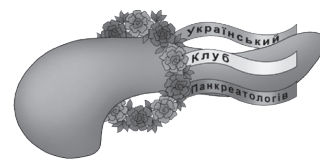


ВЕСТНИК Клуба Панкреатологов

Издание для практикующих врачей



Рекомендовано Ученым Советом

**Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького,
Протокол № 7 от 28.11.2014 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: 25.04.2015

№ заказа: 1159-025

Цена договорная

АДРЕС РЕДАКЦИИ, ИЗДАТЕЛЯ:

ул. Тимофея Строкана, 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. Клярятская

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. Скрипник

проф., д. мед. н. Г. Д. Фадеенко

проф., д. мед. н. Г. М. Ходжиматов

проф., д. мед. н. И. В. Хомяк

проф., д. мед. н. Т. Н. Христин

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

- Н. Б. Губергриц
Гиперпаратиреоз: панкреатит и другие гастроэнтерологические проявления 4
-

ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

- Н. Б. Губергриц, П. Г. Фоменко, В. Я. Колкина
Панкреатогенный сахарный диабет наоборот: внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете 8
-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Л. С. Бабінець, Ю. Я. Коцаба
Реабілітація хворих на хронічний панкреатит за допомогою динамічної електронейростимуляції 15
-

- M. J. Coffey, S. Nightingale, C. Y. Ooi
Диагностика острого панкреатита у детей: какова диагностическая ценность и соответствие сывороточных ферментов поджелудочной железы и результатов визуализации в течение 96 часов с момента начала клинических проявлений? 17
-

- Н. Б. Губергриц, В. О. Тєрьошин, О. В. Круглова
Ефективність сучасного кремнеземного ентеросорбенту «Біле вугілля» у хворих на хронічний панкреатит 24
-

НЕ ТОЛЬКО ПАНКРЕАТОЛОГИЯ

- Я. С. Циммерман
Проблема растущей резистентности микроорганизмов к антибактериальной терапии и перспективы эрадикации *Helicobacter pylori* 29
-

- А. Д. Зубов, Дж. И. Вилсон
Абсцессы печени: этиологические факторы и диагностические ошибки 37
-

- Е. Ю. Плотникова, М. В. Краснова, Е. Н. Баранова
Диагностика и лечение избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки в клинической практике, собственный опыт 42
-

- А. В. Налетов
Характер дисбиотических изменений кишечника и уровень системной эндотоксинемии при хронической гастродуоденальной патологии у детей 48
-

- О. О. Бондаренко, М. А. Бичков, О. А. Бідюк
Оптимізація лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби 52
-

Н. Б. Губергриц –

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



Дорогие коллеги!

Мы постарались сделать этот номер Вестника, как всегда, насыщенным в информационном отношении и интересным для практических врачей.

Номер начинается с обзора гастроэнтерологических проявлений гиперпаратиреоза. Эти пациенты редко попадают в поле зрения терапевтов и гастроэнтерологов. Удел многих редких заболеваний состоит в том, что о них забывают врачи, они «выпадают» из дифференциальной диагностики. Пациенты с гиперпаратиреозом находятся под наблюдением эндокринологов, их направляют для хирургического лечения. Врачи этих специальностей, в свою очередь, недостаточно внимания уделяют патологии органов пищеварения при гиперпаратиреозе. Все это и побудило нас обратиться к изменениям со стороны поджелудочной железы, гастродуоденальной зоны, желчных путей при заболеваниях паразитовидных желез. Сложной проблемой для гастроэнтерологов и панкреатологов является не только первичный гиперпаратиреоз, но и вторичные функциональные изменения со стороны паразитовидных желез при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

Проблему эндокринной патологии во взаимосвязи с нормальной и сниженной внешнесекреторной функцией поджелудочной железы продолжает лекция о внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при сахарном диабете. Врачам более привычна и понятна ситуация, когда у больных с хроническим панкреатитом развивается сахарный диабет. Мы же проанализировали другой ход событий, т. е. ситуацию первичного сахарного диабета с вторичной внешнесекреторной панкреатической недостаточностью.

В рубрике «Оригинальные исследования» опубликованы наиболее интересные, на наш взгляд, результаты работы нашей клиники и панкреатологов-педиатров из Австралии.

В этом номере журнала несколько более обширной, чем обычно, вышла рубрика «Не только панкреатология». В ней опубликована проблемная статья классика гастроэнтерологии профессора Я. С. Циммермана, статья нашего верного друга и члена Клуба из Кемерово профессора Е. Ю. Плотниковой, а также интересные статьи коллег из Украины.

Для всех членов Клуба сообщаю, что мне пришлось уехать из Донецка в Одессу. Как я и предполагала, Одесса и одесситы приняли меня радушно. Надеюсь в этом чудесном городе найти хотя бы относительное спокойствие и быть полезной пациентам. Но, конечно, вдали от Донецка и моей кафедры не может быть полного комфорта. Мечтаю, что ситуация стабилизируется и придет к тому, что я смогу вернуться домой. Именно в Донецке я прожила почти всю жизнь, именно там я выросла, была воспитана в духе классического врачевания, именно в Донецке я достигла того, к чему стремилась. К счастью, сохраняется полное взаимопонимание между моими учениками и мной. Я — Донецк.

Желаю всем мира и добра.

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

Гиперпаратиреоз: панкреатит и другие гастроэнтерологические проявления

Н. Б. Губергриц

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

гиперпаратиреоз, гастродуоденальные язвы, острый и хронический панкреатит, кальцификация поджелудочной железы, патогенез, лечение

В клинике внутренних болезней нередки синдромы, «отдаленные» от места локализации истинной причины. Особенно это характерно для эндокринных заболеваний, при которых вовлеченными в патологический процесс оказываются самые разные органы и системы. Остановимся на проблеме гиперпаратиреоза (ГПТ). Частота выявления первичного ГПТ составляет 25–50 на 10 000 населения [3, 4].

ГПТ — патологическое состояние, обусловленное повышенным поступлением в кровь паратгормона (ПГ), что приводит к нарушению нормального обмена кальция и неорганического фосфора в организме [4]. Увеличение уровня ПГ в крови чаще всего наблюдается при гиперплазии паращитовидных желез, реже — является следствием аденомы или рака этих органов (рис. 1). Общее количество паращитовидных желез и их расположение не всегда одинаковы. Помимо обычной их локализации — по задней поверхности щитовидной железы — они могут располагаться в паренхиме самой щитовидной железы, в ткани вилочковой железы, в средостении, в глубоких тканях шеи (клетчатка, окружающая трахею, пищевод, сонные артерии, блуждающие и возвратные нервы) и даже в плевральных и перикардиальной полостях [3, 4] (рис. 2).

Повышенный уровень ПГ в крови приводит к «вымыванию» кальция из костей, их структура нарушается, кости становятся пористыми, ломкими. Если потери кальция компенсируются, то ГПТ может протекать бессимптомно, без рентгенологических проявлений, что встречается в трети случаев ГПТ. Избыточный кальций выводится почками, в которых часто образуются известковые конкременты [5]. Отложения солей кальция происходят также в других органах (в печени, желчном пузыре, поджелудочной железе (ПЖ), селезенке, сердце, в стенке толстой кишки и желудка, в легких, в стенках артерий, в мягких тканях). В зависимости от преимущественного поражения различают формы ГПТ: костную, почечную, желудочно-кишечную (часто с вовлечением желчных путей и ПЖ), кожную и смешанную [4].

Негативное влияние избыточного уровня кальция в крови проявляется не только в виде образования известковых конкрементов и кальцификатов в тканях. Кальций является важным компонентом физиологического возбуждения секреторных клеток (например, ацинарных клеток ПЖ или секреторных эпителиоцитов слизистой оболочки желудка). При воздействии холецистокинина, ацетилхолина или бомбезина *in vitro* в норме наблюдается дозозависимая реакция секреторных клеток в виде подъема концентрации внутриклеточного кальция с последующим плато периода возбуждения. Первичный пик концентрации кальция обеспечивается внутриклеточным депо (вероятно, за это отвечают специализированные структуры эндопла-

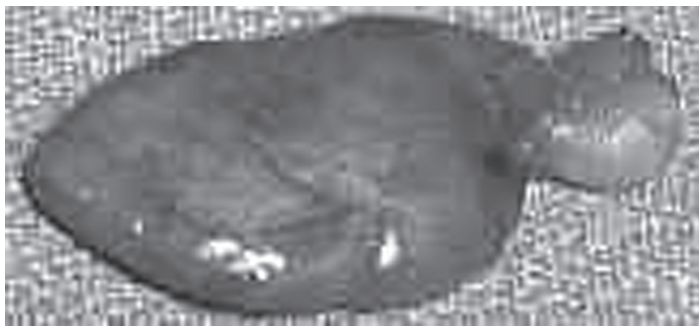


Рис. 1. Аденома паращитовидной железы (макропрепарат).

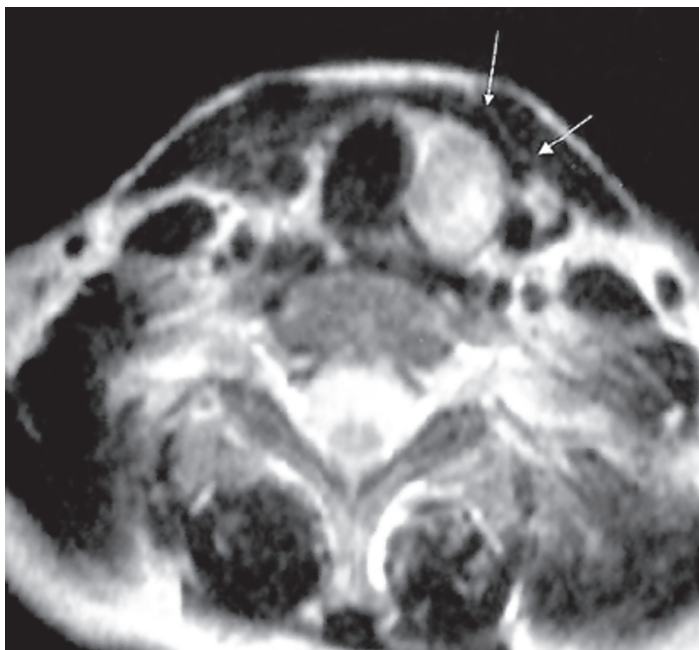


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография шеи. Определяется округлая опухоль размером 2×2 см (показана стрелками) — аденома паращитовидной железы.

матического ретикулума), тогда как последующее плато концентрации зависит от поступления кальция извне клетки. Таким образом, при нарушении обмена кальция на фоне ГПТ секреторная паренхима различных органов находится в состоянии гиперфункции, что, в свою очередь, может приводить к развитию патологии соответствующих органов, например, к пептической язве желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК), к острому или хроническому панкреатиту. Это подтверждается также экспериментальными и клиническими данными: при внутривенных инфузиях растворов солей кальция здоровым добровольцам повышается продукция кислоты в желудке. У больных с синдромом Золлингера — Эллисона отмечается индуцируемый кальцием выброс гастрина из гастрином, и наоборот

— уменьшение базальной продукции кислоты и уровня гастринина в крови после паратиреоидэктомии, ведущей к снижению концентрации кальция в крови [1, 2].

Остановимся подробнее на пептической язве. Гастроудоденальные язвы на фоне ГПТ относятся к симптоматическим. Среди таких больных преобладают женщины, хотя пептическая язва в качестве основного заболевания у мужчин встречается в 4 раза чаще.

Н. Rogers в 1946 г. впервые предположил наличие причинно-следственной связи между ГПТ и язвой желудка или ДПК. До сих пор этот вопрос остается открытым: одни исследователи убеждены в ulcerогенном эффекте гиперпаратгормонемии, другие же считают связь этих двух фактов случайной ассоциацией. По данным разных исследователей, формирование гастроудоденальных язв наблюдается у 4,3–12,0% больных с ГПТ. Такая разница данных может объясняться тем, что на гастроэнтерологическую симптоматику обращают внимание чаще тогда, когда она появляется раньше костных изменений. Значительно реже пептическая язва является единственным проявлением ГПТ [2].

Патогенез язвообразования при первичном ГПТ неоднозначен. Избыток ПГ в крови приводит к усилению секреции пепсина и соляной кислоты и повышению моторики желудка. Но также предполагается непосредственное негативное влияние ПГ на слизистую оболочку органа. Чаще всего язва развивается при диффузной гиперплазии парашитовидных желез и локализуется обычно в желудке, реже — в ДПК. Менее чем в четверти случаев язва имеет двойную локализацию — и в желудке, и в ДПК [2, 4].

Клиническая картина в большинстве случаев типичная: боль в надчревной области непосредственно после еды либо отсроченная, поздняя, голодная, ночная боль — в зависимости от уровня поражения. Также практически у всех больных наблюдается диспептический синдром: изжога, плохой аппетит, тошнота, иногда рвота, запор. От момента установления диагноза первичного ГПТ до развития пептической язвы в среднем проходит от 10 до 26 лет. Течение пептической язвы на фоне множественных аденом парашитовидных желез при наличии ГПТ отличается особой тяжестью (выраженный болевой синдром, тошнота, рвота), устойчивостью к обычным схемам лечения (иногда даже отмечается усугубление состояния после назначения антацидов), частым развитием осложнений — желудочно-кишечных кровотечений, перфораций.

При подозрении на ГПТ, проявляющийся гастроудоденальными пептическими язвами, наряду со стандартными методами выявления язв желудка и ДПК необходимо исследовать уровни ПГ, кальция, фосфора, щелочной фосфатазы в крови; определить секреторную функцию желудка; провести рентгенографию костей на предмет выявления структурных изменений, остеопороза (рис. 3). Для установления локализации опухолей парашитовидных желез применяют ультразвуковое исследование и компьютерную томографию. В случае если у пациента уровень общего кальция в крови повышается периодически или находится в пределах нормы, исследуют фракции ионизированного кальция. Иногда встречается сочетание пептической язвы и гиперкальциемии, не связанной с ГПТ, а вызванной избыточным употреблением молока и молочных продуктов, а не гиперфункцией парашитовидных желез [2].

При пептических язвах у больных с первичным ГПТ лечение в первую очередь направлено на хирургическое удаление аденом или гиперпластически измененных парашитовидных желез. В ряде случаев можно избежать оператив-



Рис. 3. Рентгенография кисти. Выраженный остеопороз у больного с ГПТ.

ного вмешательства путем назначения кальцитонина и антисекреторных препаратов. Некоторые авторы предлагают сохранять удаленные железы в замороженном виде для аутотрансплантации в случае развития после операции состояния гипопаратиреоидизма. Иногда аденомы парашитовидных желез сочетаются с другими эндокринными опухолями, например гастриномой, что является причиной рецидивов язвы и развития опасных осложнений. Если же операция проведена успешно и не были пропущены другие эндокринные опухоли, то наступает стойкое рубцевание язв.

Еще одно гастроэнтерологическое проявление ГПТ — острый или хронический панкреатит. Существует определенная связь между выраженностью гиперпаратгормонемии и степенью морфологического повреждения ПЖ. Доказательством могут служить: во-первых, данные о связи ГПТ со стойкостью гиперамилаземии при хроническом панкреатите; во-вторых, зависимость между ГПТ и нарушением экзокринной функции ПЖ у людей и животных. Кроме того, один из патогенетических механизмов хронического панкреатита (образование кальциевых камней в протоках ПЖ, кальцификация ее паренхимы) связан с паратиреоидным дисбалансом и избытком кальция в панкреатическом секрете. Кальций стимулирует внешнесекреторную функцию ПЖ, внутриорганно активирует трипсиноген, что приводит к возникновению очагов аутолиза [6, 7, 8].

Ассоциация ГПТ и острого панкреатита до сих пор является спорным вопросом. Различны и результаты клинических наблюдений. Так, Т. R. Kelly наблюдал 242 пациента с первичным ГПТ, среди которых только у 7 (2,9%) больных был выявлен панкреатит [4]. С. G. Mixter et al. указывают на более высокую частоту — 7–19% [6]. С. W. Imrie за 14 лет обследовал 880 больных, поступавших в клинику с острым панкреатитом, из которых только у 2 (0,23%) пациентов был выявлен ГПТ [8]. Таким образом, связь гиперкальциемии и острого панкреатита до сих пор дискутируется различными авторами,

тогда как связь гиперкальциемии и хронического панкреатита более определена.

С помощью электронной микроскопии уточнена структура кальцинатов и кальцификатов ПЖ при ГПТ: большое количество кристаллов карбоната кальция, окруженных губкоподобной массой с остатками разрушенных клеток. Подобная структура подтверждает двухфазную теорию образования камней ПЖ: вначале в ее протоках появляются белковые «пробки», затем на них откладываются соли кальция и в меньшей мере — некоторые другие соли. Биохимические анализы подтверждают тождественность белка «пробки» и белка, содержащегося в составе панкреатических камней. В соке ПЖ в норме определяется предшественник белка «пробок» — литостатин. Он играет роль агента, связывающего избыток кальция в перенасыщенном его ионами панкреатическом соке. По другим данным, литостатин выполняет функцию ингибитора кристаллизации солей кальция. Таким образом, этот белок является компонентом системы, предотвращающей образование камней в протоках ПЖ. Но при определенных условиях (например, преждевременная активация трипсина в ПЖ) хорошо растворимые фракции литостатина S2–S5 превращаются в практически нерастворимую фракцию S1, которая образует центры преципитации солей кальция, где и формируются панкреатические камни [6].

Общие диагностические подходы подобны уже рассмотренным при описании ассоциации первичного ГПТ и симптоматических гастродуоденальных язв (см. выше). Для определения степени структурных изменений ПЖ, количества, локализации и размеров панкреатических камней применяют трансабдоминальную сонографию, компьютерную томографию, эндоскопическую ре-

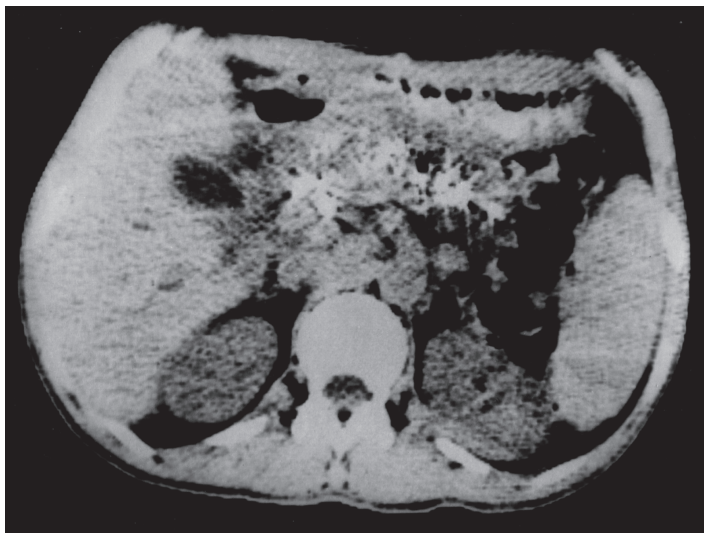


Рис. 4. Компьютерная томограмма: ГПТ с панкреолитиазом и кальцификатами паренхимы поджелудочной железы (наблюдение кафедры внутренней медицины им. проф. А. Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького).

троградную холангиопанкреатографию и эндоскопическое ультразвуковое исследование (рис. 4).

Основные принципы лечения при ГПТ также рассмотрены выше. Помимо хирургических методов применяют кальцитонин, который снижает продукцию ферментов ПЖ за счет уменьшения уровня кальция в крови (подавляет его выход из костей). Препарат не влияет на моторику пищевого канала, обладает анальгетическим эффектом. Назначают в дозе 5 МЕ/кг массы тела внутримышечно 2 раза в день при хроническом панкреатите или внутривенно — при остром панкреатите [7].

Попытки растворения панкреатических камней пероральным применением цитрата, который теоретически должен понизить pH панкреатического сока и трансформировать нерастворимые соли кальция в растворимые, не дали ощутимого клинического результата [8].

При панкреолитиазе применяют сфинктеротомию с последующей экстракцией камней из вирсунгианова протока. Но это возможно только в случае очень близкого расположения к дуоденальному просвету крупного камня главного протока ПЖ. Сочетают экстракорпоральную ударно-волновую литотрипсию с пероральным приемом цитрата для разрушения камней и последующего растворения оставшихся мелких фрагментов. По данным различных авторов, результативность этого метода составляет от 50 до 100%. При этом серьезных осложнений не отмечается, хотя в 10% случаев возможно обострение хронического панкреатита. С помощью комбинированного лечения достигается быстрое купирование болевого синдрома, но долгосрочные результаты не столь удовлетворительные: стабильное уменьшение болевого синдрома отмечается только в 33–88% случаев [1].

