их недостаточная изученность объясняют низкую эффективность их профилактики и лечения [3]. Схема современных представлений о патогенезе стрессовых язв представлена на рис. 1.

Гистологически обнаруживают спазм мелких артерий (рис. 2), разволокнение стенок сосудов (рис. 3), слущивание эндотелия, клеточную инфильтрацию, картину васкулита, инвагинацию артерий (рис. 4), чередование спастических и атонических фрагментов в микрососудах (рис. 5), геморрагическую инфильтрацию параульцерозных тканей (рис. 6).



Рис. 1. Патогенез стрессовых гастродуоденальных язв (по А. А. Пономареву с соавт., 2003 [3]).

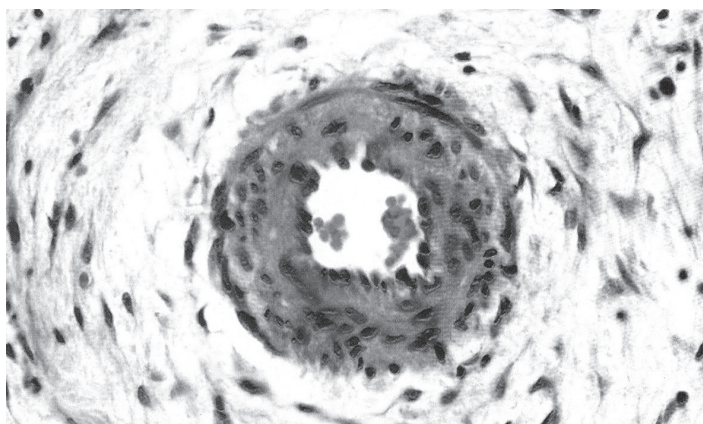


Рис. 2. Спастическое состояние мелкой артерии (окр. гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$) (по Л. А. Фаустову, 2005 [1]).

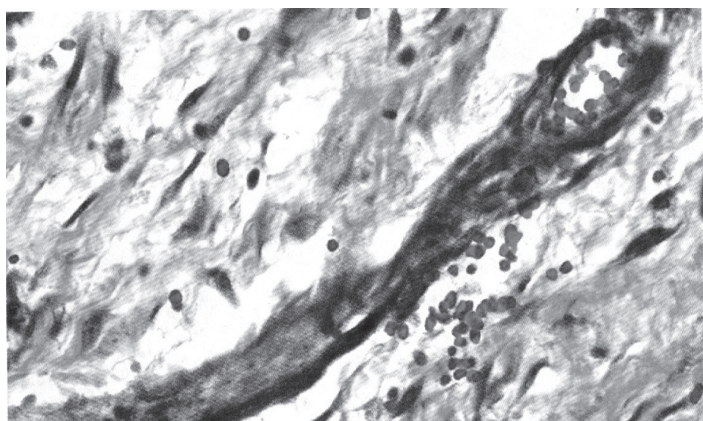


Рис. 3. Расщепление и гомогенизация базальной мембраны в артериоле (окр. альдегид-фуксином, хромотропом, анилиновым синим, ув. $\times 400$) (по Л. А. Фаустову, 2005 [1]).

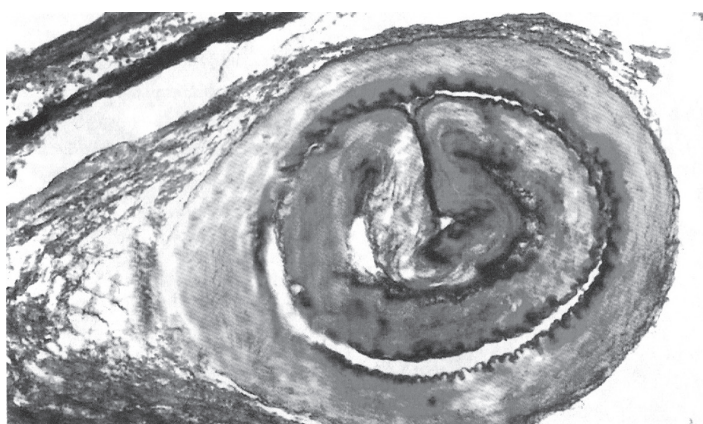


Рис. 4. Инвагинация артерии. В инвагинате внутренняя эластическая мембрана расположена снаружи (окр. альдегид-фуксином, хромотропом, анилиновым синим, ув. $\times 200$) (по Л. А. Фаустову, 2005 [1]).

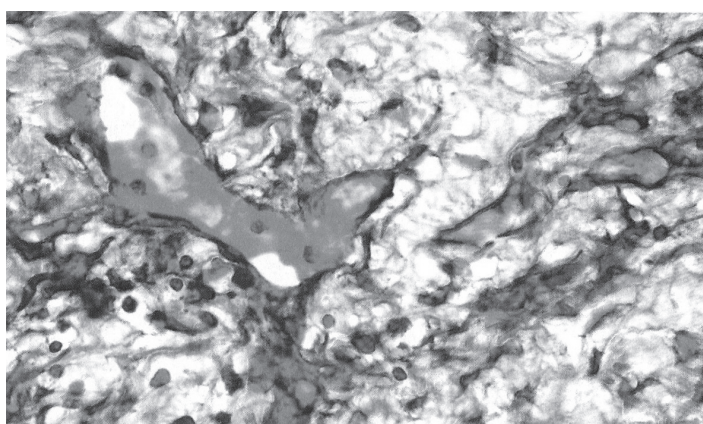


Рис. 5. Чередование спастических и атонических фрагментов в микрососудах (окр. сальциановым синим, нейтральным красным, ув. $\times 400$) (по Л. А. Фаустову, 2005 [1]).

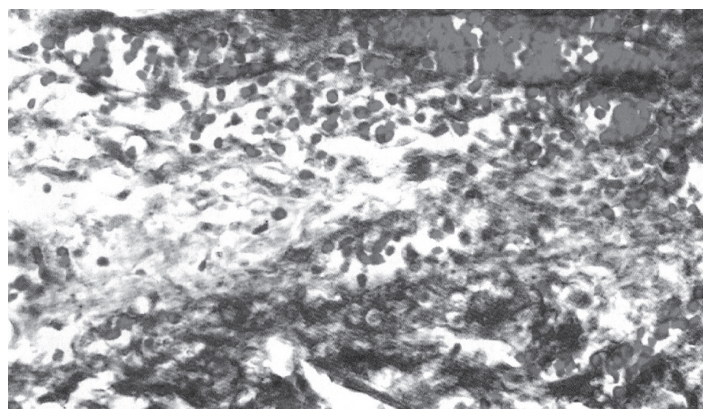


Рис. 6. Геморрагическая инфильтрация параульцерозных тканей (окр. альдегид-фуксином, хромотропом, анилиновым синим, ув. $\times 400$) (по Л. А. Фаустову, 2005 [1]).

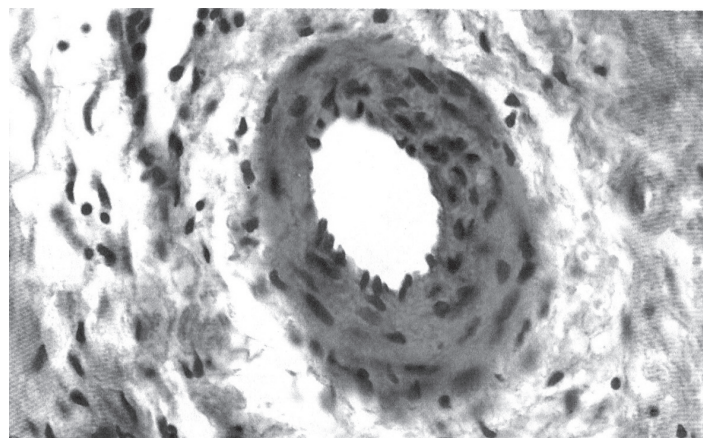


Рис. 7. Спазмированная мелкая артерия ПЖ (окр. гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$) (по Л. А. Фаустову, 2005 [1]).

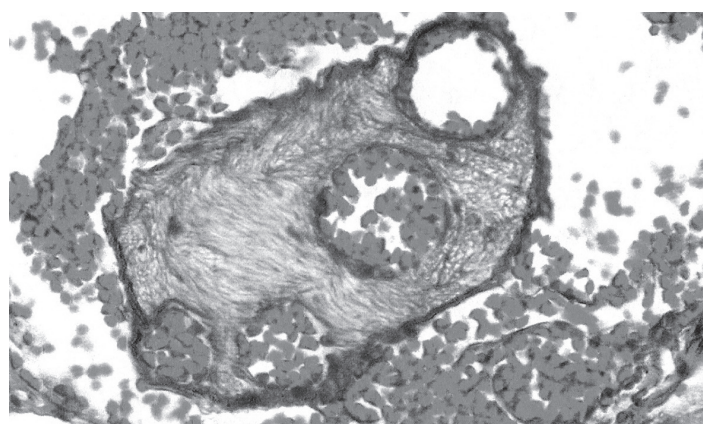


Рис. 8. Резкое полнокровие капилляров в нервном стволе парапанкреатической клетчатки (окр. альдегид-фуксином, хромотропом, анилиновым синим, ув. $\times 400$) (по Л. А. Фаустову, 2005 [1]).

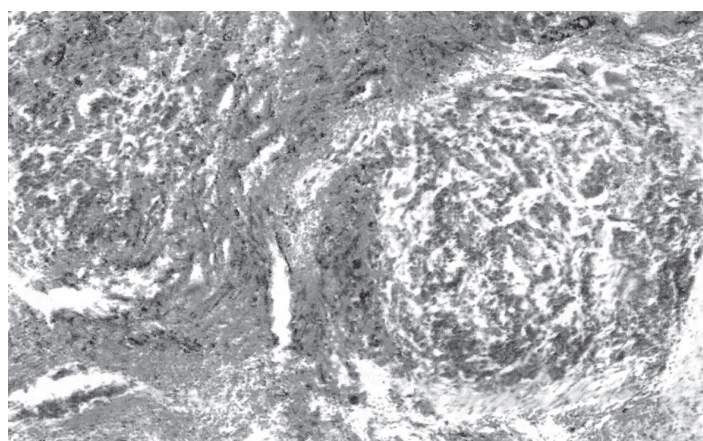


Рис. 9. Геморрагическая инфильтрация ткани ПЖ (окр. гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$) (по Л. А. Фаустову, 2005 [1]).

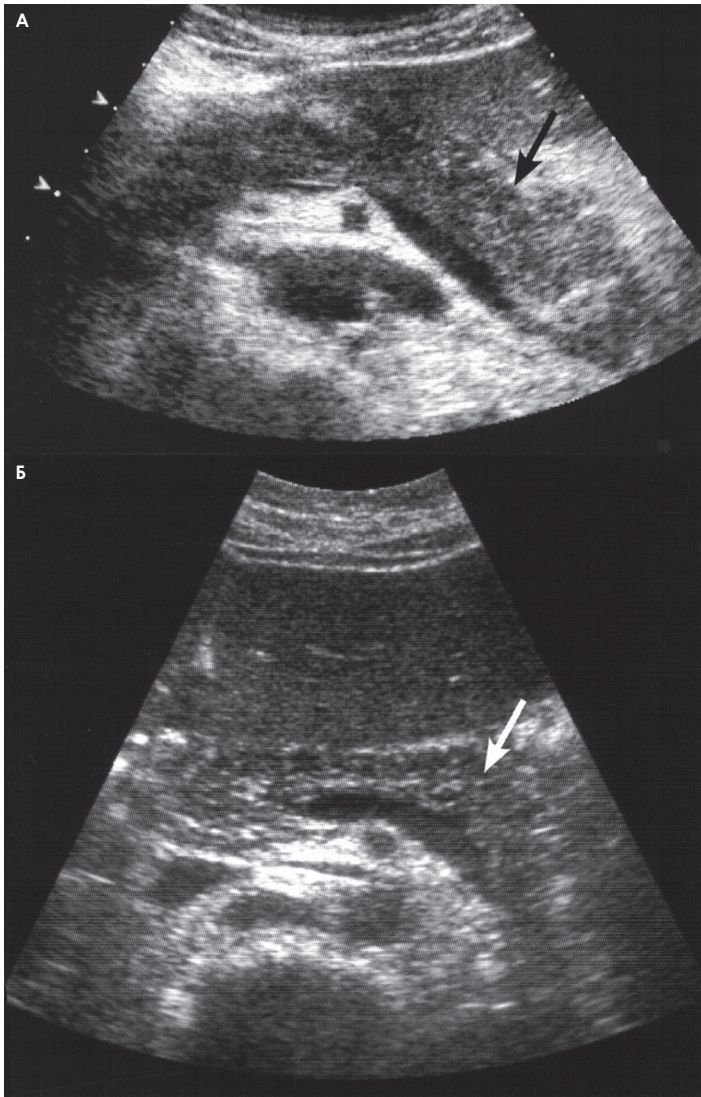


Рис. 10А, Б. Острый отечный панкреатит: на поперечных сканах определяется увеличенная гипозоногенная ПЖ (указано стрелками).

Патогенез стрессового панкреатита изучен значительно меньше. Прежде всего, необходимо напомнить о том, что первой фазой внешней секреции ПЖ является мозговая фаза. Она имеет сложнорефлекторный механизм, т. е. реализуется через ЦНС путем условных и безусловных рефлексов. Удельный вес первой фазы в общей постпрандиальной секреции ПЖ различные авторы оценивают по-разному (от 10 до 50%). На мозговую фазу панкреатической секреции влияют эмоциональные состояния, боли и другие воздействия [2].

По мнению проф. Г. Ф. Коротко, патогенез стрессового панкреатита во многом зависит от вида стресса и стрессора. Все же основным механизмом является недостаточность гемоперфузии ткани железы из-за нарушения системного и местного кровообращения в органе (вазоконстрикция – рис. 7, инвагинация артериол, нарушение микроциркуляции – рис. 8, тромбоз, геморрагическая инфильтрация ткани ПЖ – рис. 9), его ишемизация. В этих условиях нарушается барьерная способность стенки протоков железы, их структуры, антириптической системы (активация протеаз и ингибция антипротеолитической активности), нарастает «уклонение» гидролаз в перипротоковое пространство, лимфо- и кровотока. Важными факторами повышения интрадуктального давления, приводящими к такому нарушению транспорта секрета, выступают, возрастая, вязкость экзосекрета и препятствие его оттоку из протоковой системы железы дилатирован-

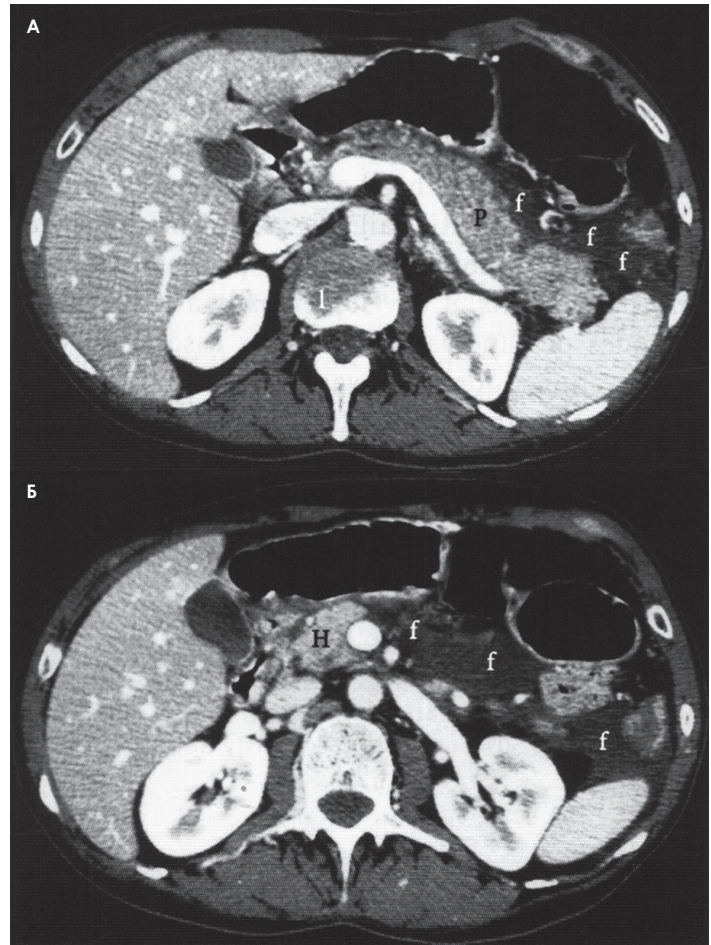


Рис. 11. Компьютерная томограмма больного с острым стрессовым панкреатитом.

А. В артериальную фазу выявляется диффузное увеличение ПЖ с гомогенным снижением плотности до 92 ед. Хаунсфильда из-за отека паренхимы. Сохранена нормальная структура железы (P). Вокруг тела и хвоста ПЖ определяется жидкость (f).

Б. На более каудальных изображениях определяются аналогичные изменения головки железы (H) и скопление жидкости (f) в левом переднем параренальном пространстве.

ных дуальных клапанов. Последняя причина является универсальной в генезе острого панкреатита. Важным является также расстройство механизмов многоуровневой саморегуляции функций при стрессах, в т. ч. функций ПЖ, которое характерно для эффекта экстремальных воздействий [2].

Мы наблюдали 12 больных со стрессовым панкреатитом, т. е. с таким панкреатитом, при котором нам не удалось выявить никаких других причин заболевания, кроме стресса. Особо следует отметить отсутствие приема алкоголя, которое подтверждалось не только больным, но и результатами исследования γ -глутамилтранспептидазы. У 5 больных стрессовый панкреатит сочетался со стрессовыми гастродуоденальными язвами, а у остальных 7 пациентов панкреатит развился без наличия эрозивно-язвенных повреждений желудка и/или двенадцатиперстной кишки. Течение стрессового панкреатита соответствовало обычному течению острого отечного панкреатита: больные жаловались на классические панкреатические боли, тошноту, рвоту, вздутие живота. У всех больных регистрировалась различной степени гипертермия, явления интоксикации. Мы выявляли подъем панкреатических ферментов крови и мочи более чем в 3 раза. При сонографии также выявлялись характерные для острого отечного панкреатита изменения (рис. 10А, Б).

Типичные для острого панкреатита изменения выявлялись также и при компьютерной томографии (рис. 11А, Б).

Лечение было успешным во всех случаях. Оно включало инфузионную терапию, октреотид, ингибиторы протонной помпы (преимущественно пантопразол парентерально), антибактериальные средства, при необходимости анальгетики и спазмолитики, энтеросорбенты. Лечение проводилось совместно с психотерапевтом, который назначал психотропные средства в зависимости от особенностей каждого конкретного пациента.

Хотя клиника и течение стрессового панкреатита у наших больных не имели ярко выраженных особенностей,

но мы считаем необходимым обратить внимание врачей на возможность развития такого варианта панкреатита в наше непростое время.

Заканчиваем статью словами Леонида Якубовича: «...стресс снимает только работа. Если есть любимое дело, нет стресса». Мы написали эту статью в период сложной политической обстановки в Донбассе. И действительно, когда мы занимались статьей, это помогало нам погрузиться в свое любимое дело и уменьшить психологическую нагрузку.

ЛИТЕРАТУРА

1. Катастрофы спланхического кровотока (новые аспекты в изучении хронических заболеваний органов пищеварения) / Под ред. Л. А. Фаустова. — М.: Медицина, 2005. — 192 с.

2. Коротко Г. Ф. Возвратное торможение панкреатической секреции / Г. Ф. Коротко // Вестн. Клуба Панкреатологов. — 2013. — № 4. — С. 5–13.

3. Пономарев А. А. Необычные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки / А. А. Пономарев, Е. П. Куликов. — Рязань: Узорчье, 2003. — 343 с.

4. Diseases of the pancreas : acute pancreatitis, chronic pancreatitis, neoplasms of the pancreas / Eds. : M. W. Buchler [et al.]. — Basel : Karger, 2004. — 2012 p.

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

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

УДК 616.37-002:616.45-001.1/3

К ВОПРОСУ О СТРЕССОВОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Н. Б. Губергриц, А. Д. Zubov,
П. Г. Фоменко, А. Е. Клочков
Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького

Ключевые слова: острый стрессовый панкреатит, стрессовые гастродуоденальные язвы, патогенез, клиника, лечение
В статье проанализирован патогенез стрессового панкреатита и стрессовых гастродуоденальных язв. Кратко описана клиника и течение, лечение острого стрессового панкреатита. Авторы привели примеры гистологических изменений поджелудочной железы и слизистой желудка, результатов сонографии и компьютерной томографии.

УДК 616.37-002:616.45-001.1/3

ЩОДО ПИТАННЯ СТРЕСОВОГО ПАНКРЕАТИТУ

Н. Б. Губергриц, О. Д. Zubov,
П. Г. Фоменко, О. Є. Клочков
Донецький національний медичний
університет ім. М. Горького

Ключові слова: гострий стресовий панкреатит, стресові гастродуоденальні виразки, патогенез, клініка, лікування
У статті проаналізовано патогенез стрессового панкреатиту і стресових гастродуоденальних виразок. Стисло описано клініку і перебіг, лікування гострого стрессового панкреатиту. Автори навели приклади гістологічних змін підшлункової залози і слизової оболонки шлунка, результатів сонографії і комп'ютерної томографії.

ON THE MATTER OF STRESS PANCREATITIS

N. B. Gubergripts, A. D. Zubov,
P. G. Fomenko, A. Y. Klochkov
Donetsk National Medical University
n. a. M. Gorky

Key words: acute stress pancreatitis, stress gastroduodenal ulcers, pathogenesis, clinical picture, treatment
Article analyzes the pathogenesis of stress pancreatitis and stress gastroduodenal ulcers. Clinical picture, course and treatment of acute stress pancreatitis are briefly described. The authors represented examples of histological changes of the pancreas and gastric mucosa, the results of sonography and computed tomography.

Показники адипонектину та лептину у хворих на хронічний панкреатит

О. І. Федів, К. В. Ферфецька

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

хронічний панкреатит, адипоцитокіни, адипонектин, лептин, інсулінорезистентність

Вступ

Жирова тканина все частіше розглядається як самостійний орган, який відіграє роль у патогенезі розвитку багатьох захворювань і секретує значну кількість біологічно активних пептидів (адипоцитокінів), які діють як на локальному (аутокринному/паракринному), так і системному рівні [1]. До основних адипоцитокінів відносять адипонектин, лептин та резистин.

Адипонектин знижує рівень продукції глюкози печінкою, підвищує утилізацію глюкози та окиснення жирних кислот у м'язах, інгібує експресію молекул адгезії і проліферацію гладком'язових клітин судин, а також пригнічує конверсію макрофагів у піністі клітини (ліпофаги), гальмує проатерогенні процеси у клітинах печінки та підшлункової залози (ПЗ) і має протизапальний ефект [1]. Рівень адипонектину плазми нижче у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД 2), ніж у людей без діабету [4]. Активність АМФ-кінази під дією адипонектину зменшує інсулінорезистентність (ІР), а дані, отримані у великому популяційному дослідженні Hoorn, що включало 2484 учасника у віці 50–75 років, свідчать, що високі рівні адипонектину асоційовані з меншим ризиком розвитку порушення толерантності до глюкози та ЦД 2. Концентрація адипонектину знижується за розвитку ожиріння [10].

Лептин – пептидний гормон жирової тканини, що відповідає за енергетичний обмін, метаболізм, за стан голоду та насичення. Найбільш широко лептинові рецептори представлені у гіпоталамусі, а також на клітинах плаценти, легень, ендотелію, м'язів і β-клітинах ПЗ [6]. Лептин відіграє значну роль у пригніченні апетиту, знижує споживання їжі та використання жирів в енергетичному обміні. Зростання вмісту лептину спостерігається за умов ожиріння (хоча в частини осіб з ожирінням цей показник у нормі), надмірного харчування, надмірної кількості жирної їжі в раціоні, застосування інсуліну, глюкокортикостероїдів, естрогенів, гіперпродукції ендотоксинів та цитокінів [3].

Роль адипокінів у розвитку захворювань ПЗ активно вивчається, а ураження ПЗ розглядають як першопричинну причину розвитку метаболічних порушень, що призводять до ожиріння та ЦД 2. Із функціональною недостатністю ПЗ пов'язують ІР унаслідок секреторної дисфункції острівкового апарату, підвищення активності перекисного окиснення ліпідів завдяки гіпоксичним процесам у залозі [7, 9].

Отже, основні адипоцитокіни відіграють певну роль у харчовій поведінці, психологічному стані хворих на хронічний панкреатит (ХП) через систему глюкокортикоїдів, статевих, тиреоїдних гормонів, в обміні вуглеводів. Ці системи впливають на перебіг не тільки метаболічних, але й гормональних процесів як при загостренні, так і в клінічній ремісії, як на по-

чатку захворювання, так і при достатній давності перебігу, а також можуть впливати на перебіг захворювання у кожному конкретному випадку.

Мета дослідження – дослідити показники адипонектину та лептину у хворих на ХП.

Матеріали і методи

Обстежено 32 хворих на ХП в період загострення, віком від 27 до 71 року. Тобто, за віковою структурою переважали особи середнього і похилого віку, за статистичними даними переважав середній вік ($49,0 \pm 1,7$ років). Серед них 22 жінки (68,75%) та 10 чоловіків (31,25%). За даними анамнезу встановлено, що у більшості хворих давність ХП 5–12 років, захворювання загострювалося 1–2 рази на рік, у зв'язку з чим їм призначали стаціонарне лікування. Більша частина хворих пов'язувала загострення із порушенням дієти (споживання жирної, смаженої їжі, алкоголю та газованих напоїв, свіжої здоби). Рецидивуючий ХП спостерігався у 8 хворих (25%). У 12 пацієнтів (37,5%) було виявлено супутню гастроентерологічну патологію (хронічний некалькульозний холецистит, хронічний гастродуоденіт) та ішемічну хворобу серця – у 10 (31,25%). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Діагноз ХП був верифікований згідно з наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. [5]. Усім пацієнтам, які були включені в дослідження, проведено ретельне обстеження з використанням загальноприйнятих клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень. Для діагностики ХП проводилося визначення активності α-амілази сироватки крові (амілокластичним методом за Каравеем) та діастази сечі, зовнішньосекреторну функцію ПЗ оцінювали за вмістом жиру в калі (за методом Ван де Крамера) та даними копрограми (оцінка проводилась за методами Л. В. Козловської та О. Ю. Ніколаєва). Крім того, біохімічне дослідження крові включало визначення глюкози крові натще, активності аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, вмісту загального білірубину, протеїнограми, коагулограми.