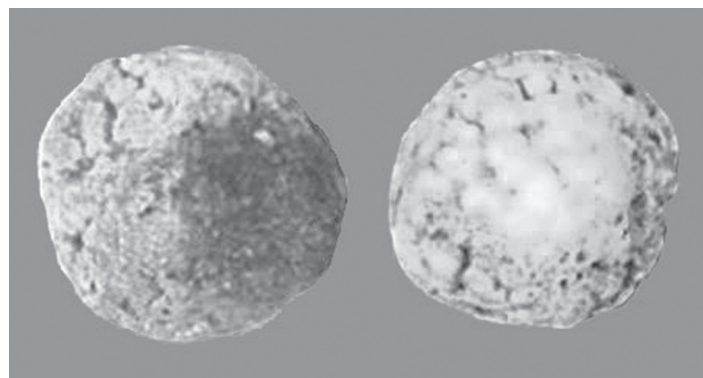


Рис. 5. Белые (известковые) конкременты желчного пузыря при ГПТ.

Следует помнить о возможности формирования при ГПТ известковых конкрементов в желчном пузыре (рис. 5).

Таким образом, терапевтические методы должны быть направлены не на элиминацию панкреатических камней как главную цель (как видно из результатов, это всего лишь временная мера для купирования боли), а на устранение основной причины их появления, т. е. на коррекцию ГПТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христинич. — Донецк : Лебедь, 2000. — 416 с.
2. Пономарев А. А. Необычные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки / А. А. Пономарев, Е. П. Куликов. — Рязань : Узорочье, 2003. — 168 с.
3. Bockus gastroenterology / Ed. J. E. Berk, W. S. Haubrich, M. H. Kalsner [et al.]. — 5th ed. — Philadelphia [et al.] : W. B. Saunders Co, 1995. — Vol. 4. — P. 2815–3001.
4. Kelly T. R. Primary hyperparathyroidism: personal experience of 242 cases / T. R. Kelly // Am. J. Surg. — 1980. — Vol. 140. — P. 632–637.

5. Krzewicki J. Clinical study on magnesium and calcium level in the blood during the acute pancreatitis / J. Krzewicki // Magnes. Res. — 1998. — Vol. 11, No 1. — P. 19–23.
6. Mixer C. G. Further experience with pancreatitis as a diagnostic clue to hyperparathyroidism / C. G. Mixer, W. M. Keynes, O. Cope // N. Engl. J. Med. — 1962. — Vol. 266. — P. 265–272.
7. Neoptolemos J. P. Fast facts: diseases of the pancreas and biliary tract / J. P. Neoptolemos, M. S. Bhutani. — Oxford : Health Press, 2006. — 127 p.
8. The pancreas / Ed. H. G. Beger [et al.]. — Oxford [et al.] : Blackwell Science Ltd., 1998. — Vol. 1. — 885 p.

УДК 616.447–006–008.6–06:616.7–008

**ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ: ПАНКРЕАТИТ И ДРУГИЕ
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**

Н. Б. Губергриц

Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького

Ключевые слова: гиперпаратиреоз, гастродуоденальные язвы, острый и хронический панкреатит, кальцификация поджелудочной железы, патогенез, лечение

В статье проанализированы данные литературы о частоте поражения органов пищеварения при гиперпаратиреозе, патогенез гастродуоденальных язв при этой патологии. Особое внимание уделено острому и хроническому панкреатиту при гиперпаратиреозе, патогенезу поражения поджелудочной железы, диагностике и лечению. Указано также на возможность образования известковых конкрементов в желчном пузыре.

УДК 616.447–006–008.6–06:616.7–008

**ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ: ПАНКРЕАТИТ
ТА ІНШІ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНІ ПРОЯВИ**

Н. Б. Губергриц

Донецкий национальный медицинский универ-
ситет им. М. Горького

Ключові слова: гіперпаратиреоз, гастродуоденальні виразки, гострий та хронічний панкреатит, кальцифікація підшлункової залози, патогенез, лікування

У статті проаналізовано дані літератури щодо частоти ураження органів травлення при гіперпаратиреозі, патогенез гастродуоденальних виразок при цій патології. Особливу увагу приділено гострому і хронічному панкреатиту при гіперпаратиреозі, патогенезу ураження підшлункової залози, діагностиці та лікуванню. Також зазначена можливість утворення вапняних конкрементів у жовчному міхурі.

**HYPERPARATHYROIDISM: PANCREATITIS AND
OTHER GASTROINTESTINAL MANIFESTATIONS**

N. B. Gubergriits

Donetsk National Medical University
n. a. M. Gorky

Key words: hyperparathyroidism, gastroduodenal ulcers, acute and chronic pancreatitis, pancreatic calcification, pathogenesis, treatment
Article analyzes the literature data on the frequency of lesions of the digestive system upon hyperparathyroidism, as well as the pathogenesis of gastroduodenal ulcers in this pathology. Particular attention is paid to acute and chronic pancreatitis upon hyperparathyroidism, pathogenesis of pancreatic lesions, diagnostics and treatment. Possibility of the formation of calcareous concretions in the gall bladder is also pointed out.

Панкреатогенный сахарный диабет наоборот: внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при сахарном диабете

Н. Б. Губергриц, П. Г. Фоменко, В. Я. Колкина

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

поджелудочная железа, внешнесекреторная и внутрисекреторная функции поджелудочной железы, взаимосвязь экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности, панкреатогенный сахарный диабет, лечение

Традиционным положением, понятным для всех, является то, что у больных хроническим панкреатитом в ряде случаев развивается вторичный, т. е. панкреатогенный сахарный диабет (СД), который также называют сахарным диабетом 3-го типа. А вот положение о том, что при СД может вторично страдать внешнесекреторная функция поджелудочной железы (ПЖ), известно меньше. Разберем ситуацию, обратную панкреатогенному СД.

Действительно, у большого количества больных СД наблюдается значительное снижение не только эндокринной, но и экзокринной функции ПЖ, что было впервые показано Н. Pollard et al. еще в 1943 г. [42]. Более того, у больных СД наблюдаются достаточно выраженные морфологические изменения экзокринной ткани ПЖ [29]. Патологические механизмы, ведущие к развитию внешнесекреторной недостаточности ПЖ, еще не полностью изучены, но все же в основе этой недостаточности лежат преимущественно нарушения взаимодействия между эндо- и экзокринными структурами органа.

В большинстве исследований отмечается, что степень внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД чаще бывает легкой или умеренной, а тяжелая недостаточность со стеатореей встречается сравнительно редко. Несмотря на это, у больных СД доказано смещение максимума абсорбции нутриентов в дистальные отделы тонкой кишки, что характерно для экзокринной панкреатической недостаточности. Увеличение объема нутриентов, поступающих в подвздошную кишку, способствует нарушению ее моторики и секреции, а, следовательно, и появлению симптомов кишечной диспепсии (спастические кишечные боли, метеоризм, урчание, нарушения стула) [8, 15, 25, 35, 45]. Эти симптомы нередко принимают за диабетическую гастро-, энтеро- и колопатию, тогда как в ряде случаев они связаны с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ [2, 43, 44]. Это заставляет более тщательно разобрать патогенез и средства лечения внешнесекреторной недостаточности ПЖ, развившейся в результате СД.

Эпидемиология. В большей части исследований экзокринной функции ПЖ при СД получены данные о снижении продукции бикарбонатов и ферментов. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ больше выражена при инсулинозависимом СД (ИЗСД) и выявляется у 40–80% таких больных [19, 34, 38, 39, 42]. Все же степень снижения продукции различных ферментов отличается: например, при ИЗСД в большей степени страдает про-

дукция протеолитических ферментов. Кроме того, нарушается реакция на различные стимуляторы панкреатической секреции [38].

У больных СД 2-го типа внешнесекреторная недостаточность ПЖ обычно выражена меньше и встречается реже — у 15–73% пациентов [33, 39]. Однако при обследовании больных СД 2-го типа с диареей и периферической невропатией оказалось, что нарушение экзокринной функции ПЖ имеет место у всех таких пациентов, а продукция амилазы и бикарбонатов при введении различных стимуляторов достигала всего лишь 40% от нормы [27].

В последние годы с введением в широкую клиническую практику беззондового метода исследования панкреатической секреции — определения фекальной панкреатической эластазы-1 — увеличилось количество исследований по изучению внешнесекреторной функции ПЖ при СД. Такие исследования проводятся и в Украине. Так, В. Г. Передерий с соавт. (2004) [4] обследовали 35 больных ИЗСД и 92 больных СД 2-го типа. Снижение показателей эластазы-1, т. е. наличие панкреатической недостаточности, было обнаружено соответственно в 57,1 и 53,3% случаев, т. е. у 54,3% всех обследованных больных СД. В той же клинике В. Гдаль с соавт. (2001) обследовали 18 больных СД 1-го и 2-го типов, которым проводили оценку продукции липазы ПЖ с помощью ¹³C-триглицеридного дыхательного теста. У 16 из 18 пациентов показатели дыхательного теста были снижены, причем у больных с тяжелым течением СД и средней степенью тяжести заболевания выявлено значительное снижение результатов дыхательного теста во всех случаях.

В настоящее время проведено достаточно большое количество эпидемиологических исследований по изучению частоты внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД как с помощью «золотого стандарта» — прямого зондового метода (секретин-панкреозиминового теста — СПЗТ), так и с помощью различных беззондовых методов (фекальная эластаза-1, дыхательные тесты и др.). Результаты представлены в табл. 1.

Крайне разноречивы данные о частоте развития панкреатической недостаточности у больных СД в зависимости от массы тела пациентов, их пола, возраста, давности СД. Так, по данным одних исследователей, чем «старше» возраст СД, тем больше вероятность панкреатической недостаточности, сниженные показатели фекальной эластазы-1 чаще обнаруживают при длительности диабетического анамнеза более 10 лет [2, 4]; другие авторы

Частота внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД
(по J. E. Dominguez-Munoz, 2005, с дополнениями)

Исследование	Количество больных	Частота панкреатической недостаточности, %	Применявшийся метод исследования
ИЗСД			
B. M. Frier et al., 1976 [20]	20	80	СПЗТ
P. G. Lankisch et al., 1982 [19]	53	43	СПЗТ
P. D. Hardt et al., 1999 [23]	128*	74	Эластаза-1, химотрипсин в кале
P. D. Hardt et al., 2000 [39]	114*	57	Эластаза-1
W. Rathmann et al., 2001 [33]	112	26	Эластаза-1
В. Г. Передерий с соавт., 2004 [4]	35	57	Эластаза-1
А. С. Ларин с соавт., 2006 [4]	74	51	Эластаза-1
СД 2-го типа			
P. D. Hardt et al., 1999 [23]	128*	36	Эластаза-1, химотрипсин в кале
P. D. Hardt et al., 2000 [39]	114*	35	Эластаза-1
A. Icks et al., 2001 [34]	544	12	Эластаза-1
В. Г. Передерий с соавт., 2004 [4]	92	53	Эластаза-1
А. С. Ларин с соавт., 2006 [4]	82	56	Эластаза-1

Примечание. * — обследованы больные и с 1-м, и со 2-м типом СД.

указывают, что зависимости между продолжительностью СД и степенью панкреатической недостаточности нет [19, 20]. Некоторые авторы считают, что внешнесекреторная функция ПЖ чаще страдает у пациентов зрелого возраста с СД [9], другие указывают на возможность панкреатической недостаточности у молодых больных СД.

Морфологические изменения экзокринной ткани

ПЖ при СД. ПЖ у больных СД имеет меньший размер по сравнению со здоровыми, что объясняют инволюцией экзокринной ткани [32]. Чаще более выраженной оказывается атрофия в области тела ПЖ у больных ИЗСД, чем у больных СД 2-го типа [14]. Убедительных данных о зависимости между морфологическими изменениями ПЖ и длительностью СД, а также возрастом пациента, нет [32]. Однако доказана связь между наличием в крови больных СД антител к клеткам островков (islet cell antibodies — ICA) и развитием изменений протоковой системы ПЖ. Например, изменения при эндоскопической ретроградной панкреатографии обнаруживают у 40% больных ИЗСД и у 59% больных СД 2-го типа, имеющих ICA в крови, но только у 9% больных СД 2-го типа без ICA [18]. Кроме изменений протоков ПЖ, у больных ИЗСД при морфологическом исследовании обнаруживают фиброз, жировую инфильтрацию ПЖ [22, 29].

При морфологическом исследовании ПЖ при ИЗСД выявлено, что ацинарные клетки, расположенные вокруг островков, атрофируются, что может быть объяснено потерей трофического эффекта инсулина и утратой гало-феномена [21].

Показано, что при ИЗСД уже после манифестации в ПЖ может развиваться процесс перерождения железистой ткани в соединительную, что и приводит к внешнесекреторной недостаточности ПЖ [2].

Патогенез. Как уже было указано выше, патогенез внешнесекреторной недостаточности ПЖ при СД до конца не выяснен. Выдвинуты следующие гипотезы:

– дисбаланс стимулирующих и ингибирующих панкреатическую секрецию гормонов (инсулин ↓, глюкагон ↑, соматостатин ↑);

– фиброз ПЖ как результат ангиопатии;
– аутоиммунные механизмы;
– автономная невропатия;
– нарушение экскреции гастроинтестинальных регуляторных медиаторов;
– ингибирующее влияние на внешнюю секрецию ПЖ диабетического ацидоза.

Выше уже шла речь о трофическом влиянии инсулина на экзокринную ткань ПЖ и о гало-феномене. Доказано, что повышенный уровень контринсулярных гормонов панкреатических островков (глюкагона, соматостатина) также может внести свою лепту в развитие панкреатической экзокринной недостаточности при СД. Так, в частности, у экспериментальных животных и у больных СД глюкагон в малых дозах приводил к снижению выработки трипсина и липазы, а в больших дозах — и амилазы [17, 28]. Более того, была выдвинута гипотеза, что глюкагон может способствовать развитию атрофии ПЖ [30]. Соматостатин уменьшает базальную панкреатическую секрецию на 50% и отчетливо подавляет стимулированную секрецию ПЖ [46, 47]. Считают, что это происходит как в результате прямого угнетающего действия соматостатина, так и вследствие снижения выработки холецистокинина под влиянием соматостатина [46].

Эти данные позволяют предполагать, что дисбаланс между гормонами островков ПЖ является одной из главных причин панкреатической недостаточности при СД (рис. 1). Однако эта гипотеза противоречит тому, что экзокринная функция ПЖ снижается хотя и у большинства, но не у всех больных ИЗСД.

Данные о роли диабетической ангиопатии в патогенезе снижения внешней секреции ПЖ немногочисленны. Эта гипотеза представляется достаточно обоснованной, тем более что большинство авторов находят связь между давностью СД и частотой панкреатической недостаточности [29].

Определенное значение придают аутоиммунным механизмам, в частности ICA, которые, возможно, действуют не только на островковую, но и на эндокринную

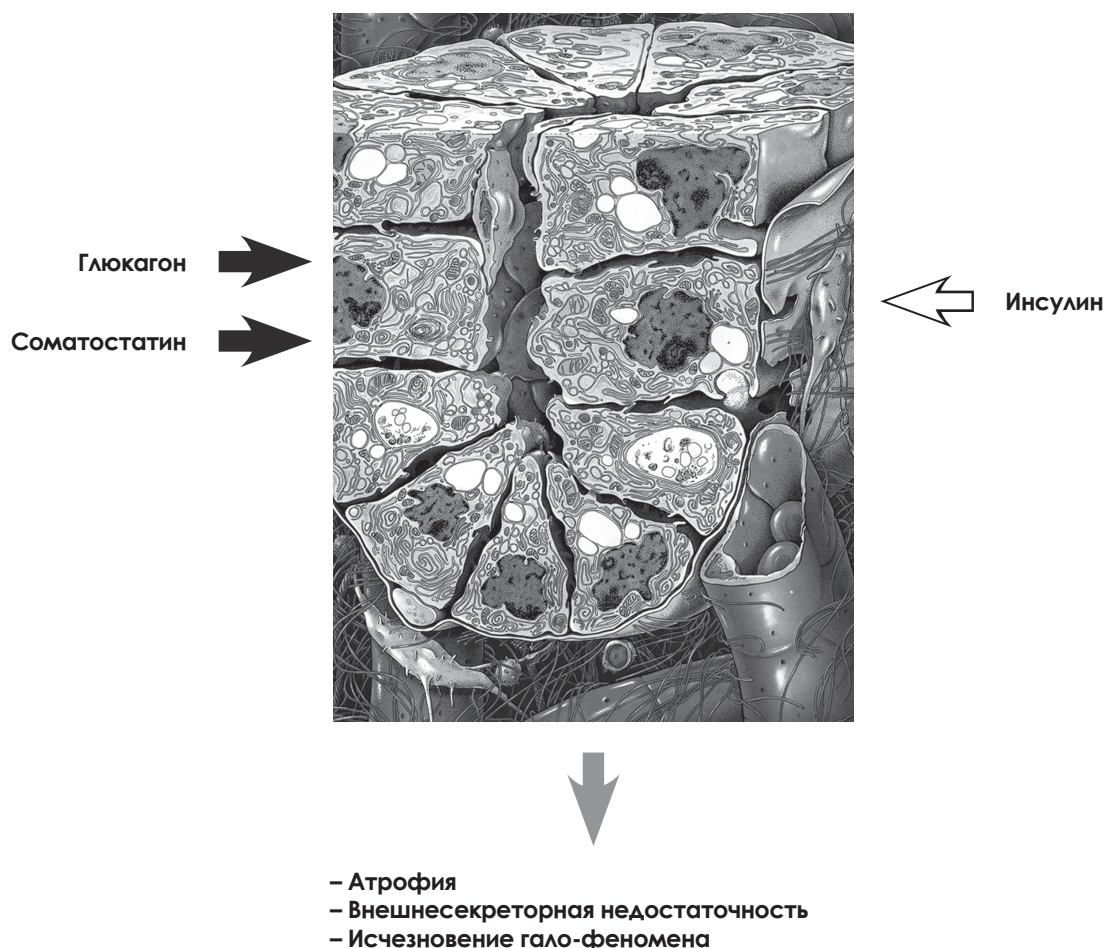


Рис. 1. Дисбаланс между гормонами, стимулирующими секрецию ПЖ (белая стрелка) и ингибирующими ее (черные стрелки) при СД (по J. Keller et al., 2004 [29]). Ацинарные клетки уменьшены в размере, в них снижено количество зимогенных гранул (изображение ацинуса — по K. Morgenroth et al., 1991 [36]).

ткань ПЖ [26]. Интересно, что у 75% больных ИЗСД в крови обнаруживают антитела к панкреатической липазе. Эти же антитела выявляют у 30% родственников первой степени родства пациентов с ИЗСД, но только у 10% здоровых, не являющихся родственниками больных ИЗСД [11]. В развитии панкреатической недостаточности предполагают также патогенетическое значение антицитокератин-аутоантител [24, 37].

На наш взгляд, важные данные получены С. Semakula et al. (1996) [6], которые показали, что при ИЗСД у 10% больных регистрируется повышенный уровень липазы или амилазы в крови с одновременным обнаружением высокого титра аутоантител к островковым клеткам. У 20% больных активность липазы или амилазы крови была понижена. Авторы предполагают, что повышенные показатели ферментов крови могут свидетельствовать о повреждении ацинарных клеток, тогда как пониженный уровень ферментов может наблюдаться вследствие уменьшения выраженности гало-эффекта.

Следует отметить, что роль аутоиммунных механизмов в развитии панкреатической недостаточности при СД не до конца выяснена. Возможно, аутоиммунные механизмы приводят к одновременному снижению экзо- и эндокринной функций ПЖ. Не исключено, что аутоиммунный процесс затрагивает вначале экзокринную паренхиму с последующим распространением процесса на эндокринную ткань или наоборот. Не выяснена роль вирусов в формировании функциональной недостаточности ПЖ (и экзо-, и эндокринной); вероятно, вирусы могут выступать в роли триггерных факторов аутоиммунного процесса или прямо поражать ткань ПЖ.

Автономная невропатия является довольно частым осложнением СД, чем, например, объясняют развитие гастропареза, нарушения моторики кишечника при ИЗСД. Продукция ферментов ПЖ у человека сильно зависит от холинергического тонуса, который, в свою очередь, модулируется через влияния на рецепторы холецистокинина, расположенные в парасимпатических нервах. Вот почему у больных с автономной невропатией нарушается реакция панкреатической секреции на холецистокинин и его аналоги. Например, у больных СД 2-го типа понижена продукция ферментов ПЖ в ответ на стимуляцию холецистокинином и введение аминокислот [27]. Следовательно, автономная невропатия нарушает энтеропанкреатические рефлексy [13].

У больных СД наблюдаются нарушения выработки панкреатического полипептида, кишечных гормонов (мортилина), имеющих потенциальное воздействие на экзокринную функцию ПЖ. Предполагают также, что в формировании панкреатической недостаточности при СД имеет значение снижение продукции кишечных пептидов — пептида YY и глюкагоноподобного пептида-1 [7, 41].

В патогенезе панкреатической недостаточности при СД предполагают также роль диабетического ацидоза, который может провоцировать развитие панкреатита [48].

В развитии внешнесекреторной недостаточности ПЖ большое значение имеет не только сам СД, но и метаболический синдром, включающий в себя в качестве компонента СД 2-го типа. Подробно такую концепцию развил профессор Х. У. Клер (Германия) в своей лекции на V Национальной Школе гастроэнтерологов, гепатологов Украины (Киев, 2003) [3] (рис. 2).

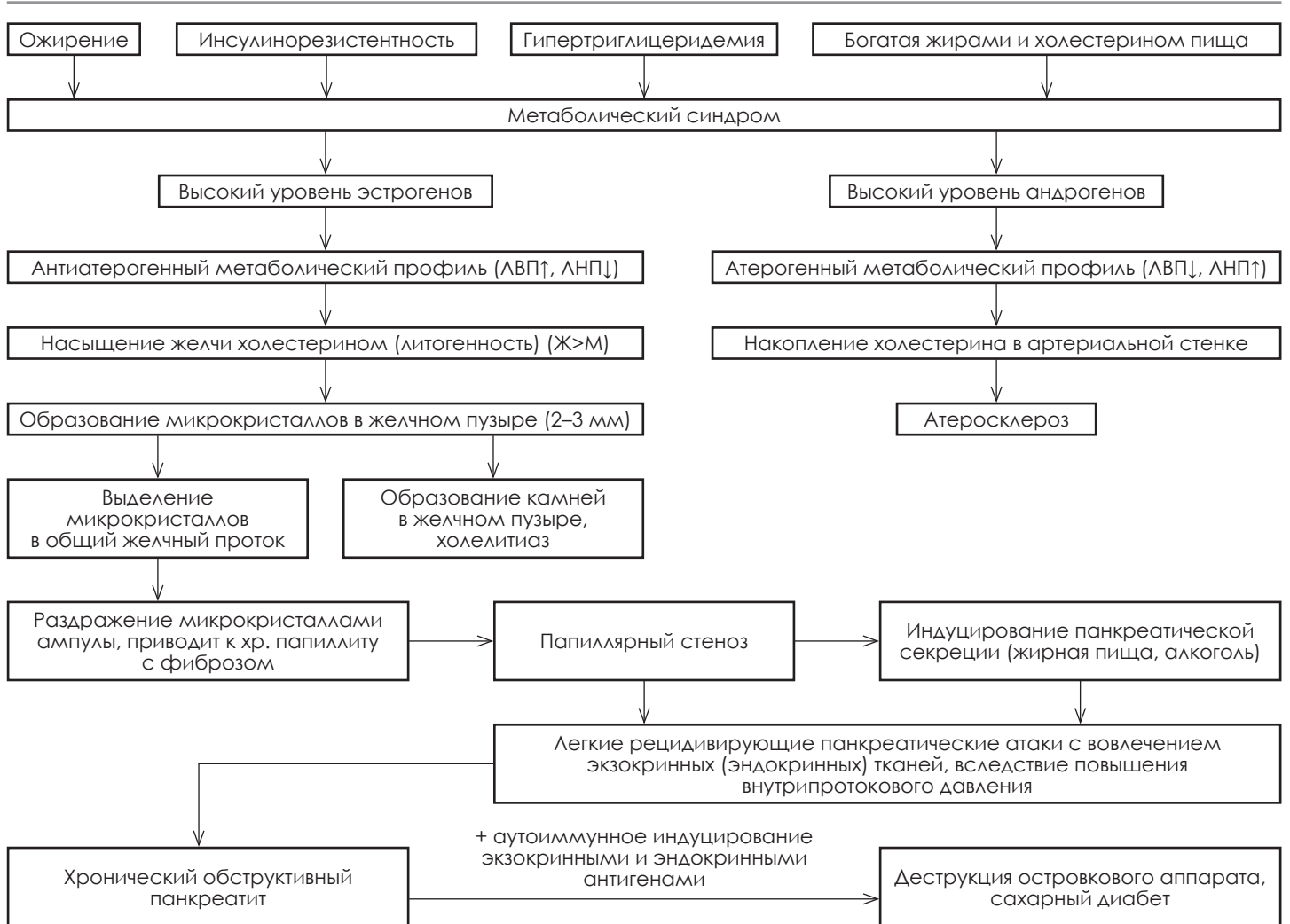


Рис. 2. Патогенез клинических проявлений со стороны органов пищеварения при СД (по J. Keller et al., 2004 [29]).

Прежде всего, развитию и метаболического синдрома, и панкреатита как острого, так и хронического, способствует избыточное потребление жирной пищи, алкоголя. Этому же способствует современный «американский» стиль питания в бистро типа Макдоналдс и др. При развитии метаболического синдрома нарушается гормональный профиль с повышением уровня в крови эстрогенов или андрогенов. При повышении содержания эстрогенов в крови формируется антиатерогенный липидный профиль крови, а поступающий с пищей холестерин, в основном, выделяется в желчь. Вследствие этого желчь перенасыщается холестерином, в ней формируются микролиты, а затем и конкременты. При длительном травмировании микролитами области фатерова соска формируется папиллостеноз. Он, в свою очередь, способствует развитию внутрипротоковой панкреатической гипертензии, хронического обструктивного панкреатита. Понятно, что при панкреатите прогрессирует функциональная недостаточность ПЖ, в т. ч. эндокринная. Она включается в патогенез метаболического синдрома, усугубляя проявления СД. Таким образом, формируется первое замкнутое патогенетическое кольцо. При преимущественном повышении уровня андрогенов в крови создается атерогенный липидный профиль, способствующий прогрессированию атеросклероза. Нарушение трофики ПЖ, как и других органов брюшной полости, ускоряет ее фиброзирование и прогрессирование панкреатической недостаточности. В этом случае вновь формирующийся панкреатогенный диабет усугубляет проявления метаболического синдрома (второе патогенетическое кольцо). Во-

обще же ожирение как компонент метаболического синдрома и само по себе способствует снижению внешней секреции ПЖ, вероятно из-за жировой дистрофии ацинарных клеток и/или липоидоза органа. Внешнесекреторная панкреатическая недостаточность развивается приблизительно в трети случаев у больных ожирением [1]. Кроме папиллостеноза, о котором было сказано выше, развитию панкреатита способствует и желчнокаменная болезнь, которая является общепризнанным этиологическим фактором острого и хронического панкреатитов [12]. Эту гипотезу, по большей части подтвержденную результатами научных исследований, следует учитывать на практике при составлении плана обследования и лечения пациентов.

То есть, СД 2-го типа не только самостоятельно, но и в составе метаболического синдрома участвует в развитии внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Но уже не столько через дисбаланс инсулина и контринсулярных гормонов, диабетическую ангиопатию и т. д., сколько через формирование хронического панкреатита. Вообще, мы считаем, что немалая часть случаев экзокринной недостаточности ПЖ у больных СД обусловлена именно хроническим панкреатитом, т. е. эти больные изначально страдают панкреатитом, а результатом является снижение как экзо-, так и эндокринной функций ПЖ, т. е. СД 3-го типа. Может быть, поэтому при СД столь часто встречаются выраженные морфологические изменения паренхимы ПЖ и ее протоковой системы. Подобную гипотезу высказывают и другие авторы [4, 10].

Патогенез клинических проявлений, развивающихся при СД как в результате диабетической автономной невро-

патии, так и в результате внешнесекреторной недостаточности ПЖ, представлен на рис. 3. Из этого рисунка видно, что внешнесекреторная недостаточность ПЖ имеет большое, если не сказать решающее, значение в развитии болевого синдрома, диспепсии, нарушений стула у больных СД.

Совершенно логичным является то, что эти клинические проявления могут быть устранены при лечении ферментными препаратами [8, 31]. Важно, что ферментные препараты и, прежде всего, Креон показаны не только для компенсации панкреатической недостаточности при СД, но и для устранения болевого синдрома. Объясняется это следующим образом. Мы уже писали о том, что даже при небольшом снижении панкреатической секреции (без стеатореи) происходит смещение наиболее интенсивных процессов пищеварения в дистальные отделы тонкой кишки. В ответ на поступление большего количества нутриентов в подвздошную кишку выработка дистальных кишечных медиаторов (в основном ингибирующих) также увеличивается [8]. Результатом является нарушение моторики и секреции тонкой кишки, которое, в свою очередь, реализуется в развитие кишечной диспепсии у больных СД. Назначение Креона

способствует устранению этих нарушений и, соответственно, купированию болевого синдрома [29]. Следовательно, Креон показан при СД и с точки зрения устранения проявлений панкреатической недостаточности, т. е. как средство заместительной терапии, и как патогенетически обоснованный препарат для устранения болей в животе и кишечной диспепсии. Подтверждением целесообразности назначения Креона для купирования кишечных болей и диспепсии является его высокая эффективность в этом отношении у здоровых, употребляющих в пищу большое количество жиров [40]. Эффективность же Креона как средства заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности ПЖ любого происхождения доказана множеством исследований, соответствующих уровню доказательности А. Результаты этих исследований опубликованы в академических руководствах по панкреатологии [12, 16] и столь убедительны, что Креон — бесспорный лидер среди ферментных препаратов во всем мире. К сожалению, еще не было проведено исследований о влиянии лечения Креоном на абдоминальные проявления СД. Хотя такие исследования очень нужны и перспективны.



Рис. 3. Взаимосвязь метаболического синдрома и панкреатита (по Х. У. Клер, 2003 [3]).

ЛИТЕРАТУРА

1. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы. Что это такое? Как часто встречается? Как диагностируется и лечится? В вопросах и ответах гастроэнтеролога врачам и пациентам / В. Г. Передерий, С. М. Ткач, А. С. Ларин, С. В. Скопиченко. — Киев : Твиса, 2005. — 193 с.

2. Едва ли не каждый второй больной диабетом имеет недостаточную секрецию поджелудочной железы : обзор / Под ред. Б. Н. Маньковского // *Діабет і життя*. — 2002. — № 3. Репринт. — С. 1–4.

3. Клер Х. У. Хронический панкреатит: современные аспекты патофизиологии и лечения / Х. У. Клер // *Материалы V Национальной Школы гастроэнтерологов, гепатологов Украины*. — Киев, 2003. — С. 64–66.

4. Ларин А. С. Диагностика и коррекция экзокринной недостаточности поджелудочной железы у больных сахарным диабетом / А. С. Ларин, С. М. Ткач, Т. Ю. Юзвенко // *Сучасна гастроентерологія*. — 2006. — № 3. — С. 42–45.

5. Передерий В. Г. Частота и возможные причины экзокринной недостаточности поджелудочной железы при сахарном диабете /

В. Г. Передерий, С. М. Ткач, А. М. Парунян // *Укр. терапевт. журнал*. — 2004. — № 2. — С. 12–16.

6. Abnormal circulating pancreatic enzyme activities in more than twenty-five percent of recent-onset insulin-dependent diabetic patients: association of hyperlipasemia with high-titer islet cell antibodies. *Belgian Diabetes Registry / C. Semakula, C. L. Vandewalle, C. F. Van Schravendijk [et al.] // Pancreas*. — 1996. — Vol. 12. — P. 321–333.

7. Alterations of plasma immunoreactive glucagons-like peptide-1 behavior in non-insulin-dependent diabetics / M. Hirota, M. Hashimoto, M. Hiratsuka [et al.] // *Diabetes. Res. Clin. Pract.* — 1990. — Vol. 9. — P. 179–185.

8. Altered postprandial motility in chronic pancreatitis: role of malabsorption / P. Layer, M. R. von der Ohe, J. J. Holst [et al.] // *Gastroenterology*. — 1997. — Vol. 112. — P. 1624–1634.

9. Bennett P. H. Diabetes in the elderly: diagnosis and epidemiology / P. H. Bennett // *Geriatrics*. — 1984. — Vol. 39. — P. 37–41.

10. Chey W. Y. External pancreatic secretion in diabetes mellitus / W. Y. Chey, H. Shay, C. R. Shuman // *Ann. Intern. Med.* — 1963. — Vol. 59. — P. 812–821.

11. Circulating antibodies against an exocrine pancreatic enzyme in type 1 diabetes / L. Panicot, E. Mas, C. Thivolet [et al.] // *Diabetes*. — 1999. — Vol. 48. — P. 2316–2323.
12. *Clinical Pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons* / Ed. J. E. Dominguez-Munoz. — Magdeburg : A Blackwell Publ. Co, 2005. — 535 p.
13. A comparative study of diabetic complications in patients with pancreatic diabetes mellitus and chronic pancreatitis / E. Schäfer, Á. Fekete, R. Gasparics [et al.] // *Pancreatology*. — 2006. — Vol. 6. — P. 375.
14. The density, contour, and thickness of the pancreas in diabetics: CT findings in 57 patients / J. P. Gilbeau, V. Poncelet, E. Libon [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* — 1992. — Vol. 159. — P. 527–531.
15. Differential responses of human pancreatic and biliary secretion to graded ileal lipid perfusion / J. Keller, H. Conrads, H. Goebell [et al.] // *Digestion*. — 1998. — Vol. 59. — P. 206.
16. *Diseases of the pancreas* / M. W. Büchler, W. Uhl, P. Malfertheiner, M. G. Sarr. — Basel ; Freiburg ; Paris [et al.] : Karger, 2004. — 212 p.
17. Effect of exogenous insulin and glucagon on exocrine pancreatic secretion in rats in vivo / R. Ferrer, J. Medrano, M. Diego [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* — 2000. — Vol. 28. — P. 67–75.
18. Exocrine pancreatic ductograms in insulin-dependent diabetes mellitus / K. Nakanishi, T. Kobayashi, H. Miyashita [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 89. — P. 762–766.
19. Exocrine pancreatic function in insulin-dependent diabetes mellitus / P. G. Lankisch, G. Manthey, J. Otto [et al.] // *Digestion*. — 1982. — Vol. 25. — P. 210–216.
20. Exocrine pancreatic function in juvenile-onset diabetes mellitus / B. M. Frier, J. H. B. Saunders, K. G. Wormsley, I. A. D. Bouchier // *Gut*. — 1976. — Vol. 17. — P. 685–691.
21. Foulis A. K. Histology of the islet in insulin-dependent diabetes mellitus: a positive sequence of events / A. K. Foulis // *Textbook of diabetes* / Ed. J. C. Pickup, G. Williams. — 2nd ed. — Oxford, 1997. — Vol. 15. — P. 24–29.
22. Gepts W. Pathology of the pancreas in juvenile diabetes / W. Gepts // *Diabetes*. — 1965. — Vol. 14. — P. 619–633.
23. Hardt P. Diabetes mellitus and exocrine pancreatic disease / P. Hardt, H. Kloer // *Pancreatic disease: towards the year 2000* / Ed. C. D. Johnson, C. W. Imrie. — London et al., 1999. — P. 33–39.
24. Histopathological changes of the pancreas in islet cell antibodies (ICA)-positive subjects before and after the clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus / T. Kobayashi, K. Nakanishi, T. Sugimoto [et al.] // *Diabetes*. — 1988. — Vol. 37. — P. 24A.
25. Human pancreatic secretion and intestinal motility: effects of ileal nutrient perfusion / P. Layer, S. Peschel, T. Schlesinger [et al.] // *Am. J. Physiol.* — 1990. — Vol. 258. — P. G196–G201.
26. ICA 69 is expressed equally in the human endocrine and exocrine pancreas / I. M. Mally, V. Cirulli, A. Hayek, T. Otonkosky // *Diabetologica*. — 1996. — Vol. 39. — P. 474–480.
27. Impaired exocrine pancreatic function in diabetes with diarrhea and peripheral neuropathy / H. El Newihi, C. P. Dooley, C. Saad [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1988. — Vol. 33. — P. 705–710.
28. Influence of glucagons on pancreatic exocrine secretion in man / W. P. Dyck, E. C. J. Texter, J. M. Lasater [et al.] // *Gastroenterology*. — 1970. — Vol. 58. — P. 532–539.
29. Keller J. Acinar-islet interactions: pancreatic exocrine insufficiency in diabetes mellitus / J. Keller, P. Layer // *Pancreatic disease: basic science and clinical management* / Ed. C. D. Johnson, C. W. Imrie. — London [et al.], 2004. — Vol. 21. — P. 267–278.
30. Konturek S. J. Characteristics of inhibition of pancreatic secretion by glucagons / S. J. Konturek, J. Tasler, W. Obulowicz // *Digestion*. — 1974. — Vol. 10. — P. 138–149.
31. Layer P. Pancreatic enzymes: secretion and luminal nutrient digestion in health and disease / P. Layer, J. Keller // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 28. — P. 3–10.
32. Löhr M. Residual insulin positivity and pancreatic atrophy in relation to duration of chronic type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and microangiopathy / M. Löhr, G. Kloppel // *Diabetologia*. — 1987. — Vol. 30. — P. 757–762.
33. Low fecal elastase 1 concentration in type 2 diabetes mellitus / W. Rathmann, B. Haastert, A. Icks [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 36. — P. 1056–1061.
34. Low fecal elastase-1 in type 1 diabetes mellitus / A. Icks, B. Haastert, G. Giani, W. Rathmann // *Z. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 39. — P. 823–830.
35. Luminal availability and digestive efficacy of substituted enzymes in pancreatic insufficiency / P. Layer, M. Ohe, G. Groeger [et al.] // *Pancreas*. — 1992. — Vol. 7. — P. 745.
36. *Morgenroth K. Pancreatitis* / K. Morgenroth, W. Kozuschek. — Berlin ; New York : Walter de Gruyter, 1991. — 120 p.
37. Pancreatic cytochrome c: an antigen of pancreatic exocrine cell autoantibodies in type-1 (insulin-dependent) diabetes mellitus / T. Kobayashi, K. Nakanishi, H. Kajio [et al.] // *Diabetologia*. — 1990. — Vol. 33. — P. 363–370.
38. Pancreatic enzyme responses are altered in patients with insulin dependent diabetes mellitus / G. Gröger, J. Keller, C. Bertram [et al.] // *Digestion*. — 1999. — Vol. 60. — P. 378.
39. Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus / P. D. Hardt, A. Krauss, L. Bretz [et al.] // *Acta Diabetol.* — 2000. — Vol. 37. — P. 105–110.
40. Pancreatic supplements reduce symptomatic response of healthy subjects to a high fat meal / F. Suarez, M. D. Fevitt, J. Adshead [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1999. — Vol. 44. — P. 1317–1321.
41. Peptide YY inhibits interdigestive pancreatic enzyme secretion in humans / D. Grandt, S. Bein, C. Beglinger [et al.] // *Pancreas*. — 1995. — Vol. 11. — P. 430.
42. Pollard H. External secretion of the pancreas and diabetes (study of secretin test) / H. Pollard, L. Miller, W. Brewer // *Am. J. Dig. Dis.* — 1943. — Vol. 10. — P. 20.
43. Prevalence of the gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults / P. Bytzer, N. J. Talley, M. Leemon [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 161. — P. 1989–1996.
44. Psychological distress is linked to gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus / S. J. Talley, P. Bytzer, J. Hammer [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 1033–1038.
45. The ratios between pancreatic secretory enzymes are modulated by physiologic ileal lipid concentrations / J. Keller, H. Conrads, J. J. Holst [et al.] // *Pancreas*. — 1998. — Vol. 17. — P. 442.
46. Simultaneous observation of endocrine and exocrine functions of the pancreas responding to somatostatin in man / T. Emoto, M. Miyata, M. Izukura [et al.] // *Regul. Pept.* — 1997. — Vol. 68. — P. 1–8.
47. Somatostatin 28 and coupling of human interdigestive intestinal motility and pancreatic secretion / M. von der Ohe, P. Layer, C. Wolny [et al.] // *Gastroenterology*. — 1992. — Vol. 103. — P. 974–982.
48. Tully G. T. The diabetic coma of acute pancreatitis / G. T. Tully, J. J. Lowenthal // *Ann. Intern. Med.* — 1958. — Vol. 48. — P. 310.

УДК 616.379–008.64–02:616.37

**ПАНКРЕАТОГЕННИЙ САХАРНЫЙ
ДИАБЕТ НАОБОРОТ: ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ***Н. Б. Губергриц, П. Г. Фоменко, В. Я. Колкина
Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького*

Ключевые слова: поджелудочная железа, внешнесекреторная и внутрисекреторная функции поджелудочной железы, взаимосвязь экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности, панкреатогенный сахарный диабет, лечение

Статья представляет собой подробный литературный обзор, в котором проанализированы нормальные физиологические взаимоотношения между экзокринной и эндокринной паренхимой поджелудочной железы. Освещены данные литературы о патогенезе, особенностях клинических проявлений, лечении панкреатогенного сахарного диабета и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, развившейся вторично вследствие сахарного диабета. Проведено патогенетическое обоснование целесообразности назначения Креона при сахарном диабете 3-го типа и для лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных сахарным диабетом.