Структурні зміни ПЗ виявляли за допомогою ультрасонографічного дослідження («Аloka» SS-630 (Японія)). Оцінювали розміри ПЗ та її частин (голівки, тіла, хвоста), чіткість контурів, однорідність структури, ехогенність, діаметр вірсунгової протоки, наявність псевдокіст, кальцифікатів. Структурний стан ПЗ оцінювали за Кембріджською класифікацією [2], визначаючи ступені тяжкості процесу та присвоюючи певний бал кожному ступеню. Нормальна ПЗ (0 балів) – нормальні її розміри, розмір головної панкреатичної протоки (ГПП) близько 2 мм, паренхіма гомогенна. Сумнівні зміни (1 бал) – розширення ГПП до 2–4 мм, розміри ПЗ в межах 1–2 норм, паренхіма не однорідна. М'які зміни (легкий ступінь – 2 бали) – дві і більше ознак із наступних: ГПП – 2–4 мм, незначне збільшення

розмірів ПЗ, неоднорідність паренхіми, нечіткість контурів ПЗ. Помірні зміни (процес середньої тяжкості, 3 бали) – маленькі кісти (менше 10 мм), нерівномірна ГПП, гострі фокальні некрози, підвищення ехогенності стінок ГПП, нерівність контурів ПЗ. Значні зміни (4 бали, тяжкий ступінь) – деякі із вище перелічених ознак, а також одна із наступних ознак: кісти більше 10 мм в діаметрі, внутрішньопроотокові дефекти наповнення, камені (панкреатична кальцифікація), обструкція або стриктури ГПП, виражена дилатація або нерівномірність ГПП, інвазія в сусідні органи.

За необхідності хворим призначали гастродуодено-фіброскопію, рентгенологічне дослідження шлунка та дванадцятипалої кишки.

Крім того, проводили антропометричне обстеження: визначали зріст (м), масу тіла (кг), обчислювали індекс маси тіла (ІМТ, кг/м²) за формулою Кетле.

Визначення рівня лептину та адипонектину в крові проводили методом імуноферментного аналізу з використанням таких наборів реагентів: Lepfin Elisa (Diagnostics Biochem Inc.), AssayMax Human Adiponectin Elisa Kit. Статистична обробка отриманих результатів виконана з використанням програми «Statistica for Windows версії 8.0» із розрахунком довірчих інтервалів.

Результати дослідження

Проаналізувавши основні скарги пацієнтів, дані фізикального дослідження та результати додаткових методів обстеження, було виявлено, що перебіг ХП визначається формуванням та прогресуванням таких синдромів: больового (у 85,3% пацієнтів), диспепсичного (у 62,3% пацієнтів), зовнішньосекреторної недостатності ПЗ (46,8% пацієнтів). Больовий синдром характеризувався періодичними ниючими, тупими болями, інколи оперізуючого характеру з іррадіацією в ліве та праве підребер'я, спину, які посилювалися в положенні хворого на спині та зменшувалися в сидячому положенні та нахилі тулуба уперед. При рецидивуючому ХП яскраво виражений больовий синдром: болі більш інтенсивні, гострі, колючі, частіше оперізуючі з іррадіацією в спину, а при загостренні ХП у скаргах переважав диспепсичний синдром, який супроводжувався зниженням або відсутністю апетиту, відрижкою, нудотою, блюванням, яке не приносить полегшення. Зовнішньосекреторна недостатність проявлялася мальдигестією (здуттям та бурчанням у животі, панкреатичними проносами по 2–3 рази на добу з виділенням кашоподібного з жирним блиском калу із залишками неперетравленої їжі).

Оцінка антропометричних даних показала, що у 26 хворих (81,25%) нормальна маса тіла (в межах 19–24,9 кг/м²), у 6 пацієнтів (18,75%) – дефіцит маси тіла (ІМТ < 18,9 кг/м²). Слід відзначити, що дефіцит маси тіла частіше спостерігався у чоловіків, які підтверджували зловживання алкоголем.

У загальному аналізі крові у всіх пацієнтів – помірний лейкоцитоз зі зсувом лейкоцитарної формули вліво, дещо прискорене ШЗЕ. Рівні глюкози в крові вищі у хворих на ХП, порівняно з групою практично здорових осіб, однак в межах статистичної норми (4,44±0,18 ммоль/л і 4,35±0,20 ммоль/л, відповідно).

Враховуючи УЗД-критерії ХП, найчастіше спостерігалися зміни ехогенності залози у вигляді ділянок підвищення та зниження ехосигналу (87,5%), розширення ГПП більше 2 мм (43,75%). Зміни розмірів було виявлено лише у 6,25%, переважно за рахунок збільшення головки ПЗ.

При проведенні аналізу рівня адипонектину визначені його розмахи: медіана та інтерквартильний розмах у хворих на ХП склали 1,95 нг/мл (25-й перцентиль – 1,2 нг/мл, 75-й перцентиль – 3,1 нг/мл), в контрольній групі – 2,85 нг/мл

(1,65–4,2 нг/мл). Хворі на ХП розподілилися на 2 підгрупи. У першій підгрупі – 23 (71,88%) обстежених – рівень адипонектину (медіана та інтерквартильний розмах) склали 1,5 нг/мл (25-й перцентиль – 1,0 нг/мл, 75-й перцентиль – 2,3 нг/мл). У цій підгрупі переважали чоловіки з нормальною масою тіла із більш вираженими клінічними симптомами (інтенсивніший абдомінальний біль, чергування проносів та закріпів, нудота та блювання). За результатами УЗД переважали ознаки фіброзу ПЗ. У другій підгрупі – 9 (28,12%) обстежених – медіана та інтерквартильний розмах склали 3,6 нг/мл (25-й перцентиль – 3,3 нг/мл, 75-й перцентиль – 3,7 нг/мл), до цієї підгрупи увійшли пацієнти із дефіцитом маси тіла.

Зменшення рівня адипонектину у більшості хворих можна пояснити наявністю хронічного малоінтенсивного запалення, яке виснажує його захисну протизапальну активність, ІР (гіперглікемією, гіперінсулінемією) завдяки тому ж імунному хронічному запаленню, що може вказувати на ризик розвитку ЦД 2, незважаючи на відсутність ознак ожиріння. Таке припущення підтверджується літературними даними про те, що адипонектин пригнічує активність макрофагів та мієломонцитів, інгібує синтез прозапального цитокіну TNF-α [11]. З огляду на протизапальну дію даного адипоцитокіну можна припустити, що він відіграє певну роль у захисті організму від прогресування латентно перебігаючого хронічного запалення та формування атерогенної дисліпідемії, оскільки ІР і атерогенна дисліпідемія мають у своєму розвитку тісний зв'язок із хронічним імунним запаленням.

Оцінюючи вміст лептину у крові хворих, виявлено що медіана та інтерквартильний розмах склали 10,2 нг/мл (25-й перцентиль – 5,4 нг/мл, 75-й перцентиль – 27,05 нг/мл). Дані пацієнти були розподілені на три підгрупи. У першій – 14 (43,75%) осіб – медіана та інтерквартильний розмах склали 5,05 нг/мл (25-й перцентиль – 2,9 нг/мл, 75-й перцентиль – 5,7 нг/мл), не відрізняючись від контрольних значень, у другій – 8 (25%) осіб – 17,7 нг/мл (10,2–18,8 нг/мл), у третій – 10 (31,25%) осіб – 31,5 нг/мл (28–33 нг/мл), що у 3–5 разів перевищувало показники в групі практично здорових. У практично здорових осіб рівень лептину був дещо нижчим у порівнянні з хворими (медіана 7,5 нг/мл та інтерквартильний розмах 5,5–12,0 нг/мл). Пояснити такий розмах показників можна наявністю в цих групах хворих супутньої біліарної патології, ішемічної хвороби серця, де порушується енергетичний обмін, метаболізм, прогресує атерогенна дисліпідемія та ІР, впливаючи на лептинові рецептори у гіпоталамусі, ендотелії судин і β-клітинах ПЗ (можливо сприяючи розвитку ліпоїдозу інтерстицію залози) [8].

Висновок

Отримані результати показників адипонектину та лептину у хворих на ХП підтверджують їхні зміни залежно від вираженості клінічної симптоматики, інтенсивності хронічного імунного запалення, супутньої патології та перебігу ХП. Показники адипонектину у більшості знижувалися, а лептину підвищувалися відносно показників практично здорових осіб, не маючи видимого зв'язку з ожирінням.

Перспективи подальшого дослідження

Відомо, що деякі цитокіни, наприклад TNF-α, ІЛ-6, С-реактивний протеїн збільшують рівень лептину, підтримуючи таким чином хронічне малоінтенсивне запалення, що є одним із основних ланок патогенезу ХП, тому вважаємо за доцільне дослідити рівні даних показників у таких хворих. Оскільки деякі фізіологічні фактори, такі як вік, стать, можуть значно впливати на рівні циркулюючого адипонектину та лептину, варто було б оцінити вміст даних адипокінів залежно від гендерних особливостей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Косыгина А. В. Адипоцитокіни в науковій і клінічній практиці / А. В. Косыгина // Ожирение и метаболизм. — 2011. — № 1. — С. 32–39.
2. Крилова О. О. Методи візуалізації підшлункової залози та стан панкреатобілярних проток у хворих на хронічний панкреатит / О. О. Крилова // Сучасна гастроентерологія. — 2011. — № 4 (60). — С. 45–53.
3. Лептин та його роль у внутрішній патології / О. М. Радченко, О. Р. Слаба, Н. С. Бек, А. М. Радченко // Мед. гідрол. та реабіл. — 2011. — № 4. — С. 101–109.
4. Майоров А. Ю. Состояние инсулинорезистентности в эволюции сахарного диабета 2 типа : автореф. дисс. на соиск. науч. степени докт. мед. наук: спец. 14.00.03 «Эндокринология» / А. Ю. Майоров. — М., 2009. — С. 25–27.
5. Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.05 р. — К., 2005. — 146 с.
6. Патологіологічна роль ожиріння у розвитку захворювань підшлункової залози / І. В. Лещенко, В. Г. Шевчук, С. А. Суходоля,

Т. М. Фалалєєва // Вісник Вінницького національного медичного університету. — 2013. — № 2, Т. 17. — С. 499–504.

7. Христин Т. М. Можлива роль функціонального стану підшлункової залози у розвитку та прогресуванні метаболічного синдрому / Т. М. Христин, Т. Б. Кендзерська // Мистецтво лікування. — 2006. — № 4. — С. 53–58.

8. Христин Т. Н. Дисметаболические формы хронического панкреатита / Т. Н. Христин, Т. Б. Кендзерская, И. В. Трефаненко // Сучасна гастроентерологія. — 2004. — № 6 (20). — С. 79–84.

9. Nonalcoholic fatty pancreas disease / A. Mathur, M. Marine, D. Lu [et al.] // HPB (Oxford). — 2007. — Vol. 9. — P. 312–318.

10. Prognostic value of adiponectin for cardiovascular disease and mortality / J. M. Dekker, T. Funahashi, G. Nijpels [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93, No 4. — P. 1489–1496.

11. Tilg H. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity / H. Tilg // Nature Rev. Immunol. — 2006. — Vol. 6. — P. 772–783.

УДК 616.37-002.2:612.018

ПОКАЗНИКИ АДИПОНЕКТИНУ ТА ЛЕПТИНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

О. І. Федів, К. В. Ферфецька
Буковинський державний медичний
університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, адипоцитокіни, адипонектин, лептин, інсулінорезистентність

У статті представлені результати визначення рівнів основних адипоцитокінів (адипонектину та лептину) у хворих на хронічний панкреатит залежно від вираженості клінічної симптоматики, інтенсивності хронічного малоінтенсивного запалення та перебігу хронічного панкреатиту. Виявлено зниження рівня адипонектину та збільшення рівня лептину у групі хворих порівняно з групою практично здорових осіб.

УДК 616.37-002.2:612.018

ПОКАЗАТЕЛИ АДИПОНЕКТИНА И ЛЕПТИНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

А. И. Федив, Е. В. Ферфетская
Буковинский государственный медицинский
университет, Черновцы, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, адипоцитокіни, адипонектин, лептин, инсулинорезистентность

В статье представлены результаты определения уровней основных адипоцитокінов (адипонектина и лептина) у больных хроническим панкреатитом в зависимости от выраженности клинической симптоматики, интенсивности хронического малоинтенсивного воспаления и течения хронического панкреатита. Выведено снижение уровня адипонектина и увеличение уровня лептина в группе больных по сравнению с группой практически здоровых лиц.

ADIPONECTIN AND LEPTIN INDICES IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

O. I. Fediv, K. V. Ferfetska
Bukovinian State Medical University,
Chernivtsy, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, adipocytokines, adiponectin, leptin, insulin resistance.

Article presents the results of determining the levels of main adipocytokines (adiponectin and leptin) in patients with chronic pancreatitis, depending on the severity of clinical symptoms, intensity of low-intensity chronic inflammation and progression of chronic pancreatitis. The increase of leptin and adiponectin reduction is detected in a group of patients as compared with a group of almost healthy persons.

Хронічний панкреатит із ішемічною хворобою серця – роль фібринолітичної системи та ендотеліальної дисфункції в перебігу коморбідності

Д. О. Гонцарюк, Т. М. Христин, Я. М. Телекі

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

КЛЮЧОВІ СЛОВА

хронічний панкреатит, ішемічна хвороба серця, фібринолітичний потенціал, ендотеліальна дисфункція, коморбідність

Особливістю перебігу хронічного панкреатиту (ХП) з ішемічною хворобою серця (ІХС) за синдрому хронічної серцевої недостатності (ХСН) є порушення реології крові. Завдяки протеолітичній агресії, гіпоксії, надмірній активації вільнорадикальних процесів, які спостерігаються у хворих на ХП, ІХС за ХСН, а також за їхнього коморбідного перебігу відбувається посилення дестабілізаційних процесів в системі гемостазу. Біологічні мембрани формених елементів крові та ендотеліоцитів зазнають відповідних змін, що зумовлює активацію внутрішньосудинного згортання крові, супроводжуючись гемореологічними порушеннями та розвитком «мікроциркуляторної гіпоксії» [7, 8]. При цьому зростає гемокоагуляційний потенціал крові. Крім того, особливістю можна вважати обмеження кровообігу в крупних судинах черевної порожнини, заочеревинного простору [5]. Зміни виникають переважно внаслідок атеросклеротичного ураження судин підшлункової залози (ПЗ), погіршення реології крові, застою в судинах за розвитку ХСН. Слід відзначити, що ураження судин поєднуються зі склеротичними, атрофічними або ліпідними процесами в ПЗ та зниженням її зовнішньосекреторної функції [2, 13], порушеннями вуглеводного обміну.

Гіперглікемія є проатерогенним фактором, що сприяє прогресуванню атеросклерозу внаслідок механізму впливу глюкози на структуру стінки судин завдяки пероксидній дії. При цьому потовщується базальна мембрана капілярів, збільшується об'єм позаклітинного матриксу як наслідок посиленої продукції фібронектину, колагену IV і VI типів та зменшення вмісту протеогліканів [1, 3]. Наслідком дії гіперглікемії є також посилення експресії гена індукцибельної NO-синтази (NOS) у мезангіальних клітинах, що сприяє підвищеній продукції оксиду азоту, а в подальшому – розвитку ендотеліальної дисфункції (ЕД) не тільки внаслідок зниження ендотеліальної NOS, підвищення показників ендотеліну-1, але й активації пероксидазних ферментів і циклооксигенази із продукцією ейкозаноїдів і вільних радикалів [26]. Не можна виключити тісний зв'язок ЕД з чутливістю клітин до інсуліну, оскільки ендотелій судин при цьому перешкоджає нормальному переходу інсуліну в інтерстиційний простір навіть за адекватної відповіді на гіперглікемію [22]. Регуляторного значення також набувають розчинні молекули адгезії, особливо – sVCAM-1 (soluble vascular cellular adhesion molecule 1 – молекула адгезії судинного ендотелію 1-го типу),

Надмірна секреція цитокінів призводить до активації системної запальної реакції, в т. ч. на локальному судинному рівні. Активація та/або пошкодження ендотелію

мають фундаментальне значення у розвитку широкого спектру патологічних процесів [6, 10]. Вочевидь, оцінка стану ендотелію може мати велике значення для розширення розуміння патогенезу багатьох захворювань людини [12, 17], тим більше, що однією із значущих ланок між запаленням і підвищеним ризиком виникнення серцево-судинних ускладнень є дисфункція ендотелію. Під дією прозапальних медіаторів ендотеліоцити із стану спокою переходять в активований, втрачають протиадгезивні властивості, сприяють утворенню протромбогенної поверхні судинної стінки, продукують молекули адгезії, інтерлейкін-1 (ІЛ-1), ІЛ-6, тобто зумовлюють прогресування локального запалення. Встановлено, що атеросклероз, ІХС, як правило, супроводжуються ознаками хронічної запальної реакції, яка вже на ранніх стадіях відкладання ліпідів у внутрішній оболонці артерій проявляється «прилипанням» лейкоцитів до поверхні ендотелію і проникненням їх у стінку судин, що відбувається за участі судинних і міжклітинних молекул адгезії [19, 20, 21], які впливають на розвиток ЕД. У процесі регенерації міокарда за гострого перебігу інфаркту міокарда, VCAM-1 сприяють адгезії мезангіальних стовбурових клітин у місце ушкодженого судинного ендотелію. Вони збільшують свою концентрацію і при ІХС, у т. ч. за ХСН, створюючи сприятливі умови для розвитку ЕД, а саме – гіпоксію, порушення метаболічної функції коронарного ендотелію, підвищення та дисбаланс вмісту різних біологічно активних речовин (цитокінів, лейкотриєнів та ін.). Крім того, при заостренні ХП, активації імунного запалення збільшується проникність судинної стінки за дії прозапальних медіаторів, що виділяються нейтрофілами та макрофагами, формуючи локальний набряковий процес. Активація ендотеліальних клітин (у свою чергу) призводить до трансендотеліальної міграції нейтрофілів, моноцитів і лімфоцитів у паренхіму ПЗ та виділення медіаторів (наприклад, нейтрофільної еластази) іншими клітинами, що може призвести до більшого пошкодження, ніж панкреатичні ферменти. При цьому активується протеоліз, знижується фібриноліз, активізуються коагуляційні процеси, порушується мікроциркуляція завдяки мікротромбозу, посилюючи порушення гемостазіологічних процесів. Такі процеси можуть обтяжувати перебіг ХП в поєднанні з ІХС за ХСН, оскільки можуть стати причиною тромбозів у міокарді та ПЗ.

Мета дослідження – вивчення показників фібринолітичної активності крові, стану функціонування ендотелію (ендотелійзалежну вазодилатацію – ЕЗВД), а також вмісту метаболітів монооксиду нітрогену (NO) в хворих за поєднаною патологією.

Матеріали і методи

Обстежено 52 пацієнти, з них хворих на ХП – 21 (I група), на ІХС за ХСН – 12 (II група) і за коморбідності ХП з ІХС за ХСН – 19 хворих (III група) та 10 практично здорових осіб (ПЗО). Вік обстежених в середньому дорівнював $49,7 \pm 1,2$ роки, давність захворювань становила від 7 до 11 років, чоловіків було 58,8%, жінок – 41,2%.

Діагноз ХП встановлювали згідно з клінічним протоколом Наказу МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хронічний панкреатит». Діагноз ІХС виставляли згідно з Наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Кардіологія“».

Критерії включення для ХП: абдомінальний больовий синдром, періодичні диспепсичні розлади, підтвердження структурних змін ПЗ (за показниками УЗД), а також порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ, ознаки легкого, помірного загострення ХП, довготривале тютюнокуріння, зловживання алкоголем, наявність інформованої згоди хворого на участь у дослідженні.

Критерії включення у дослідження хворих із ІХС, стабільною стенокардією напруги І-II ФК, ХСН ІІА-Б, ФК ІІ-ІІІ (NYHA): ХСН II або III ФК, відсутність нападів стенокардії впродовж 3 місяців, регулярний прийом інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту або блокаторів рецепторів ангіотензину II, β -блокаторів, статинів і антитромбоцитарних препаратів впродовж 3 місяців, інформована згода пацієнта.

Критерії виключення були наступними: онкологічні захворювання, рак ПЗ; особи, що перенесли гострий панкреатит або загострення рецидивуючого ХП, оперативне втручання впродовж останніх 4 тижнів; стенокардія напруги, що вимагає прийому нітратів; перенесений гострий інфаркт міокарда впродовж останніх 3 місяців; інші тяжкі супутні захворювання серцево-судинної системи в стані декомпенсації; хронічне захворювання нирок, інсулінозалежний цукровий діабет, дисфункція щитоподібної залози.

Функціональний стан ендотелію оцінювали за вмістом у плазмі крові стабільних метаболітів NO (нітритів, нітратів) за методикою L. S. Green et al. (1982). Проводили інструментально-функціональні методи дослідження (оглядові рентгенограми, електрокардіограми, дослідження ехоструктури серцевого м'язу, сонної артерії, ультразвукове обстеження органів черевної порожнини, доплерографію плечової артерії (з метою встановлення ЕЗВД). Фібринолітичний потенціал оцінювали за сумарною фібринолітичною активністю (СФА), ферментативною фібринолітичною активністю (ФФА) та неферментативною фібринолітичною активністю (НФА) плазми крові за допомогою наборів реактивів фірми «Simko Ltd» (Україна).

Математичну обробку результатів проводили з використанням варіаційно-статистичного аналізу на IBM PC Pentium II за допомогою програм Statistica@5.1 (Statsoft,

Inc.). Обраховували середню арифметичну (M), середньоквадратичне відхилення (σ), похибку середньоарифметичної (m), коефіцієнти прямої (r) та непрямої (η) кореляції. Вірогідність різниці визначали t-критерієм Стьюдента та F-критерієм Фішера для параметричних даних.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз скарг засвідчив, що у більшості біль у животі локалізувався в лівому підребер'ї – у 7 (17,5%) хворих – та епігастрії – у 14 (35,0%) хворих, рідше в обох підребер'ях – у 6 (15%) хворих, у решти – в пілородуоденальній ділянці. Інтенсивність больового синдрому у більшості пацієнтів була помірною (періодичний біль помірної сили виявлявся у 12 (57,1%) хворих I групи і у 6 (31,5%) хворих III групи, супроводжувався метеоризмом, що виснажувало психофізіологічний стан хворих. Більше третини хворих вказували на наявність «еквівалентів» болю у вигляді абдомінального дискомфорту, тяжкості, здуття та розпирання в епігастральній ділянці. Скарги на іррадіацію болю в ліву руку, шию характерні для коморбідного перебігу і часто пов'язувалися пацієнтами з надмірним (за об'ємом) прийманням їжі, а не задухою й іншими кардіологічними симптомами. До особливостей коморбідного перебігу ХП із ІХС ми віднесли наявність коронарного атеросклерозу у 87,5%, за атеросклеротичними змінами сонних артерій від локальних до дифузних із значними і незначними гемодинамічними порушеннями. У хворих III групи в більшості випадків спостерігали комбіноване ураження кількох судин: аорта+черевний стовбур – 25,0%, аорта+верхня брижова артерія – 7,5%, черевний стовбур+верхня брижова артерія – 12,5%, аорта+черевний стовбур+верхня брижова артерія – 17,5% (УЗД судин черевної порожнини).

Завдяки тому, що гемостазіологічні процеси страждають при хронічному малоінтенсивному запаленні (що є однією з загальних ланок для прогресування ХП, ІХС та ХСН), з метою порівняння і встановлення особливостей їх реакції при коморбідності даних захворювань досліджували стан фібринолітичного потенціалу в усіх обстежених.

У досліджуваних групах виявлено зниження показника СФА на 14,6% у I групі та на 27% у II групі в основному внаслідок зниження ензиматичної фібринолітичної активності на 34,4 та 54% відповідно (табл. 1). Виявлені зміни супроводжувались зростанням неензиматичної фібринолітичної активності у хворих на ХП на 8,8%, у осіб із ІХС за ХСН – на 10,3%, а за коморбідності ураження ПЗ із ІХС за ХСН – на 19,1% ($p < 0,05$) у порівнянні з групою ПЗО.

Отже, в хворих на ХП із ІХС за ХСН СФА може знижуватися за рахунок пригнічення ФФА, а порушення структури сумарного фібринолізу пов'язуватися з підвищенням НФА (внаслідок гіпоксії та ацидозу).

Помірне зниження СФА, значне зниження ФФА може сприяти утворенню мікроскопічних тромбоцитарних і фібринових згустків в системі гемолікуляції тканин, призводячи до розвитку внутрішньосудинного мікрозгортання крові, що в міру прогресування патологічного процесу в ПЗ порушує місцевий кровообіг, з подальшим

Таблиця 1

Показники фібринолітичної активності плазми крові у хворих на ХП та за коморбідного перебігу з ІХС за ХСН (M \pm m)

Показники	ПЗО n=10	ХП n=21	ІХС+ХСН n=12	ХП+ІХС+ХСН n=19
СФА, мкг азофібрину/мл за 1 год	1,88 \pm 0,05	1,64 \pm 0,03*	1,44 \pm 0,27*	1,35 \pm 0,12**/**
НФА, мкг азофібрину/мл за 1 год	0,68 \pm 0,02	0,74 \pm 0,01*	0,75 \pm 0,19	0,81 \pm 0,12**/**
ФФА, мкг азофібрину/мл за 1 год	1,21 \pm 0,03	0,90 \pm 0,02*	0,71 \pm 0,12*	0,62 \pm 0,011**/**

Примітка: ** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p < 0,05$); *** – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХП ($p < 0,05$).