УДК 616.379–008.64–02:616.37

**ПАНКРЕАТОГЕННИЙ ЦУКРОВИЙ
ДІАБЕТ НАВПАКИ: ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНА
НЕДОСТАТНІСТЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ
ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ***Н. Б. Губергриц, П. Г. Фоменко, В. Я. Колкина
Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького*

Ключові слова: підшлункова залоза, зовнішньосекреторна і внутрішньосекреторна функції підшлункової залози, взаємозв'язок екзо- та ендокринної панкреатичної недостатності, панкреатогенний цукровий діабет, лікування

Стаття є докладним літературним оглядом, у якому проаналізовано нормальні фізіологічні взаємини між екзокринною і ендокринною паренхімою підшлункової залози. Висвітлено дані літератури щодо патогенезу, особливостей клінічних проявів, лікування панкреатогенного цукрового діабету і зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, яка розвилася внаслідок цукрового діабету. Проведено патогенетичне обґрунтування доцільності призначення Креону при цукровому діабеті 3-го типу і для лікування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на цукровий діабет.

THE OTHER WAY OF PANCREATOGENIC DIABETES MELLITUS: EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY UPON DIABETES MELLITUS*N. B. Gubergripts, P. G. Fomenko, V. Y. Kolkina
Donetsk National Medical University
n. a. M. Gorky*

Key words: pancreas, exocrine and endocrine functions of the pancreas, interrelations of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency, pancreatogenic diabetes mellitus, treatment

The article represents a detailed literature review, which analyses normal physiological interrelations of exocrine and endocrine pancreatic parenchyma. Literature data are elucidated regarding pathogenesis, clinical peculiarities, treatment of pancreatogenic diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency secondary to the diabetes mellitus. A pathogenetic substantiation of reasonability of Creon's indication in type 3 diabetes mellitus and for treatment of exocrine pancreatic insufficiency in patients with diabetes mellitus is conducted.

Реабілітація хворих на хронічний панкреатит за допомогою динамічної електронейростимуляції

Л. С. Бабінець, Ю. Я. Коцаба

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

КЛЮЧОВІ СЛОВА

хронічний панкреатит, динамічна електронейростимуляція, якість життя, клінічний перебіг, комплексна реабілітація

Вступ

За кількістю звернень до закладів охорони здоров'я хвороби шлунково-кишкового тракту посідають друге місце після серцево-судинної патології (Л. М. Петречук, І. Ю. Скирда, 2005). Значної соціально-економічної значущості цій проблемі надають велика кількість осіб працездатного віку, схильність захворювань до хронізації перебігу з частими рецидивами та ускладненнями, які потребують оперативного лікування (Ю. О. Філіппов, І. Ю. Скирда, 2005). Патологія підшлункової залози посідає особливе місце серед хвороб органів травлення (О. В. Синяченко, Н. Б. Губергіц, 2003; Р. С. Votman, I. N. Marks, 2003). За даними Центру медичної статистики МОЗ України, у 2003 р. поширеність захворювань підшлункової залози становила 1505,3 на 100 тис. населення, що на 97,2% перевищило показник 1997 р. Також спостерігалася тенденція до зростання захворюваності на хронічний панкреатит (ХП), темп приросту якої становив 70% — 169,8 у 2003 р. проти 99,9 у 1997 р. (Ю. О. Філіппов, І. Ю. Скирда, 2005).

Упродовж останніх 30 років у світі також відзначають двократне зростання числа хворих на гострий і хронічний панкреатит. Інвалідизація таких хворих сягає 15% [6].

Використання загальноприйнятого комплексу лікування хворих на ХП, сформованого згідно з останніми рекомендаціями МОЗ України, реалізує алопатичний підхід до лікування «хвороба — лікуючий фактор». Тривалий, часто пожиттєвий прийом різних медикаментів змушує хворих звертатись до альтернативних методів лікування [1].

На основі багатовікового досвіду східної медицини, акупунктури, рефлексотерапії та сучасних наукових досліджень отримав розвиток новий метод лікування — динамічна електронейростимуляція (ДЕНС), поширення якого стало можливим завдяки розробці рядом виробників автономних портативних ДЕНС-апаратів. ДЕНС — це метод немедикаментозного лікування, заснований на впливі на активні рефлекторні зони і точки динамічними імпульсами електричного струму, форма яких постійно змінюється і залежить від величини електричного опору поверхні шкіри на піделектродній ділянці. При цьому позитивний ефект полягає не тільки у ліквідації болю, а й у впливі на причину захворювання [5]. В основу ДЕНС-терапії покладено сучасні уявлення про те, що організм є складною саморегулюючою системою і за необхідності може сам виробляти необхідні для відновлення біологічно активні речовини. Численні дослідження свідчать, що в основі дії ДЕНС — багаторівневі рефлекторні та нейрохімічні реакції, що запускають каскад регуляторних і адаптаційних механізмів організму. Апарати, призначені для ДЕНС-терапії, виробляють слабкі електричні імпульси, що повторюють за своїми характеристиками нервові імпульси

людини, тому вони сприймаються організмом як свої власні сигнали, що відновлюють порушені зв'язки між системами регуляції організму і різними органами і тканинами [4, 7].

Метою нашого дослідження було дослідити динаміку клінічних проявів у хворих на ХП під впливом комплексного лікування із включенням курсу ДЕНС-терапії.

Матеріали і методи

Об'єктом дослідження були 27 пацієнтів із ХП, які лікувались у денному стаціонарі та гастроентерологічному відділенні Тернопільської міської лікарні № 2. Вік хворих — від 18 до 69 років. Серед них було 13 жінок і 14 чоловіків. Верифікацію діагнозу проводили згідно з робочою класифікацією ХП, запропонованою Я. С. Циммерманом із доповненнями Н. Б. Губергіц [2]. Хворих було поділено на дві групи: перша (15 осіб) отримувала загальноприйнятну схему лікування. Вона включала застосування регуляторів моторики органів травлення — спазмолітиків (дротаверин 0,04 г по 2 табл. 2 рази на добу) та/або прокінетиків (домперидон 0,01 г по 1 табл. 3 рази на добу), блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів (фамотидин 0,02 г увечері) та/або інгібіторів протонної помпи (пантопразол 0,04 г вранці) і ферментів (25 000 ліпази од. ЄФ по 1 капс. тричі на добу). Друга група (12 осіб) отримувала в комплексі до загальноприйнятої схеми курс ДЕНС-терапії, що включав 12–14 сеансів за запропонованою схемою. Лікування проводили ДЕНС-апаратом, використовуючи вбудований терапевтичний електрод. Оброблялись такі ділянки: зона прямої проекції болювих відчуттів (індивідуально у кожного хворого) та прямої проекції підшлункової залози (епігастральна ділянка) на частоті 77 Гц, зона сегментарного кільця на рівні 6–8 грудних сегментів на частоті 60 Гц 3–5 разів, замикаючи коло, попереково-крижова зона на частоті 20 Гц. Вплив проводився лабільним методом у режимі «терапія» в комфортному енергетичному діапазоні ЕД 2 по 5 хв на кожній ділянці [3].

Результати та обговорення

Під час клінічного обстеження у пацієнтів спостерігали такі основні синдроми: болювий, астеноневротичний, диспепсичний, анемічний, алергічний, гіповітамінози та статорею (за відсотком наявності у обстежуваних хворих). Після проведеного лікування було виявлено, що позитивна динаміка спостерігалася в обох групах (табл. 1). Але у пацієнтів, які отримали додатково курс ДЕНС-терапії, значно зменшилися болюві відчуття — з 10 (83,3%) до 3 (25,0%), диспепсичні явища — з 12 (100,0%) до 3 (25,0%), астеноневротичні прояви — з 11 (91,7%) до 4 (33,3%). Дані другої групи після лікування були статистично достовірними стосовно таких у першій групі ($p < 0,05$ за параметрами болювих відчуттів, диспепсичних явищ, астеноневротичних проявів).

Динаміка клінічних синдромів під впливом різних схем лікування

Синдром	Перша група (n=15)		Друга група (n=15)	
	До лікування, n (%)	Після лікування, (n) %	До лікування, n (%)	Після лікування, (n) %
Больовий	12 (80,0)	7 (46,7)*	10 (83,3)	3 (25)**
Астеноневротичний	11 (73,3)	7 (46,7)*	11 (91,7)	4 (33,3)**
Диспепсичний	13 (86,7)	6 (40)*	12 (100)	3 (25)**
Анемічний	9 (60)	7 (46,7)*	8 (66,7)	5 (41,7)*
Алергічний	9 (60)	5 (33,3)*	9 (75)	3 (25)*
Гіповітамінози	12 (80)	9 (60)*	10 (83,3)	7 (58,3)*
Стеаторея	10 (66,7)	6 (40)*	9 (75)	4 (33,3)*

* Достовірно відносно даних у своїй групі до лікування (p<0,05)

** Достовірно відносно даних у першій групі після лікування (p<0,05)

Висновки

Використання курсу апаратної рефлексотерапії, що включає 12–14 сеансів ДЕНС, за запропованою авторами методикою в комплексному лікуванні та реабілітації хворих на ХП є доцільним для покращення клінічних показників (у середньому з 82,1 до 35,7% проти

показників у першій групі в середньому з 72,4 до 42,9%, p<0,05). У перспективі подальших досліджень вважаємо за доцільне дослідити вплив комплексних програм лікування із включенням курсу ДЕНС-терапії на параметри трофологічного статусу та імунологічні показники у хворих на ХП.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабінець Л. С. Переваги поєданого використання рефлексотерапії та гомеопатії в комплексному лікуванні хворих на хронічний панкреатит / Л. С. Бабінець // Архів клін. мед. — 2005. — № 2 (8). — С. 42–44.

2. Губергриц Н. Б. Новые возможности реабилитации больных хроническим рецидивирующим панкреатитом / Н. Б. Губергриц, В. Я. Колкина // Биол. медицина. — 2003. — № 1. — С. 19–24.

3. ДиаДЭНС. Руководство по динамической электростимуляции аппаратами ДиаДЭНС-Ти ДиаДЭНС-ДТ / Под ред. В. В. Чернышева. — Екатеринбург: ООО «РЦ АРТ», 2005. — 283 с.

4. ДиаДЭНС-ПК лечебно-диагностический комплекс. Руководство

по эксплуатации. — Екатеринбург: ООО «РЦ АРТ», 2010. — 84 с.

5. Здыбский В. И. Лабиринты рефлексотерапии (150 вопросов начинающим свой путь) / В. И. Здыбский. — Харьков: СПДФЛ Мосякин В. Н., 2005. — 316 с.

6. Калинин А. В. Хронический панкреатит: распространенность, этиология, патогенез, классификация и клиническая характеристика этиологических форм (сообщение первое) / А. В. Калинин // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2006. — № 6. — С. 5–15.

7. Универсальный регистр ДЭНС-терапии / В. В. Чернышев, В. В. Маляхов, А. Ю. Рявкин, С. Ю. Рявкин. — Екатеринбург: САНЭД, 2003. — 124 с.

УДК 616.37–002.2–036.82:615.844

**РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ
ЗА ДОПОМОГОЮ ДИНАМІЧНОЇ
ЕЛЕКТРОНЕЙРОСТИМУЛЯЦІЇ**

Л. С. Бабінець, Ю. Я. Коцаба

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

Ключові слова: хронічний панкреатит, динамічна електростимуляція, якість життя, клінічний перебіг, комплексна реабілітація

У статті наведено результати оцінки якості життя пацієнтів із хронічним панкреатитом після проведених комплексних заходів з лікування та реабілітації із включенням курсу динамічної електростимуляції (ДЕНС-терапії): вона в середньому на 16% ефективніша за оцінкою параметрів якості життя згідно з опитувальниками SF-36 та GSRs, а також — в середньому на 8,1% — за результатами імунограми (за параметрами Т-лімфоцитів і В-лімфоцитів) порівняно з групою пацієнтів, які не отримували курс ДЕНС-терапії. Використання курсу апаратної рефлексотерапії з 12–14 сеансів ДЕНС за запропованою авторами методикою є доцільним для покращення клінічних показників при хронічному панкреатиті в середньому з 82 до 36% (на 46%), проти відповідних показників у пацієнтів групи загальноприйнятого лікування — в середньому з 72 до 43% (на 29%) (p<0,05).

УДК 616.37–002.2–036.82:615.844

**РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ
С ПОМОЩЬЮ ДИНАМИЧЕСКОЙ
ЭЛЕКТРОНЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ**

Л. С. Бабінець, Ю. Я. Коцаба

Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, динамическая электростимуляция, качество жизни, клиническое течение, комплексная реабилитация

В статье приведены результаты оценки качества жизни пациентов с хроническим панкреатитом после проведенных комплексных мероприятий по лечению и реабилитации с включением курса динамической электростимуляции (ДЭНС-терапии): она в среднем на 16% эффективнее по оценке параметров качества жизни по опросникам SF-36 и GSRs, а также — в среднем на 8,1% — по результатам иммунограммы (по параметрам Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов) по сравнению с группой пациентов, не получавших курс ДЭНС-терапии. Использование курса апаратной рефлексотерапии из 12–14 сеансов ДЭНС по предложенной авторами методике целесообразно для улучшения клинических показателей при хроническом панкреатите в среднем с 82 до 36% (на 46%), против соответствующих показателей у пациентов группы общепринятого лечения — в среднем с 72 до 43% (на 29%) (p<0,05).

**REHABILITATION OF PATIENTS
WITH CHRONIC PANCREATITIS
BY DYNAMIC ELECTRONEUROSTIMULATION**

L. S. Babinets, Y. Y. Kotsaba

Ternopil State Medical University
n. a. I. Y. Gorbachevsky, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, dynamic electroneurostimulation, quality of life, clinical course, comprehensive rehabilitation

Article represents the results of evaluation of the quality of life of patients with chronic pancreatitis after taking comprehensive measures for the treatment and rehabilitation with the inclusion of dynamic electroneurostimulation (DENS-therapy): it is approximately 16% more efficient in estimating the parameters of quality of life by SF-36 and GSRs, and — 8.1% on the average — according to the results of immunograms (T-lymphocytes and B-lymphocytes indices), as compared with patients not having received DENS therapy course. Using the hardware reflexology course of 12–14 DENS sessions pursuant to the authors' methodology is reasonable to improve clinical indices upon chronic pancreatitis from 82 to 36% (46%) at the average versus the corresponding indices in patients from the group of standard treatment — from 72 to 43% (29%) at the average (p<0.05).

Диагностика острого панкреатита у детей: какова диагностическая ценность и соответствие сывороточных ферментов поджелудочной железы и результатов визуализации в течение 96 часов с момента начала клинических проявлений?

M. J. Coffey¹, S. Nightingale^{2,3}, C. Y. Ooi^{1,4}

¹School of Women's and Children's Health, Faculty of Medicine, University of New South Wales, Sydney, Australia (Сидней, Австралия)

²Department of Gastroenterology, John Hunter Children's Hospital, Newcastle, Australia (Ньюкасл, Австралия)

³Discipline of Paediatrics and Child Health, School of Medicine and Public Health, University of Newcastle, Newcastle, Australia (Ньюкасл, Австралия)

⁴Department of Gastroenterology, Sydney Children's Hospital Randwick, Sydney, Australia (Сидней, Австралия)

Статья опубликована в журнале *Pancreatology*. — 2014. — Vol. 14. — P. 251–256.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

соответствие результатов исследования, ферменты, визуализация, дети, панкреатит, липаза

Введение

Диагноз острого панкреатита (ОП) у детей требует высокой квалификации врача. Недавний консенсус Международной исследовательской группы по панкреатиту у детей включает следующее положение: при решении вопроса о лечении рекомендуется использование диагностических критериев для взрослых, т. е. диагноз ОП требует двух из трех критериев: 1) боли в животе без других явных причин; 2) повышение уровня липазы или амилазы в сыворотке крови ≥ 3 раз от верхней границы нормы (\times ВГН) и/или 3) наличие панкреатита при компьютерной томографии (КТ) [6, 11]. Тем не менее, существуют ограничения, связанные с каждым критерием у детей и, по нашим данным, систематическая оценка лабораторных критериев и результатов визуализации у детей не выполнялась.

Хотя боль в животе является наиболее распространенным симптомом ОП, до одной трети пациентов не имеют боли в животе, а иррадиация боли в спину имеет место в $\leq 5\%$ случаев [13, 17, 18, 19]. В частности, дети, которые еще не умеют разговаривать, могут иметь неспецифические симптомы [10]. Клинические симптомы ОП обычно подкрепляются обнаружением повышенного уровня сывороточной амилазы и/или липазы. Считается, что липаза сыворотки превосходит амилазу по своей диагностической ценности, и в недавнем исследовании [10], повышенные уровни липазы, амилазы и «липазы и/или амилазы» имели чувствительность 77, 52 и 81%, соответственно. Что касается визуализации, два наиболее часто используемых метода диагностики ОП включают ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и КТ. Благодаря широкой доступности и из-за нежелания подвергать детей воздействию рентгеновского облучения, УЗИ стало методом выбора и выполняется у 56–84% детей

при подозрении ОП [4, 10]. Сообщается, что УЗИ выявляет структурные изменения поджелудочной железы (ПЖ), характерные для ОП, примерно в одной трети (до половины) случаев [1, 10, 18, 19]. Приблизительно одна треть детей с ОП подвергается КТ [4], которая выявляет изменения в ПЖ только в 60–75% случаев [2, 10, 15, 19].

Мы ретроспективно исследовали роль сывороточных ферментов ПЖ и визуализации ПЖ в диагностике ОП в когорте детей, которым уже был поставлен диагноз ОП. В частности, мы оценивали в течение 96 ч после начала проявлений: 1) общую диагностическую ценность сывороточных липазы, амилазы, УЗИ и КТ для ОП; 2) диагностическую ценность при проведении этих исследований по отдельности или в комбинации; 3) соответствие между уровнем ферментов ПЖ и визуализацией.

Методы

Популяция, вошедшая в исследование. Был проведен ретроспективный анализ (с января 2000 г. по июль 2011 г.) всех пациентов, поступивших в Сиднейскую детскую больницу Рандвик (SCH) и Педиатрическую больницу Джона Хантера (JHCH). Обе больницы являются специализированными больницами третьего уровня для своих регионов в штате Новый Южный Уэльс, Австралия. Это исследование было одобрено Комитетом по этике исследований у человека обоих учреждений, Комитетом по этике Юго-Восточного Сиднея для исследований у человека (10/188) и Комитетом по этике Хантер Новой Англии для исследований у человека (11/02/16/5.07).

Пациенты моложе 18 лет на момент клинических проявлений соответствовали критериям включения, если они имели диагноз ОП или острый рецидивирующий панкреатит (ОРП). ОП определялся как боль в животе без других видимых причин, плюс или повышенный уровень липазы

или амилазы в сыворотке крови $\geq 3 \times \text{ВГН}$ и/или доказательства наличия ОП при визуализации (например, интерстициальный отек ПЖ или парапанкреатический некроз, парапанкреатическое воспаление, острые парапанкреатические скопления жидкости, кровоизлияние в ПЖ, абсцесс и псевдокисты ПЖ) [6, 11]. Полное разрешение боли и, по крайней мере, один месяц без боли между эпизодами считали ОРП. Каждый задокументированный эпизод ОРП был проанализирован как отдельный эпизод ОП. Пациенты с болью и повышением уровня сывороточных ферментов ПЖ, связанными с псевдокистами, а не с ОП, были исключены.

Демографические, клинические, лабораторные и рентгенологические данные были собраны из медицинских карт пациентов с подтвержденным диагнозом ОП. Были проанализированы лабораторные и рентгенологические данные в течение 96 ч после начала проявлений. Для общей диагностической ценности теста и соответствия результатов исследований, были сделаны следующие выводы: 1) если были зарегистрированы множество результатов уровней липазы или амилазы, то анализировалось пиковое значение (в пределах 96 ч после начала проявлений) для каждого параметра; 2) если одному пациенту дважды проводили УЗИ или КТ, и эти тесты имели разные результаты, то положительный результат имел предпочтение перед отрицательным. Недоступные данные для данного параметра регистрировались как упущенные.

Для дальнейшей оценки диагностической ценности тестов в соответствии с тем, был ли выполнен один тест или комбинация тестов, а также для описания тенденций и частоты выполненных тестов, информация о них определялась в соответствии со следующими сроками с момента начала проявлений: 0–24 ч (24 ч), 24–48 ч (48 ч), 48–72 ч (72 ч), и 72–96 ч (96 ч). В каждый период времени каждый пациент был классифицирован в одну из 16 категорий исследований, а именно L, A, U, C, LA, LU, LC, AC, UC, LAU, LAC, LUC, AUC, LAUC или отсутствие тестирования, где L это липаза, A — амилаза, U — УЗИ и C — КТ. Если пациент был направлен из другой больницы, данные были проанализированы с момента первых клинических проявлений. Паци-

енты в этом исследовании могли упоминаться ранее в другом контексте [7, 8].

Статистический анализ. Соответствие между сывороточными ферментами ПЖ и результатами методов визуализации оценивали путем расчета наблюдаемой согласованности и коэффициента каппа Коэна (κ) [9]. Наблюдаемое соответствие рассчитывалось как число пациентов с одним и тем же диагностическим результатом, деленное на общее число пациентов. Значения κ колебались от -1 (полная несогласованность) до 1 (абсолютная согласованность) и интерпретировались с помощью степени согласованности: $\kappa < 0$ — отсутствует, $\kappa = 0,01-0,20$ — слабая, $\kappa = 0,21-0,40$ — приемлемая, $\kappa = 0,41-0,60$ — умеренная, $\kappa = 0,61-0,80$ — хорошая, и $\kappa = 0,81-1,00$ — отличная [5, 14, 16].

Дескрипционный анализ использовался для описания частоты комбинаций тестов в течение каждого 24-часового периода с момента начала проявлений. Каждый пациент был записан, как не имеющий ни одного, один, два, три или все четыре теста (липаза, амилаза, УЗИ и КТ), которые производились в течение каждого периода времени (24, 48, 72, 96 ч), с каждой категорией/комбинацией тестирования. Диагностические критерии соответствовали ОП, если, по крайней мере, один тест в рамках указанной комбинации был положительным (учитывая, что все пациенты имели боль в животе). Рассчитывали диагностическую ценность для каждой комбинации исследований.

Результаты

Популяция исследования. В двух учреждениях был выявлен 131 эпизод ОП у 125 пациентов. Из них в 28 случаях (21%) не выполнено УЗИ или КТ в течение 96 ч после начала проявлений. Они были исключены из дальнейшего анализа; осталось 103 эпизода. 59 из этих случаев (57%) были из SCH и 44 (43%) — из JHCH.

Демографические данные для случаев, включенных в анализ, приведены в табл. 1. Средний возраст всех включенных пациентов с ОП составлял 12,1 (9,5–15,1) лет с диапазоном 0,9–17,9 лет. Мужчины составляли 52% (54/103). Z-значение средней массы тела к возрасту (CO) для детей во время эпизодов ОП составляло 0,10 (1,5) с диапазоном от $-6,07$ до 3,14.

Таблица 1

Эпизод ОП и характеристики пациентов

Характеристика	Значения
Включенные эпизоды, n	103
Измеренные сывороточные ферменты ПЖ, n (%)	
Липаза	100 (97)
Амилаза	80 (78)
Выполненные методы визуализации, n (%)	
УЗИ	77 (75)
КТ	42 (41)
Возраст пациентов, лет	12,1 (9,5–15,1)
Мужской пол, n (%)	54 (52)
Z-значение средней массы тела к возрасту (CO)	0,10 (1,53)

Диагностическая ценность сывороточных ферментов ПЖ и визуализации в диагностике ОП. Липаза, амилаза, УЗИ и КТ в течение 96 ч после первоначальных проявлений имели диагностическую ценность в 97% (100/103),

78% (80/103), 75% (77/103) и 41% (42/103) из 103 случаев, соответственно. Липаза, амилаза, УЗИ и КТ соответствовали диагнозу ОП в 93% (93/100), 54% (43/80), 27% (21/77) и 67% (28/42) случаев соответственно (табл. 2).

Диагностическая ценность и соответствие сывороточных ферментов ПЖ и визуализации

Модальности теста			Данные соответствия			Наблюдаемая согласованность	к (95% ДИ)	
2А Сывороточные ферменты ПЖ и визуализация								
Липаза или Амилаза	по сравнению с	УЗИ или КТ	Липаза или Амилаза	(n=103) ≥3×ВГН <3×ВГН	УЗИ или КТ положительно 40 (39%) 5 (5%)	Отрицательно 57 (55%) 1 (1%)	40%	-0,083 (от -0,712 до 0,006)
Липаза или Амилаза	по сравнению с	УЗИ	Липаза или Амилаза	(n=77) ≥3×ВГН <3×ВГН	УЗИ положительно 18 (23%) 3 (4%)	Отрицательно 55 (71%) 1 (1%)	24%	-0,070 (от -0,162 до 0,021)
Липаза или Амилаза	по сравнению с	КТ	Липаза или Амилаза	(n=42) ≥3×ВГН <3×ВГН	КТ положительно 26 (62%) 2 (5%)	Отрицательно 14 (33%) 0 (0%)	62%	-0,091 (от -0,208 до 0,026)
2В Сывороточная липаза и визуализация								
Липаза	по сравнению с	УЗИ или КТ	Липаза	(n=100) ≥3×ВГН <3×ВГН	УЗИ или КТ положительно 37 (37%) 5 (5%)	Отрицательно 56 (56%) 2 (2%)	39%	-0,072 (от -0,167 до 0,022)
Липаза	по сравнению с	УЗИ	Липаза	(n=74) ≥3×ВГН <3×ВГН	УЗИ положительно 17 (23%) 2 (3%)	Отрицательно 53 (72%) 2 (3%)	26%	-0,037 (от -0,162 до 0,021)
Липаза	по сравнению с	КТ	Липаза	(n=40) ≥3×ВГН <3×ВГН	КТ положительно 24 (60%) 3 (8%)	Отрицательно 13 (33%) 0 (0%)	60%	-0,139 (от -0,277 до 0,001)
2С Сывороточная амилаза и визуализация								
Амилаза	по сравнению с	УЗИ или КТ	Амилаза	(n=80) ≥3×ВГН <3×ВГН	УЗИ или КТ положительно 26 (33%) 13 (16%)	Отрицательно 17 (21%) 24 (30%)	63%	0,25 (от 0,041 до 0,462)
Амилаза	по сравнению с	УЗИ	Амилаза	(n=59) ≥3×ВГН <3×ВГН	УЗИ положительно 13 (22%) 5 (8%)	Отрицательно 16 (27%) 25 (42%)	34%	0,283 (от 0,056 до 0,511)
Амилаза	по сравнению с	КТ	Амилаза	(n=34) ≥3×ВГН <3×ВГН	КТ положительно 16 (47%) 8 (24%)	Отрицательно 6 (18%) 4 (12%)	59%	0,063 (от -0,275 до 0,401)

Примечание. В целом, диагностическая ценность липазы, амилазы, УЗИ и КТ составляет 93%, 54%, 27% и 67% соответственно. Это определяется по сумме положительных результатов для каждого теста, т. е. липаза имеет 93 (37+56) положительных результатов из 100 тестов (2В). Наблюдаемое соответствие представляет собой частоту, с которой сывороточные ферменты ПЖ и визуализация, согласовывались — т. е. для «липазы или амилазы» и «УЗИ или КТ» наблюдаемое соответствие 40% составляет 39% положительной согласованности и 1% отрицательной согласованности. Согласованность данных представляет распределение случаев с ферментами выше и ниже предельной точки 3×ВГН (строки) и с положительными и отрицательными результатами визуализации (столбцы). Интерпретация значения к согласованности: к<0 — отсутствует, к=0,01–0,20 — слабая, к=0,21–0,40 приемлемая, к=0,41–0,60 — умеренная, к=0,61–0,80 — хорошая, и к=0,81–1,00 — отличная. Были сделаны следующие выводы: 1) если были зарегистрированы несколько результатов уровня липазы или амилазы, то анализировалось пиковое значение (в пределах 96 ч после начала проявлений) для каждого параметра; 2) если одному пациенту проводили дважды УЗИ или КТ, и эти тесты имели разные результаты, то положительный результат имел предпочтение перед отрицательным. Одному пациенту (1%) был поставлен диагноз ОП на основе повышения уровня амилазы после первых 96 ч с момента начала проявлений.

Хронология, частота и информативность диагностических тестов при выполнении по одному в сравнении с их комбинацией. Хронология и частота тестирования в соответствии с комбинацией тестов, проведенных для каждого пациента, представлены в табл. 3. Наиболее высокая частота тестирования наблюдалась в пределах первых 24 ч после первых проявлений у 94% (97/103) пациентов, имеющих, по меньшей мере, один выполненный тест. Определение уровня липазы является наиболее распространенным тестом, выполняемым отдельно, в то время как LA и LAU являлись двумя самыми часто выполняемыми комбинациями тестов в течение первых 24 ч после первых проявлений (n=22). Диагностическая ценность комбинации тестов, состоящих, по меньшей мере, из одного анализа крови и одного метода визуализации, превосходила любой тест, проведенный отдельно, или комбинацию двух анализов крови (т. е. липазы и амилазы) (83–100% против 19–56% соответственно).

Соответствие между сывороточными ферментами ПЖ и визуализацией.

Сывороточные ферменты ПЖ (липсаза или амилаза) против визуализации (УЗИ или КТ). Соответствие между сывороточными ферментами ПЖ и методами визуализации представлена в табл. 2. Наблюдаемая согласованность между «липсазой или амилазой» и «УЗИ или КТ» составила 40% (41/103) (табл. 2). Диагноз ОП в течение 96 ч после первых проявлений соответствовал сывороточным ферментам ПЖ и визуализации в 39% (40/103) случаев. Анализ крови и визуализация не выявили правильный диагноз ОП в оставшемся 1% (1/103); в этом случае, диагноз ОП был выставлен через 96 ч и был основан на боли в животе и повышенном уровне амилазы на шестой день госпитализации. В 5% (5/103) случаев ОП диагностировался при визуализации, но не подтверждался повышенным уровнем сывороточных ферментов ПЖ (т. е. положительные результаты

визуализации, но уровни ферментов $<3 \times \text{ВГН}$). В отличие от этого, результаты визуализации не выявляли патологию несмотря на повышенные уровни липазы или амилазы сыворотки крови в 55% (57/103) случаев. Значение k для «липазы или амилазы» в сравнении с «УЗИ или КТ» составляло $-0,083$, что свидетельствует об отсутствии соответствия.

Сывороточные ферменты ПЖ («липаса или амилаза») в сравнении с УЗИ. УЗИ проводилось у 77 пациентов (75%). «Липаса или амилаза» соответствовали УЗИ в 25% (19/77) случаев со значением $k = -0,070$ (отсутствие согласованности) (табл. 2). Более конкретно, в 71% (55/77) случаев, при УЗИ патологии не выявлено, несмотря на наличие ОП. УЗИ дало положительный результат в отношении ОП в 3 (4%) случаях с нормальным уровнем сывороточных ферментов ПЖ.

Сывороточные ферменты ПЖ («липаса или амилаза») в сравнении с КТ. КТ была выполнена у 42 пациентов (41%). «Липаса или амилаза» согласовывались с КТ в 62% (26/42) случаев, с соответствующим значением $k = -0,091$, что свидетельствует об отсутствии согласованности (табл. 2). 33% (14/42) пациентов с отрицательным результатом КТ в отношении ОП имели уровни «липазы или амилазы» $\geq 3 \times \text{ВГН}$. Результаты КТ были положительными в отношении ОП в 2 (5%) случаях, которые были связаны с уровнями «липазы или амилазы» $< 3 \times \text{ВГН}$.

Липаза в сравнении с визуализацией (УЗИ или КТ). Наблюдаемое соответствие между липазой и «УЗИ или КТ» составляло 39% и значение $k = -0,072$ (без согласованности) (табл. 2В). Несмотря на то, что наблюдаемая согласованность улучшилась на 60%, когда липаза сравнивалась только с КТ, уровень согласованности согласно k -показателю остался неизменным. В 2% (2/100) случаев, результаты определения сывороточной липазы и визуализации (было выполнено только УЗИ) были отрицательными; диагноз в этих двух случаях был выставлен на основании боли в животе и повышенного уровня амилазы на второй и шестой дни госпитализации.

Амилаза по сравнению с визуализацией («УЗИ или КТ»). Наблюдаемая согласованность между амилазой и «УЗИ или КТ» составляла 63% и значение k составляло 0,251, что свидетельствует о приемлемой согласованности (табл. 2С). Этот уровень соответствия сходен с уровнем между амилазой и УЗИ (наблюдаемая согласованность 64%; значение k 0,283), но не с уровнем между амилазой и КТ (наблюдаемая согласованность 59%; значение k 0,063). Уровни сывороточной амилазы составляли $< 3 \times \text{ВГН}$ в 46% (37/80) случаев, и из этих случаев результаты УЗИ были положительными в 17% (5/30), а результаты КТ были положительными в 67% (8/12).

Обсуждение

В этом исследовании мы сообщаем о диагностической ценности и соответствии в течение 96 ч после начала проявлений ОП между диагностической информативностью уровня липазы, амилазы в сыворотке крови, УЗИ и КТ в когорте детей и подростков с диагнозом ОП с использованием общепринятых критериев Международного консенсуса. Общая диагностическая ценность в порядке убывания является следующей: 93% (93/100), 67% (28/42), 54% (43/80) и 27% (21/77) для сывороточной липазы, КТ, амилазы и УЗИ соответственно. Превосходство липазы над амилазой, и КТ над УЗИ согласуется с предыдущими сообщениями [4]. Опасения в отношении облучения, связанного с КТ, привели к тому, что данное исследование являлось наименее часто выполняемым тестом. Тем не менее, диагности-

ческая ценность КТ была выше по сравнению с уровнем амилазы и УЗИ. В предыдущем исследовании было обнаружено, что КТ подтверждает диагноз ОП примерно в 60% случаев [10]. Определение уровня амилазы и УЗИ выполнялись с приблизительно одинаковой частотой, но диагностическая ценность амилазы была вдвое выше, чем УЗИ.

В целом, диагностическая ценность для различных комбинаций тестов была выше, чем для тестов, проведенных по отдельности. Исключением было сочетание липазы и амилазы, которое давало сходную диагностическую ценность с определением только липазы. Это говорит о роли использования комбинации двух различных методов тестирования (т. е. анализа крови и КТ) в диагностике ОП у детей. Кроме того, «благоприятное для детей» (без облучения) сочетание определения уровня сывороточной липазы и/или амилазы в сочетании с УЗИ обеспечивает удовлетворительную диагностическую ценность. Кроме того, сочетание трех или четырех тестов имеет более высокую диагностическую ценность, чем комбинация двух тестов. Эти данные указывают на повышение диагностической ценности с увеличением числа выполняемых методов исследования. В отношении хронологии тестирования: большинство тестов были выполнены в течение первых 24 и 48 ч с момента начала проявлений (табл. 3). Не удивительно, что любая комбинация тестов, включающих КТ, выполнялась с наименьшей частотой в отличие от «благоприятных для детей» вариантов LA и LAU.

В целом, соответствия между различными диагностическими тестами не были приемлемыми ни в одном случае. В совокупности, наблюдаемая согласованность между «липазой или амилазой» и «УЗИ или КТ» составляла 40% с уровнем согласованности «отсутствует» ($k = -0,083$). В более чем половине (55%) случаев диагноз был основан на повышении уровня сывороточных ферментов ПЖ ($\geq 3 \times \text{ВГН}$) по отдельности в сравнении с 5% случаев, когда диагноз был основан на результатах визуализации отдельно. Диагноз ОП соответствовал повышению уровня сывороточных ферментов ПЖ и визуализации в 39% (40/103) случаев. При сравнении отдельных диагностических показателей друг с другом не наблюдалось соответствия, за исключением такового между амилазой и УЗИ (приемлемая согласованность). Вполне вероятно, что это исключение связано с тем, что амилаза и УЗИ согласуются в отсутствие большого количества случаев ОП. Может существовать несколько объяснений этим наблюдениям. Повышение уровня амилазы не является специфичными для ОП, и уровень фермента может быть повышен за счет других различных состояний [4]. Сывороточная липаза является предположительно более специфичной по отношению к ОП из-за меньшего количества альтернативных источников липазы, и более чувствительной из-за более длительного периода полувыведения из сыворотки крови по сравнению с амилазой ($t_{1/2}$ липазы=6,9–13,7 ч по сравнению с $t_{1/2}$ амилазы=2,0–2,2 ч) [12]. УЗИ может быть ненадежным ввиду неточности диагностики и зависимости от исполнителя исследования, а диагностическое значение может быть ограничено затрудненной визуализацией ПЖ из-за метеоризма.

Из данного исследования можно выделить несколько дополнительных важных наблюдений и идей. Диагноз ОП у детей может быть трудным и легко пропущенным. Могут иметь место нормальные результаты визуализации или сывороточные уровни ферментов ПЖ $< 3 \times \text{ВГН}$ несмотря на наличие ОП. На основании этого исследования можно сделать вывод, что выявление одного или двух отрицательных диагностических тестов для ОП, особенно при первона-

Хронология, частота и информативность диагностического тестирования

#	Тест (ы)	24 ч	48 ч	72 ч	96 ч	Всего		
		n	n	n	n	n	Dx	%
1	L	9	14	16	6	45	25	56
	C	-	2	-	-	2	1	50
	A	3	3	1	6	13	6	46
	U	4	8	1	3	16	3	19
2	AU	1	-	-	-	1	1	100
	LU	14	1	-	2	17	16	94
	LC	8	3	-	1	12	10	83
	LA	22	38	37	15	112	60	54
	AC	-	-	-	-	-	-	-
	UC	-	-	-	-	-	-	-
3	AUC	2	-	-	-	2	2	100
	LUC	-	1	-	-	1	1	100
	LAC	9	7	2	3	21	20	95
	LAU	22	12	6	-	40	37	93
4	LAUC	3	1	-	-	4	4	100
	Количество протестированных пациентов	97	90	63	36	286	186	65
	Количество непротестированных пациентов	6	13	40	67	126		
	Общее число пациентов	103	103	103	103	412		

Примечание. Частота исследований в течение каждого 24-часового периода была разделена между 16 потенциальными комбинациями исследований крови и визуализации. Каждая категория в течение каждого периода времени является взаимоисключающей; таким образом, общее число протестированных и непротестированных пациентов составляет 103. Кроме того, если пациенту проведено определение липазы и УЗИ, он был отнесен только в группу LU, а не в группы L и U. Представлено общее количество (более 96 ч) из каждой комбинации проведенных исследований вместе с их диагностической ценностью. Диагностические критерии соответствовали ОП, если, по крайней мере, один из тестов в пределах комбинации был положительным, т. е. для LAU положительным должен быть только один тест для соответствия диагностическим критериям. Dx — количество пациентов, которые удовлетворяют диагностическим критериям.

чальном проведении теста, возможно, направит диагностическую работу в пользу «благоприятной для детей», что не должно удерживать врачей от выполнения дополнительных тестов с более высокой диагностической ценностью при высоком подозрении на ОП. Это особенно имеет значение, если были выполнены тесты с низкой диагностической ценностью, как например, определение амилазы в сыворотке крови или УЗИ. Повышение диагностической ценности наблюдалось при сочетании, по крайней мере, одного анализа крови и одного метода визуализации. Кроме того, низкий уровень соответствия, наблюдаемый в нашем исследовании, предполагает, что установление факта отрицательного результата теста не должно мешать врачам в постановке диагноза ОП, если еще один тест согласуется с диагнозом ОП. Положения Консенсуса в отношении детей и взрослых не рекомендуют выполнение визуализационных исследований при установлении диагноза ОП с наличием боли в животе и повышением уровня сывороточных ферментов ПЖ [6, 11]. Наши выводы относительно отсутствия или наличия приемлемой связи между сывороточными ферментами ПЖ и методами визуализации подтверждают это положение. Тем не менее, визуализация остается важной в идентификации конкретной этиологии, такой как структурные аномалии или билиарная обструкция из-за желчных конкрементов или сладжа, а также осложнений ОП [7]. Кроме того, в нашем ис-

следовании методы визуализации повышали комбинированную диагностическую ценность и 5% (5/103) случаев ОП были диагностированы на основании положительных результатов визуализации по отдельности. Это еще раз подтверждает решение выполнять КТ у пациентов с уровнем сывороточных ферментов $<3 \times \text{ВГН}$, особенно если индекс подозрения на ОП остается высоким.

Это исследование имеет ряд ограничений, включая небольшой размер выборки. В связи с ретроспективным характером данного исследования пациенты с «просмотренным» диагнозом ОП, т. е. с отсутствием или минимальными абдоминальными симптомами, не были бы включены в это исследование. Еще одно ограничение заключается в изменчивости вида и сроков исследований, проведенных в связи с появлением симптомов. Истинное соответствие между каждым диагностическим тестом не может быть определено из-за различий в числе проведенных тестов. Это особенно касается КТ, которую выполняли реже всего. Изменчивость сроков диагностического тестирования (в рамках определенного графика) может ограничивать достоверность этого исследования; например, пиковое повышение сывороточной амилазы может быть пропущено при позднем выполнении анализа, а некроз ПЖ может быть не виден на КТ, если она выполняется на начальном этапе госпитализации [3]. Диагностическая ценность КТ, наблюдаемая в этом исследовании, может подвергаться статистической ошибке. Бо-

лее слабые дети с более тяжелым течением ОП, и, следовательно, легче обнаруживаемыми морфологическими изменениями, возможно, скорее всего, будут подвергаться КТ. Кроме того, крайне важно учитывать риски, связанные с облучением при КТ. Опять из-за характера данного исследования у нас не было возможности выполнить более глубокий анализ, рассматривая конкретные результаты визуализации и степень повышения уровня сывороточных ферментов ПЖ. Другие методы визуализации, такие как магнитно-резонансная томография и/или холангиопанкреатография (МРТ/МХПГ) не могут быть должным образом оценены из-за очень малого числа детей, которым они были выполнены ($n=6$). Сбор данных также был ограничен доступностью медицинских записей. Необходимы крупные многоцентровые проспективные исследования с участием пациентов из различных демографических слоев и регионов, с одновременным выполнением различных тестов и включающих другие диагностические тесты, такие как определение трипсинагена в сыворотке крови и МРТ/МХПГ.