наростанням гіпоксії тканини ПЗ, проникності клітинних мембран, деструкцією ацинарних клітин та вивільненням панкреатичних ферментів в системний кровообіг, замикаючи «ваднє» коло, з наступною фібротизацією паренхіми ПЗ і розвитком зовнішньо- та внутрішньосекреторної недостатності. Крім того, зниження СФА, за даними деяких авторів [14], сприяє деградації клітинного матриксу, порушенню росту та ділення клітин, регенерації тканин, розвитку склерозу і фіброзу ПЗ, міокарду, що обтяжує перебіг обох захворювань.

Можливо, що зниження ФФА у хворих на ХП із ХС за ХСН пов'язане з активацією фосфоліпази А₂, рівень якої зростає як при загостренні, так і в період нестійкої ремісії ХП, сприяє підвищенню концентрації тромбоксану А₂ і лейкотриєну В₄. Вони є індукторами активації тромбоцитів, вазоконстрикторами, які посилюють ішемію тканин та пригнічують ФФА завдяки зменшенню кількості плазміногену, зумовлюючи скорочення ендотеліальних клітин, оголення їх базальної мембрани, на якій адгезуються тромбоцити, підвищуючи судинну проникність [4], що сприяє прогресуванню ЕД. Отже, цей механізм необхідно враховувати, призначаючи медичні реабілітаційні заходи.

Визначення тесту ЕЗВД є найбільш раннім, неспецифічним тестом, який засвідчує формування патологічних процесів на рівні клітин, як найбільш ранню компенсацію гіпоксії і порушення процесів метаболізму на рівні паракринного співіснування як ендотеліальних клітин, так і клітин пухкої сполучної тканини.

Під нормальною ЕЗВД розуміли приріст дилатації плечової артерії більше 10%.

Виявили, що в обстежених пацієнтів є вірогідно ширшим діаметр плечової артерії у порівнянні з контролем (p<0,05) (табл. 2). У хворих на ІХС та хворих на ХП із

супутньою ІХС за ХСН спостерігалось сповільнення початкової швидкості кровотоку, що може бути пов'язаним із розвитком синдрому гіперв'язкості у цієї категорії пацієнтів.

Так, ЕЗВД у I групі була нижчою в 1,47 рази, у II групі – в 1,71 рази, а у III – у 2,57 рази, порівнюючи з групою ПЗО (p<0,05) з наявною міжгруповою різницею (p<0,05).

Коефіцієнт К, а саме чутливість артерії до напруги зсуву у наших хворих, знижувався на 24,3; 30,8 та 112,5% порівнюючи із ПЗО, з вірогідною різницею у III групі, що засвідчує зниження чутливості плечової артерії до напруги зсуву та погіршення регуляції тонуусу артерії у хворих із поєднанням захворювань. У 15% осіб III групи отримано показник К, який дорівнював 0, що засвідчує повну втрату регуляції діаметра плечової артерії.

Порушення реакції зсуву при зниженні швидкості потоку крові в артеріях є чинними факторами, які ініціюють синтез ендотелієм прозапальних цитокінів [11].

У деяких пацієнтів збільшення швидкості потоку крові в плечовій артерії після її тимчасової оклюзії призводило до парадоксальної вазоконстрикторної реакції замість очікуваної нормальної вазодилатації, що можна пояснити значними порушеннями вазорегулюючої функції ендотелію.

Не слід відкидати факт, що судинний оксидативний стрес є ключовим механізмом у зниженні ЕЗВД [6].

Неадекватне розширення судин при пробі з реактивною гіперемією, порушення ЕЗВД слід розцінювати як порушення метаболізму ендотеліярелаксуючого фактора [15], що й було підтверджено нашим дослідженням вмісту метаболітів NO у хворих за поєданої патології (табл. 3).

Встановлено, що вміст метаболітів NO у хворих I групи знижувався в 1,2 рази, II групи – в 1,4 рази (p<0,05), а в хворих III групи відбулося зниження аналогічного показника в 1,8 рази (p<0,05) у порівнянні з ПЗО (табл. 3)

Таблиця 2

Показники функціонування ендотелію у хворих на ХП з ІХС за ХСН (M±m)

Показники	Групи спостереження			
	ПЗО n=7	ХП n=11	ІХС+ХСН n=9	ХП+ІХС за ХСН n=10
D0, см	0,35±0,004	0,39±0,008*	0,37±0,01 *	0,46±0,008*
V0, см/с	88,82±2,89	71,01±3,13*	73,65±5,81 *	70,49±2,88*
t0, дін/см ²	50,03±1,56	36,57±1,88	39,81±2,43	30,48±1,25*
D1, см	0,41±0,002	0,44±0,008*	0,44±0,008*	0,49±0,007*
V1, см/с	134,46±5,06	104,16±5,02	104,98±6,79	98,94±3,18
t1, дін/см ²	65,50±2,42	47,98±2,77	50,73±2,58	40,17±1,28*
Δd, см	0,055±0,003	0,046±0,004	0,044±0,006	0,034±0,005
Δt, дін/см ²	15,47±0,98	11,41±1,29	10,92±1,67	9,68±0,45*
Приріст d,%	16,68±0,81	11,33±0,73*	9,76±0,87*	6,49±1,25*/**
Приріст V,%	51,28±2,51	46,8±4,45	29,2±1,17*	33,79±1,9*/**
K, ум. од.	0,51±0,029	0,41±0,048	0,39±0,018	0,24±0,037*

Примітка: t0 – вихідний рівень напруги зсуву; t1 – напруга зсуву у відповідь на реактивну гіперемію, Δt – зміна напруги зсуву у відповідь на реактивну гіперемію; ΔD – зміна діаметра плечової артерії у відповідь на реактивну гіперемію; K – чутливість плечової артерії до напруги зсуву; * – відмінність ідентичного показника (p<0,001) по відношенню до групи контролю.

Таблиця 3

Вміст метаболітів монооксиду нітрогену (NO₂/NO₃) (мкмоль/л) у крові обстежених хворих (M±m)

Показники	ПЗО n=7	ХП n=11	ІХС+ХСН n=9	ХП+ІХС+ХСН n=10
NO ₂ /NO ₃ , мкмоль/л	21,36±1,16	18,27±1,18	15,14±0,74*	11,68±0,62*/**/**

Примітка: * – відмінність ідентичного показника (p<0,001) у співвідношенні з показником у групі ПЗО; ** – різниця вірогідна в порівнянні з показником у хворих на ХП (p<0,05); *** – різниця вірогідна в порівнянні з показником у хворих на ІХС за ХСН.

Аналізуючи отримані дані, можна стверджувати, що в хворих на ХП зменшуються показники продуктів метаболітів NO, але в меншій мірі ніж за поєданого перебігу з ІХС за ХСН, засвідчуючи виснаження цього механізму регуляції ендотеліальної функції. Нами в III групі хворих вивчена кореляційна залежність між показниками NO та СФА. Вона засвідчила прямий зв'язок (коефіцієнт кореляції – 0,54) між зниженням показників оксиду азоту і порушеннями фібринолізу, що активізує хронічний ДВЗ-синдром. Отже, отримані результати дають підстави підтвердити, що за наявності порушень фібринолітичного потенціалу відбувається активація протеолізу, сприяючи мікротромбозам, а разом із зниженням ендотеліальної функції судин та превалюванням вазоконстрикторних механізмів ця ситуація призводить до розвитку кардіоваскулярних подій за коморбідності даних захворювань.

Отже, згідно з отриманими даними можна вважати, що хворі на ХП з ІХС за ХСН мають інтенсивніші прояви ЕД внаслідок збільшення продуктів перекисного окиснення ліпідів [9, 16], збільшення синтезу ET-1 [18], зниження синтезу NO, порушення ЕЗВД, що може спричинити розвиток фіброзних змін у ПЗ [24, 25] та міокарді з подальшим ремоделюванням [23]. Помірне зниження СФА, значне зниження ФФА, підвищення НФА є ризиком розвитку хронічного ДВЗ-синдрому, оскільки сприяє утворенню мікроскопічних

тромбоцитарних і фібринових згустків в системі гемолікровоциркуляції, що може надати право для висновку про обтяжуючий перебіг цих захворювань і потребує ретельного спостереження та призначення адекватного медикаментозного лікування. Тим більше, що по мірі прогресування ХП на тлі атеросклерозу такий процес порушує місцевий кровоплин з подальшим наростанням склерозування та фібротизацією і розвитком зовнішньо- й внутрішньосекреторної недостатності ПЗ.

Висновки

1. Отже, в хворих на ХП з ІХС за ХСН спостерігається порушення структури сумарного фібринолізу за рахунок пригнічення ферментативної та зростання неферментативної складової.

2. Виражені порушення функціонального стану ендотелію у вигляді відсутності приросту діаметра плечової артерії й парадоксальної вазоконстрикції у відповідь на реактивну гіперемію найбільш часто зустрічаються в осіб з поєднанням захворювань, що можна вважати поганою прогностичною ознакою перебігу захворювань.

Перспективою подальшого дослідження є пошук медикаментозної корекції виявлених проявів ЕД з метою підвищення ефективності комплексного лікування хворих на сукупну панкреатокардіальну патологію.

ЛІТЕРАТУРА

- Амосова Е. Н. От лечения атеросклероза к модификации прогноза: фокус на лечение липидоснижающей терапии. Ч. I. / Е. Н. Амосова // Серце і судини. — 2011. — № 1. — С. 6–19.
- Бабінець Л. С. Хронічний панкреатит і ліпідний дистрес-синдром: спільні механізми, взаємозв'язок та невирішені проблеми / Л. С. Бабінець, Л. М. Мігенько // Здоров'я України. — 2014. — № 2 (32). — С. 51–52.
- Братусь В. В. Атеросклероз, ішемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром / В. В. Братусь, В. А. Шмаков, Т. В. Талалаева. — К.: ТОВ «Четверта хвиля», 2004. — 575 с.
- Гринчук Ф. В. Динаміка показників фібринолітичної системи плазми крові щурів за умов перитоніту та його розвитку на тлі поєднаної патології / Ф. В. Гринчук, В. В. Андрієць // Клініч. та експер. патологія. — 2006. — Т. 5, № 4. — С. 25–29.
- Губергріц Н. Б. Оптимізація лікування ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом на тлі атеросклерозу черевної аорти та мезентеріальних артерій / Н. Б. Губергріц, П. Г. Фоменко, О. О. Голубова, Г. М. Лукашевич // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 2 (70). — С. 54–63.
- Изменения эндотелия при сердечно-сосудистой патологии у пожилых. I. Сигнальные молекулы и функции эндотелия / К. И. Прощаев, А. Н. Ильницкий, И. М. Кветной [и др.] // Клініч. мед. — 2007. — № 11. — С. 9–13.
- Кендзерська Т. Б. Прогностичні критерії хронічного панкреатиту та ішемічної хвороби серця / Т. Б. Кендзерська, Т. М. Христин, Є. І. Шоріков // Укр. терапевт. журн. — 2005. — № 1. — С. 22–24.
- 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.
- Левит Д. А. Острое катаболическое состояние при синдроме воспалительного ответа различной этиологии. Попытка клинического анализа / Д. А. Левит, И. Н. Лейдерман // Вестник интенсивной терапии. — 2006. — № 2. — С. 9–14.
- Состояние эндотелия и оксида азота при сердечной недостаточности / В. С. Задиченко, И. В. Погонченкова,

- О. И. Нестеренко [и др.] // Рос. кардиолог. журн. — 2005. — № 1 (51). — С. 80–87.
- Титов В. Н. Диагностическое значение эндотелийзависимой вазодилатации: функциональное единение эндотелина, оксида азота и становление функции в филогенезе / В. Н. Титов // Клініч. лабор. диагностика. — 2009. — № 2. — С. 3–16.
- Треумова С. І. Діагностика ендотеліальної дисфункції у хворих із синдромом хронічного легеневого серця, попередні результати / С. І. Треумова // Вісник проблем біології і медицини. — 2005. — Вип. 4. — С. 118–121.
- Христин Т. Н. Поджелудочная железа при метаболическом синдроме / Т. Н. Христин, Т. Б. Кендзерская // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2010. — № 8. — С. 83–91.
- Христин Т. Н. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы / Т. Н. Христин, В. П. Пишак, Т. Б. Кендзерская. — Черновцы: Медуниверситет, 2006. — 280 с.
- 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. Nat. Acad. Sci. USA. — 2000. — Vol. 87. — P. 1620–1624.
- Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy / H. Witt, M. V. Apte, V. Keim, J. S. Wilson // Gastroenterology. — 2007. — Vol. 132, No 4. — P. 1557–1573.
- Fabbri L. M. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? / L. M. Fabbri, K. F. Rabe // Lancet. — 2007. — Vol. 370. — P. 797–799.
- Fitzner B. Synergistic growth inhibitory effects of the dual endothelin-1 receptor antagonist bosentan on pancreatic stellate and cancer cells / B. Fitzner, P. Brock, S. A. Holzhueter // Dig. Dis. Sci. — 2009. — Vol. 54, No 2. — P. 309–320.
- Galkina E. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis / E. Galkina, K. Ley // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2007. — Vol. 27, No 11. — P. 2292–2301.
- Huo Y. Adhesion molecules and atherogenesis / Y. Huo, K. Ley // Acta Physiol. Scand. — 2001. — Vol. 173, No 1. — P. 35–43.
- Libby P. Changing concepts of atherogenesis / P. Libby // J. Intern. Med. — 2000. — Vol. 247, No 3. — P. 349–358.

22. Mechanism of insulin resistance in experimental hyperinsulinaemic dogs / P. D. G. Miles, S. Li, M. Hart [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1998. — Vol. 101. — P. 202–211.

23. Pathophysiological roles of endothelin receptors in cardiovascular diseases / V. Ohkyta, M. Tawa, K. Kitada, Y. Matsumura // *J. Pharmacol. Sci.* — 2012. — Vol. 119. — P. 302–313.

24. Shimizu K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis / K. Shimizu //

J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 43, No 11. — P. 823–832.

25. Talukdar R. Pancreatic stellate cells: new target in the treatment of chronic pancreatitis / R. Talukdar, R. K. Tandon // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 23, No 1. — P. 34–41.

26. Watts G. F. Dyslipoproteinaemia and hyperoxidative stress in the pathogenesis of endothelial dysfunction in non-insulin dependent diabetes mellitus : an hypothesis / G. F. Watts, D. A. Playford // *Atherosclerosis.* — 1998. — Vol. 141, No 1. — P. 17–30.

УДК 616.37–002–02:616.12–005.4]–008.92–008.318–036.1

**ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ
ІЗ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ
СЕРЦЯ – РОЛЬ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ
СИСТЕМИ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ
ДИСФУНКЦІЇ В ПЕРЕБІГУ КОМОРБІДНОСТІ**

Д. О. Гонцарюк, Т. М. Христин, Я. М. Телеки
Буковинський державний медичний
університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, ішемічна хвороба серця, фібринолітичний потенціал, ендотеліальна дисфункція, коморбідність
У статті представлені оригінальні дані про зміни фібринолітичного потенціалу і розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих за коморбідного перебігу хронічного панкреатиту з ішемічною хворобою серця. Результати свідчать про те, що у зв'язку з підвищенням протеолітичного потенціалу (внаслідок зменшення фібринолізу) та вазоконстрикції (внаслідок ендотеліальної дисфункції) активізується хронічний ДВЗ-синдром. Це дозволяє припустити, що дані процеси (механізми) є обтяжуючими, оскільки вони сприяють ризику кардіоваскулярних подій та ішемічного панкреатиту.

УДК 616.37–002–02:616.12–005.4]–008.92–008.318–036.1

**ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ
С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА –
РОЛЬ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ
И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ
В КОМОРБИДНОМ ТЕЧЕНИИ**

Д. А. Гонцарюк, Т. Н. Христин, Я. М. Телеки
Буковинский государственный медицинский
университет, Черновцы, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, ишемическая болезнь сердца, фибринолитический потенциал, эндотелиальная дисфункция, коморбидность
В статье представлены оригинальные данные, указывающие на изменения фибринолитического потенциала и эндотелиальной функции у больных при коморбидном течении хронического панкреатита с ишемической болезнью сердца. Результаты свидетельствуют, что в связи с повышением протеолитического потенциала (вследствие снижения фибринолиза) и вазоконстрикции (вследствие эндотелиальной дисфункции) активизируется хронический ДВС-синдром. Это позволяет предположить, что данные процессы (механизмы) являются обтягивающими, поскольку способствуют риску кардиоваскулярных событий и ишемическому панкреатиту.

**CHRONIC PANCREATITIS WITH CORONARY
HEART DISEASE – THE ROLE OF THE
FIBRINOLYTIC SYSTEM AND ENDOTHELIAL
DYSFUNCTION IN COMORBID COURSE**

D. A. Gontsaryuk, T. N. Hristich, Y. M. Teleki
Bucovinian State Medical University,
Chernivtsy, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, coronary heart disease, fibrinolytic potential, endothelial dysfunction, comorbidity

Article presents the original data indicating changes of fibrinolytic potential and endothelial function in patients with comorbid course of chronic pancreatitis and coronary heart disease. The results indicate that because of the increased proteolytic potential (due to the reduction of fibrinolysis) and vasoconstriction (due to the endothelial dysfunction) chronic DIC-syndrome is activated. It is possible to assume that these processes (mechanisms) are aggravating as they contribute to the risk of cardiovascular events and ischemic pancreatitis.

Применение интеллектуальной системы типа ДСМ для анализа клинических данных

А. В. Винокурова¹, М. А. Агафонов¹, Г. Г. Варванина¹, В. К. Финн²,
Е. С. Панкратова², Д. А. Добрынин²

¹Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва, Россия

²Всероссийский институт научной и технической информации РАН, Москва, Россия

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

хронический панкреатит, интеллектуальная система, анализ клиники, ДСМ-метод, сахарный диабет

В последние годы увеличилось число пациентов с осложненными формами хронического панкреатита (ХП) (20–80 больных на 100 тыс. населения), что приводит к постоянному увеличению тяжести этих осложнений и заставляет чаще прибегать к хирургическому лечению [9]. С дифференциально-диагностической целью, в т. ч. для исключения рака поджелудочной железы (ПЖ), этим больным проводят общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование [6, 10, 12]. Однако достоверность сведений о клинических признаках заболевания очень часто зависит от таких субъективных параметров, как опыт врача и контактности пациента. Применение компьютерной томографии расширило диагностические возможности выявления осложнений при ХП. Развитие медицинских технологий обусловило появление новых инструментальных методик диагностики заболеваний органов панкреатодуоденальной зоны, в т. ч. эндоскопической ультрасонографии с проведением тонкоигльной биопсии. При этом субъективного фактора оценки результатов исследований так же сложно избежать [11].

Классификация 2007 г. M-ANNHEIM включает оценочную балльную систему для определения тяжести заболевания. Подобные системы были разработаны для болезни Крона и некоторых заболеваний печени, при которых эта система помогает правильно выбрать тактику лечения и оценить прогноз заболевания [13].

Градации панкреатической боли проводится по сумме особенностей течения болевого синдрома и необходимости назначения различных анальгетиков. Например, если пациенту необходимо назначать мощные наркотические анальгетики (2 балла), и у него отмечаются периодические атаки острого панкреатита (3 балла), то тяжесть боли оценивают в 5 баллов. В расчет индекса тяжести ХП включаются все оперативные вмешательства на ПЖ и все тяжелые осложнения панкреатита, начиная с первых проявлений заболевания и далее на протяжении всего анамнеза. Если у пациента имели место два и более тяжелых осложнения, то каждое из них отдельно должно включаться в расчет индекса тяжести ХП. После заполнения оценочной балльной системы M-ANNHEIM необходимо суммировать баллы. Сумма баллов и является индексом тяжести M-ANNHEIM. За последнее время на помощь практикующему врачу все чаще приходят математические методы анализа, математическое моделирование патологических процессов [1, 7].

Материалы и методы

В секторе интеллектуальных систем ВНИТИ РАН создана интеллектуальная система типа ДСМ (ИнтДСМ) [3, 4, 5, 7], основанная на ДСМ-методе автоматического порождения гипотез. Существующая ИнтДСМ включает в себя: ИнтДСМ = Решатель задач + Информационная среда (база фактов (БФ) и база знаний (БЗ)) + Интеллектуальный интерфейс (диалог + представление результатов + научные работы с системой).

Решатель ИнтДСМ основан на ДСМ-методе автоматического порождения гипотез, реализующем автоматизированные правдоподобные рассуждения. Разрабатываемые правдоподобные рассуждения образуют формализованную эвристику извлечения зависимостей причинно-следственного типа из баз структурированных фактов.

Гипотезы о (\pm)-причинах, извлекаемых из БФ, порождаются посредством специально созданной процедуры индукции, основанной на сходстве объектов – источнике или причине наличия (отсутствия) изучаемого эффекта. Предсказание этого эффекта осуществляется посредством аналогии, использующей гипотезы о (\pm)-причинах, содержащихся в БЗ и порожденных индукцией. И, наконец, ДСМ-рассуждение завершается абдуктивной процедурой – объяснением начального состояния БФ, которое является или достаточным основанием для принятия гипотез, или средством расширения БФ для итерации ДСМ-рассуждения, если существуют необъясненные факты из БФ.

Особенности ДСМ-метода:

1. Извлечение знаний типа «причина – следствие» основано на принципе «сходство фактов порождает сходство эффектов и их повторяемость» (этот принцип отличен от вероятностного подхода к анализу данных («повторяемость эффектов определяет сходство фактов»)).

2. ДСМ-метод, будучи нестатистическим методом анализа данных, в состоянии учитывать индивидуальные особенности изучаемых объектов исследования.

3. ДСМ-метод способен порождать полезные гипотезы на малых массивах данных.

4. ДСМ-метод работает с открытыми массивами данных (а не с замкнутыми таблицами), указывая на необходимость расширения БФ, если таковая возникает (это осуществляется посредством абдуктивного объяснения БФ).

Условия применимости. ДСМ-метод применим к исследуемой предметной области, т. к. здесь выполняются следующие условия:

1. Возможность структурирования данных и формального определения сходства фактов (из БФ).

2. Наличие положительных и отрицательных примеров (\pm)-примеров в БФ.

3. Наличие в БФ неявно заданных зависимостей причинно-следственного типа (\pm)-причины изучаемых эффектов).

Постановка задачи

В настоящей статье описано применение ИнтДСМ для прогнозирования развития сахарного диабета панкреатогенного генеза у больных ХП.

Результаты исследования

Создание БФ

Первым этапом совместной работы была разработка подсистемы представления знаний и создание БФ – одной из составных частей ИнтДСМ. Атрибутами этой БФ являются сведения о больных, представленные в медицинских картах и описанные в соответствии с языком представления данных.

Для задачи прогнозирования сахарного диабета панкреатогенного генеза были выделены следующие признаки-атрибуты: возраст больного, индекс массы тела, вредные привычки (алкоголь и табакокурение), длительность заболевания, наличие кальцифицирующего ХП, вируснолитиаза, панкреатическая гипертензия, резекционные или дренирующие операции в анамнезе, панкреонекрозы в анамнезе, гликемический профиль, уровень С-пептида; оценивали размеры ПЖ, ее контуры, наличие кальцинатов, ширину главного панкреатического протока, концентрации гастроинтестинальных гормонов в периферической крови (глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, соматостатин, холецистокинин, секретин, гастрин), наличие развернутой клинической картины сахарного диабета и т. д. (всего 39 признаков). В БФ выполняются требования структурированности данных.

В основу работы положены исследования 158 больных с осложненным ХП. Больные были разделены на 2 возрастные группы: от 20 до 60 лет (119 больных) и от 61 до 74 лет (39 больных).

Настройка на предметную область

Для возможности применения ИнтДСМ к конкретной задаче необходима настройка, включающая следующее:

1. Разработка языка представления данных. Эффективность анализа результатов различных исследований зависит от максимально полного описания обследований больного. Анализируя эти многочисленные медицинские факты, представленные в БФ, из всех возможных выбирается один тип данных: указывается один из возможных качественных признаков, представленных списком.

Пример 1. Резекционные операции в анамнезе: А11 – гПДР; А12 – пПДР; А13 – дистальная резекция; А14 – операция по Бегеру.

Пример 2. Индекс массы тела: А11=16 и меньше – выраженный дефицит массы; А12=16,1–18,5 – недостаток (дефицит) массы тела; А13=18,5–25 – норма; А14=25,1–30 – избыточная масса тела и т. д.

Пример 3. Глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид: А11 – меньше 0,002 нг/мл; А12 – 0,002–2 нг/мл; А13 – 2–4 нг/мл; А14 – 4–6 нг/мл.

Таким образом, был создан язык представления медицинских данных, разработаны программы ввода медицинской информации. Полученная система содержит автоматизированные истории болезни пациентов. Форма

вывода медицинских данных очень удобна для врача. Можно просматривать БФ, добавлять информацию о заболевании по мере ее получения, дополнительно включать результаты различных исследований. При необходимости возможно наполнение БФ новыми терминами и понятиями.

2. Определение понятия «объект» и «свойство» в терминологии ДСМ-метода. В нашей задаче объект представляет собой упорядоченный набор из 39 клинических, инструментальных и лабораторных признаков. Свойство в данном случае одно – сахарный диабет панкреатогенного генеза.

3. Задание операции сходства. Для выбранного типа данных результатом операции сходства является совпадение признаков.

4. Задание отношения вложения. Отношения вложения определяется по наличию конкретных признаков.