Заключение

В когорте детей с ОП повышенный уровень липазы $\geq 3 \times \text{ВГН}$ имел наибольшую диагностическую ценность с

последующим проведением КТ, УЗИ и определением уровня амилазы. Комбинации диагностических тестов, особенно анализы крови с визуализацией, обеспечивают высокую диагностическую информативность. Наблюдалось отсутствие или приемлемое соответствие между повышенным уровнем сывороточных ферментов ПЖ и структурными изменениями железы при визуализации. Изменения ПЖ при визуализации указывают на ОП, когда ферменты ПЖ не повышены ($\geq 3 \times \text{ВГН}$), только в 5% случаев. Понимание значения и ограничений каждого диагностического метода могут помочь уменьшить количество пропущенных случаев ОП у детей.

Благодарности

Авторы хотели бы поблагодарить: Professor Andrea Rita Horvath and Keith Westbury, South Eastern Area Laboratory Services; Marcin Pasternak, Jacqueline Chao and Filip Tota, Prince of Wales Medical Records; and Associate Professor Huy Tran, Hunter Area Pathology Service.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Acute and recurrent pancreatitis in children: etiological factors / C. Sanchez-Ramirez, A. Larossa-Haro, S. Flores-Martinez [et al.] // *Acta Paediatr.* — 2007. — Vol. 96. — P. 534–537.
2. Acute pancreatitis in children: 10-year experience in a medical center / C. Chen, M. Kong, M. Lai, C. Wang // *Acta Paediatr. Taiwan.* — 2006. — Vol. 47. — P. 192–196.
3. American Gastroenterological Association (AGA) Institute on Management of Acute Pancreatitis Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute medical position statement on acute pancreatitis // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 132. — P. 2019–2021.
4. Bai H. What have we learned about acute pancreatitis in children? / H. Bai, M. Lowe, S. Husain // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2011. — Vol. 52. — P. 262–270.
5. Byrt T. How good is that agreement? (Letter) / T. Byrt // *Epidemiology.* — 1996. — Vol. 7. — P. 561.
6. Classification of acute pancreatitis — 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P. Banks, T. Bollen, C. Dervenis [et al.] // *Gut.* — 2013. — Vol. 62. — P. 102–111.
7. Coffey M. Predicting a biliary aetiology in paediatric acute pancreatitis / M. Coffey, S. Nightingale, C. Ooi // *Arch. Dis. Child.* — 2013. — Vol. 98. — P. 965–969.
8. Coffey M. Serum lipase as an early predictor of severity in pediatric acute pancreatitis / M. Coffey, S. Nightingale, C. Ooi // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2013. — Vol. 56. — P. 602–608.
9. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales / J. Cohen //

Educ. Psychol. Meas. — 1960. — Vol. 20. — P. 37–46.

10. A comparison of presentation and management trends in acute pancreatitis between infants/toddlers and older children / A. Park, S. Latif, M. Ahmad [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2010. — Vol. 51. — P. 167–170.
11. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices / V. Morinville, S. Husain, H. Bai [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2012. — Vol. 55. — P. 261–265.
12. Frank B. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis? / B. Frank, K. Gottlieb // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94. — P. 463–469.
13. Jordan S. Pancreatitis in children and adolescents / S. Jordan, M. Ament // *J. Pediatr.* — 1977. — Vol. 91. — P. 211–216.
14. Juurlink D. Kappa statistic (letter) / D. Juurlink, A. Detsky // *CMAJ.* — 2005. — Vol. 173. — P. 16.
15. Kandula L. Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers / L. Kandula, M. Lowe // *J. Pediatr.* — 2008. — Vol. 152. — P. 106–110.
16. Landis J. The measurement of observer agreement for categorical data / J. Landis, G. Koch // *Biometrics.* — 1977. — Vol. 33. — P. 159–174.
17. Pancreatitis in childhood. Experience with 49 patients / D. Ziegler, J. Long, A. Philippart, M. Klein // *Ann. Surg.* — 1988. — Vol. 207. — P. 257–261.
18. Weizman Z. Acute pancreatitis in children / Z. Weizman, P. Durie // *J. Pediatr.* — 1988. — Vol. 113. — P. 24–29.
19. Werlin S. Pancreatitis in children / S. Werlin, S. Kugathasan, B. Frautschy // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2003. — Vol. 37. — P. 591–595.

УДК 616.37–002–07–053.2:577.151.4

ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА У ДЕТЕЙ: КАКОВА ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ И СООТВЕТСТВИЕ СЫВОРОТОЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И РЕЗУЛЬТАТОВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ТЕЧЕНИЕ 96 ЧАСОВ С МОМЕНТА НАЧАЛА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ?

M. J. Coffey¹, S. Nightingale^{2,3}, C. Y. Ooi^{1,4}

¹School of Women's and Children's Health, Faculty of Medicine, University of New South Wales, Sydney, Australia (Сидней, Австралия)

²Department of Gastroenterology, John Hunter Children's Hospital,

Newcastle, Australia (Ньюкасл, Австралия)

УДК 616.37–002–07–053.2:577.151.4

ДІАГНОСТИКА ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ У ДІТЕЙ: ЯКА ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ТА ВІДПОВІДНІСТЬ СИРОВАТКОВИХ ФЕРМЕНТІВ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ І РЕЗУЛЬТАТІВ ВІЗУАЛІЗАЦІЇ ПРОТЯГОМ 96 ГОДИН ВІД ПОЧАТКУ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ?

M. J. Coffey¹, S. Nightingale^{2,3}, C. Y. Ooi^{1,4}

¹School of Women's and Children's Health, Faculty of Medicine, University of New South Wales, Sydney, Australia (Сідней, Австралія)

²Department of Gastroenterology, John Hunter Children's Hospital,

Newcastle, Australia (Ньюкасл, Австралія)

DIAGNOSING ACUTE PANCREATITIS IN CHILDREN: WHAT IS THE DIAGNOSTIC YIELD AND CONCORDANCE FOR SERUM PANCREATIC ENZYMES AND IMAGING WITHIN 96 H OF PRESENTATION?

M. J. Coffey¹, S. Nightingale^{2,3}, C. Y. Ooi^{1,4}

¹School of Women's and Children's Health, Faculty of Medicine, University of New South Wales, Sydney, Australia

²Department of Gastroenterology, John Hunter Children's Hospital,

Newcastle, Australia

³Discipline of Paediatrics and Child Health,
School of Medicine and Public Health,
University of Newcastle, Newcastle,
Australia (Ньюкасл, Австралія)
⁴Department of Gastroenterology,
Sydney Children's Hospital Randwick,
Sydney, Australia (Сідней, Австралія)

³Discipline of Paediatrics and Child Health,
School of Medicine and Public Health,
University of Newcastle, Newcastle,
Australia (Ньюкасл, Австралія)
⁴Department of Gastroenterology,
Sydney Children's Hospital Randwick,
Sydney, Australia (Сідней, Австралія)

³Discipline of Paediatrics and Child Health,
School of Medicine and Public Health,
University of Newcastle, Newcastle, Australia
⁴Department of Gastroenterology, Sydney
Children's Hospital Randwick, Sydney, Australia

Статья опубликована в журнале Pancreatology. — 2014. — Vol. 14. — P. 251–256.

Стаття опублікована в журналі Pancreatology. — 2014. — Vol. 14. — P. 251–256.

Pancreatology. — 2014. — Vol. 14. — P. 251–256.

Ключевые слова: соответствие результатов исследования, ферменты, визуализация, дети, панкреатит, липаза

Введение/цели. Существует ряд ограничений и проблем, связанных с диагностикой острого панкреатита (ОП) у детей. Мы оценили диагностическую ценность и соответствие диагностической роли сывороточных ферментов поджелудочной железы и результатов визуализации у детей с ОП.

Методы. В двух детских больницах был проведен ретроспективный обзор лабораторных и рентгенологических результатов в течение 96 ч с начала клинических проявлений ОП (январь 2000 г. — июль 2011 г.). Наблюдаемые согласованность и каппа-статистика (к) определялись между результатами анализа крови (липаза и/или амилаза) и данными визуализации (ультразвукового исследования (УЗИ) и/или компьютерной томографии (КТ)).

Результаты. В общей сложности было диагностировано 103/131 (79%) случаев ОП при помощи анализа крови и визуализации (в пределах 96 ч). В целом, липаза, амилаза, УЗИ и КТ соответствовали диагнозу ОП в 93% (93/100), 54% (43/80), 27% (21/77) и 67% (28/42) случаев соответственно. Диагностическая ценность для комбинаций анализа крови и визуализации была выше, чем какое-либо исследование отдельно. Наблюдаемое соответствие между УЗИ- или КТ-визуализацией составляло 40%. Значение к составляло 0,083, что свидетельствует об отсутствии соответствия. В 55% случаев ферменты соответствовали диагнозу ОП, в то время как визуализация не подтверждала это заболевание, и обратное явление наблюдалось в 5% случаев. Не было достигнуто соответствия между различными диагностическими тестами, за исключением амилазы и УЗИ, которые имели хорошее соответствие.

Заключение. Повышение уровня липазы в сыворотке крови было информативным для диагностики чаще, чем другие тесты. Комбинации анализа крови и КТ имеют высокую диагностическую ценность. Увеличение уровня ферментов в сыворотке крови и изменения поджелудочной железы при визуализации имеют слабую корреляцию. По крайней мере, 5% случаев ОП могут быть пропущены при отсутствии выполнения УЗИ или КТ.

Ключові слова: відповідність результатів дослідження, ферменти, візуалізація, діти, панкреатит, ліпаза

Вступ/мета. Існує низка обмежень і проблем, пов'язаних із діагностикою гострого панкреатиту (ГП) у дітей. Ми оцінили діагностичну цінність та відповідність діагностичної ролі сироваткових ферментів підшлункової залози і результатів візуалізації у дітей із ГП.

Методи. У двох дитячих лікарнях був проведений ретроспективний огляд лабораторних та рентгенологічних результатів протягом 96 год від початку клінічних проявів ГП (січень 2000 р. — липень 2011 р.). Спостережувані узгодженість і каппа-статистика (к) визначалися між результатами аналізу крові (ліпаза та/або амілаза) та даними візуалізації (ультразвукового дослідження (УЗД) та/або комп'ютерної томографії (КТ)).

Результати. Взагалі було діагностовано 103/131 (79%) випадків ГП за допомогою аналізу крові та візуалізації (в межах 96 год). В цілому, ліпаза, амілаза, УЗД і КТ відповідали діагнозу ГП у 93% (93/100), 54% (43/80), 27% (21/77) і 67% (28/42) випадків відповідно. Діагностична цінність для комбінацій аналізу крові та візуалізації була вищою, ніж будь-яке дослідження окремо. Спостережувана відповідність між УЗД- або КТ-візуалізацією становила 40%. Значення к становило 0,083, що свідчить про відсутність відповідності. У 55% випадків ферменти відповідали діагнозу ГП, у той час як візуалізація не підтверджувала це захворювання, і зворотне явище спостерігалось у 5% випадків. Не було досягнуто відповідності між різними діагностичними тестами, за винятком амілази і УЗД, які мали добру відповідність.

Висновок. Підвищення рівня ліпази в сироватці крові було інформативним для діагностики частіше, ніж інші тести. Комбінації аналізу крові та КТ мають високу діагностичну цінність. Збільшення рівня ферментів у сироватці крові та зміни підшлункової залози при візуалізації мають слабку кореляцію. Принаймні, 5% випадків ГП може бути пропущено за відсутності виконання УЗД або КТ.

Key words: concordance, enzymes, imaging, children, pancreatitis, lipase

Background/objectives. There are limitations and challenges with the diagnosis of acute pancreatitis (AP) in children. We evaluated the diagnostic yield and concordance for serum pancreatic enzymes and imaging in children with AP.

Methods. A retrospective review of laboratory and radiographic results within 96 h of AP presentation (January 2000 — July 2011) was performed at two paediatric hospitals. Observed agreement and kappa statistics (k) were determined between outcomes of bloods (lipase and/or amylase) and imaging (ultrasound (US) and/or computed tomography (CT)).

Results. A total of 103/131 (79%) AP cases had both bloods and imaging performed (within 96 h). Overall, lipase, amylase, US and CT were consistent with an AP diagnosis in 93% (93/100), 54% (43/80), 27% (21/77) and 67% (28/42) of cases respectively. The diagnostic yield for combinations of blood(s) and imaging(s) tests was higher than any single test and blood tests alone. The observed agreement between bloods 'lipase or amylase' and imaging 'US or CT,' was 40%. The k was 0.083 suggesting no agreement. In 55% of cases, enzymes were positive whilst imaging was negative and the converse was evident in 5% of cases. There was no agreement between the various diagnostic tests, except between amylase and US, which had fair agreement.

Conclusion. Elevations in serum lipase contributed to the diagnosis more often than other tests. Combinations of blood(s) and imaging(s) tests have an increased diagnostic yield. Serum enzyme elevation and imaging changes poorly correlated. At least 5% of cases of AP may be missed if imaging is not performed.

Ефективність сучасного кремнеземного ентеросорбенту «Біле вугілля» у хворих на хронічний панкреатит

Н. Б. Губергіц¹, В. О. Терьошин², О. В. Круглова²

¹Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

²Луганський державний медичний університет

КЛЮЧОВІ СЛОВА

хронічний панкреатит, ендогенна метаболічна інтоксикація, ентеросорбція, «Біле вугілля», лікування

Вступ

Згідно даних медичної статистики, упродовж останніх 30 років у світі спостерігається збільшення захворюваності на гострий та хронічний панкреатит (ХП) більш, ніж в 2 рази [19, 20, 21]. У той самий час у країнах СНД, в т. ч. в Україні, відмічено ще інтенсивніше зростання частоти ХП, при цьому серед дорослих за останні 10 років поширеність захворювань підшлункової залози (ПЗ) збільшилася в 3 рази, а серед підлітків — більш ніж в 4 рази [6, 7]. Найчастіше вказана тенденція, пов'язана із збільшенням споживання алкоголю, а також із недостатньою якістю харчових продуктів [6, 14, 19]. У свою чергу, ці чинники асоціюються з низьким рівнем життя населення, соціальними проблемами. Велика поширеність патології ПЗ, труднощі у виборі оптимального підходу до лікування пояснюють актуальність проблеми ХП [14, 19]. Виходячи з цього, ХП можна вважати і медичною, і медико-соціальною проблемою.

Відомо, що важлива роль у розвитку хронічної патології травної системи в патогенетичному плані належить імунним та метаболічним порушенням [1, 27, 19]. Так, встановлена патогенетична роль синдрому ендогенної «метаболічної» інтоксикації (СЕМІ) в патогенезі хронічної патології ПЗ [1], лабораторним критерієм якого є підвищення вмісту у сироватці крові «середніх молекул» (СМ) [4, 5]. Серед імунних зсувів у хворих привертає увагу підвищення вмісту у крові циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), особливо їхньої найбільш токсигенної середньомолекулярної фракції, що свідчить про наявність синдрому імунотоксикозу [2, 12]. Тому можна вважати доцільним розробку нових патогенетично обґрунтованих підходів до корекції зсувів імунного та метаболічного гомеостазу у пацієнтів із вказаною патологією.

Виходячи з цього, на нашу думку, до комплексу заходів лікування хворих з наявністю хронічної патології ПЗ доцільно включати ентеросорбенти [16]. Наразі у своїй лікувальній діяльності найбільше значення автори статті приділяють використанню сорбентів, створених на основі діоксиду кремнію (SiO₂), оскільки ці препарати мають природне походження та мають низку позитивних фармакологічних ефектів порівняно з пористими сорбентами [8]. У теперішній час нашу увагу привернула можливість застосування сучасного засобу на основі діоксиду кремнію, який має комерційну назву «Біле вугілля». Встановлено, що ентеросорбент «Біле вугілля» сприяє адсорбції з шлунково-кишкового тракту та подальшому виведенню з організму екзо- та ендогенних токсичних речовин різного походження (в т. ч. продуктів життєдіяльності патогенних мікроорганізмів, харчових та бактеріальних алергенів) [13, 15].

Виходячи з цього, «Біле вугілля» сприяє послабленню токсико-алергічних реакцій, зниженню метаболічного навантаження на органи детоксикації (в першу чергу — печінку та нирки), корекції обмінних процесів і імунного статусу, усуненню дисбалансу біологічно активних речовин в організмі, посилює перистальтику кишечника та тому не викликає закрепів [3].

Метою роботи було вивчення ефективності ентеросорбенту «Біле вугілля» у хворих на ХП.

Матеріали та методи

Було досліджено 87 хворих на ХП (за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду, код K86.1). Діагноз ХП встановлено відповідно до Адаптованої клінічної настанови та Уніфікованого клінічного протоколу надання медичної допомоги пацієнтам з ХП МОЗ України від 10.09.2014 р. Обстежені пацієнти були розподілені на дві групи: основну (45 осіб) та групу зіставлення (42 пацієнта). Обидві групи хворих, які знаходилися під наглядом, були рандомізовані за віком, статтю і частотою загострення хронічного патологічного процесу в ПЗ за останній календарний рік. Хворі основної групи на додаток до традиційної терапії отримували «Біле вугілля» по 3 таблетки тричі на день між прийомами їжі протягом 3 тижнів, а хворим групи зіставлення призначали тільки базисну загальноприйнятну терапію ХП.

У всіх хворих були докладно проаналізовані скарги, анамнез, проведено об'єктивне, лабораторне та інструментальне обстеження.

Вираженість скарг і пальпаторної болючості оцінювали за допомогою показника середнього ступеня тяжкості (ССТ). При цьому використовували напівкількісну шкалу: 0 балів — прояви відсутні; 1 бал — прояви мінімальні; 2 бали — прояви помірні; 3 бали — прояви виражені або дуже виражені.

З урахуванням цієї шкали обчислювали ССТ різних клінічних проявів за формулою:

$$ССТ = \frac{a+2b+3c}{a+b+c+d}$$

де ССТ — середній ступінь тяжкості проявів;

a — кількість хворих з вираженістю симптомів в 1 бал;

b — кількість хворих з вираженістю симптомів в 2 бали;

c — кількість хворих з вираженістю симптомів в 3 бали;

d — кількість хворих з відсутністю симптомів.

Усім хворим виконували загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, проводили копроскопію, біохімічне дослідження крові, вивчали активність α-амілази крові та сечі, панкреатичної ізоамілази (Р-ізоамілази) крові та сечі для верифікації діагнозу ХП.

Для реалізації мети дослідження у всіх обстежених хворих вивчали рівень СМ [10]. Концентрацію ЦІК у сироватці крові визначали методом преципітації в розчині поліетиленгліколю з молекулярною масою 6000 дальтон; молекулярний склад ЦІК з виділенням фракцій велико- (>19S), середньо- (11S–19S) та дрібномолекулярних (<11S) імунних комплексів (ІК) — шляхом диференційованої преципітації у 2,0; 3,5 та 6% розчинах поліетиленгліколю [11, 12].

Отримані дані обробляли статистично на персональному комп'ютері Intel Core 2 Duo 3,0 GHz із застосуванням стандартних пакетів прикладних програм Microsoft Windows 8, Microsoft Office 2010, Microsoft Excel та MedStat. При аналізі ефективності ентеросорбенту «Біле вугілля» враховували основні принципи застосування статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських засобів [9, 17].

Отримані результати та їх обговорення

До початку лікування у всіх хворих основною скаргою був абдомінальний біль, при цьому у 18 (40,0%) пацієнтів основної групи болі були інтенсивними, у 21 (46,6%) хворого цієї групи — помірними, у 6 (13,3%) обстежених — мінімальними. ССТ абдомінального болю в цій групі склав 2,26. У групі зіставлення болі були інтенсивними у 16 (38,1%) пацієнтів, помірними — у 19 (45,2%) пацієнтів, мінімальними — у 7 (16,7%) пацієнтів. ССТ больового синдрому в цій групі — 2,24.