Настройка на экспериментальное исследование

Настройка системы на экспериментальное исследование включает в себя следующее:

1. Выбор стратегии: простой метод сходства, метод сходства с запретом на контрпримеры (невложение полученных методом сходства гипотез в исходные примеры противоположного знака) отдельно для (+)- и (-)-примеров.

2. Подбор нужного количества родителей .

Возможный критерий оценки подбора параметров и стратегии эксперимента – применение процедуры «доопределение по одному»: последовательно каждому объекту выборки присваивается значение («неопределенность»), производится доопределение этого объекта средствами ДСМ-системы с выбранными параметрами и сравнивается доопределенное значение с существующим. Подсчитывается общее количество правильных и неправильных доопределений. Выбираются параметры пп. 1–2, при которых при применении процедуры «доопределение по одному» будет наилучший результат, т. е. наибольшее количество правильных доопределений и наименьшее количество неправильных. Эти параметры настройки логично использовать для доопределений вновь заносимых в БФ пациентов, у которых необходимо поставить диагноз.

Результаты компьютерных исследований

Данные для компьютерных исследований были предоставлены сотрудниками Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии. Первое компьютерное исследование по диагностике сахарного диабета панкреатогенного генеза проводилось на данных обследования 81 больного ХП, у 21 из которых был поставлен диагноз сахарный диабет панкреатогенного генеза – «свойство» в терминологии ДСМ-метода. На прогноз были представлены данные о 42 больных.

Для этого компьютерного исследования с использованием критерия «доопределение по одному» была выбрана стратегия и параметры эксперимента:

1. простой метод с запретом на контрпримеры;

2. количество родителей («+») – 12;

3. количество родителей («-») – 22.

На первом этапе средствами ДСМ-системы правилами правдоподобного вывода 1-го рода (индукцией) на обучающей выборке из 81 больного порождались гипотезы 1-го рода: «Наличие у больного конкретного набора признаков есть причина наличия или отсутствия диагноза сахарный диабет панкреатогенного генеза». Например, набор следующих признаков: «наличие кальцифицирующего ХП; резекционные операции ПЖ в анамнезе; панкреонекрозы в анамнезе; длительность ХП; показатели гликемического

профиля; показатели гастроинтестинальных гормонов, степень выраженности экзокринной недостаточности, болевого синдрома, наличие или отсутствие мутаций».

Порожденные гипотезы являлись фрагментами БЗ.

На втором этапе с использованием гипотез 1-го рода правилами 2-го рода (п.п.в. 2 – аналогией) доопределялось наличие или отсутствие сахарного диабета панкреатогенного генеза у 42 больных, представленных на прогноз.

В результате компьютерных исследований 10 больных были доопределены положительно, т. е. им был поставлен диагноз сахарный диабет панкреатогенного генеза, 28 больных были доопределены отрицательно, т. е. у них не прогнозировался сахарный диабет панкреатогенного генеза, причем 19 из этих больных были старшей возрастной группы. Результаты доопределений совпали с реальными медицинскими данными. Таким образом, в данном компьютерном исследовании точность доопределений – 100%, а полнота – 90%.

Второе компьютерное исследование проводилось на данных обследования 123 больных (к обучающей выборке из 81 больного были присоединены данные о 42 больных, которые в первом компьютерном исследовании были даны на прогноз). У 33 больных был поставлен диагноз сахарный диабет панкреатогенного генеза, а у 89 – отсутствие этого диагноза. Результаты обследования 35 больных были даны на прогноз.

Для этого случая с использованием критерия «доопределение по одному» была выбрана стратегия и параметры эксперимента:

1. простой метод с запретом на контрпримеры;
2. количество родителей («+») – 20;
3. количество родителей («-») – 30.

Результаты компьютерного исследования: в 8 случаях – правильное положительное доопределение, в 24 случаях – правильное отрицательное доопределение, в 1 случае – неправильное положительное доопределение. Таким образом, точность данного исследования – 95%, а полнота – 92%.

Обсуждение результатов

Предлагаемая интеллектуальная система являет-

ся инструментом поддержки медицинских исследований со сложно структурированными данными и множеством фактов, необозримых без использования компьютерных технологий. Результаты применения ДСМ-метода как средства анализа медицинских данных демонстрируют полезность этого метода, являющегося новым инструментом доказательной медицины.

Распространенный сейчас термин «evidence-based medicine», к сожалению, переведен как «доказательная медицина», а не как «медицина, основанная на очевидных фактах». Методы, относящиеся к evidence-based medicine, основаны на установленных фактах и используют эти факты как аргументы при принятии решений в медицине, в частности, для диагностики.

Но смысл этого термина состоит в том, что решения, принимаемые врачами, должны быть аргументированными (но не доказанными – ведь авторы говорят о вероятных прогнозах, т. е. о гипотезах!), что означает, что принимаемые решения используют аргументы, извлеченные из клинических данных.

В самом деле, гипотезы о причинах эффектов, обнаруженные в БФ посредством выявления сходства, являются аргументами или контраргументами в пользу порождаемой интеллектуальной системой гипотезы о наличии или отсутствии изучаемого эффекта.

Сказанное является аргументом в пользу утверждения о том, что ДСМ-метод является полезным аппаратом доказательной медицины [7, 8].

Таким образом, подтверждается возможность использования ДСМ-метода автоматического порождения гипотез в области медицинской диагностики, где недостаток формальных знаний может быть «скомпенсирован» богатым фактическим материалом. В некоторых областях медицины, находящихся на стадии феноменологического описания и накопления данных, развитые логико-математические методы восстанавливают причинно-следственные зависимости, служат для пополнения знаний на основе имеющихся фактических данных и являются средством поддержки интеллектуальных возможностей экспертов-медиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритм прогнозирования рецидивирующего непрерывного течения язвенного колита у детей на основе математического моделирования / Э. Н. Федулова, Е. И. Шубанина, Е. А. Жукова [и др.] // Фармацевтика. — 2014. — № 6. — С. 74–79.
2. ДСМ-метод автоматического порождения гипотез: логические и эпистемологические основания / Под ред. О. Аншакова. — М.: Либроком, 2009. — 432 с.
3. Интеллектуальные системы для анализа медицинских данных. Ч. 1 / В. К. Финн, В. Г. Блинова, Е. С. Панкратова, Е. Ф. Фабрикантова // Врач и информационные технологии. — 2006. — № 5. — С. 62–70.
4. Интеллектуальные системы для анализа медицинских данных. Ч. 2 / В. К. Финн, В. Г. Блинова, Е. С. Панкратова, Е. Ф. Фабрикантова // Врач и информационные технологии. — 2006. — № 6. — С. 50–60.
5. Интеллектуальные системы для анализа медицинских данных. Ч. 3 / В. К. Финн, В. Г. Блинова, Е. С. Панкратова, Е. Ф. Фабрикантова // Врач и информационные технологии. — 2007. — № 1. — С. 51–57.
6. Механизм развития панкреатической недостаточности при хроническом панкреатите / Л. В. Винокурова, И. Е. Трубицына, Е. А. Дубцова [и др.] // Клиническая геронтология. — 2014. — Т. 20, № 1–2. — С. 46–49.
7. О применении интеллектуальной компьютерной системы

для анализа клинических данных больных меланомой / И. Н. Михайлова, Е. С. Панкратова, Д. А. Добрынин [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. — 2010. — Т. 9, № 2. — С. 54

8. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер / Пер. с англ. под общ. ред. С. Е. Башинского, С. Ю. Варшавского. — М.: Медиа Сфера, 2004. — 347 с.

9. Харнас С. С. Дооперационная и интраоперационная диагностика хирургических заболеваний поджелудочной железы / С. С. Харнас, Ю. А. Кулезнева, Д. Лачман // Хирургия. — 2003. — № 3. — С. 62–65.

10. Хронический панкреатит и рак поджелудочной железы / Л. Б. Лазебник, Л. В. Винокурова, Н. И. Яшина [и др.] // Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология. — 2012. — № 7. — С. 3–9.

11. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals / M. I. Canto, R. H. Hruban, E. K. Fishman [et al.] // Gastroenterology. — 2012. — Vol. 142, No 4. — P. 796–804.

12. Krejs G. J. Pancreatic cancer: epidemiology and risk factors / G. J. Krejs // Dig. Dis. — 2010. — Vol. 28, No 2. — P. 355–358.

13. Schneider A. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on review of previous classification of the disease / A. Schneider, J.-M. Löhr, M. V. Singer // J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 42. — P. 101–119.

УДК 616-074/-078:614.1]:004.81

ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ТИПА ДСМ ДЛЯ АНАЛИЗА КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХЛ. В. Винокурова¹, М. А. Агафонов¹,
Г. Г. Варванина¹, В. К. Финн²,
Е. С. Панкратова², Д. А. Добрынин²¹Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва, Россия²Всероссийский институт научной и технической информации РАН, Москва, Россия**Ключевые слова:** хронический панкреатит, интеллектуальная система, анализ клиники, ДСМ-метод, сахарный диабет

В последнее время на помощь практикующему врачу все чаще приходят математические методы анализа и математическое моделирование патологических процессов.

Цель исследования – применить метод ИнтДСМ для прогнозирования развития сахарного диабета панкреатогенного генеза у больных хроническим панкреатитом.**Материалы и методы.** В секторе интеллектуальных систем ВИНТИ РАН создана интеллектуальная система типа ДСМ (ИнтДСМ), основанная на ДСМ-методе автоматического порождения гипотез. Существующая ИнтДСМ включает в себя: ИнтДСМ = Решатель задач + Информационная среда (база фактов и база знаний) + Интеллектуальный интерфейс (диалог + представление результатов + научение работе с системой).**Результаты.** На первом этапе средствами ДСМ-системы правилами правдоподобного вывода 1-го рода (индукцией) на обучающей выборке из 81 больного порождались гипотезы 1-го рода: наличие у больного конкретного набора признаков есть причина наличия или отсутствия диагноза сахарный диабет панкреатогенного генеза.

На втором этапе с использованием гипотез 1-го рода правилами 2-го рода доопределялось наличие или отсутствие сахарного диабета панкреатогенного генеза у 42 больных, представленных на прогноз.

В результате компьютерных исследований 10 больных были доопределены положительно, т. е. им был поставлен диагноз сахарный диабет панкреатогенного генеза, 28 больных были доопределены отрицательно, т. е. у них не прогнозировался сахарный диабет панкреатогенного генеза. Результаты доопределений совпали с реальными медицинскими данными. Таким образом, в данном компьютерном исследовании точность доопределений – 100%, а полнота – 90%.

Заключение. Предлагаемая интеллектуальная система является инструментом поддержки медицинских исследований со сложно структурированными данными и множеством фактов, необозримых без использования компьютерных технологий. Результаты применения ДСМ-метода как средства анализа медицинских данных демонстрируют полезность этого метода, являющегося новым инструментом доказательной медицины.

УДК 616-074/-078:614.1]:004.81

ЗАСТОСУВАННЯ ІНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ТИПУ ДСМ ДЛЯ АНАЛІЗУ КЛІНІЧНИХ ДАНИХЛ. В. Винокурова¹, М. О. Агафонов¹,
Г. Г. Варванина¹, В. К. Финн²,
О. С. Панкратова², Д. А. Добрынин²¹Центральний науково-дослідний інститут гастроентерології, Москва, Росія²Всеросійський інститут наукової і технічної інформації РАН, Москва, Росія**Ключові слова:** хронічний панкреатит, інтелектуальна система, аналіз клініки, ДСМ-метод, цукровий діабет

Останнім часом на допомогу практикуючому лікарю все частіше приходять математичні методи аналізу і математичне моделювання патологічних процесів.

Мета дослідження – застосувати метод ИнтДСМ для прогнозування розвитку цукрового діабету панкреатогенного генезу у хворих на хронічний панкреатит.**Матеріали та методи.** У секторі інтелектуальних систем ВИНТИ РАН створена інтелектуальна система типу ДСМ (ИнтДСМ), заснована на ДСМ-методі автоматичного породження гіпотез. Існуюча ИнтДСМ включає в себе: ИнтДСМ = Вирішувач завдань + Інформаційне середовище (база фактів і база знань) + Інтелектуальний інтерфейс (діалог + представлення результатів + навчання роботи з системою).**Результати.** На першому етапі засобами ДСМ-системи правилами правдоподібного виведення 1-го роду (індукцією) на навчальній вибірці з 81 хворого породжувалися гіпотези 1-го роду: наявність у хворого конкретного набору ознак є причина наявності або відсутності діагнозу цукровий діабет панкреатогенного генезу.

На другому етапі з використанням гіпотез 1-го роду правилами 2-го роду довізначається наявність або відсутність цукрового діабету панкреатогенного генезу у 42 хворих, представлених на прогноз.

В результаті комп'ютерних досліджень 10 хворих було довізначено позитивно, тобто їм був поставлений діагноз цукровий діабет панкреатогенного генезу, 28 хворих було довізначено негативно, тобто у них не прогнозувався цукровий діабет панкреатогенного генезу. Результати довізначення збігалися з реальними медичними даними. Таким чином, у даному комп'ютерному дослідженні точність довізначення – 100%, а повнота – 90%.

Висновок. Пропонована інтелектуальна система є інструментом підтримки медичних досліджень зі складно структурованими даними і безліччю фактів, неозорих без використання комп'ютерних технологій. Результати застосування ДСМ-методу як засобу аналізу медичних даних демонструють корисність цього методу, що є новим інструментом доказової медицини.**THE USE OF INTELLIGENT JSM-TYPED SYSTEM FOR THE ANALYSIS OF CLINICAL DATA**L.V. Vinokurova¹, M. A. Agafonov¹,
G. G. Varvanina¹, V. K. Fynn²,
E. S. Pankratova², D. A. Dobrynin²¹Central research institute of gastroenterology, Moscow, Russia²RAS Russian institute of scientific and technical information, Moscow, Russia**Key words:** chronic pancreatitis, intelligent system, clinical analysis, JSM-method, diabetes. Mathematical methods of analysis and mathematical modeling of pathological processes more often come to help the general practitioners today.**Aim of research** is to apply a JSM-method of data analysis in intelligent systems to predict the development of diabetes of pancreatogenic genesis in patients with chronic pancreatitis.**Materials and methods.** The intelligent JSM-typed system (IntJSM), based on the JSM-method of automatic generation of hypotheses, was created in the sector of intelligent systems of RAS VINITI. Existing IntJSM includes: IntJSM = Solver of tasks + Information environment (base of the facts and knowledge base) + Intelligent interface (dialogue + representation of results + learning to work with system).**Results.** At the first stage, by means of JSM-system by rules of a plausible conclusion of the 1st sort (induction), using the training sample of 81 patients, hypotheses of the 1st sort were generated: presence of a certain set of features in the patient was the reason for presence or absence of the diagnosis diabetes of pancreatogenic genesis.

At the second stage, with the use of hypotheses of the 1st sort by rules of the 2nd sort, presence or absence of diabetes of pancreatogenic genesis was predetermined in 42 patients presented for the prognosis.

As a result of computer research, 10 patients were predetermined positively, i.e. the diabetes of pancreatogenic genesis was diagnosed, 28 patients were predetermined negatively, i.e. they weren't predicted to have the diabetes of pancreatogenic genesis. Results of extension of a definition coincided with real medical data. Thus, the accuracy of predetermination in this computer research was equal to 100%, and completeness – to 90%.

Conclusion. The offered intelligent system is the instrument of support of medical researches with difficult structured data and facts being vast without use of computer technologies. Results of the JSM-method use, as means for the analysis of medical data, demonstrate usefulness of this method, which is the new tool of evidence-based medicine.

Заболеваемость болезнями поджелудочной железы взрослого населения города Омска

Н. В. Ширинская

Медицинский информационно-аналитический центр, Омск, Россия

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

эпидемиология, Сибирь, заболеваемость, болезни поджелудочной железы, панкреатит

Заболевания поджелудочной железы (ПЖ) составляют достаточно большой удельный вес в структуре всей патологии пищеварительного тракта как в России [5, 6], так и во всем мире [5, 6]. Анализ современных тенденций показателей общей заболеваемости населения представляет значительный интерес с точки зрения рационального планирования в современном здравоохранении.

Цель работы – изучить показатели общей заболеваемости взрослого населения заболеваниями ПЖ в Российской Федерации (РФ) на территории Омской области и Сибирского федерального округа (СФО) за период 2003–2012 гг., а также провести анализ структуры заболеваемости взрослого населения г. Омска болезнями ПЖ.

Материалы и методы

Наблюдаемые нозологические формы (в соответствии с МКБ-10 [3]): болезни ПЖ (K85, K86.0, K86.1, K86.2, K86.3, K86.8, K86.9); острый панкреатит (K85); хронический панкреатит алкогольной этиологии (K86.0); другие хронические панкреатиты (K86.1); другие болезни ПЖ (K86.2, K86.3, K86.8, K86.9).

Источники информации: статистические материалы Центрального НИИ организации и информатизации здравоохранения (ФБГУ «ЦНИИОИЗ») Минздрава РФ за 2003–2012 гг., статистические показатели состояния здравоохранения Омской области, здоровья населения и деятельности отрасли и служб в 2003–2012 гг.

Изучались абсолютные и интенсивные показатели (на 100 000 человек соответствующего населения – ч. с. н., 0/0000) общей заболеваемости (первичные и повторные в течение текущего года обращения в амбулаторно-поликлинические учреждения (АПУ) по поводу изучаемых нозологических форм).

Для расчета интенсивных показателей заболеваемости взрослых использовались сведения Федеральной службы государственной статистики о численности населения.

В рамках исследования проведен анализ по оценке структуры заболеваний ПЖ среди взрослого населения г. Омска на базе двух амбулаторно-поликлинических учреждений: городская поликлиника №12 (ГП-12) и поликлиника МСЧ №7 (МСЧ-7).

Исходная информация за 2012–2013 гг. была взята из базы данных общегородской компьютерной программы МедИнфо. Предварительно сотрудники, обслуживающие программу, провели обезличивание персональных данных согласно положениям ФЗ №152 РФ «О персональных данных».

На медицинском учете на момент выборки составило 70 033 взрослых, что существенно больше минимальной выборки, определенной в соответствии с общепринятой методикой, – 58 266 человек [1]. Следовательно, результаты выборочного исследования заболеваемости являются репрезентативными ко всему взрослому населению г. Омска.

По каждой из наблюдаемых нозологий учитывались абсолютные и рассчитывались интенсивные показатели заболеваемости взрослого населения в целом и по возрастным группам. При сравнении средних значений непрерывных показателей с нормальным распределением переменных использовали методы параметрической статистики, в частности, рассчитывался *t*-критерий Стьюдента. Этот же критерий использовался для оценки статистической значимости разности долей. В необходимых случаях производилось определение непараметрического критерия U Вилкоксона – Манна – Уитни [2]. Статистическая значимость различий между сравниваемыми совокупностями по характеру распределения оценивалась по критерию λ [4]. Различия считались значимыми при величине λ , равной и/или большей критического значения – 1,36.

Результаты и обсуждение

В статистических материалах ФБГУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава РФ сведения о заболеваемости взрослого населения острым и хроническим панкреатитом как таковые отсутствуют, но включены в соответствующую группу «заболевания поджелудочной железой». На рис. 1 видна отчетливая тенденция роста общей заболеваемости взрослого населения РФ и СФО болезнями ПЖ. В целом по РФ этот показатель увеличился с 540,20/0000 в 2003 г. до 957,20/0000 в 2012 г. На территории СФО заболеваемость взрослых болезнями ПЖ также существенно выросла – до 977,2 40/0000 в 2012 г.

В то же время заболеваемость взрослого населения Омской области болезнями ПЖ в этот же период оставалась практически на одном уровне: 564,70/0000 (2003 г.) и 510,40/0000 (2012 г.).

Анализ распространенности болезней ПЖ, включая и хронические панкреатиты, среди взрослого населения г. Омска был осуществлен в репрезентативной выборке, представленной из пациентов городской поликлиники №12 и поликлиники медико-санитарной части №7 (всего 70 033 человека). В статистической разработке учитывались пол и возраст больных. Результаты представлены в табл. 1, на рис. 2.

На долю больных острым панкреатитом (K85) приходится лишь 3,3% анализируемой выборки (табл. 1, рис. 2).

Средний возраст пациентов с этой формой патологии составил $48,71 \pm 3,37$ лет, в т. ч. мужчин – $44,51 \pm 6,22$ лет и $51,51 \pm 3,81$ лет – у женщин ($p > 0,1$). Среди обратившихся большинство женщины – 60,0%. В расчете на 100 000 ч.с.н. заболеваемость острым панкреатитом оказалась весьма небольшой – 35,70 случая.

Хронический панкреатит алкогольной этиологии (K86.0) был диагностирован у 11,9% пациентов (рис. 2). Средний возраст в этой подгруппе больных оказался существенно выше – $57,58 \pm 1,99$ лет ($p < 0,05$). Причем среди больных ХП алкогольной этиологии также преобладали женщины (61,8%) при среднем возрасте – $60,74 \pm 2,39$ лет. Мужчины в этой группе больных составили 38,2% и были в среднем моложе – $52,47 \pm 3,37$ лет. Различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Распространенность ХП алкогольной этиологии по результатам сплошного выборочного исследования составила 127,080/0000, в т. ч. среди мужчин – 110,20/0000 и 140,40/0000 – среди женщин. ХП алкогольной этиологии регистрировался в возрасте от 18 лет до 91 года. Наиболее высокие значения распространенности ХП алкогольной этиологии наблюдались в старших возрастных группах: 70–79 лет – 273,70/0000; 80 лет и старше – 3250/0000.

Основная часть анализируемой выборки (65,8%) была представлена пациентами с диагнозом «другие хронические панкреатиты» (K86.1), средний возраст которых составил $54,28 \pm 0,74$ лет, причем мужчины были существенно моложе женщин ($p < 0,001$): $50,33 \pm 1,33$ и $55,94 \pm 0,88$ лет соответственно. Общая заболеваемость «другими хроническими панкреатитами» в целом составила 703,950/0000, в т. ч. среди мужчин – 4730/0000 и 885,90/0000 среди женщин (табл. 1). Больные с шифром K86.1 имели возраст от 19 до 87 лет. Наиболее высокие значения распространенности других ХП имели место среди пациентов старше 50 лет: 50–59 лет – 858,30/0000; 60–69 лет – 10820/0000; 70–79 лет – 8760/0000; 80 лет и старше – 11400/0000.

Таким образом, отмечается закономерное превалирование пациентов с «другими хроническими

панкреатитами» (K86.1). Так как кодирование происходит согласно МКБ-10, в данную рубрику традиционно попадают хронические панкреатиты, не классифицированные в других рубриках.

Обращает на себя внимание большой удельный вес женщин как с острым панкреатитом (K85), так и с хроническим панкреатитом алкогольной этиологии (K86.0). Данный феномен можно объяснить тем, что выборка формировалась среди пациентов амбулаторного звена, т. к. заболеваемость населения рассчитывается по обращаемости пациентов в амбулаторно-поликлинические учреждения.

Среди госпитализированных пациентов чаще всего наблюдается противоположное соотношение [5, 6]. В то же время сейчас наблюдается недостаточное количество информации по вопросу заболеваемости и обращаемости пациентов с болезнями ПЖ, т. к. наиболее известные эпидемиологические исследования последних двух десятилетий анализируют случаи госпитализированных больных [5, 6].

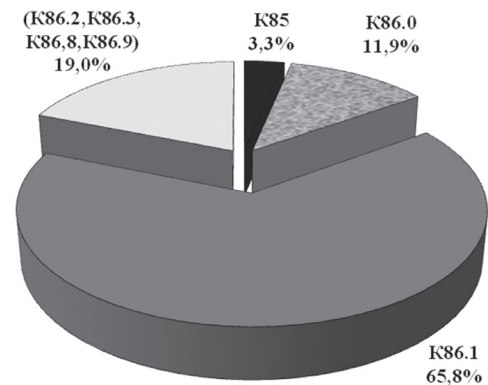


Рис. 2. Структура общей заболеваемости взрослого населения г. Омска по результатам выборочного исследования.

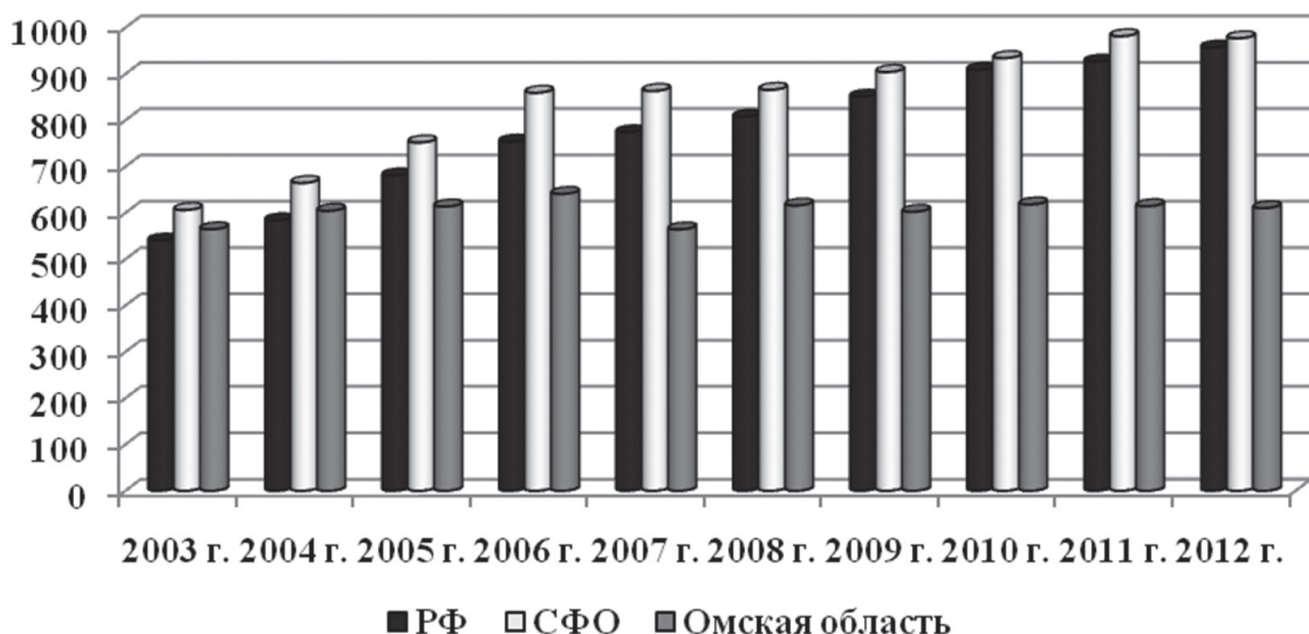


Рис. 1. Общая заболеваемость взрослого населения болезнями ПЖ (на 100000 ч.с.н.) Российской Федерации (РФ), Сибирского Федерального округа (СФО) и Омской области в 2003–2012 гг.

Распространенность болезней ПЖ в репрезентативной выборке взрослого населения г. Омска (2012–2013 гг.)

Группы пациентов	Статистические показатели:					
	число больных, N	среднее значение, \bar{X}	медиана, P50	стандартное отклонение, S	ошибка средней, mх	в расчете на 100000 ч.с.н.
Болезни ПЖ (K85, K86.0, K86.1, K86.2, K86.3, K86.8, K86.9)						
Мужчины+женщины	749	54,52	54,57	17,26	0,63	1069,50
Мужчины	244	50,32	50,82	17,05	1,09	790,53
Женщины	505	56,54	56,84	17,01	0,76	1289,34
Острый панкреатит, K85						
Мужчины+женщины	25	48,71	52,68	16,86	3,37	35,70
Мужчины	10	44,51	47,96	19,66	6,22	32,40
Женщины	15	51,51	52,99	14,76	3,81	38,30
Хронический панкреатит алкогольной этиологии, K86.0						
Мужчины+женщины	89	57,58	56,04	18,81	1,99	127,08
Мужчины	34	52,47	51,43	19,67	3,37	110,16
Женщины	55	60,74	63,98	17,70	2,39	140,42
Другие хронические панкреатиты, K86.1						
Мужчины+женщины	493	54,28	54,63	16,46	0,74	703,95
Мужчины	146	50,33	50,82	16,07	1,33	473,02
Женщины	347	55,94	56,45	16,36	0,88	885,94
Другие болезни ПЖ (K86.2, K86.3, K86.8, K86.9)						
Мужчины+женщины	142	54,44	53,77	18,80	1,58	202,76
Мужчины	54	50,04	49,76	17,62	2,40	174,95
Женщины	88	57,14	58,61	19,09	2,03	224,68

ЛИТЕРАТУРА

1. Елисева И. И. Общая теория статистики : учебник для вузов / И. И. Елисева, М. М. Юзбашев. — 4-е изд., перераб. и доп. — М. : Финансы и статистика, 2002. — 480 с.

2. Малета Ю. С. Непараметрические методы статистического анализа в биологии и медицине / Ю. С. Малета, В. В. Тарасов. — М. : Изд-во МГУ, 1982. — 178 с.

3. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10 пересмотр. Пер. с англ. В 3 т. Женева : Всемирная организация здравоохранения, 2003.

4. Окружающая среда и здоровье: подходы к оценке риска / Под. ред. А. П. Щербо. — СПб. : СПбМАПО, 2002. — 376 с.

5. Jupp J. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis / J. Jupp, D. Fine, C. D. Jonson // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 24, No 3. — P. 219–231.

6. Yadav D. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer / D. Yadav, A. B. Lowenfels // Gastroenterology. — 2013. — Vol. 144. — P. 1252–1261.

УДК 616.37–053.8(571.13)

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ**БОЛЕЗНЯМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ГОРОДА ОМСКА**

Н. В. Ширинская

Медицинский информационно-аналитический центр, Омск, Россия

Ключевые слова: эпидемиология, Сибирь, заболеваемость, болезни поджелудочной железы, панкреатит

Проведен сравнительный анализ заболеваемости взрослого населения болезнями поджелудочной железы на территории Российской Федерации, Сибирского федерального округа и Омской области за период 2003–2012 гг. При сравнении территорий выявлен более низкий уровень заболеваемости болезнями поджелудочной железы на территории Омской области. Проведен анализ общей заболеваемости взрослого населения города Омска болезнями поджелудочной железы.

УДК 616.37–053.8(571.13)

ЗАХВОРЮВАНІСТЬ**ХВОРОБАМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ
ДОРΟΣЛОГО НАСЕЛЕННЯ МІСТА ОМСЬКА**

Н. В. Ширинська

Медичний інформаційно-аналітичний центр, Омськ, Росія

Ключові слова: епідеміологія, Сибір, захворюваність, хвороби підшлункової залози, панкреатит

Проведено порівняльний аналіз захворюваності дорослого населення хворобами підшлункової залози на території Російської Федерації, Сибірського федерального округу та Омської області за період 2003–2012 рр. При порівнянні територій виявлено більш низький рівень захворюваності хворобами підшлункової залози на території Омської області. Проведено аналіз загальної захворюваності дорослого населення міста Омська хворобами підшлункової залози.

**PREVALENCE OF PANCREATIC DISEASES
AMONG THE ADULT POPULATION OF OMSK**

N. V. Shirinskaya

Medical Information and Analysis Center, Omsk, Russia

Key words: epidemiology, Siberia, prevalence, pancreatic diseases, pancreatitis

The comparative analysis on prevalence of pancreatic diseases among the adult population on the territory of the Russian Federation, the Siberian Federal District and the Omsk region during 2003–2012 is carried out. Upon comparing territories, lower prevalence of pancreatic diseases on the territory of the Omsk region is revealed. The analysis of general prevalence of pancreatic diseases among the adult population of Omsk is conducted.

Синдром раздраженного кишечника – болезнь со многими неизвестными (некоторые терапевтические аспекты)

Е. Ю. Плотникова, М. В. Краснова, Е. Н. Баранова

Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

синдром раздраженного кишечника, функциональные заболевания, серотониновые рецепторы, антидепрессанты, нейрорептики, спазмолитические препараты, пробиотики

Синдром раздраженного кишечника (СРК) функциональное заболевание, этиология которого до конца неизвестна, а в лечении его остается больше вопросов, чем ответов. СРК объединяет такие клинические состояния, как боли и/или дискомфорт в животе, которые облегчаются после дефекации и связаны с изменением частоты дефекации и/или формой фекалии [36]. СРК был даже определен как синдром «войны в Персидском заливе», когда много солдат, которые участвовали в войне в Персидском заливе 1991 г., страдали от этого заболевания [8].

Распространенность СРК в большинстве стран мира составляет в среднем 20%, варьируя от 9 до 48% в различных популяциях. Социальный и культурный уровень населения во многом определяет показатель обращаемости населения по поводу заболевания. Исследования, проведенные в США, показали, что СРК приводит к заметным финансовым потерям для работодателей. Распространенность СРК, например, в Турции – 7,4–19,1% и чаще встречается у женщин – от 64 до 69% [29, 62]. Аналогичные показатели были зарегистрированы в США и Европе в диапазоне от 6,2 до 25% [60, 80]. Многие пациенты с СРК не обращаются за помощью своевременно, а когда они это делают, диагноз может оказаться уже сложной задачей. Наличие СРК является тем заболеванием, которое встречается в популяции от 5 до 20%, что описывается в ряде обзоров [45, 48, 55]. Распространенность заболевания варьирует в зависимости от диагностических тестов, используемых для определения СРК, – критериев Мэннинга, которые не определяют минимальной временной продолжительности симптомов и приводят к более высокой распространенности заболевания, чем Римские критерии [10]. В целом, распространенность увеличивается у молодых людей, женщин и тех пациентов, у которых имеются другие функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [103].

В России за медицинской помощью обращаются не более 10% больных, страдающих СРК, поэтому сведения о частоте и распространенности заболевания нельзя считать достоверными. По данным обследования 2016 рабочих и служащих города Москвы, СРК выявлен у 25,8% человек. К тому же в России, в отличие от некоторых других стран, СРК среди врачей не является «излюбленным» диагнозом, и только в последнее время он становится более популярным. Подавляющее большинство – 55% пациентов – впервые обращаются к участковым

терапевтам, составляя 12% от всего количества больных. 25% пациентов впервые приходят к гастроэнтерологу, составляя 28% контингента больных, наблюдающихся у гастроэнтеролога. В структуре гастроэнтерологической патологии на СРК приходится 28–70% всех обращений за медицинской помощью. 50% рабочего времени врача-гастроэнтеролога уходит на лечение больных с СРК. Примерно 15% больных изначально обращаются к психиатру по поводу той или иной психопатологии, сопровождающей течение СРК. 5% больных попадают к врачам других специальностей – чаще всего к гинекологам, хирургам, эндокринологам [1]. Предикторы для обращаемости за медицинской помощью при СРК включают тяжелые симптомы (в частности, боль) и психологические проблемы (например, тревога, депрессия, насилие, болезни поведения, соматические атрибуции). Положительная характеристика СРК заключается в том, что при нем не увеличивается риск развития более серьезных заболеваний, таких как неспецифический язвенный колит и рак толстой кишки. С другой стороны, это расстройство раздражает (в лучшем случае) или становится изнурительным и тревожным (в худшем), и может быть трудным для диагностики и лечения, резко ухудшая качество жизни пациентов [64].

Триггеры СРК:

– обыкновенные события, такие как прием пищи и вздутие при газообразовании в толстой кишке, могут вызвать чрезмерную реакцию у человека с СРК;

– некоторые лекарства и пищевые продукты могут вызывать спазмы у некоторых людей. Иногда спазм тормозит транзит кишечного содержимого, что приводит к запорам;

– шоколад, молочные продукты или большое количество алкоголя зачастую являются «виновниками» развития или могут спровоцировать обострение СРК;

– кофеин может быть причиной жидкого стула у многих людей, но чаще является причиной диареи у больных СРК;

– женщины с СРК могут иметь больше симптомов во время менструации, т. к. гормональный стресс может усилить симптомы СРК.

СРК является хроническим рецидивирующим функциональным расстройством ЖКТ. В прошлом СРК рассматривался как диагноз исключения. Однако сегодня, по мнению ряда исследователей, он больше не выявляется методом исключения, а определяется с помощью определенного дифференциального ряда [59].

Наличие СРК определяется клиническими критериями, которые включают в себя наличие болей в животе или дискомфорт и изменения в кишечном статусе, в отсутствие «красных флагов» или тревожных симптомов, таких как потеря массы тела, анемия и ряда других симптомов. Первые из них, критерии Мэннинга, были описаны более 30 лет назад [100]. Впоследствии были разработаны критерии СРК в Риме в результате консенсуса мнений экспертов – в 1990 г. (Рим I), которые были пересмотрены на двух последующих консенсусах и упрощены с обновлениями в 1999 и 2006 гг. [19, 20, 21, 35, 36]. Основные симптомы этих критериев демонстрируют лишь небольшую долю реальных признаков для диагностики СРК [106]. Тем не менее, нет никаких точных биомаркеров для полноценной диагностики СРК [104]. Представляет интерес СРК-Дженнифер сайт (<http://www.ibsjennifer.com>) – интернет-система для подсчета очков (баллов), в которой используются все критерии: Круза, Мэннинга и Римские (I–III). Пациенты могут самостоятельно или с помощью специалиста выявить у себя эти критерии с учетом типа их стула. В результате, ряд международных организаций и исследователей рекомендуют использование данной диагностики при принятии положительного диагноза СРК, без необходимости проведения углубленных исследований [30, 41].

СРК часто сочетается с другими функциональными расстройствами, такими как фибромиалгия, синдром хронической усталости (в 50% случаев), патология височно-нижнечелюстного сустава (в 64% случаев), хроническая боль в малом тазу (в 51% случаев), при ряде других хронических болевых синдромов [94].

Причины СРК остаются до конца неясными и маловероятно, что единый патогенез определяет разнообразные проявления этого гетерогенного заболевания. Существует доказательство того, что воспалительные заболевания кишечника могут вызвать симптомы СРК. У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, особенно неспецифическим язвенным колитом, выявляются в стадии ремиссии выраженные симптомы, сходные с СРК [96]. Такая картина может наблюдаться из-за продолжающегося субклинического минимального воспаления [58]. Текущие поствоспалительные нарушения моторики были также продемонстрированы при воспалительных заболеваниях кишечника у пациентов в исследовании V. Loening-Baucke et al. [84]. Хорошо изучено развитие СРК-типа симптомов после острого бактериального или вирусного гастроэнтерита [97]. Данный вариант – постинфекционный СРК – обусловлен постоянным минимальным хроническим воспалением слизистой оболочки кишечника [1] или, возможно, постинфекционным нарушением абсорбции желчных кислот [79].

Ряд других ученых предлагают считать этиологическим фактором в патогенезе СРК нарушения микробного пейзажа кишечника. Эти нарушения включают в себя как изменения в толстой кишке пула синантропных бактерий [33], так и наличие избыточного бактериального роста в тонкой кишке, определяемое с помощью водородного дыхательного теста в подгруппе пациентов с СРК. Такие симптомы, как вздутие живота, дискомфорт и диарея, являются общими для обоих синдромов – синдром избыточного бактериального роста и СРК часто сочетаются [92, 93]. На основании этих этиологических предпосылок, определенную нишу в лечении СРК занимает применение антибиотиков-энтеросептиков и пробиотиков.

Определенную роль в формировании СРК могут играть генетические факторы. В семьях пациентов с СРК почти в три раза чаще встречаются симптомы, сходные с СРК, чем у родственников, не страдающих этим заболеванием [32]. Является ли это генетической предрасположенностью или приобретенной формой семейного поведения, на сегодняшний день до конца не изучено. Исследования близнецов показывают, что существует большая согласованность СРК у монозиготных в отличие от гетерозиготных близнецов [56, 57]. Однако заболевание родителей СРК оказалось более сильным предиктором развития заболевания, чем наличие монозиготного близнеца с СРК [57]. Несмотря на эти наблюдения, результаты генетических исследований развития СРК весьма противоречивы [7, 31].

В последних исследованиях был выявлен каскад патофизиологических нарушений между ЖКТ и связанными с ним периферическим и центральным механизмами восприятия боли. Однако, возможно, что это вторичные осложнения, а не предикторы развития СРК. К ним относятся нарушения иммунной регуляции [3], повышение проницаемости кишечной стенки [52], изменение серотонинергической передачи в желудочно-кишечной трубке [4], нарушение моторики ЖКТ [73] и висцеральной гиперчувствительности [44].

СРК является следствием стрессового расстройства с нарушениями связи мозг – кишка, желудочно-кишечного гомеостаза и, опираясь на последние данные, низкой степенью воспаления и изменением микрофлоры. Иммунная система является важнейшим регулятором оси мозг – кишка. Toll-подобные рецепторы (TLRs) являются клетками распознавания чужеродных молекул, регулируя врожденный иммунитет. У пациентов с СРК была выявлена активация TLR8 в ответ на повышение уровня ряда цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8 и ФНО. Кроме того, у больных СРК были также обнаружены высокая активность TLR2 в ответ на повышение ФНО, TLR3-индукция при повышении уровня IL-8, TLR4-индукция при повышении уровня IL-1 β и ФНО, TLR5-индукция при повышении уровня IL-1 β и ФНО и TLR7-индукция при повышении уровня IL-8. Никаких различий в деятельности TLR1, TLR6 или TLR9 обнаружено не было. Кроме того, у пациентов с СРК были значительно повышены уровни кортизола плазмы, IL-6 и IL-8. Эти данные наглядно демонстрируют повышенный уровень цитокинов и ответную высокую активность TLRs на периферии пациентов с синдромом раздраженной толстой кишки, что указывает на некоторые иммунные нарушения регуляции больных СРК [5].

Психиатрическая коморбидность является общей у пациентов с СРК: примерно от 70 до 90% лиц, которые обращаются за медицинской помощью к гастроэнтерологам с СРК, имеют признаки психического расстройства. Это может быть паническое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, социальные фобии, посттравматическое стрессовое расстройство, а также большое депрессивное расстройство. И наоборот, люди с симптомами СРК, которые не обращаются за медицинской помощью, по оценкам, от 50 до 86% страдающих из населения, как правило, не обладают психиатрической симптоматикой [68, 81].

Хотя этиология СРК остается до конца неясной, существуют доказательства патофизиологической связи между центральной нервной системой и «кишечной нервной системой» (КНС) [70]. Стресс, как известно,

усугубляет кишечные симптомы у пациентов с СРК и здоровых испытуемых, а желудочно-кишечные симптомы, такие как тошнота, абдоминальная боль, прибавка /снижение массы тела, часто наблюдаются у пациентов с аффективными и тревожными расстройствами, указывая на общую этиологию у психиатрических и некоторых функциональных гастроэнтерологических расстройств [9, 25, 67]. СРК наблюдается у 27% пациентов с депрессией [69], у 59% пациентов с дистимиями, у 58% пациентов с биполярной депрессией [54]. G. D. Tollefson et al. [15] сообщили, что 37% больных с генерализованным тревожным расстройством соответствовали критериям СРК. В ряде исследований сообщили о корреляции между СРК и паническим расстройством [11, 61, 85]. Кроме того, S. Gupta et al. выявили СРК у 19% пациентов с шизофренией [87], а P. S. Masand et al. выявили, что СРК часто встречается среди пациентов, обращающихся за лечением от алкогольной зависимости [53]. Частые сопутствующие психические заболевания и отсутствие идентификации органических причин СРК повышают вероятность того, что расстройство настроения или тревоги могут быть причинно связаны с СРК, и что антидепрессанты и анксиолитики могут облегчить симптомы при этом заболевании.

Основными классами рецепторов, участвующих в регуляции моторно-эвакуаторной функции ЖКТ, являются холинергические, адренергические, допаминергические, серотониновые, мотилиновые и холецистокининовые. Препараты, которые используются при депрессивных и тревожных расстройствах, панических атаках и других вегетативных дисфункциях, действуют на те же рецепторы, отвечающие за моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечной трубки. Рассмотрим основные рецепторы, воздействие на которые позволяет получать антидепрессивные и анксиолитические эффекты параллельно с нормализацией моторики ЖКТ у пациентов с СРК.

Серотонин обладает хорошо изученным воздействием на кишечную моторику, секрецию и чувствительность через центральные и периферические нейромедиаторные пути, что делает его ключевым фармакологом в лечении СРК [16]. Более 80% серотонина в организме человека сконцентрировано в энтерохромаффинных клетках ЖКТ [38]. Серотонин высвобождается из этих клеток в ответ на химическое или механическое раздражение слизистой оболочки [37] или в ответ при экспериментальных моделях стресса [77]. КНС состоит из полуавтономных эффекторных систем, которые связаны с центральной вегетативной системой. При освобождении серотонина из энтерохромаффинных клеток происходит инициация вагусных рефлексов – перистальтических, выделительных, сосудорасширяющих, ноцицептивных. Парасимпатический и симпатический отделы вегетативной нервной системы образуют КНС через афферентные и эфферентные связи. Текущие двунаправленные отношения «дуга мозг – кишка» с участием 5-НТ оказывают существенное влияние на эффекторные системы. Нарушенная 5-НТ-трансмиссия может привести к возникновению как кишечных, так и внекишечных симптомов СРК [16].

Серотониновые рецепторы, в частности, 5-НТ₃ и 5-НТ₄, участвуют в сенсорных и рефлекторных реакциях на раздражители при гастроинтестинальных расстройствах, обуславливая такие проявления, как рвота, запор

или диарея, нарушения пищевого поведения, боли в животе, измененные соматические рефлексы [83]. Было высказано предположение, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) могут влиять на функцию 5-НТ₃-рецепторов и могут улучшить симптоматику СРК и сопутствующей депрессии у пациентов. Трициклические антидепрессанты (ТЦА – amitриптилин, мелипрамин), антидепрессанты ряда СИОЗС, такие как флуоксетин, пароксетин, циталопрам, клопирамин, литоксетин, тразодон и ряда СИОЗС/ИН (дулоксетин), улучшают симптомы СРК по ряду исследований и обзоров [27, 34, 51]. Долгосрочные побочные эффекты являются общими при лечении антидепрессантами и связаны с антихолинергическим, серотонинергическим, седативным, антигистаминным и α-адренергическим эффектами. Эти эффекты необходимо учитывать при выборе подхода к лечению, поскольку описанные выше антидепрессанты влияют на моторику кишечника пациента, функция также должна учитываться при выборе антидепрессантов [90] (Рис. 1).

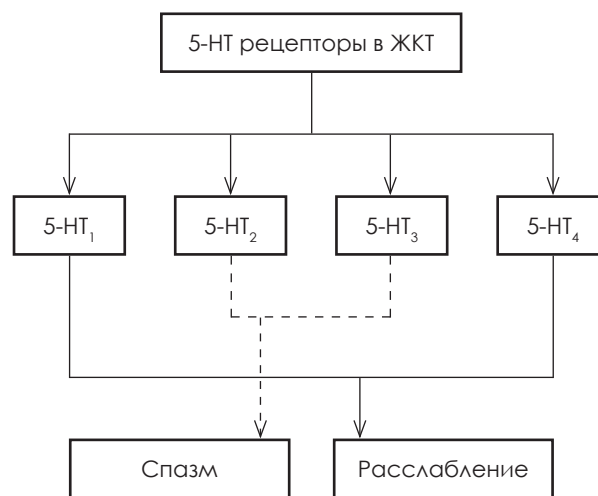


Рис. 1. Основные роли 5-НТ-рецепторов в ЖКТ.

Так ТЦА, как изучалось в ряде исследований, уменьшают проявление симптомов СРК (боли и диареи) за счет выраженного антихолинергического и симпатомиметического эффектов, имеют хороший гипнотический эффект, показаны для больных с сочетанной экстракишечной патологией [17, 34, 91]. Последнее двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с СИОЗС циталопрамом показало хорошую эффективность при ряде симптомов СРК по сравнению с плацебо в группе пациентов с депрессией [49, 82]. Другие исследования с использованием СИОЗС (пароксетин, флуоксетин) для СРК показали преимущество улучшения психологических симптомов у пациентов с желудочно-кишечными симптомами [24, 78]. Заметным побочным эффектом СИОЗС является диарея, т. е. они могут быть полезны для пациентов с СРК с запорами (СРК-3) [40].

Таким образом, теоретические обоснования для использования препаратов центрального действия, таких как антидепрессанты, в лечении СРК сильны и включают анксиолитическое действие этих препаратов на центральные механизмы, положительное влияние на симптоматику СРК (бодрствование, симптомы тревоги, повышенное стресс-реагирование), антигипералгические эффекты и улучшение настроения пациентов. Использование малых доз ТЦА и полных доз СИОЗС у

отдельных пациентов (или групп пациентов) представляется перспективным, хотя индивидуальные дозировки и обучение пациентов необходимы, чтобы избежать побочных эффектов и для обеспечения лечения. Причины неэффективности антидепрессантов в подгруппах пациентов могут быть связаны с различиями в патофизиологии и, возможно, с различиями генетических полиморфизмов СРК у каждого конкретного пациента. Регулярное использование бензодиазепиновых анксиолитиков не рекомендуется из-за риска привыкания и формирования к ним зависимости [71].

Как указывалось ранее, 5-НТ₁, 5-НТ₃, и 5-НТ₄ подтипы рецепторов играют важную роль в двигательных, чувствительных и секреторных функциях ЖКТ [37]. Препараты, непосредственно влияющие на 5-НТ-рецепторы, в отличие от ТЦА и СИОЗС модулируют 5-гидрокситриптамиин путем связывания с 5-НТ-рецепторами. Кишечные функции 5-НТ-рецепторов связаны с гладкими мышцами, увеличением количества дефекаций, а также со снижением кишечного транзитного времени [88, 101]. Блокада 5НТ₃-рецепторов, в частности противорвотными средствами типа ондансетрона, приводит к запорам [43]. В течение последнего десятилетия были разработаны и испытаны блокаторы 5-НТ₃-рецепторов – алосетрон и силансетрон при СРК с диареей (СРК-Д). В недавнем систематическом обзоре и мета-анализе были выявлены 11 РКИ сравнений этих двух 5-НТ₃-антагонистов с плацебо [26]. Тем не менее, ряд редких побочных эффектов, включая ишемический колит и тяжелые запоры, привел к тому, что производство алосетрона и исследования по силансетрону были приостановлены [39]. Алосетрон сегодня доступен только по строгим показаниям в США для пациенток с тяжелым резистентным СРК-Д, которые не смогли ответить на первую или вторую линии терапии.

Антидиарейный препарат лоперамид, который используется многими пациентами с СРК-З, облегчает симптомы заболевания за счет уменьшения частоты и улучшения консистенции стула. Лоперамид действует на опиоидные рецепторы мышечно-кишечного сплетения, в результате чего замедляется толстокишечный транзит и закрепляется стул. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях [6, 66] лоперамид не был более эффективным, чем плацебо при болях в животе или основных симптомах СРК, но был эффективен в улучшении согласованности и частоты стула у пациентов с диареей [28]. Другое исследование показало, что лоперамид улучшал согласованность и частоту стула и/или интенсивность боли примерно у одной трети пациентов [41]. Ряд ведущих руководств по лечению СРК рекомендуют использовать лоперамид при диарее, но не при боли в животе, а также предлагают использовать лоперамид курсом или по мере необходимости для облегчения симптомов без риска тахифилаксии после хронического применения [102].

Агонисты 5-НТ₄-рецепторов были предложены для лечения СРК-З в связи с их прокинетиическими эффектами. Одним из таких препаратов является тегасерод – частичный агонист 5-НТ₄-рецепторов. Систематический обзор и мета-анализ показал, что тегасерод превосходит плацебо при СРК-З. Большинство исследований, относящихся к тегасероду, проводились с участием женщин, и в результате препарат первоначально был одобрен для лечения СРК-З только у женщин. Тем не менее, маркетинг тегасерода был также приостановлен,

когда стали сообщать данные о возможном росте сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий на фоне приема препарата [13].