У хворих обох груп переважав нападаподібний біль — у 24 (53,3%) в основній групі та 22 (52,4%) хворих в групі зіставлення; дещо рідше турбував постійний біль — у 21 (46,7%) та 20 (47,6%) пацієнтів відповідно. У всіх випадках постійного болю він посилювався через 20–35 хв після їжі. У разі нападаподібного болю він також провокувався прийомом їжі і виникав у такий же час після їжі та/або прийому алкоголю. Особливо біль посилювався після прийому жирної, смаженої, гострої, солоної, копченої їжі. Крім того, у 7 (15,6%) пацієнтів основної групи та 6 (14,3%) хворих групи зіставлення відзначалося посилення болю після прийому свіжоспеченого хліба, у 10 (22,2%) хворих основної та у 9 (21,4%) пацієнтів групи зіставлення — після прийому солодкого, шоколаду. Слід зазначити, що в основній групі у 3 (6,7%) хворих та у 2 (4,8%) пацієнтів групи зіставлення біль провокувався не тільки прийомом їжі та/або алкоголю, але й сильним хвилюванням.

При характеристиці болю слід зазначити, що переважала іррадіація болю за типом повного поясу, а саме у 24 (53,4%) хворих, рідше спостерігалася іррадіація за типом лівого напівпоясу — у 13 (28,8%) пацієнтів, за типом правого напівпоясу біль відмічалася у 8 (17,8%) осіб цієї групи. У групі зіставлення іррадіація болю за типом повного поясу відмічалася у 22 (52,4%) пацієнтів, за типом лівого напівпоясу — у 13 (30,9%) хворих, рідше відзначалося іррадіація за типом правого напівпоясу — у 7 (16,7%) хворих. Крім того, у 3 (6,7%) хворих основної групи та також у 3 (7,1%) пацієнтів групи зіставлення відзначалося іррадіація болю в передсердну ділянку, у 2 (4,4%) хворих та 1 (2,4%) пацієнта відповідно — у ліве плече або у ліву ключицю.

Хворі відзначали, що біль полегшується після ін'єкції або прийому спазмолітиків (у 26 (57,8%) пацієнтів основної групи та 24 (57,1%) пацієнтів групи зіставлення), анагетиків (у 30 (67,0%) та 28 (66,7%) відповідно), прийому ферментних препаратів (у 11 (24,4%) пацієнтів та 10 (23,9%) осіб), прикладання холоду на проекцію ПЗ (у 12 (26,7%) та 11 (26,2%) пацієнтів), прийому антисекреторних засобів,

антацидів (у 9 (20,0%) хворих основної групи та також у 9 (21,4%) пацієнтів групи зіставлення).

У хворих обох обстежених груп до початку лікування був виражений і диспепсичний синдром, при цьому його ССТ в основній групі складав 2,12, у осіб групи зіставлення — 2,10. Обстежені хворі виказували скарги на нудоту, яка мала місце у 23 (51,1%) пацієнтів основної групи та у 20 (47,6%) осіб групи зіставлення, відрижку — в 10 (22,2%) хворих основної групи та у 8 (19,0%) пацієнтів групи зіставлення, печію — у 9 (20,0%) та 8 (19,0%) осіб відповідно. Метеоризм відмічався у 32 (71,1%) пацієнтів основної групи та у 30 (71,4%) пацієнтів групи зіставлення, бурчання — у 27 (60,0%) пацієнтів основної групи та у 26 (61,9%) хворих групи зіставлення, нестійке випороження — у 34 (75,6%) хворих основної групи та у 31 (73,8%) пацієнта групи зіставлення.

Клінічні прояви зовнішньосекреторної недостатності ПЗ (неперетравлена їжа в калі, клінічні ознаки гіповітамінозу А, D) розвивалися у 7 (15,5%) пацієнтів основної і 6 (14,3%) хворих групи зіставлення, а ССТ склав відповідно 1,22 і 1,21.

Всі хворі скаржилися на явища астенії: загальну слабкість, зниження працездатності. ССТ цих скарг — 1,24 (значущих відмінностей між групами не виявлено).

Язик був обкладений різного ступеня білуватими, сіриватими або жовтуватими нашаруваннями у 41 (91,1%) хворого основної групи та 38 (90,5%) пацієнтів групи зіставлення. Відбитки зубів по краях язика виявлені у 28 (62,2%) хворих основної групи та 26 (61,9%) пацієнтів групи зіставлення. Периферичні лімфовузли не були збільшені в жодному з випадків. У 9 (20,0%) пацієнтів основної групи та у 6 (16,6%) хворих групи зіставлення був позитивний симптом Тужиліна, у 3 (0,7%) хворих основної групи та 2 (0,5%) осіб групи зіставлення — симптом Грея Турнера, у 2 (0,4%) хворих основної та у 1 (0,2%) пацієнта групи зіставлення — симптом Кулена.

При поверхневій пальпації чутливість або болючість в проекції ПЗ визначалася у 16 (35,5%) хворих основної групи та 15 осіб (35,7%) групи зіставлення, а при глибокій пальпації — у всіх хворих. Найчастіше при глибокій пальпації мала місце болючість в зоні Шофара, тобто в проекції голівки ПЗ — у 32 (71,1%) хворих основної групи та у 29 (69,0%) хворих групи зіставлення. Рідше визначалося болючість переважно в зоні М. М. Губерґріца — Скульського, тобто в проекції тіла і хвоста ПЗ — у 12 (26,7%) хворих основної групи та у 11 (26,2%) хворих групи зіставлення. У проекції всієї ПЗ мала місце болючість у 6 (13,3%) хворих основної групи та у 5 (11,9%) пацієнтів групи зіставлення. ССТ пальпаторної болючості в проекції ПЗ склав відповідно 2,35 і 2,31.

Нам не вдалося пропальпувати ПЗ в жодного з наших хворих. При цьому в обстежених пацієнтів визначалися додаткові об'єктивні симптоми ХП. Так, болючість в точці Дежардена виявлена у 18 (40,0%) хворих основної групи та 16 (38,1%) пацієнтів групи зіставлення, в точці Мейо — Робсона — у 16 (35,5%) хворих основної групи та у 15 (33,3%) пацієнтів групи зіставлення, в точці О. Я. Губерґріца — у 14 (31,1%) хворих та 13 (30,9%) осіб групи зіставлення. Позитивний симптом Чухрієнко мав місце у 6 (13,3%) хворих та 5 (11,9%) пацієнтів групи зіставлення, симптом Воскресенського — у 3 (6,7%) та 2 (4,7%) хворих основної групи та групи зіставлення відповідно.

При спеціальному лабораторному обстеженні встановлено, що у хворих на ХП обох груп до початку лікування мали місце однотипні зсуви з боку імунологічних показників, а саме вмісту у сироватці крові ЦІК і СМ (табл. 1).

Концентрація СМ, рівень ЦІК та їх фракційний склад у сироватці крові хворих на ХП до лікування (M±m)

Вивчені показники	Норма	Групи хворих на ХП		P
		основна (n=45)	зіставлення (n=42)	
СМ, г/л	0,53±0,02	2,53±0,05***	2,45±0,04***	>0,05
ЦІК, г/л	1,88±0,02	2,34±0,03**	2,31±0,03**	>0,1
(>19S), %	44,5±1,5	24,8±1,2**	25,9±1,3**	>0,1
г/л	0,84±0,02	0,58±0,03*	0,6±0,02*	>0,1
(11S–19S), %	30,5±1,0	41,1±1,1**	39,8±1,2**	>0,1
г/л	0,57±0,02	0,96±0,03**	0,92±0,02**	>0,1
(<11S), %	25,0±1,2	34,1±1,2*	34,3±1,1*	>0,1
г/л	0,47±0,02	0,8±0,02**	0,79±0,03**	>0,1

Примітка: у табл. 1 і 2 вірогідність різниці стосовно норми: * — при P<0,05; ** — при P<0,01; *** — при P<0,001.

Так, рівень СМ у сироватці крові хворих основної групи був збільшений стосовно норми в середньому в 4,77 рази (P<0,001), а в групі зіставлення — в 4,62 рази (P<0,001). Концентрація ЦІК у сироватці крові була вище норми в основній групі обстежених хворих на ХП в середньому в 1,24 рази (при нормі 1,88±0,02 г/л; P<0,01) та в групі зіставлення — в 1,23 рази (P<0,01). При цьому підвищення рівня ЦІК відбувалося переважно за рахунок найбільш патогенних фракцій: середньомолекулярних (11S–19S) та дрібномолекулярних (<11S). Дійсно, абсолютний вміст середньомолекулярної фракції (11S–19S) в сироватці крові хворих на ХП був підвищеним в 1,68 рази відносно норми (0,57±0,02 г/л; P<0,01) в основній групі та в 1,61 рази в групі зіставлення. Стосовно концентрації дрібномолекулярних ІК, то вона була підвищена в середньому в 1,7 рази в основній групі (при нормі 0,47±0,02 г/л; P<0,01) і в групі зіставлення в 1,68 рази (P<0,01). У той же час абсолютна кон-

центрація великомолекулярних ІК (>19S) у більшості обстежених хворих була нижче норми в середньому в 1,45 рази в основній групі (при нормі 0,84±0,02 г/л; P<0,05) і групі зіставлення в 1,40 рази (P<0,05).

При проведенні клінічного спостереження було відмічено, що у хворих на ХП основної групи, які додатково отримували кремнеземний ентеросорбент «Біле вугілля», відмічалося більш ранні строки ліквідації клінічних ознак загострення ХП, особливо проявів диспептичного та астеничного синдромів, в середньому на 3,22±0,39 днів (між групами P<0,05).

В лабораторному плані після завершення лікування у пацієнтів основної групи, які отримували в комплексі лікування додатково ентеросорбент «Біле вугілля», мало місце зниження рівня ЦІК до верхньої межі норми поряд з нормалізацією їхнього фракційного складу, а також зменшення концентрації СМ до верхньої межі норми (табл. 2).

Таблиця 2

Концентрація СМ, рівень ЦІК та їх фракційний склад у сироватці крові хворих на ХП після лікування (M±m)

Лабораторні показники	Норма	Групи хворих на ХП		P
		основна (n=45)	зіставлення (n=42)	
СМ, г/л	0,53±0,02	0,53±0,01	0,88±0,03***	<0,05
ЦІК, г/л	1,88±0,02	1,9±0,03	2,11±0,04*	=0,05
(>19S), %	44,5±1,5	42,6±1,4	30,5±1,3*	<0,05
г/л	0,84±0,02	0,81±0,03	0,64±0,02*	<0,05
(11S–19S), %	30,5±1,0	31,2±1,1	36,4±0,9*	<0,05
г/л	0,57±0,02	0,59±0,02	0,77±0,02*	<0,05
(<11S), %	25,0±1,2	26,2±1,2	33,1±1,1*	<0,05
г/л	0,47±0,02	0,5±0,03	0,7±0,01*	<0,05

У хворих групи зіставлення, незважаючи на позитивну динаміку, на момент завершення курсу лікування вивчені показники залишалися вірогідно вище стосовно норми. Рівень СМ у сироватці крові хворих групи зіставлення на момент завершення терапії залишався в 1,69 рази вище норми (P<0,001) та водночас в 1,66 рази вище відповідного показника у хворих основної групи (P<0,001). Загальний рівень ЦІК у пацієнтів групи зіставлення в цей період обстеження знизився відносно початкового рівня в середньому в 1,10 рази, але зберігався в 1,12 рази вище за норму (P<0,05) і склав 2,11±0,04 г/л. При цьому зберігався дисбаланс молекулярних фракцій ІК: абсолютний

вміст середньомолекулярної фракції ІК (11S–19S) залишився підвищеним в 1,35 рази стосовно норми (P<0,05) та рівень дрібномолекулярних ІК перевищував норму в 1,48 рази (P<0,05). Таким чином, отримані дані свідчать, що у хворих на ХП основної групи при застосуванні ентеросорбенту «Біле вугілля» скорочується тривалість збереження симптоматики, пов'язаної з наявністю загострення патології ПЗ, і нормалізуються вивчені лабораторні (біохімічні та імунологічні) показники.

Таким чином, отримані дані дозволяють вважати, що застосування ентеросорбенту «Біле вугілля» в комплексному лікуванні хворих на ХП має чітко виражені переваги

порівняно з загальноприйнятною терапією, оскільки позитивно впливає на клінічні показники та в цілому сприяє прискоренню досягнення клініко-біохімічної ремісії ХП, а в патогенетичному плані — обумовлює ліквідацію або суттєве зниження інтенсивності синдрому ендогенної метаболічної інтоксикації, а також вираженість імунотоксичних реакцій. Отримані результати дозволяють вважати, що включення ентеросорбенту «Біле вугілля» до комплексу лікувальних заходів при ХП патогенетично обгрунтоване, клінічно доцільне та перспективне, що дозволяє рекомендувати застосування даного препарату в комплексній терапії хворих із вказаною патологією ПЗ.

Висновки:

1. У хворих на ХП до початку лікування відмічалася наявність типової клініки: больового абдомінального, диспептичного та астеничного синдромів.

2. При спеціальному лабораторному дослідженні встановлено збільшення у сироватці крові концентрації СМ — в основній групі в 4,77 рази та в групі зіставлення — в 4,62 рази стосовно норми та підвищення загальної концентрації ЦК (в 1,23–1,24 рази) переважно за рахунок найбільш патогенних (токсигенних) середньомолекулярної та дрібномолекулярної фракцій ІК, що свідчить про наявність кліні-

ко-біохімічного синдрому ендогенної метаболічної інтоксикації та синдрому імунотоксикозу.

3. При включенні сучасного ентеросорбенту «Біле вугілля» до комплексної терапії хворих на ХП поряд з прискоренням досягнення клініко-біохімічної ремісії панкреатиту відзначається нормалізація вмісту СМ та ЦК у сироватці крові, а також молекулярного складу ІК, що свідчить про ліквідацію синдрому ендогенної метаболічної інтоксикації та зниження інтенсивності імунотоксичних реакцій.

4. При проведенні лише загальноприйнятого лікування хворих на ХП (група зіставлення), мала місце суттєво менша позитивна динаміка вивчених клініко-лабораторних показників, причому в більшості випадків не відбулося нормалізації вивчених імунологічних та біохімічних показників: рівень СМ у сироватці крові зберігався в 1,69 рази вище норми, загальний рівень ЦК — в 1,12 рази; при цьому вміст середньомолекулярних ІК залишався в 1,35 рази вище та дрібномолекулярних ІК — в 1,48 рази вище відповідних значень норми.

5. Виходячи з отриманих даних, включення сучасного ентеросорбенту «Біле вугілля» до комплексу лікувальних заходів у хворих на ХП можна вважати патогенетично обгрутованим, доцільним та клінічно перспективним, що надає підстави для рекомендації з його застосування в клінічній практиці.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрейчин С. М. Клініко-біохімічна оцінка синдрому ендогенної інтоксикації при хронічних гастродуоденітах і панкреатитах / С. М. Андрейчин, Т. В. Лихацька // Медична хімія. — 2005. — № 3. — С. 58–60.
2. Аутоиммунный компонент реакции при хроническом панкреатите : клинико-экспериментальное исследование / Л. В. Винокурова, И. Е. Трубицина, Н. С. Живаева [и др.] // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2010. — № 8. — С. 23–26.
3. Біле вугілля : [електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://omnifarma.kiev.ua/>
4. Громашевская Л. Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / Л. Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. — 2006. — № 1 (35). — С. 3–13.
5. Громашевская Л. Л. «Средние молекулы» как один из показателей «метаболической интоксикации» в организме / Л. Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. — 1997. — № 1. — С. 11–16.
6. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христин. — Донецк : Лебедь, 2000. — 416 с.
7. Губергриц Н. Б. Метаболическая панкреатология / Н. Б. Губергриц, А. Н. Казюлин. — Донецк : Лебедь, 2011. — 464 с.
8. Медицинская химия и медицинское применение диоксида кремния / Под ред. А. А. Чуйко. — К. : Наукова думка, 2003. — 416 с.
9. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю. И. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко. — Донецк : [Б. и.], 2006. — 214 с.
10. Способ определения «средних молекул» / В. В. Николаичик, В. М. Моин, В. В. Кирковский [и др.] // Лабораторное дело. — 1991. — № 10. — С. 13–18.
11. Фролов В. М. Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое и прогностическое значение / В. М. Фролов, Н. А. Пересадин, В. Е. Рычнев // Лабораторное дело. — 1986. — № 3. — С. 159–161.
12. Фролов В. М. Диагностическое и прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных / В. М. Фролов, Н. А. Пересадин, П. К. Бойченко // Врачебное дело. — 1990. — № 6. — С. 116–118.
13. Фролов В. М. Перспективы детоксицирующей терапии у больных с циррозами печени при использовании современного кремнеземного энтеросорбента «Белый уголь» / В. М. Фролов, Я. А. Соцкая, И. В. Санжаревская // Укр. мед. альманах. — 2012. — Т. 15, № 2. — С. 184–190.
14. Христин Т. Н. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы / Т. Н. Христин, В. П. Пишак, Т. Б. Кендзерская. — Черновцы : Медуниверситет, 2006. — 280 с.
15. Энтеросорбция / Под ред. Н. А. Белякова. — Л. : Центр сорбционных технологий, 1991. — 329 с.
16. Эффективная терапия хронического интоксикационного синдрома / Под ред. Dr. Eva M. Schwarz // Биологическая терапия. — 2010. — № 2. — С. 22.
17. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. — СПб. : ВМедА, 2005. — 292 с.
18. Bruns C. Chronic pancreatitis / C. Bruns // Der Chirurg. — 2013. — Vol. 84, No 2. — P. 97–98.
19. Chronic pancreatitis — definition, etiology, investigation and treatment / J. Mayerle, A. Hoffmeister, J. Werner [et al.] // Dtsch. Arztebl. Int. — 2013. — Vol. 110, No 22. — P. 387–393.
20. Conservative treatment of chronic pancreatitis / J. M. Löhr, S. L. Haas, F. Lindgren [et al.] // Dig. Dis. — 2013. — Vol. 31, No 1. — P. 43–50.
21. Ketwaroo G. Approach to patients with suspected chronic pancreatitis : a comprehensive review / G. Ketwaroo, S. Freedman, S. Sheth // Pancreas. — 2015. — Vol. 44, No 2. — P. 173–180.

УДК 616.32.47.56–001

ЕФЕКТИВНІСТЬ СУЧАСНОГО КРЕМНЕЗЕМНОГО ЕНТЕРОСОРБЕНТУ «БІЛЕ ВУГІЛЛЯ» У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТН. Б. Губергриц¹, В. О. Терьошин²,
О. В. Круглова²¹Донецький національний медичний університет ім. М. Горького²Луганський державний медичний університет**Ключові слова:** хронічний панкреатит, ендогенна метаболічна інтоксикація, ентеросорбція, «біле вугілля», лікування

Вивчена ефективність сучасного ентеросорбенту «Біле вугілля» у хворих на хронічний панкреатит. Встановлено, що застосування ентеросорбенту «Біле вугілля» в патогенетичному сенсі сприяє відновленню метаболічного гомеостазу, ліквідації синдрому ендогенної інтоксикації, нормалізації загального рівня та молекулярного складу циркулюючих імунних комплексів, а в клінічному відношенні — прискоренню досягнення ремісії хронічного панкреатиту.

УДК 616.32.47.56–001

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОВРЕМЕННОГО ЭНТЕРОСОРБЕНТА «БЕЛЫЙ УГОЛЬ» У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМН. Б. Губергриц¹, В. А. Терешин², О. В. Круглова²¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького²Луганский государственный медицинский университет**Ключевые слова:** хронический панкреатит, эндогенная метаболитическая интоксикация, энтеросорбция, «белый уголь», лечение

Изучена эффективность современного энтеросорбента «Белый уголь» у больных хроническим панкреатитом. Установлено, что применение энтеросорбента «Белый уголь» в патогенетическом плане способствует восстановлению метаболитического гомеостаза, ликвидации синдрома эндогенной интоксикации, нормализации общего уровня и молекулярного состава циркулирующих иммунных комплексов, а в клиническом отношении — ускорению достижения ремиссии хронического панкреатита.

EFFECTIVENESS OF THE MODERN ENTEROSORBENT 'WHITE COAL' IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITISN. B. Gubergrits¹, V. A. Teryoshin²,
O. V. Kruglova²¹Donetsk National Medical University

n. a. M. Gorky

²Lugansk State Medical University**Key words:** chronic pancreatitis, endogenous metabolic intoxication, enterosorption, 'White Coal', treatment

Efficiency of the modern enterosorbent 'White Coal' in patients with chronic pancreatitis is studied. It is stated that the use of enterosorbent in pathogenic sense promotes the restoration of metabolic homeostasis, elimination of endogenous intoxication syndrome and normalization of the overall level and molecular composition of circulating immune complexes, while in clinical terms it contributes to the acceleration of chronic pancreatitis remission.