Достаточно хорошо изучен еще один препарат, направленный на борьбу с запорами при СРК, – лубипростон – производный простагландина, селективный активатор хлоридных каналов, облегчающий обратную диффузию хлоридов, натрия и воды в просвет кишечника. Лубипростон одобрен FDA для лечения хронического идиопатического запора у мужчин и женщин в дозе 24 мкг 2 раза в сутки и у женщин с СРК-З в дозе 8 мг 2 раза в сутки. В 2-й фазе клинических исследований применялись суточные дозы лубипростона от 16 до 48 мкг при СРК-З, что значительно улучшало симптомы СРК. Однако побочные эффекты также увеличивались при более высоких дозах [14]. В 3-й фазе испытаний применение лубипростона в дозе 8 мг 2 раза в сутки до 12 недель показало значительное преимущество по сравнению с плацебо у пациентов с СРК-З (в основном женщины) [6]. В исследованиях были продемонстрированы значительные улучшения при дискомфорте в животе и/или боли, вздутии живота, запорах и нормализация консистенции стула. Отмеченные побочные эффекты лубипростона включают тошноту, диарею и боли в животе, он противопоказан при желудочно-кишечных обструкциях и беременности [46].

Большой интерес в лечении моторно-эвакуаторных нарушений ЖКТ и психосоматических расстройств представляют препараты, селективно ингибирующие D₂-рецепторы (допаминовые). Одним из них является родоначальник группы бензамидов – сульпирид, синтезированный еще в 1966 г. Сульпирид селективно блокирует постсинаптические D₂-рецепторы, в результате чего замедляется нейрональная передача D₂ (антидофаминергическая активность) [76], не влияя на D₁-, D₄-дофаминовые рецепторы (лимбическая система), α-адренорецепторы, М-холинорецепторы, H₁-гистаминовые и 5-НТ-серотониновые рецепторы, в отличие от традиционных нейролептических препаратов. Антипсихотический эффект терапевтических доз сульпирида сочетается с малой вероятностью развития экстрапирамидных симптомов [99], которые отмечаются лишь на фоне приема очень высоких доз сульпирида – в 2 раза превышающих средние терапевтические. Достаточно указать, что если клинически эффективная суточная доза препарата варьирует от 100 до 1800 мг, то рассматриваемое осложнение нейролептической терапии ассоциируется с дозировкой, превышающей 2000 мг/сут, в малых дозах (100–300 мг/сут) сульпирид обладает продофаминергической активностью [18]. Продофаминергическая активность сульпирида способствует его активирующему (антиастеническому), антидепрессивному (тимолептическому) действию и может содействовать улучшению когнитивных функций. При этом для сульпирида характерно благоприятное соматотропное действие, которое связывают как с центральным (подавление дофаминергических рецепторов в триггерном центре рвоты в головном мозге), так и периферическим (нормализация моторики желудка, тонкой и толстой кишки, желчного пузыря) влиянием нейролептика. Показано, в частности, что препарат обладает антиэметическим (противорвотным) и антидиспепсическим свойствами [65, 107]. Соматотропные эффекты сульпирида используют в кардиологии, пульмонологии, неврологии и особенно широко в

гастроэнтерологии. Так, в ходе сравнительного открытого исследования с участием 60 больных с СРК показано превосходство сульпирида в сопоставлении с традиционной (базисной) терапией СРК [2]. Установлено, в частности, что доля пациентов с полной/значительной редукцией синдрома среди пациентов, принимавших рассматриваемый нейрорептиган, достигает 85%. Тот же показатель у больных на базисной терапии составляет лишь 10%. Причем сульпирид эффективно воздействует как на проявления СРК (абдоминалгии, изменения стула), так и на сопутствующие им проявления соматизированной тревоги и депрессии. Достаточно широко сульпирид изучается в исследованиях, показывая сочетанные положительные эффекты при СРК с тревожно-депрессивными и другими дистимическими расстройствами [50, 89, 95]. В нашей практике лечения больных с СРК, мы назначаем сульпирид (Просульпин, пр-во ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.) по 50 мг 2–3 раза в сутки как основной психотропный препарат курсом до 3 месяцев или на 6–10 дней в начале курса приема препаратов группы СИОЗС для купирования симптомов серотонинового синдрома (тошнота, головокружение, анорексия, слабость, сонливость), который очень часто возникает в начале лечения до достижения уровня насыщения или «плато», т. е. выхода на терапевтический уровень.

Ведущий симптом СРК – боль, вызванная спазмом, в основе которого лежит непровольное сокращение гладких мышц кишечника, не сопровождающееся их немедленным расслаблением. Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE) выпустил новые рекомендации по диагностике и лечению СРК в системе первичной медицинской помощи. На основании тщательного анализа клинических данных было сделано заключение, что препаратами первого выбора для лечения больных с СРК следует считать спазмолитические средства – лекарственные препараты, устраняющие спазм гладкой мускулатуры внутренних органов [75]. Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO Global Guideline IBS) по СРК от 2009 г. в качестве основной терапии болевого синдрома называют группу спазмолитиков, указывая при этом, что «доступность препаратов в огромной степени варьирует в различных регионах мира», тем самым давая определенную свободу в выборе спазмолитика в каждом отдельном государстве. В национальных практических руководствах (Guideline IBS) разных стран рекомендуются основные спазмолитики различных групп: otilonium, trimebutine, cimetropium, hyoscine, pinaverium, alverine, mebeverine, в т. ч. и peppermint (масло перечной мяты). Все они показали значительное преимущество по сравнению с плацебо [75]. В клинической практике спазмолитики назначаются для купирования постпрандиальных симптомов за 30 минут до еды. В России при СРК отдается предпочтение высокоселективным миотропным спазмолитикам, таким как мебеверин и пинавериум.

Мебеверин (Дюспаталин, пр-во ЭББОТ ПРОДАКТС ОО) является спазмолитиком, который успешно используется в лечении СРК на протяжении многих лет. Он оказывает спазмолитическое действие, нормализуя моторную функцию кишечника [22]. В терапевтических дозах мебеверин обладает прямым блокирующим эффектом на натриевые каналы, что ограничивает приток

Na⁺ и предотвращает последовательность событий, приводящих к мышечному спазму. Кроме мускариновых рецепторов, клетки гладкой мускулатуры в стенке ЖКТ также имеют α₁-адренорецепторы, ассоциированные с депо Ca²⁺. Это депо, находящееся на клеточной мембране, постоянно восстанавливает уровень Ca²⁺ из внеклеточной среды. Стимуляция рецептора норадреналином приводит к мобилизации Ca²⁺ из этого депо во внутриклеточное пространство – процесс, обуславливающий открытие канала для K⁺, что приводит к гиперполяризации и снижению тонуса. Мебеверин блокирует наполнение депо внеклеточным Ca²⁺. Таким образом, если α₁-адренорецептор активируется в присутствии препарата, депо опустошается, но заполниться снова не может. Соответственно, отток K⁺ кратковременен и постоянной релаксации или гипотонии не возникает. Во время приема внутрь в дозе 135–270 мг 3 раза в сутки он не вызывает типичных антихолинергических побочных эффектов, таких как сухость во рту, ухудшение зрения и нарушение мочеиспускания. Частота побочных эффектов, вызванных мебеверином, была не выше, чем плацебо. Этот препарат сейчас продается примерно в 56 странах, а его эффективность и переносимость были продемонстрированы в 10 контролируемых и во многих открытых клинических исследованиях [74, 98]. Назначается Дюспаталин при СРК по 1 капсуле (200 мг) 2 раза в сутки, принимать за 20 минут до еды.

Дицетел® (пр-во ЭББОТ ПРОДАКТС ОО), основным действующим веществом которого является пинавериум бромид, представляет собой спазмолитик миотропного действия – антагонист кальция для лечения нарушений перистальтики кишечника [105]. Он избирательно блокирует потенциалзависимые кальциевые каналы гладкой мускулатуры кишечника и препятствует избыточному поступлению кальция внутрь клетки. В отличие от других антагонистов кальция, Дицетел® проявляет одинаковое сродство к каналам в доступном и инактивированном состоянии, что обуславливает его высокую эффективность и отсутствие привыкания [72]. Сбалансированная работа гладкомышечного аппарата ЖКТ зависит от концентрации кальция в цитоплазме миоцита и его перемещений через клеточную мембрану. Ионы кальция играют роль не только в связке «возбуждение – сокращение», но и в связке «возбуждение – расслабление». Кальциевые каналы L-типа гладкомышечных клеток ЖКТ активируются 2 путями:

- первый, наиболее полно изученный, характеризуется деполяризацией клеточной мембраны посредством воздействия нервного импульса, с последующим сокращением гладкомышечной клетки;

- второй способ включает активацию кальциевого канала пищеварительными гормонами и медиаторами, такими как холецистокинин, гастрин или субстанция Р. Связываясь со специфическими рецепторами, они активируют рецептор-управляемые Ca²⁺ каналы, что вызывает деполяризацию клеточной мембраны и приводит к открытию потенциал-зависимых кальциевых каналов. В случае если кальциевые каналы заблокированы молекулами пинаверия бромида, действие вышеуказанных пищеварительных гормонов и медиаторов не может быть реализовано.

Таким образом, пинаверия бромид ингибирует не только гипермоторику кишечника, но и путь, вовлеченный в висцеральную гиперчувствительность, – второй признак

синдрома раздраженной толстой кишки. Кроме того, в мембранах гладкомышечных клеток кишечника человека недавно были открыты кальциевые каналы, чувствительные к механическим воздействиям. По-видимому, они являются зоной взаимодействия между гладкомышечными клетками и интерстициальными клетками Кайала, пейсмейкерными клетками кишечника. Существование такого типа кальциевых каналов может изменить представление о желудочно-кишечной гладкой мускулатуре как о «сугубо двигательном органе», обладающем как двигательной, так и сенсорной функцией.

Об эффективности применения Дицетела® у больных СРК всех типов свидетельствует большое количество исследований как в нашей стране, так и за рубежом [12, 23, 42, 74, 86]. Большинство исследователей показывают хорошие и очень хорошие результаты по полному купированию и уменьшению интенсивности боли при СРК на фоне приема Дицетела® в качестве монотерапии в стандартной дозировке (на уровне более 60%). Причем у части больных СРК-3 (преимущественно пациенты с легким и умеренно выраженным болевым синдромом) на фоне приема Дицетела®, кроме купирования боли, появляется самостоятельный стул. Обнаруживается также и уменьшение времени кишечного транзита в основном за счет ускорения его скорости по дистальным отделам кишечника. Дицетел® в основном действует на уровне толстой кишки и имеет опосредованные эффекты, связанные с уменьшением внутрипросветного давления, что облегчает пассаж желчи и косвенно влияет на моторную активность кишечника, стимулируя ее при запорах функционального характера, в т. ч. и при СРК с явлениями запора.

Дицетел® в остром периоде (3–6 дней) назначается по 100 мг 2–3 раза в сутки во время еды. После стихания обострения поддерживающей дозировкой пинавериума бромид является стандартная доза – 50 мг 3–4 раза в сутки, назначаемая на курс от 2 до 6 недель и более. Действуя селективно на кишечник, Дицетел® не имеет побочных антихолинергических эффектов, поэтому его можно без опасений назначать пациентам с глаукомой и гипертрофией предстательной железы.

Другие методы лечения СРК, включая психологические (World Gastroenterology Organization, 2009).

Общие нефармакологические рекомендации:

- обсуждение с пациентом его тревог помогает уменьшению жалоб и направлено на снижение ненужного беспокойства;

- уменьшение нежелания получать лечение. Пациенты могут избегать активности, которая, по их мнению, вызывает появление симптоматики, но «протест» против лечения отрицательно влияет на прогноз;

- обсуждение канцерофобии;

- обсуждение и попытка разрешить стрессовые факторы;

- регулярный прием пищи, потребление достаточного количества жидкости и соответствующая физическая активность могут приносить общий благоприятный эффект, но доказательств этому при СРК нет.

Кроме общих подходов, описанных выше, необходимо установление доверительных отношений врача и пациента с СРК, более формальное психологическое

вмешательство может быть применено при определенных обстоятельствах и зависит от его доступности в соответствующей обстановке и наличия опыта у врача. Такие подходы могут включать: когнитивную/поведенческую терапию, как групповую, так и индивидуальную; поведенческие технологии, нацеленные на модификацию дисфункциональных поведенческих реакций.

Гипнотерапия (использование лечебных свойств обычной гипнотерапии для контроля функций кишечника, чтобы помочь уменьшить симптомы) изучалась для лечения СРК и ставит своей целью успокоить пациента, сосредоточить его внимание на улучшении кишечной симптоматики. В Кокрановском обзоре, опубликованном в 2007 г., четыре исследования продемонстрировали высокую эффективность гипнотерапии в уменьшении болей в животе и других симптомов СРК по сравнению с обычным медикаментозным лечением [47]. Таким образом, психологические или поведенческие методы лечения могут быть эффективны в лечении СРК и могут быть использованы отдельно или в сочетании с фармакологической терапией. Остается ряд проблем у интерниста для реализации поведенческой или психологической терапии – мотивация пациента, его интерес к лечению, отсутствие опытного психотерапевта или медицинского психолога (в идеальном варианте – хорошо знающих гастроэнтерологические аспекты СРК) и высокая стоимость такого лечения.

При СРК также используются разнообразные дополнительные лечебные процедуры: лечебная физкультура, физиотерапия, методы, основанные на принципе биологической обратной связи.

Критерии эффективности терапии СРК:

- прекращение симптомов болезни или уменьшение их интенсивности;

- купирование болевого и диспепсического синдромов, нормализация стула и лабораторных показателей (ремиссия);

- улучшение самочувствия без существенной положительной динамики объективных данных (частичная ремиссия).

СРК является распространенным хроническим и рецидивирующим заболеванием, которое существенно влияет на качество жизни пациентов и связано с большим медицинским и экономическим бременем. Хотя надежные биомаркеры для диагностики СРК до сих пор не найдены, определение симптомов на основе стандартизированных диагностических критериев позволило объединить патофизиологические принципы лечения пациентов в более однородных группах и отойти от СРК как диагноза исключения.

Для больных с СРК сегодня доступны различные варианты лечения, хотя большинство из них не эффективны у всех пациентов даже в рамках конкретного подтипа. Учитывая сложный и многофакторный характер СРК, оптимальное лечение должно быть индивидуально и ориентировано на пациента. В настоящее время исследуется ряд лекарственных препаратов с новыми механизмами действия при СРК. Будущие исследования патофизиологии СРК сделают более доступными новые эффективные диагностические и терапевтические стратегии (Табл. 1) [63].

«Будущее» терапии СРК

Класс препаратов	Название	Механизм действия
СРК-3		
Ингибиторы всасывания желчных кислот в подвздошной кишке	А3309	Частично блокирует реабсорбцию желчных кислот в подвздошной кишке, ведущую к повышению их содержания в толстой кишке. Это действие препаратов улучшает секрецию и перистальтику.
Агонисты рецепторов гуанилатциклазы С	Линаклотид	Увеличивает секрецию хлоридов и бикарбонатов в просвет кишечника.
Антагонисты опиоидных рецепторов	Налоксон, налтрексон	Уменьшают всасывание воды в кишечнике, в результате уменьшается степень торможения перистальтики и секреции.
Агонисты 5-HT ₄ -рецепторов	Прукалоприд	Улучшает моторику кишечника.
Желчные кислоты	Хенодезоксихолат натрия	Стимулирует секрецию электролитов и ускоряет кишечный транзит.
СРК-Д		
Агонисты κ-опиоидных рецепторов	Азимадолин	Активирует опиоидные рецепторы, что приводит к снижению висцеральной чувствительности.
Углеродные адсорбенты	AST-120	Адсорбирует некоторые компоненты кишечного содержимого, в т.ч. серотонин и желчные кислоты.
Антагонисты CRF	Пексасерфонт, GW876008	Блокируют CRF ₁ -рецепторы, потенциальным результатом чего является снижение желудочно-кишечной моторики и висцеральной чувствительности.
Проантоцианидины	Крофелемер	Сокращает секрецию ионов хлорида через каналы трансмембранного регулятора муковисцидоза.
Регуляторы 2,3-бензодиазепина	Декстофисопам	Регулирует реакцию со стороны вегетативной нервной системы.
СИОЗСиН	DDP-225	Может повысить синаптический уровень норадреналина, что приводит к уменьшению висцеральной боли; вызывает торможение внутренних холинергических нейронов.
Ингибиторы синтеза серотонина	LX1031	Снижает уровень серотонина в пищеварительном тракте.
Антагонисты 5-HT ₃ -рецепторов	Рамосетрон	Блокирует 5-HT ₃ -рецепторы, что способствует замедлению желудочно-кишечного транзита; снижает висцеральную чувствительность.
Боль и/или дискомфорт		
СИОЗС и СИОЗСиН	Антидепрессанты	Блокируют обратный захват серотонина (СИОЗС, СИОЗСиН) и норадреналина (СИОЗСиН)
Аналоги глюкагоноподобного пептида-1	ROSE-010	Тормозит моторику тонкой кишки.

Примечание: СРК-3 — СРК с запорами; СРК-Д — СРК с диареей; CRF — кортикотропин-рилизинг фактор; СИОЗСиН — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина; СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Патогенетические подходы в лечении синдрома раздраженного кишечника / А. В. Яковенко, А. Н. Иванов, А. С. Прянишников [и др.] // Лечащий врач. — 2001. — № 7.
2. Смулевич А. Б. Терапия психосоматических расстройств. Клинические эффекты Эглонила (сульпирида) / А. Б. Смулевич, С. В. Иванов // Психиатрия и психофармакотер. — 2000. — № 3.
3. Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome / V. Chadwick, W. Chen, D. Shu [et al.] // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 122. — P. 1778–1783.
4. Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation- and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome / W. Atkinson, S. Lockhart, P. J. Whorwell [et al.] // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130. — P. 34–43.
5. Altered peripheral toll-like receptor responses in the irritable bowel syndrome / D. P. McKernan, G. Gaszner, E. M. Quigley [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2011. — Vol. 33, No 9. — P. 1045–1052.
6. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome / American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome ; L. J. Brandt, W. D. Chey, A. E. Foffo-Orenstein [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 104, Suppl. 1. — P. S1–S35.
7. Association of the -1438G/A and 102T/C polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene with irritable bowel syndrome 5-HT_{2A} gene polymorphism in irritable bowel syndrome / C. Pata, E. Erdal, K. Yazc [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 38. — P. 561–566
8. Bolen B. B. IBS Management Guidelines 2009. What Your Doctor Knows About Treating IBS : [электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://ibs.about.com/od/treatmentofibs/a/IBSManagement.htm>
9. Bowel patterns among subjects not seeking health care. Use of a questionnaire to identify a population with bowel dysfunction / D. A. Drossman, R. S. Sandler, D. C. McKee, A. J. Lovitz // Gastroenterology. — 1982. — Vol. 83, No 3. — P. 529–534.
10. Boyce P. M. Irritable bowel syndrome according to varying diagnostic criteria: are the new Rome II criteria unnecessarily restrictive for research and practice? / P. M. Boyce, N. A. Koloski, N. J. Talley // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95. — P. 3176–3183.
11. Can panic disorder present as irritable bowel syndrome? / R. B. Lydiard, M. T. Laraia, E. F. Howell, J. C. Ballenger // J. Clin. Psychiatry. — 1986. — Vol. 47, No 9. — P. 470–473.
12. Christen M. O. Action of pinaverium bromide, a calcium-antagonist, on gastrointestinal motility disorders / M. O. Christen // General Pharmacology: The Vascular System. — 1990. — Vol. 21, No 6. — P. 821–825.
13. Clinical trial : phase 2 study of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation / J. F. Johanson, D. A. Drossman, R. Panas [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2008. — Vol. 27. — P. 685–696.

14. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome : results of two randomized, placebo-controlled studies / D. A. Drossman, W. D. Chey, J. F. Johanson [et al.] // *Aliment. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 29. — P. 329–341.
15. Comorbid irritable bowel syndrome in patients with generalized anxiety and major depression / G. D. Tollefson, S. L. Tollefson, M. Pederson [et al.] // *Ann. Clin. Psychiatry.* — 1991. — Vol. 3. — P. 215–222.
16. Crowell M. D. Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome / M. D. Crowell // *Br. J. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 141. — P. 1285–1293.
17. Differential effects of amitriptyline on perception of somatic and visceral stimulation in healthy humans / A. B. Gorelick, S. S. Koshy, F. G. Hooper [et al.] // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 275. — P. G460–466.
18. Dopamine modulates synaptic transmission in the nucleus of the solitary tract / D. D. Kline, K. N. Takacs, E. Ficker, D. L. Kunze // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2000. — Vol. 10, No 6. — P. 437–442.
19. Drossman D. A. Identification of sub-groups of functional gastrointestinal disorders / D. A. Drossman, W. G. Thompson, N. J. Talley // *Gastroenterology.* — 1990. — Intl. 3. — P. 159–172.
20. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process / D. A. Drossman // *Gut.* — 1999. — Vol. 45, Suppl. 2. — P. II1–II5.
21. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process / D. A. Drossman // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1377–1390.
22. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome : systematic review and meta-analysis / A. C. Ford, N. J. Talley, B. M. R. Spiegel [et al.] // *BMJ.* — 2008. — Vol. 337. — P. 1388–1392.
23. Effectiveness of pinaverium bromide therapy on colonic motility disorders in irritable bowel syndrome / T. Wittmann, A. Fehér, A. Rosztóczy, J. János / *Orv. Hetil.* — 1999. — Vol. 140, No 9. — P. 469–473.
24. The effects of fluoxetine in patients with pain and constipation-predominant irritable bowel syndrome : a double-blind randomized-controlled study / H. Vahedi, S. Merat, A. Rashidooon [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22. — P. 381–385.
25. Effects of stressful life events on bowel symptoms: subjects with irritable bowel syndrome compared with subjects without bowel dysfunction / W. E. Whitehead, M. D. Crowell, J. C. Robinson [et al.] // *Gut.* — 1992. — Vol. 33, No 6. — P. 825–830.
26. Efficacy of 5-HT₃ antagonists and 5-HT₄ agonists in irritable bowel syndrome : systematic review and metaanalysis / A. C. Ford, L. J. Brandt, C. Young [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 1831–1843.
27. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome : systematic review and meta-analysis / A. C. Ford, N. J. Talley, P. S. Schoenfeld [et al.] // *Gut.* — 2009. — Vol. 58, No 3. — P. 367–378.
28. Efskind, P. S. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome / P. S. Efskind, T. Bernklev, M. H. Vatn // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 31. — P. 463–468.
29. Epidemiological features of irritable bowel syndrome in a Turkish urban society / S. Celebi, Y. Acik, S. E. Deveci [et al.] // *Journal of gastroenterology and hepatology.* — 2004. — Vol. 19, No 7. — P. 738–743.
30. An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome / L. J. Brandt, W. D. Chey, A. E. Foxx-Orenstein [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104, Suppl. 1. — P. S8–S35.
31. An exploratory study of the association of adrenergic and serotonergic genotype and gastrointestinal motor functions / A. B. Grudell, M. Camilleri, P. Carlson [et al.] // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2008. — Vol. 20. — P. 213–219.
32. Familial aggregation of irritable bowel syndrome : a prospective study / J. S. Kalantar, G. R. Locke, A. R. Zinsmeister [et al.] // *Gut.* — 2003. — Vol. 52. — P. 1703–1707.
33. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects / A. Kassinen, L. Krogius-Kurikka, H. Makivuokko [et al.] // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 133. — P. 24–33.
34. Friedrich M. Effects of antidepressants in patients with irritable bowel syndrome and comorbid depression / M. Friedrich, S. E. Grady, G. C. Wall // *Clin. Ther.* — 2010. — Vol. 32, No 7. — P. 1221–1233.
35. Functional bowel disorders / G. F. Longstreth, W. G. Thompson, W. D. Chey [et al.] // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1480–1491.
36. Functional bowel disorders and functional abdominal pain / W. G. Thompson, G. F. Longstreth, D. A. Drossman [et al.] // *Gut.* — 1999. — Vol. 45, Suppl. 2. — P. II43–47.
37. Gershon M. D. Plasticity in serotonin control mechanisms in the gut / M. D. Gershon // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 3. — P. 600–607.
38. Gershon M. D. Review article : serotonin receptors and transporters — roles in normal and abnormal gastrointestinal motility / M. D. Gershon // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 20. — P. 3–14.
39. Glaxo Wellcome withdraws irritable bowel syndrome medication // *FDA Consum.* — 2001. — Vol. 35, No 1. — P. 3.
40. Grover M. Psychotropic agents in functional gastrointestinal disorders / M. Grover, D. A. Drossman // *Curr. Pharmacol.* — 2008. — Vol. 8. — P. 715–723.
41. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management / R. Spiller, Q. Aziz, F. E. A. Creed [et al.] // *Gut.* — 2007. — Vol. 56. — P. 1770–1798.
42. Guslandi M. The clinical pharmacological profile of pinaverium bromide / M. Guslandi // *Minerva Med.* — 1994. — Vol. 85, No 4. — P. 179–185.
43. Haus U. Spectrum of use and tolerability of 5-HT₃ receptor antagonists / U. Haus, M. Spath, L. Farber // *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* — 2004. — Vol. 119. — P. 12–18.
44. Heightened visceral sensation in functional gastrointestinal disease is not site-specific. Evidence for a generalized disorder of gut sensitivity / K. C. Trimble, R. Farouk, A. Pryde [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1995. — Vol. 40. — P. 1607–1613.
45. Hillila M. T. Prevalence of irritable bowel syndrome according to different diagnostic criteria in a non-selected adult population / M. T. Hillila, M. A. Farkkila // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 20. — P. 339–345.
46. Hovdenak N. Loperamide treatment of the irritable bowel syndrome / N. Hovdenak // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* — 1987. — Vol. 130. — P. 81–84.
47. Hypnotherapy for treatment of irritable bowel syndrome / A. N. Webb, R. H. Kukuruzovic, A. G. Catto-Smith, S. M. Sawyer // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007. — Vol. 4. — CD005110.
48. Identifying dyspepsia and irritable bowel syndrome: the value of pain or discomfort, and bowel habit descriptors / L. Agreus, N. J. Talley, K. Svardsudd [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 35. — P. 142–151.
49. Influence of acute serotonin reuptake inhibition on colonic sensorimotor function in man / J. Tack, D. Broekaert, M. Corsetti [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 23. — P. 265–274.
50. Inhibition of postprandial colonic motility by sulpiride in patients with irritable colon / G. A. Lanfranchi, G. Bazzocchi, L. Marzio [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1983. — Vol. 24, No 6. — P. 769–772.
51. The interaction of antidepressant drugs with central and peripheral (enteric) 5-HT₃ and 5-HT₄ receptors / A. Lucchelli, M. G. Santagostino-Barbone, A. Barbieri [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 114, No 5. — P. 1017–1025.
52. Intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome after a waterborne outbreak of acute gastroenteritis in Walkerton, Ontario / J. K. Marshall, M. Thabane, A. X. Garg [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2004. — Vol. 20. — P. 1317–1322.
53. Irritable bowel syndrome (IBS) and alcohol abuse or dependence / P. S. Masand, A. J. Sousou, S. Gupta, D. S. Kaplan // *Am. J. Drug Alcohol Abuse.* — 1998. — Vol. 24, No 3. — P. 513–521.

54. Irritable bowel syndrome and dysthymia. Is there a relationship? / P. S. Masand, D. S. Kaplan, S. Gupta, A. N. Bhandary // *Psychosomatics*. — 1997. — Vol. 38, No 1. — P. 63–69.
55. Irritable bowel syndrome in the United States: prevalence, symptom patterns and impact / A. P. Hungin, L. Chang, G. R. Locke [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21. — P. 1365–1375.
56. Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment / M. B. Bengtson, T. Ronning, M. H. Vatn, J. R. Harris // *Gut*. — 2006. — Vol. 55. — P. 1754–1759.
57. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology / R. L. Levy, K. R. Jones, W. E. Whitehead [et al.] // *Gastroenterology*. — 2001. — Vol. 121. — P. 799–804.
58. Irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with inflammatory bowel disease: a real association or reflection of occult inflammation / J. Keohane, C. O'Mahony, L. O'Mahony [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105, No 8. — P. 1788–1795.
59. Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion? : a survey of primary care providers, gastroenterologists, and IBS experts / B. M. Spiegel, M. Farid, E. Esrailian [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105, No 4. — P. 848–858.
60. Jones R. Investigating lower bowel symptoms in general practice / R. Jones // *BMJ*. — 1992. — Vol. 304, No 6841. — P. 1521–1522.
61. Kaplan D. S. The relationship of irritable bowel syndrome (IBS) and panic disorder / D. S. Kaplan, P. S. Masand, S. Gupta // *Ann. Clin. Psychiatry*. — 1996. — Vol. 8, No 2. — P. 81–88.
62. Karaman N. Irritable bowel syndrome prevalence in city center of Sivas / N. Karaman, C. Turkay, O. Yonem // *Turk. J. Gastroenterology*. — 2003. — Vol. 14, No 2. — P. 128–131.
63. Khan S. Irritable bowel syndrome (IBS): diagnosis and management / S. Khan // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 7, No 10. — P. 565–581.
64. Koloski N. A. Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome and nonulcer dyspepsia : a critical review of the literature on symptom and psychosocial factors / N. A. Koloski, N. J. Talley, P. M. Boyce // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 1340–1349.
65. Komarov F. I. Sulpiride treatment of irritable colon syndrome / F. I. Komarov, S. I. Rapoport, S. V. Ivanov // *Clin. Med.* — 2000. — Vol. 78, No 7. — P. 22–26.
66. Lavo B. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome : a double-blind placebo controlled study / B. Lavo, M. Stenstam, A. L. Nielsen // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* — 1987. — Vol. 130. — P. 77–80.
67. Lydiard R. B. Experience with anxiety and depression treatment studies: implications for designing irritable bowel syndrome clinical trials / R. B. Lydiard, S. A. Falsetti // *Am. J. Med.* — 1999. — Vol. 107, No 5A. — P. 65S–73S.
68. Lynn R. B. Irritable bowel syndrome / R. B. Lynn, L. S. Friedman // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329, No 26. — P. 1940–1945.
69. Major depression and irritable bowel syndrome: is there a relationship? / P. S. Masand, D. S. Kaplan, S. Gupta [et al.] // *J. Clin. Psychiatry*. — 1995. — Vol. 56, No 8. — P. 363–367.
70. Mayer E. A. Emerging disease model for functional gastrointestinal disorders / E. A. Mayer // *Am. J. Med.* — 1999. — Vol. 107, No 5A. — P. 12S–19S.
71. Mayer E. A. Modulation of the brain-gut axis as a therapeutic approach in gastrointestinal disease / E. A. Mayer, K. Tillisch, S. Bradesi // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 24, No 6. — P. 919–933.
72. McCallum R. W. The role of calcium and calcium antagonism in motility disorders of the gastrointestinal tract / R. W. McCallum // *Calcium antagonism & gastrointestinal motility. Experta Medica*, 1989. — P. 28–31.
73. McKee D. P. Intestinal motility in irritable bowel syndrome: is IBS a motility disorder? Definition of IBS and colonic motility / D. P. McKee, E. M. Quigley // *Dig. Dis. Sci.* — 1993. — Vol. 38. — P. 1761–1762.
74. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome / T. Poynard, S. Naveau, B. Mory, J. C. Chaput // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1994. — Vol. 8, No 5. — P. 499–510.
75. National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care. Irritable bowel syndrome in adults. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care // *NICE Clinical Guidelines*. — No 61. — London : Royal College of Nursing (UK), 2008. — 881 p.
76. O'Connor S. E. The pharmacology of sulpiride — a dopamine receptor antagonist / S. E. O'Connor, R. A. Brown // *Gen. Pharmacol.* — 1982. — Vol. 13. — P. 185–193.
77. Orlicz-Szczesna G. The effect of stress induced experimental gastric ulcers on enterochromaffin cells and on serotonin and 5-hydroxyindolacetic acid levels in stomach and duodenum of the white rat / G. Orlicz-Szczesna, M. Zabel, J. Jaroszewski // *Z. Mikrosk. Anat. Forsch.* — 1989. — Vol. 103. — P. 504–514.
78. Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high-fiber diet : a double-blind, placebo-controlled trial / G. Tabas, M. Beaves, J. Wang [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 914–920.
79. Postinfective diarrhoea and bile acid malabsorption / S. K. Niaz, K. Sandrasegaran, F. H. Renny, B. J. Jones // *JR Coll. Physicians Lond.* — 1997. — Vol. 31. — P. 53–56.
80. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome : an international survey of 40,000 subjects / A. P. Hungin, P. J. Whorwell, J. Tack, F. Mearin // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17, No 5. — P. 643–650.
81. Psychosocial factors in the irritable bowel syndrome. A multivariate study of patients and nonpatients with irritable bowel syndrome / D. A. Drossman, D. C. McKee, R. S. Sandler [et al.] // *Gastroenterology*. — 1988. — Vol. 95, No 3. — P. 701–708.
82. A randomised controlled trial assessing the efficacy and safety of repeated tegaserod therapy in women with irritable bowel syndrome with constipation / J. Tack, S. Muller-Lissner, P. Bytzer [et al.] // *Gut*. — 2005. — Vol. 54. — P. 1707–1713.
83. Read N. W. The importance of 5-hydroxytryptamine receptors in the gut / N. W. Read, K. A. Gwee // *Pharmacol. Ther.* — 1994. — Vol. 62, No 1–2. — P. 159–173.
84. Rectosigmoid motility in patients with quiescent and active ulcerative colitis / V. Loening-Baucke, A. M. Metcalfe, S. Shirazi // *Am. J. Gastroenterol.* — 1989. — Vol. 84. — P. 34–39.
85. Reduction of gastrointestinal symptoms following treatment for panic disorder / R. Jr. Noyes, B. Cook, M. Garvey, R. Summers // *Psychosomatics*. — 1990. — Vol. 31, No 1. — P. 75–79.
86. Reduction of post-prandial motility by pinaverium bromide a calcium channel blocker acting selectively on the gastrointestinal tract in patients with irritable bowel syndrome / R. A. Awad, V. H. Cordova, M. Dibildox [et al.] // *Acta Gastroenterol. Latinoam.* — 1997. — Vol. 27, No 4. — P. 247–251.
87. The relationship between schizophrenia and irritable bowel syndrome (IBS) / S. Gupta, P. S. Masand, D. Kaplan [et al.] // *Schizophr. Res.* — 1997. — Vol. 23, No 3. — P. 265–268.
88. Ruckebusch Y. Involvement of serotonergic mechanisms in initiation of small intestine cyclic motor events / Y. Ruckebusch, T. Bardou // *Dig. Dis. Sci.* — 1984. — Vol. 29. — P. 520–527.
89. Sato M. Treatment for irritable bowel syndrome — psychotropic drugs, antidepressants and so on / M. Sato, M. Murakami // *Nihon Rinsho*. — 2006. — Vol. 64, No 8. — P. 1495–1500.
90. Selective effects of serotonergic psychoactive agents on gastrointestinal functions in health / H. J. Chial, M. Camilleri, D. Burton [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2003. — Vol. 284. — P. G130–G137.
91. The sleep-improving effects of doxepin are paralleled by a normalized plasma cortisol secretion in primary insomnia / A. Rodenbeck, S. Cohrs, W. Jordan [et al.] // *Psychopharmacology (Berl)*. — 2003. — Vol. 170. — P. 423–428.
92. Small intestinal bacterial overgrowth and the irritable bowel syndrome / S. M. Riordan, C. J. McIver, V. M. Duncombe [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 2506–2508.
93. Small intestinal bacterial over-growth in irritable bowel syndrome : systematic review and meta-analysis / A. C. Ford, B. M. R. Spiegel, N. J. Talley, P. Moayyedi // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 7. — P. 1279–1286.

94. Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome : a systematic analysis / A. Riedl, M. Schmidtman, A. Stengel [et al.] // J. Psychosom. Res. — 2008. — Vol. 64. — P. 573–582.

95. Sulpiride treatment of irritable colon syndrome / F. I. Komarov, S. I. Rapoport, S. V. Ivanov [et al.] // Clin. Med. (Mosk). — 2000. — Vol. 78, No 7. — P. 22–26.

96. Symptoms of irritable bowel syndrome in ulcerative colitis in remission / B. Isgar, M. Harman, M. D. Kaye, P. J. Whorwell // Gut. — 1983. — Vol. 24. — P. 190–192.

97. Systematic review and meta-analysis : incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome / M. Thabane, D. Kottachchi, J. K. Marshall // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 26. — P. 535–544.

98. A systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome / M. Darvish-Damavandi, S. Nikfar, M. Abdollahi // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 16, No 5. — P. 547–553.

99. Tardive dyskinesias and antipsychotics : a review / P. M. Llorca, I. Chereau, F. J. Bayle, C. Lancon // Eur. Psychiatry. — 2002. — Vol. 17, No 3. — P. 129–138.

100. Towards positive diagnosis of the irritable bowel / A. P. Manning, W. G. Thompson, K. W. Heaton, A. F. Morris // Br. Med. J. — 1978. — Vol. 277. — P. 653–654.

101. Turvill J. L. The inhibition of cholera toxin-induced 5-HT release by the 5-HT(3) receptor antagonist, granisetron, in the rat /

J. L. Turvill, P. Connor, M. J. Farthing // Br. J. Pharmacol. — 2000. — Vol. 130. — P. 1031–1036.

102. U.S. Food and Drug Administration. Public Health Advisory: Tegaserod maleate (marketed as Zelnorm) : [электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm051284.htm>

103. US householder survey of functional gastrointestinal disorders: prevalence, sociodemography, and health impact / D. A. Drossman, Z. Li, E. Andruzzi [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 1993. — Vol. 38. — P. 1569–1580.

104. Use of serum biomarkers in a diagnostic test for irritable bowel syndrome / A. J. Lembo, B. Neri, J. Tolley [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2009. — Vol. 29. — P. 834–842.

105. Wesdorp I. C. E. The central role of Ca⁺⁺ as mediator of gastrointestinal motility / I. C. E. Wesdorp // Calcium antagonism & gastrointestinal motility. *Experta Medica*, 1989. — P. 20–27.

106. Will the history and physical examination help establish that irritable bowel syndrome is causing this patient's lower gastrointestinal tract symptoms? / A. C. Ford, N. J. Talley, S. J. Veldhuyzen Van Zanten [et al.] // JAMA. — 2008. — Vol. 300. — P. 1793–1805.

107. Yoshida K. Treatment strategy for women with puerperal psychiatric disorders — psychopharmacotherapy and its impact on fetus and breast-fed infants / K. Yoshida, H. Yamashita // *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. — 2003. — Vol. 105, No 9. — P. 1136–1144.

УДК 616.34-002-008.6-08

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА – БОЛЕЗНЬ СО МНОГИМИ НЕИЗВЕСТНЫМИ (НЕКОТОРЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

Е. Ю. Плотникова, М. В. Краснова, Е. Н. Баранова

Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, функциональные заболевания, серотониновые рецепторы, антидепрессанты, нейролептики, спазмолитические препараты, пробиотики
Настоящий обзор посвящен синдрому раздраженного кишечника. В нем представлены вопросы эпидемиологии, патофизиологии, клиники и лечения данного заболевания. Также рассматриваются исторические вопросы становления этапов понимания функциональных заболеваний органов пищеварения, которые отвечали на представления этой проблемы в каждый период развития медицины. Большое внимание уделено психосоматической составляющей синдрома раздраженного кишечника. Описаны разные этиологические варианты данного заболевания и основные схемы их лечения.

УДК 616.34-002-008.6-08

СИНДРОМ ПОДРАЗНЕННОГО КИШЕЧНИКА – ХВОРОБА З БАГАТЬМА НЕВІДОМИМИ (ДЕЯКІ ТЕРАПЕВТИЧНІ АСПЕКТИ)

К. Ю. Плотникова, М. В. Краснова, О. Н. Баранова

Кемерівська державна медична академія, Кемерово, Росія

Ключові слова: синдром подразненого кишечника, функціональні захворювання, серотонінові рецептори, антидепресанти, нейролептики, спазмолітичні препарати, пробіотики
Даний огляд присвячений синдрому подразненого кишечника. У ньому представлені питання епідеміології, патофізіології, клініки та лікування цього захворювання. Також розглядаються історичні питання становлення етапів розуміння функціональних захворювань органів травлення, які відповідали на уявлення про цю проблему у кожен період розвитку медицини. Велику увагу приділено психосоматичній складовій синдрому подразненого кишечника. Описано різні етіологічні варіанти даного захворювання та основні схеми їх лікування.

IRRITABLE BOWEL SYNDROME – A DISEASE WITH MANY UNKNOWN VARIABLES (SOME THERAPEUTIC ASPECTS)

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

Key words: irritable bowel syndrome, functional diseases, serotonin receptors, antidepressants, antipsychotics, antispasmodics, probiotics
The present review focuses on irritable bowel syndrome, presenting the epidemiology, pathophysiology, clinical course and treatment of this disease. It also discusses the historical issues of forming stages of understanding of the digestive system functional disorders, which responded to the view of problem in each period of the medicine development. Special attention is paid to the psychosomatic component of irritable bowel syndrome. Different etiological variants of the disease and the basic schemes of its treatment are described.

Паранеопластические синдромы в гастроэнтерологии

Е. Ю. Череватская¹, Н. Б. Губергриц²

¹Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение

²Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

паранеопластические синдромы, опухоли органов пищеварения, патогенез, кожные изменения, эндокринные синдромы, гематологические синдромы, костно-суставно-мышечные синдромы

«Паранеопластический синдром» (ПНС) – это нарушения, вызванные опухолевым процессом и проявившиеся на расстоянии от опухоли и ее метастазов.

ПНС принято обозначать клинико-лабораторные проявления, обусловленные не локальным ростом первичной или метастатической опухоли, а неспецифическими реакциями со стороны различных органов и систем или эктопической продукцией опухолью биологически активных веществ [3].

Этот термин был применен в 1948 г. и происходит от греч. *para* (около) + *neos* (новый) + *plasis* (формирование, образование).

В 1865 г. известный французский клиницист А. Труссо впервые описал развитие ПНС – мигрирующего тромбоза у больных раком желудка, матки и яичка (впоследствии на основании беспричинного тромбоза вен голени он предположил у себя рак желудка, от которого и умер) [1].

В дальнейшем было описано свыше 60 ПНС. Частота их при различных опухолях значительно варьирует, что позволяет говорить о нозологической специфичности ПНС. Например, только мелкоклеточный вариант рака легкого сопровождается в ряде случаев гиперкальциемией и развитием гинекомастии; гиперкальциемия более характерна для миеломной болезни, чем для других системных заболеваний крови; аутоиммунная гемолитическая анемия часто встречается при хроническом лимфолейкозе; амилоидоз – при лимфогранулематозе; черный акантоз – при раке желудка и т. д. Многие синдромы, относимые к паранеопластическим, встречаются и при неопухолевых заболеваниях, например, пальцы в виде барабанных палочек наблюдаются при хронических неспецифических заболеваниях легких, врожденных пороках сердца, циррозах печени и др.

Знание ПНС важно для врачей всех специальностей, поскольку опухоли различных локализаций на определенных этапах до появления местной симптоматики могут проявляться неспецифическими признаками, ошибочно трактуемыми как самостоятельные заболевания кожи, суставов, почек и т. д. Это, с одной стороны, может вести к неоправданной терапии, а с другой – к задержке онкологического поиска и запоздалому распознаванию опухоли.

Общая характеристика ПНС [3]

При всем разнообразии характера и выраженности клинико-лабораторных проявлений, хронологии возникновения, дальнейшего течения имеются общие признаки и закономерности ПНС:

- патогенетические механизмы;
- развитие только при злокачественных опухолях;

- неспецифичность клинико-лабораторных проявлений;
- отсутствие параллелизма с местными симптомами опухоли;

- возможность возникновения до развития локальной симптоматики опухоли;

- резистентность к проводимой терапии;

- исчезновение после радикального лечения опухоли и повторное появление после рецидива.

В настоящее время выделяют следующие основные патогенетические механизмы развития ПНС [3]:

- воздействие секретированных опухолью биологически активных белков или полипептидов, факторов роста, интерлейкинов, цитокинов, простагландинов, эмбриональных (раково-эмбрионального антигена или α -фетопротеина) и других протеинов, таких как иммуноглобулины, а также энзимов;

- развитие аутоиммунного процесса или иммунной супрессии;

- образование эктопических рецепторов или конкурентное блокирование действия нормальных гормонов биологически неактивными гормонами, продуцированными опухолью;

- «запрещенный контакт», при котором освобождаются энзимы или другие продукты, в норме отсутствующие в кровяном русле, но циркулирующие в условиях патологической васкуляризации опухоли или при разрушении базальных мембран опухолевых клеток, что ведет к развитию антигенных реакций, не соответствующих нормальным физиологическим функциям;

- другие причины, в т. ч. генетически обусловленная склонность к развитию аутоиммунных процессов.

Из вышеперечисленных механизмов чаще в патогенезе развития ПНС имеют значение реакции иммунной системы в ответ на наличие опухолевого иммунологически чужеродного антигена. Именно такой механизм имеет место при развитии на фоне некоторых опухолей клинической симптоматики дерматомиозита, ревматоидного артрита, аутоиммунной гемолитической анемии и других системных проявлений. Другой патогенетический механизм ПНС – эктопическая продукция опухолевыми клетками биологически активных веществ (гормоны, интерлейкины и др.), формирующих те или иные проявления (синдром Кушинга, лихорадка, эритроцитоз и др.) [3].

Кожные проявления

Паранеопластические проявления локализуются часто на коже. Известно несколько вариантов дерматозов, встречающихся при злокачественных опухолях, однако не

все имеют одинаковую диагностическую ценность. Среди кожных ПНС наибольшее клиническое значение имеют следующие: черный акантоз, кольцевая центробежная эритема Дарье; герпетиформный дерматит Дюринга; почесуха взрослых; кожный зуд; узловая эритема; панникулит [4].

Классическим ПНС с кожными проявлениями считается **черный акантоз** (сосочково-пигментная дистрофия кожи), выявляющийся преимущественно при раке желудка, поджелудочной железы, прямой кишки, реже при раке молочной железы, яичников (рис. 1 на с. 54). Особенно подозрительно наличие черного акантоза у лиц старше 40–50 лет, у которых, по различным данным, этот дерматоз ассоциируется с опухолями ЖКТ в 60–100% случаев. Клинически черный акантоз характеризуется пигментацией кожи от серо-кофейного до черного цвета, бородавчатыми разрастаниями, гиперкератозом. Приблизительно у половины больных имеют место сосочковые разрастания на слизистой оболочке полости рта, половых губ. Процесс локализуется преимущественно на задней поверхности шеи, в подкрыльцовых впадинах, локтевых сгибах, бедренно-паховых складках, вокруг пупка, ануса, на наружных половых органах [3, 4].

Центробежная кольцевидная эритема Дарье характеризуется наличием на туловище, реже на шее и конечностях, бледно-розовых, отежных, шелушащихся (чаще) красных высыпаний. Элементы сыпи имеют возвышающийся ободок и запавший центр с нормальной окраской кожи. Эритема Дарье склонна к периферическому радиарному росту («центробежная» эритема). Часто встречается при раке пищеварительного тракта и молочной железы [3, 4].

Герпетиформный дерматит Дюринга относится к группе т. н. пузырьных (везикулезно-буллезных) дерматозов (рис. 2 на с. 54). Клинически характеризуется полиморфными высыпаниями на эритематозном фоне в виде узелков, пятен, волдырей, пузырьков, которые группируются в очаги, образуя иногда причудливые фигуры. Высыпания сопровождаются сильным зудом и локализуются преимущественно на симметричных участках сгибательной поверхности конечностей, плечах и туловище. Характерно обострение высыпаний при смазывании кожи йодсодержащими препаратами. Дерматит Дюринга может наблюдаться при многих злокачественных опухолях различной локализации [3, 4].

Почесуха (пруриго) может проявляться множественными небольшими размерами плотными узелками, на поверхности которых образуется пузырек с серозным содержимым (рис. 3 на с. 54). Из-за сильного зуда узелки иногда покрываются серозно-кровянистыми корочками. Экскориации могут инфицироваться.

Кожный зуд без специфических высыпаний может появляться, как ПНС задолго до других манифестаций злокачественной опухоли. Зуд, как правило, носит генерализованный характер, однако, может быть и локализованным (нос, анальная область, вульва). В некоторых случаях при распространенном опухолевом процессе отмечается длительно продолжающийся зуд голеней, внутренних поверхностей бедер, верхней половины туловища и разгибательных поверхностей верхних конечностей. При длительном и интенсивном зуде появляются расчесы кожи, ногти приобретают повышенный блеск (симптом «полированных» ногтей), обусловленный постоянным трением ногтевых пластин. Несмотря на то, что кожный зуд встречается и при разнообразных неопухолевых заболеваниях (холестаз, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность и др.), наличие беспричинного кожного зуда, особенно в пожилом и старческом возрасте, требует исключения опухолевого процесса [3, 4].

Узловая эритема относится к глубоким васкулитам кожи и характеризуется появлением на коже голеней болезненных ярко-красных плотных узлов (рис. 4 на с. 54). Нередко отмечается повышение температуры, боли в суставах. Через 2–3 недели узлы обычно бесследно исчезают. Возможно рецидивирующее течение. Наряду с опухолевыми заболеваниями, узловая эритема может возникать при стрептококковой, реже – других инфекциях, туберкулезе, саркоидозе [3, 4].

Панникулит Вебера – Крисчена представляет собой неспецифическое очаговое воспаление подкожной жировой клетчатки и характеризуется наличием подкожных узлов, локализующихся чаще на конечностях. Кожа над ними гиперемирована, иногда узлы некротизируются с образованием язв, которые в дальнейшем рубцуются. В течение нескольких месяцев узлы могут спонтанно исчезать, а затем вновь появляться. Считается, что у 5–10% больных панникулитом имеет место опухолевое заболевание (Беренбейн Б. А., 1982; Дворецкий Л. И., 2003).

Эндокринные ПНС

Эндокринные ПНС обусловлены способностью клеток некоторых опухолей секретировать биологически активные вещества, обладающие свойствами различных гормонов, избыток которых определяет клинические проявления ПНС.

Среди паранеопластических эндокринопатий наиболее известен **синдром Кушинга**, развивающийся часто остро вследствие эктопической продукции АКТГ опухолевыми клетками (в частности, при раке поджелудочной железы); выявляется приблизительно у 40% больных овсяноклеточным раком легкого. ПНС Кушинга отличается от классического и характеризуется острым развитием, менее частыми гипергликемией, остеопорозом и более частыми гипокалиемией и мышечной слабостью. Наряду с повышенной продукцией АКТГ некоторые опухоли секретируют меланоцитостимулирующий гормон, что проявляется гиперпигментацией кожи [1, 3].

Рак поджелудочной железы (а также различные варианты бронхогенного рака, рака почки, предстательной железы, яичников) обладает способностью секретировать паратгормон в отсутствие опухолевого поражения костей (например, при метастазах). При длительной избыточной секреции паратгормона возможны развитие **кальциноза органов и тканей** (почки и др.), повышение желудочной секреции. Возможна также продукция некоторыми опухолями кальцитонина, являющегося антагонистом паратгормона, угнетающего мобилизацию кальция из костей и усиливающего выделение кальция через почки. В результате развивается гипокальциемия с соответствующими проявлениями (в виде судорог) [3].

Одним из вариантов ПНС является карциноидный синдром. В основе клинических проявлений карциноидного ПНС лежит продукция опухолевой тканью (поджелудочной железы, кишечника, легких) серотонина, гастрина, глюкагона, инсулиноподобного пептида, вазоактивных кишечных пептидов и других биологически активных продуктов. Клиническая картина карциноидного синдрома включает тахикардию, гипотонию, тремор, диспептические расстройства, приливы с гиперемией лица и шеи, чувство тревоги. Указанные проявления могут наблюдаться в различных сочетаниях и в известной степени определяются локализацией карциноида.

У многих больных раком поджелудочной железы, желудка, печени, а также при опухолях надпочечников, легких

может наблюдаться гипогликемия. Механизмами паранеопластической гипогликемии являются, по-видимому, повышенное использование опухолевой тканью глюкозы, а также секреция инсулиноподобного пептида [3].

Высокое содержание в крови у некоторых онкологических больных адренкортикотропного и соматотропного гормонов гипофиза, а также кортикостероидов может быть причиной развития паранеопластического сахарного диабета и гипотиреоза. Мало изучены механизмы паранеопластического гипертиреоза, встречающегося в ряде случаев при раке желудка, легкого и молочной железы [1].

Гематологические ПНС

Самым частым («гематологическим спутником») злокачественных опухолей является анемия, что дает основание практически во всех случаях при анемии заподозрить наличие опухолевого процесса и проводить онкологический поиск. Здесь уместно, однако, напомнить, что анемии при опухолевых заболеваниях могут быть обусловлены различными патогенетическими механизмами. Так, при опухолях желудка и кишечника развивается железодефицитная анемия вследствие хронических кровопотерь; при раке fundus-отдела желудка анемия может быть связана с дефицитом витамина В₁₂, а при метастазах в костный мозг она возникает вследствие костномозговой недостаточности. Среди паранеопластических анемий чаще встречаются гемолитические анемии, в частности, аутоиммунные и т. н. микроангиопатические. Аутоиммунные гемолитические анемии наиболее часто развиваются при лимфопролиферативных заболеваниях (лимфогранулематоз, хронический лимфолейкоз), но могут быть и при других опухолях (рак желудка, легкого, яичников и др.). Микроангиопатические гемолитические анемии обусловлены механическим разрушением эритроцитов в самой опухолевой ткани или нитями фибрина в микрососудах при развитии ДВС-синдрома. Кроме того, паранеопластические анемии могут быть связаны с перераспределением железа в клетки системы макрофагов, как это имеет место при анемиях на фоне активного воспалительного процесса инфекционного и неинфекционного происхождения (анемии хронических заболеваний) [3].

Кроме анемий, при опухолях определенной локализации (печень и др.) выявляется эритроцитоз. Основным механизмом данного синдрома является продукция опухолевыми клетками эритропоэтина. В этих случаях необходима дифференциальная диагностика с эритремией, для которой наиболее характерными являются панцитоз и плетора [3].

Изменения тромбоцитарного роста при злокачественных опухолях встречаются в виде тромбоцитопении и тромбоцитоза. Тромбоцитопении носят иммунный характер или являются следствием потребления тромбоцитов при ДВС-синдроме на фоне опухолей различной локализации (поджелудочной железы, желудка и др.). Тромбоцитопении могут быть выраженными и сопровождаться геморрагическим синдромом [3].

Более типичным гематологическим ПНС считается тромбоцитоз (рак поджелудочной железы, желудка, кишечника и др.). Тромбоцитоз представляет собой фактор риска развития тромботических осложнений у больных злокачественными опухолями.

Вообще, одним из ПНС у онкологических больных является нарушение гемостаза со склонностью к гиперкоагуляции и развитием тромботических осложнений (например, при раке желудка, поджелудочной железы) [3].

Приблизительно у трети больных раком тела и хвоста поджелудочной железы при аутопсии обнаруживались

флеботромбозы. Паранеопластические флеботромбозы отличаются мигрирующим характером, рецидивирующим течением, устойчивостью к антикоагулянтной терапии, нередко сопровождаются развитием легочных эмболий. Подобная клиническая ситуация должна служить поводом к проведению онкологического поиска. В случаях своевременного радикального удаления опухоли возможно стойкое излечение от рецидивирующих тромбозов. В основе тромботических процессов при опухолевых заболеваниях лежит тромбоцитоз, а также продукция опухолю фибринопептида А (маркер опухоли), количество которого может быть пропорционально размеру опухоли. Активация системы гемостаза у онкологических больных реализуется по внешнему механизму свертывания, т. е. путем воздействия тканевого тромбoplastина на факторы VII и X. Многие опухолевые клетки продуцируют большое количество тромбoplastина, а также особого «ракового прокоагулянта», которые способны активировать VII и X факторы. У многих онкологических больных отмечается значительное повышение содержания в плазме тканевого тромбoplastина и активированного VII фактора [1].

Необходимо тщательное исследование при появлении или учащении тромбозов, особенно при наличии других проявлений, которые могут носить паранеопластический характер (лихорадка, артралгии).

Паранеопластический тромбозэндокардит или абактериальный бородавчатый эндокардит развивается на створках митрального или аортального клапанов и нередко осложняется эмболией коронарных или мозговых артерий. Этот синдром выявляется в 1,3% вскрытий умерших от злокачественных опухолей, чаще всего при раке желудка, поджелудочной железы, прямой кишки и легкого.

В то же время возможны геморрагические осложнения, несмотря на значительное повышение количества тромбоцитов, поскольку они функционально неполноценны [3].

В качестве ПНС у онкологических больных может возникать геморрагический васкулит с типичными клиническими проявлениями (симметричные геморрагические высыпания, приподнимающиеся над кожей, не исчезающие при надавливании).

Одним из вариантов гематологического ПНС является эозинофилия. Вероятно, под воздействием опухолевых антигенов, так же как и при воздействии гельминтных и лекарственных антигенов, возникает активация эозинопоэза, укорачивается время их созревания и увеличивается длительность рециркуляции эозинофилов в крови [3].

При злокачественных новообразованиях в некоторых случаях развиваются лейкомоидные реакции. Эти реакции являются как следствием общего действия опухолевого процесса или продуктов распада опухоли, так и метастазирования в костный мозг. Изменения костномозгового кроветворения в этих случаях затрагивают не только миелоидный, но и эритроидный, мегакариоцитарный ростки. Лейкемоидной реакции часто сопутствует анемия, наличие эритрокариоцитов (нормобластов) в периферической крови, тромбоцитоз. Кроме того, значительно повышается СОЭ. При исследовании костного мозга у больных со злокачественными опухолями (чаще при раке желудка, гипернефроме) может выявляться т. н. плазмоклеточная реакция с повышением содержания плазматических клеток в миелограмме до 20–30% и выше. У таких больных возникают значительные сложности в проведении дифференциальной диагностики с миеломной болезнью. Для последней характерны деструкции плоских костей, моноклональная



Рис. 1. Черный акантоз (по М. А. Розентул, 1974) [6].

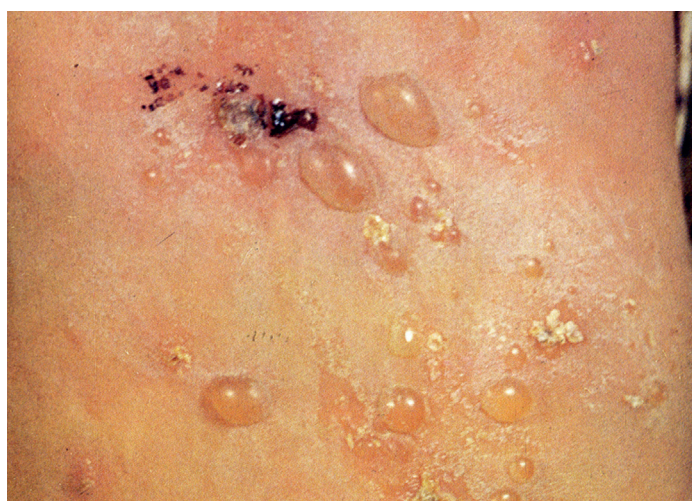


Рис. 2. Герпетиформный дерматит Дюринга (по В. В. Владимирову с соавт., 1980) [2].

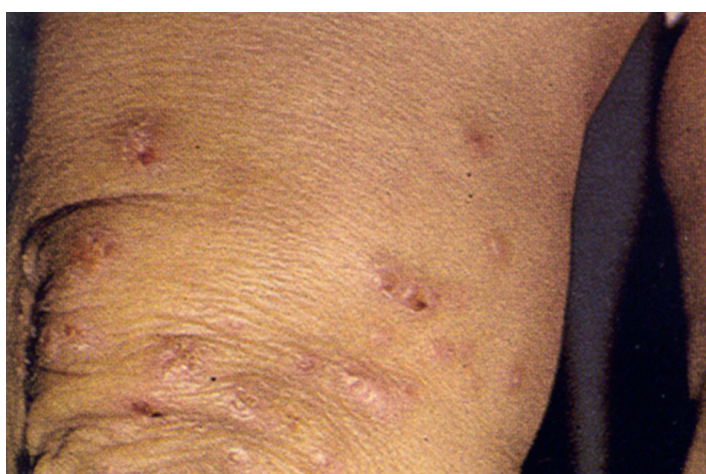


Рис. 3. Пруриго (по В. В. Владимирову с соавт., 1980) [2].



Рис. 4. Узловая эритема.

иммуноглобулинопатия (патологическая фракция белка в протеинограмме крови, белок Бенс-Джонса в моче, увеличение содержания иммуноглобулинов одного класса в сыворотке крови), наличие морфологически измененных (двухядерных и др.) и незрелых плазматических клеток (плазмобластов, проплазмоцитов) в костном мозге. У больных со злокачественными опухолями плазматический ряд клеток костного мозга обычно представлен зрелыми плазматическими клетками. Кроме того, в аспирате или трепанобиоптате могут обнаруживаться (хотя и не обязательно) скопления атипичных (опухолевых) клеток.

Костно-суставно-мышечные ПНС

Взаимоотношения между опухолевыми и аутоиммунными процессами сложны и определяются многими факторами: течением аллергических процессов, развивающихся на фоне некоторых злокачественных опухолей, дополнительной сенсibilизацией организма, опухолевыми антигенами, нарушением иммунологической толерантности к аутоантигенам, мутагенным влиянием противоопухолевых средств, ионизирующего излучения и самой опухоли на клоны иммунокомпетентных клеток, продуцирующих патологические антитела, ответственные за развитие вторичного аутоиммунного синдрома [1].

К ПНС с подобным патогенезом относят артриты (ревматоидоподобный синдром), ревматическую полимиалгию, синдром пальмарного фасциита, мигрирующий тендовагинит, полимиозит (дерматомиозит), псевдосклеродермический синдром, синдром Шегрена.

Артриты, развивающиеся как ПНС, характеризуются острым началом, асимметричным поражением суставов верхних и нижних конечностей. Клиническая картина может быть сходной с ревматоидным артритом, однако отсутствует эрозивный процесс в суставах, не обнаруживают ревматоидного фактора в крови, ревматоидных узелков. Для ПНС характерно несоответствие между нетяжелым суставным синдромом и, напротив, тяжелым общим состоянием больного. Чаще артриты в качестве ПНС развиваются у пациентов пожилого и старческого возраста, реже описывают ювенильный артрит при опухолях у детей. Паранеопластический артрит может сочетаться с узловой эритемой, эозинофилией, полисерозитом. Обычная терапия артрита не эффективна.

Самым частым костно-суставным ПНС считают гипертрофическую остеоартропатию – утолщение концевых фаланг пальцев рук по типу «барабанных палочек» с изменением ногтей по типу «часовых стекол». В основе этих изменений лежат явления периостита и новообразования костных структур. Рентгенологически эти изменения выглядят в виде слоистых периостальных наложений вокруг диафизов. При развитии гипертрофической остеоартропатии в качестве ПНС она проявляется остро, появляются сильные жгучие боли в костях конечностей, отек и тугоподвижность в суставах пальцев, резкая мышечная слабость, плотный отек дистальной трети конечностей, местная гиперемия и гипертермия. Патогенез гипертрофической остеоартропатии связывают с остеобластстимулирующими агентами, которые продуцируются

опухолевыми клетками. При раке пищеварительного тракта подобные изменения встречаются редко (чаще при бронхогенном раке и мезотелиоме) [3].

ПНС в виде ревматической полимиалгии проявляется болями в проксимальных отделах плечевого и тазового пояса при отсутствии поражения суставов. Появляется лихорадка, значительно ускоряется СОЭ.

Кроме артритов ПНС могут проявляться в виде поражения мягких околоуставных тканей и связочного аппарата (полимиалгия, пальмарный фасциит, тендовагинит и т. д.).

Симптоматика мышечного поражения в виде миалгий, миозитов, миастении может предшествовать появлению локальных признаков опухоли. Типичным «ревматологическим» ПНС является полимиозит (дерматомиозит), частота опухолевого миозита у взрослых составляет 15–20% среди всех случаев заболевания, а у больных пожилого возраста достигает 50%. Возможно развитие полимиозита при опухолях различной локализации, однако данный ПНС чаще возникает у больных раком органов пищеварения, легкого, матки. Особенности паранеопластического полимиозита являются развитие после 50 лет, отсутствие кожных поражений, менее выраженная слабость задних мышц шеи, чем при неопухолем дерматомиозите, преимущественно острое или подострое течение, рефрактерность к лечению глюкокортикоидами и цитостатиками. С учетом изолированного каждый случай диагностированного полимиозита (дерматомиозита), особенно у лиц пожилого возраста, требует исключения опухолевого процесса.

Описано также сочетание злокачественных опухолей с ревматоидным артритом, склеродермией, узелковым периартериитом, системной красной волчанкой, тиреоидитом Хашимото, синдромом Шегрена. Кроме сочетания с истинными аутоиммунными заболеваниями, опухоли могут проявляться в виде ПНС, «имитирующих» эти заболевания. Так, при ПНС возможно сочетание поражения суставов с кожными изменениями, серозитом, лихорадкой и т. д. При волчаночноподобном синдроме как ПНС характерны устойчивость суставно-мышечного синдрома к лечению, редкость висцеральных поражений, гипохромный характер анемии, тромбоцитоз, лейкоцитоз. Описан также псевдосклеродермический синдром в качестве ПНС, но он практически не встречается при опухолях органов пищеварения (можно встретить при раке яичников, молочной железы, легких) [1, 3].

Другие варианты ПНС

При раке желудка (а также при лимфогранулематозе, хроническом лимфолейкозе, лимфо- и ретикулосаркоме, раке легкого) в ряде случаев наблюдается нефротический синдром, который клинически проявляется периферическими отеками, водянкой полостей, массивной протеинурией, гипо- и диспротеинемией, гиперлипидемией. Тяжелой формой ПНС является амилоидоз.

ПНС в виде поражения нервной системы встречается, по данным разных исследований, у 2–18,5% онкологических больных. Выделяют психозы и другие расстройства психики (чаще у больных раком поджелудочной железы), а также паранеопластические нейропатии (энцефало- и миелопатии).

В качестве ПНС описывают гиперурикемию с блокадой почечных извитых канальцев и тяжелой нефропатией. Следует учитывать, что таким изменениям может способствовать интенсивная химиотерапия. Гипо- и гиперурикемия как ПНС при раке органов пищеварения не развиваются (описаны при гематосаркоме, лимфогранулематозе).

Возможно не только развитие различных ПНС как проявлений рака органов пищеварения, но и наоборот, когда опухоль локализуется не в пищеварительном тракте, а сопутствующие ей ПНС реализуются в виде гастроэнтерологических нарушений. При лимфогранулематозе наблюдается периретикулярное отложение масс амилоида в почках, печени, селезенке, кишечнике. Описаны также ПНС, в развитии которых имеют значение как нарушения иммунологической активности организма, так и местные изменения, связанные с опухолевым ростом. Например, случаи спру-подобной стеатореи (целиакии), встречающейся у больных гепатосаркомами и проявляющейся «жирными» поносами и приступообразными болями в животе [1].

При раке пищевода, кроме описанных выше ПНС, встречаются более редкие варианты паранеопластических поражений [5]:

1. «Раковая» коагулопатия (часто на фоне тромбоза): а) синдром Лиана – Сигье – Вельти – сочетание диафрагмальной грыжи и склонности к рецидивирующим флеботромбозам конечностей; б) синдром Труссо – мигрирующий тромбофлебит, часто свидетельствующий о запущенном раке пищевода; встречается и при раке других локализаций.

2. «Кожные» ПНС: а) синдром Базека – пятнистые и зудящие очаги гиперкератоза, появляющиеся одновременно с развитием опухоли, но иногда и до возникновения симптомов рака пищевода (даже за 1–2 года); б) синдром Кларка – ладонно-подошвенный гиперкератоз и гипергидроз (иногда с расслоением ногтей); как ПНС ассоциируется с раком пищевода или легкого; в) синдром Гаммела – паранеопластический мигрирующий эритематозно-десквамативный гиперкератоз, развивающийся за несколько месяцев (но нередко и одновременно) до появления признаков злокачественной опухоли (в т. ч. и пищевода); г) синдром Цинссера – Коула – Энгмена – врожденная дистрофия слизистой оболочки пищевода и кожи: пойкилодермия всего тела, преимущественно шеи, груди и спины, а также мочек ушей, полового члена и кожи бедер, лейкоплакии полости рта и слизистой оболочки пищевода, плантарно-пальмарная эритема с гипергидрозом; д) синдром Парнелла – Джонсона – ладонно-подошвенный гиперкератоз.

3. Гормонально-активный синдром Шварца – Бартера – своеобразный вид течения рака легкого или пищевода: гипернатрийурия, гипонатриемия, отеки, повышенное выделение с мочой 7-кетостероидов и пониженное – альдостерона, он связывается обычно с гиперпродукцией антидиуретического гормона опухолевыми клетками.

4. Синдром Денни-Брауна – сочетание миастении с бронхокарциномой или мелкоклеточным раком пищевода: слабость проксимальных мышц, ослабленные сухожильные рефлексы.

Многие синдромы, описанные, как паранеопластические, нередко опережают (иногда на годы) симптомы онкологического заболевания. Наибольший временной интервал отмечен при дерматологических проявлениях, неврологических нарушениях, полимиозите, лихорадке.

Паранеопластические признаки, являющиеся неспецифическими маркерами опухолей, необходимо учитывать и использовать в ранней диагностике злокачественных образований. В том случае, если паранеоплазии развиваются одновременно с опухолевым процессом, то они нередко препятствуют распознаванию опухоли, маскируя ее проявления (Рис. 5).

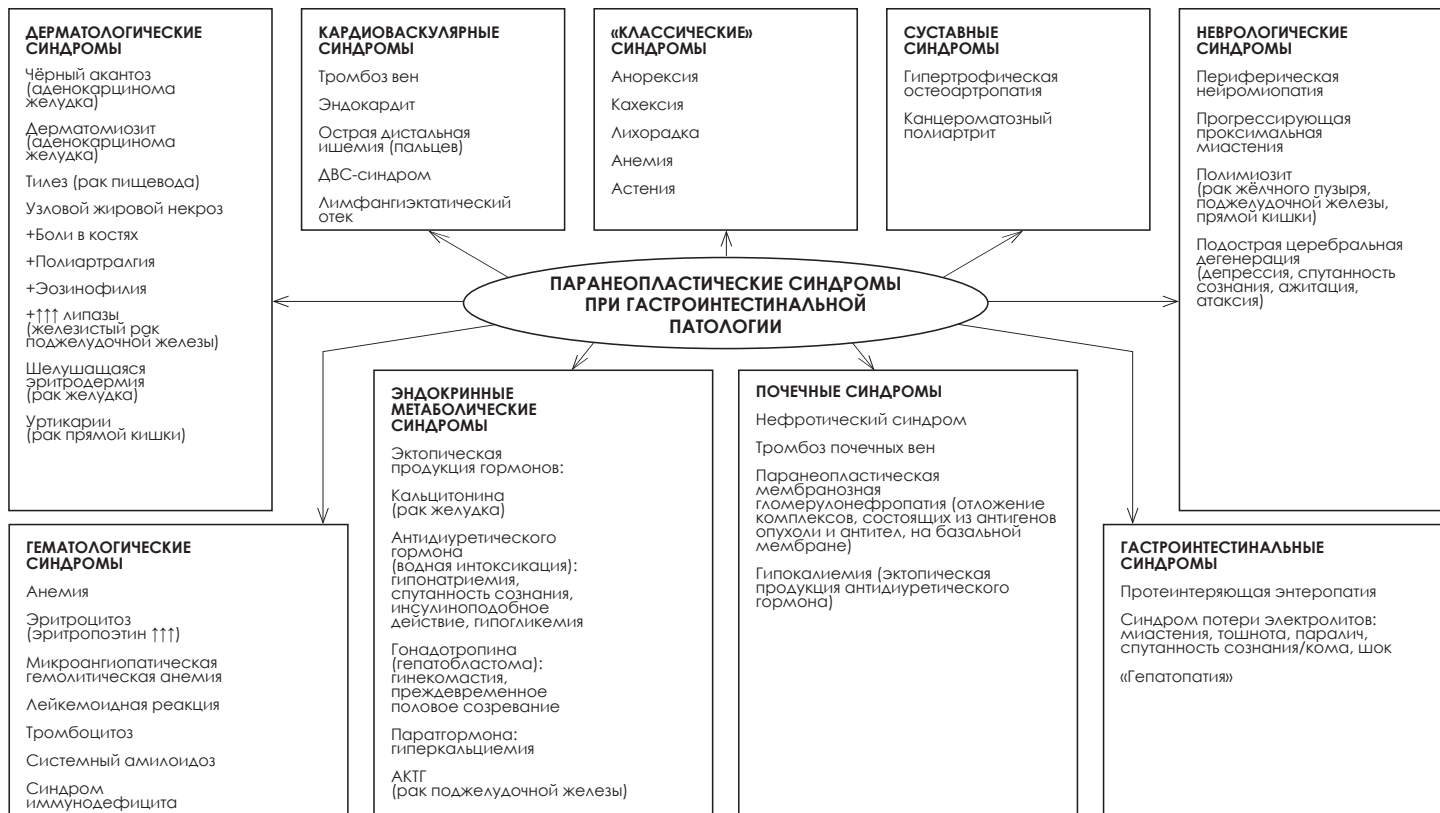


Рис. 5. ПНС при гастроинтестинальной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вермель А. Е. Паранеопластические синдромы / А. Е. Вермель / Большая медицинская энциклопедия. — М. : Советская энциклопедия, 1982. — Т. 18. — С. 316–318.
2. Владимиров В. В. Кожные и венерические болезни : атлас / В. В. Владимиров, Б. И. Зудин. — М. : Медицина, 1980 — 288 с.
3. Дворецкий Л. И. Паранеопластические синдромы / Л. И. Дворецкий // Справочник поликлинического врача. — 2003. — № 3. — С. 3–6.
4. Дифференциальная диагностика кожных болезней : руководство для врачей / Под ред. Б. А. Беренбейна, А. А. Студинкина. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : Медицина, 1989. — 672 с.
5. Орликов Г. А. Своеобразное течение паранеопластического синдрома при раке пищевода / Г. А. Орликов, Г. Н. Егоров // Тер. архив. — 2000. — № 2. — С. 43–45
6. Розентул М. А. Общая терапия кожных болезней / М. А. Розентул. — М. : Медицина, 1970. — 457 с.

УДК 616.3–006–008.6

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Е. Ю. Череватская¹, Н. Б. Губергриц²

¹Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение

²Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

УДК 616.3–006–008.6

ПАРАНЕОПЛАСТИЧНІ СИНДРОМИ В ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ

О. Ю. Череватська¹, Н. Б. Губергриц²

¹Донецьке обласне клінічне територіальне медичне об'єднання

²Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

PARANEOPLASTIC SYNDROMES IN GASTROENTEROLOGY

E. Y. Cherevatskaya¹, N. B. Gubergričs²

¹Donetsk Regional Clinical Territorial Medical Union

²Donetsk National Medical University n. a. M. Gorky

Ключевые слова: паранеопластические синдромы, опухоли органов пищеварения, патогенез, кожные изменения, эндокринные синдромы, гематологические синдромы, костно-суставно-мышечные синдромы

В статье представлено определение понятия «паранеопластический синдром», варианты патогенеза этих синдромов. Отдельно проанализированы особенности кожных, эндокринных, гематологических, костно-суставно-мышечных и других паранеопластических синдромов, указаны локализации опухолей, при которых формируются те или иные паранеопластические синдромы. Статья нацеливает врачей на раннее выявление опухолей и проведение дифференциальной диагностики при наличии у пациентов соответствующих синдромов.

Ключові слова: паранеопластичні синдроми, пухлини органів травлення, патогенез, шкірні зміни, ендокринні синдроми, гематологічні синдроми, кістково-суглобово-м'язові синдроми

У статті представлено визначення поняття «паранеопластичний синдром», варіанти патогенезу цих синдромів. Окремо проаналізовано особливості шкірних, ендокринних, гематологічних, кістково-суглобово-м'язових та інших паранеопластичних синдромів, вказані локалізації пухлин, при яких формуються ті чи інші паранеопластичні синдроми. Стаття націлює лікарів на раннє виявлення пухлин і проведення диференціальної діагностики за наявності у пацієнтів відповідних синдромів.

Key words: paraneoplastic syndromes, tumors of the digestive organs, pathogenesis, dermal changes, endocrine syndromes, hematological syndromes, osteal-articular-muscular syndromes Article presents the definition of "paraneoplastic syndrome", variants of the pathogenesis of these syndromes. Peculiarities of dermal, endocrine, hematological, osteal-articular-muscular and other paraneoplastic syndromes are separately analyzed, localizations of tumors are indicated, upon which certain paraneoplastic syndromes are being formed. Article is aimed at the early detection of tumors and differential diagnostics if the patient has the relevant syndromes.