Проблема растущей резистентности микроорганизмов к антибактериальной терапии и перспективы эрадикации *Helicobacter pylori*

Я. С. Циммерман

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

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Helicobacter pylori, антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, лечение, побочные эффекты

Науке известны десятки тысяч бактерий; кроме того, существует еще значительное количество неизвестных. Огромное количество видов бактерий сосуществует с макроорганизмом по принципу мутуализма (взаимной пользы) или комменсализма (компромисс: commensal — сотрапезник). Безусловно-патогенных для человека бактерий установлено несколько сотен [32].

Впервые антибиотики стали применять для борьбы с бактериальной инфекцией в середине XX века. Их создание (это очевидно) стало благом для человечества, позволив сохранить здоровье и жизнь многим миллионам людей.

Вместе с тем антибиотики и другие антибактериальные препараты (АБП) одновременно с уничтожением (эрадикацией) болезнетворных бактерий ликвидируют и эндосимбионтную микрофлору, необходимую для нормальной жизнедеятельности организма человека. При этом созданный в процессе эволюции и естественного отбора нормобиоценоз, занимающий в макроорганизме определенные экологические ниши (биотопы), оказался под угрозой уничтожения [45].

Опасность утраты эндосимбионтных бактерий под влиянием повсеместного, часто бесконтрольного и необоснованного применения АБП с широким спектром антибактериальной активности заключается в постепенном исчезновении биологически целесообразных симбиозов макроорганизма с бактериями. А это неизбежно влечет за собой снижение синтеза естественных иммуностимуляторов и, следовательно, обуславливает неполноценность иммунной системы и, в конечном счете, развитие иммунодефицитных состояний.

Следует также учитывать существование эволюционно-экологического антагонизма между бактериями и вирусами, благодаря которому между человеком и вирусами образуется «буферное звено», состоящее из эндосимбионтных бактерий, которое препятствует непосредственному контакту макроорганизма с вирусами. Бактерии обладают способностью сдерживать активность вирусов за счет образования ими нуклеолитических энзимов (ДНКазы и РНКазы), растворяющих вирусную нуклеиновую кислоту. При уничтожении эндосимбионтных бактерий АБП это «буферное звено» исчезает, что обуславливает возможность непосредственного контакта человека и вируса и распространения вирусных инфекций [45].

Одной из наиболее насущных проблем современной антибактериальной терапии стала ежегодно

растущая устойчивость (резистентность) болезнетворных бактерий к применяемым для их эрадикации АБП. Это привело к постепенной убыли эффективных АБП и глобальному распространению антибиотикорезистентности [35].

Последствием распространения болезнетворных бактерий, резистентных к АБП, стал неуклонный рост числа заболеваний бактериальной природы, которые еще недавно успешно лечились. Так, резко возросла летальность при сепсисе (до 70%), при туберкулезе и пневмониях, поскольку их возбудители приобрели резистентность к применяемым для их эрадикации АБП [45].

Бесконтрольное и необоснованное применение антибиотиков, которое, по данным ВОЗ, достигло 50% в стационарах и 70% в поликлиниках, нарушило хрупкое равновесие между человеком и колонизирующими его организм эндосимбионтными бактериями, где стали встречаться вирусы, микоплазмы, хламидии, L-формы бактерий [45, 46]. Фактически произошло радикальное изменение традиционной микрофлоры человека, а привычный для него микромир трансформировался в чуждый человеку и враждебный ему мир бактерий-мутантов и вирусов [46]. Не случайно в последнее время все чаще стали появляться публикации, озаглавленные: «Антибиотики как угроза» [11].

Причины роста антибиотикорезистентности

Среди главных причин распространения резистентности болезнетворных бактерий к АБП называют:

- неправильный выбор и применение АБП (например, назначение антибиотика с широким спектром действия в тех случаях, когда следовало бы назначить АБП с узким спектром действия;

- эмпирическую антибактериальную терапию с использованием неадекватных доз и/или необоснованное сокращение или удлинение курса лечения антибиотиками;

- фактическое отсутствие в последнее время разработок принципиально новых групп (классов) АБП [38];

- распространение полирезистентности болезнетворных бактерий вследствие выработки ими β-лактамаз [26].

Указывают также на ряд дополнительных причин:

- применение АБП с профилактической целью, что приводит к селекции резистентных штаммов микроорганизмов [1];

- самостоятельное приобретение населением

АБП и самолечение при различных заболеваниях без консультации врача (в 33,2% случаев);

- отсутствие у многих врачей специальных знаний о рациональном применении АБП;

- применение АБП при вирусных инфекциях (гриппе, острой респираторной вирусной инфекции и др.), при которых они неэффективны;

- легкость возникновения у бактерий генных мутаций: приспособляемость одноклеточных микроорганизмов фактически беспредельна [17, 45];

- распространенность среди людей врожденных и особенно приобретенных (вторичных) иммунодефицитных состояний, способствующих развитию антибиотикорезистентности у бактерий [6];

- несоблюдение пациентами протокола лечения [2]: чем проще протокол лечения, тем выше приверженность пациента к его соблюдению [23];

- использование антибиотиков в сельском хозяйстве (например, при выращивании скота: в 50% случаев) [28].

Большинство исследователей признают, что антибиотикорезистентность достигла уже критического уровня и имеет тенденцию к дальнейшему распространению, в т. ч. на новые АБП, — она стала глобальной проблемой [28]. Особую опасность представляет полирезистентность бактерий к АБП [2].

Основным критерием роста резистентности бактерий к АБП служат не столько клинические данные, сколько минимальная подавляющая концентрация и режим дозирования АБП: доза препарата и продолжительность курса лечения [4, 12]. Эрадикация микроорганизмов становится эффективной только тогда, когда доза АБП превышает минимальную подавляющую концентрацию в 2–3 раза. В этих условиях вероятность киллинга (уничтожения) бактерии очень велика [4].

Еще один важный фактор эффективности АБП — наличие у него постантибиотического (персистирующего) действия. Этот показатель определяется временем, в течение которого отсутствует рост бактерий после отмены АБП [4].

Изучены механизмы развития резистентности бактерий к АБП, ведущими из которых являются:

- снижение или утрата бактериями способности к связыванию с конкретным АБП при сохранении ими функциональной активности;

- инактивация АБП;

- активное выведение АБП из микробной клетки (эфлюкс);

- нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки [31].

Краткая характеристика некоторых групп (классов) антибактериальных препаратов

Макролидные антибиотики (klarитромицин, азитромицин, рокситромицин и др.) используются с 1952 г. (эритромицин). Отличаются высокой биодоступностью (30–65%), длительным периодом полувыведения, способностью легко проникать в ткани (особенно азитромицин). Оказывают прямое противовоспалительное действие, преимущественно бактериостатическое действие на грамположительные кокки (стрептококки, стафилококки) и на внутриклеточные микроорганизмы (легионеллы, микоплазмы, хламидии). Klarитромицин характеризуется высокой активностью в отношении инфекции *Helicobacter pylori* (HP), кислотостойкостью, высокой концентрацией в тканях, длительным периодом полувыведения ($T_{1/2}$, составляющим 3–7 ч) и

хорошей переносимостью. Доза: 500 мг 2 раза в сутки; курс 7–10 дней [18, 23, 33, 36]. Азитромицин отличается высокой биодоступностью (40%), высоким содержанием в тканях, длительным периодом полувыведения ($T_{1/2}$ до 55 ч), что позволяет назначать его 1 раз в сутки и использовать короткие курсы лечения (1–5 дней); дает продолжительный постантибиотический эффект (5–7 дней после отмены); хорошо переносится; активен в отношении HP. Доза: 500 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней [23, 33, 36, 67, 71].

Фторхинолоны (левофлоксацин, ципрофлоксацин, норфлоксацин и др.). Препараты активны при стрептококковой (*Streptococcus pyogenes*, *S. viridans*) и стафилококковой (*Staphylococcus aureus* и др.) инфекции, при инфицировании *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli* и др.). Действуют и на грамотрицательную микрофлору (*Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* и др.). Оказывают бактерицидное действие, вызывая концентрационно-зависимую гибель бактерий, дают умеренный постантибиотический эффект; хорошо переносятся; длительно циркулируют в крови, превышая минимальную подавляющую концентрацию в течение суток; легко проникают в ткани. Биодоступность достигает 100%, $T_{1/2}$ составляет 6–8 ч. Левовлоксацин активен в отношении HP, обладает благоприятным профилем безопасности [23, 36, 50, 67, 84].

Производные нитроимидазола (метронидазол, тинидазол и др.). Отличаются высокой активностью против анаэробов и HP (в комбинации с klarитромицином), *Clostridium difficile*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides* и протозойной инвазии (лямблии, амебы и др.). Биодоступность достигает 80%, $T_{1/2}$ составляет 6–8 ч. Доза: 500 мг 2–3 раза в сутки; курс лечения 7–14 дней [36, 54, 64].

Производные нитрофурана (фуразолидон, нифуроксазид или нифурател и др.). Обладают широким спектром антибактериальной и антипаразитарной активности, в т. ч. в отношении штаммов бактерий, устойчивых к антибиотикам; к ним очень редко развивается резистентность микрофлоры, в т. ч. HP. Вместе с тем у нитрофурановых производных довольно высока частота побочных эффектов. Фуразолидон действует преимущественно на грамотрицательные бактерии, а также на лямблии и т. п. Нифуроксазид (эрссефурил, нифурател) эффективен и в отношении ряда грамположительных бактерий, не всасывается в желудочно-кишечном тракте. Эффективен при HP-инфекции (как и фуразолидон). Дозы: фуразолидон по 100 мг 3–4 раза в сутки, нифуроксазид по 200 мг 3–4 раза в сутки; курс лечения 7–10 дней [19, 24, 37, 72].

Карбапенемы (имипенем, меропенем, эртапенем). Их часто именуют препаратами выбора или резерва. Это группа β -лактамов антибиотиков с широким спектром антибактериальной активности (граммотрицательные и грамположительные бактерии, анаэробы и др., в частности *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* и др.), способных к продукции β -лактамаз (ESBL — Extended Spectrum Beta-Lactamase). Известны 4 группы β -лактамаз; их гены входят в состав интегронов, локализованных на хромосомах или в плазмидах. Основным механизмом резистентности этих бактерий к β -лактамам антибиотикам является продукция ими β -лактамаз, однако к карбапенемам у них резистентность не вырабатывается.

В настоящее время используют следующие карбапенемы: меропенем или циластатин и имипенем и новый препарат этой группы — эртапенем; они обеспечивают предсказуемое подавление жизнедеятельности разнообразных бактерий. Эффективность меропенема и

имипенема сопоставима. Новый препарат эртапенем отличается более высокой активностью при полимикробных инфекциях брюшной полости и более длительным периодом полувыведения. В трудных случаях рекомендуется комбинация карбапенемов с аминогликозидами (тобрамицин). Дозы: имипенем назначают внутривенно капельно по 500–1000 мг 3 раза в сутки в 100 мл 5% глюкозы или внутримышечно по 500–750 мг 2 раза в сутки, меропенем вводят внутривенно капельно в течение 30 мин по 500–1000 мг 3 раза в сутки, эртапенем назначают по 1000 мг 1 раз в сутки в виде инфузии [3, 74, 76, 80].

В связи с растущим распространением устойчивости микроорганизмов к антибактериальной терапии карбапенемы считают «последней линией (бастионом) обороны». Пока неизвестны антибиотики, способные заменить карбапенемы [3, 4, 38, 74, 76, 80].

При лечении инфекций, возбудителями которых являются *Enterococcus faecalis* и *E. faecium*, рекомендуется назначение ванкомицина или тейкопланина, а при наличии резистентности к ним — линезолида (из группы оксазолидинонов) в дозе 400–600 мг 2 раза в сутки внутрь или внутривенно [30].

При метициллинрезистентных штаммах стафилококков используют даптомицин (циклический монопептидный антибиотик, действующий только на грамположительные микроорганизмы) или цептобипрол (цефалоспориновый антибиотик). Эти препараты обеспечивают достижение эффекта и при лечении инфекций, вызванных мультирезистентными грамположительными бактериями; их недостаток — высокая стоимость [32].

Способы повышения эффекта антибактериальной терапии

Предложены различные способы повышения эффективности и безопасности антибактериальных средств. Назовем основные из них.

- «Продление жизни» уже существующих антибиотиков, способных подавлять жизнедеятельность бактерий, но при этом не наносить вреда эукариотическим клеткам макроорганизма [38]. Важно обеспечить соблюдение строгой политики использования АБП, назначая их только при наличии научно обоснованных показаний.

- Оптимизация режима дозирования АБП (величина дозы, кратность приема, продолжительность курса лечения).

- Использование обоснованных комбинаций АБП с разным спектром антибактериальной активности.

- Предварительное определение чувствительности выделенных штаммов микроорганизмов к конкретным АБП. (В России фактически не определяется устойчивость бактерий к АБП [35]).

- Знание предикторов неэффективной эрадикации (predict — предсказание).

- Сочетанное применение АБП и иммуномодулирующих средств (имунофана, гепона, галавита, тактивина, левамизола и др.) [1, 9, 10, 20, 42]. Болезнь развивается только тогда, когда подавлены (истощены) защитные (адаптационные) реакции макроорганизма [29].

- Включение в комплекс с АБП пре- и пробиотиков (синбиотиков) [25, 40, 47, 57].

- Создание принципиально новых АБП.

- Создание вакцин, обеспечивающих активный иммунитет против болезни, вызываемой конкретным инфекционным агентом (в т. ч. против НР-инфекции) [1, 4, 5, 22, 26, 30, 31].

Перечисленные выше предложения получили наименование «Стратегии оптимизации антибактериальной терапии» (Antibacterial stewardship) [4].

Рекомендация плановой ротации АБП и/или их сочетанного применения исходит из того, что замена одного антибактериального препарата на другой должна обеспечить повышение селективного давления на микроорганизм [5, 57]. Безусловно, имеет значение и качество АБП (например, низкое качество некоторых дженериков, их субстандартность, фальсификация лекарств и др.) [26].

Побочные (нежелательные) эффекты (реакции) антибактериальной терапии

АБТ является причиной развития до 30% всех побочных реакций лекарственных средств [27].

При анализе нежелательных (побочных) эффектов АБП наиболее информативны ретроспективные (случай — контроль) и проспективные (когортные) исследования, использующие статистические методы объединения результатов (мета-анализ) [59, 68].

Наиболее частые побочные эффекты АБТ:

- нарушения функции желудочно-кишечного тракта: диарея, дискомфорт в брюшной полости и абдоминальная боль; диспепсические явления (тошнота, рвота, извращение вкусовых ощущений — металлический привкус во рту и др.); дисбиоз кишечника и др. (17,5–73,5%);

- развитие реакций кожных покровов: аллергические реакции (крапивница, отек Квинке), экзантема и др. (12–41%);

- гематологические нарушения: миелотоксичность, эозинофилия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения (15,4–42,9%);

- гепатотоксичность: повышение активности аминотрансфераз, внутрипеченочный холестаз и др. (9–24%);

- общие симптомы: общая слабость, быстрая утомляемость, головная боль, головокружение и др. (16,7–34,2%);

- прочие эффекты: анафилактикоидные реакции, нефротоксичность; хондро- и артропатии; реакции фотосенсибилизации (эритема, чувство жжения и т. п.) [21, 22, 27, 33].

Инфекция *Helicobacter pylori*: обоснованность методов ее эрадикации и их эволюция

В 1983 г. австралийские исследователи J. Warren и B. Marshall обнаружили в антруме желудка у больных хроническим гастритом (ХГ) неизвестную ранее бактерию, названную вначале *Campylobacter pyloridis*, а затем переименованную в *Helicobacter pylori* [85, 86].

НР — это граммотрицательная спиралевидная кислотоустойчивая неинвазивная бактерия, снабженная на одном своем конце 4–5 жгутиками, с помощью которых она способна перемещаться в поверхностном слое слизи в поисках оптимальных условий для ее жизнедеятельности (уровень pH, осмолярность и др.).

По данным молекулярно-биологических исследований, «возраст» НР не превышает 10–11 тыс. лет [51].

Ретроспективное изучение публикаций микробиологов в разных странах позволило установить, что первое упоминание о присутствии в желудке спиралевидных бактерий относится к 1906 г.

Как было установлено, НР способны колонизировать только желудок человека: слой поверхностной слизи, однослойный поверхностный эпителий (между ворсинками) и межклеточное пространство (за счет разрушения контактов между клетками). В подэпителиальном

пространстве и в эпителии желудочных желез их, как правило, не обнаруживают.

Образуя фермент уреазу, НР расщепляют мочевины, входящую в состав пищи, окружая себя (наподобие облака) аммиаком (щелочь), и тем самым защищаются от бактерицидного действия кислого желудочного сока. А синтезируемый НР фермент протеза (муциназа) разрушает гликопротеины желудочной слизи, облегчая им проникновение к эпителиальному покрову желудка. Таким образом, жизнедеятельность НР ограничивается желудочным компартментом. Ни на многослойном плоском эпителии пищевода, ни на цилиндрическом эпителии кишечника НР существовать не могут.

Эпидемиологическими исследованиями установлено, что НР-инфекция широко распространена в мире: до 60% популяции на всех континентах и во всех этнических группах населения инфицировано НР.

Спектр патологических изменений в желудке, обусловленных НР-инфекцией, представлен деструкцией пристеночной слизи, дегенерацией и некрозом эпителиоцитов, разрушением межклеточных контактов, развитием воспалительного процесса. Излюбленным местом колонизации слизистой оболочки желудка НР является антральный отдел, но при определенных условиях (атрофический процесс в фундальном отделе) НР могут распространяться в антральнокардиальном направлении, заселяя фундальный отдел.

К настоящему времени установлена этиологическая роль НР в развитии антрального неатрофического ХГ (типа В), в патогенезе НР-ассоциированной язвенной болезни (ЯБ) и дистального рака желудка (РЖ), а также мальтомы (МАЛТ-лимфомы) желудка низкой степени злокачественности. Частота НР-ассоциированного ХГ составляет 60–75%, ЯБ — 12–15%, РЖ — 1%, мальтомы желудка — 0,5% [13]. Вместе с тем доказано, что нередко встречаются и НР-негативные формы ЯБ (20–30% дуоденальных и 40–50% желудочных) [16, 58, 78]. Не связан с НР-инфекцией и проксимальный (кардиальный) РЖ [85]. Таким образом, участие НР в развитии ЯБ и РЖ не является обязательным — это мультифакториальные заболевания, в патогенезе которых важную роль играют также другие факторы внешней среды и наследственная отягощенность по ЯБ и РЖ. Что касается роли инфекционного фактора (НР) в развитии ХГ, ЯБ и РЖ, то нельзя не учитывать, что слизистую оболочку желудка при этих заболеваниях колонизирует, помимо НР, и другая мукозная микрофлора (стрептококки, стафилококки, микрококки, грибы рода *Candida* и др.), обладающая адгезивностью, вирулентностью и инвазивностью (в отличие от НР). Поэтому правильно говорить не о геликобактериозе, а о дисбактериозе желудка [14, 15, 47].

Согласно предложенной нами концепции взаимоотношений НР-инфекции и макроорганизма, изначально НР были комменсалами и комфортно сосуществовали с человеком («хозяином») в течение многих тысячелетий, не причиняя ему никакого вреда. Лишь с началом эры антибиотиков» (середина XX века) и (особенно) после открытия НР (1983) и провозглашения стратегии на их тотальное уничтожение (test and treat strategy) под влиянием АБП часть НР в результате многочисленных мутаций приобрела резистентность к антибиотикам, а часть — островки патогенности (pathogenecity-associated island — PAI), содержащие гены цитотоксичности (*cagA*, *VacA*, *IceA* и др.), и стала угрожать здоровью человека [41, 44].

Вместе с тем не удалось доказать связь цитотоксических штаммов НР с конкретными гастродуоденальными

заболеваниями: ulcerогенных, канцерогенных штаммов НР в природе не существует [61].

По мнению известного исследователя этой проблемы М. Blaser [53, 54, 55, 56], НР являются частью микробиоценоза человека и в зависимости от конкретных условий (обстоятельств) могут выступать в качестве и комменсалов, и патогенов.

До недавнего времени считали, что благодаря бактерицидному действию желудочного сока микрофлора, проникшая в желудок, погибает в течение 30 мин, однако современными методами микробиологического исследования было доказано, что это не так. Частота обнаружения различной мукозной микрофлоры в желудке у здоровых людей составляет 10^3 – 10^4 /мл (3 КОЕ/г), в т. ч. в 44,4% обнаружены НР (5,3 КОЕ/г), в 55,5% — стрептококки (4 КОЕ/г), в 61,1% — стафилококки (3,7 КОЕ/г), в 50% — лактобактерии (3,2 КОЕ/г), в 22,2% — грибы рода *Candida* (3,5 КОЕ/г). Кроме того, высеяны бактериоиды, коринебактерии, микрококки и другие бактерии в количестве 2,7–3,7 КОЕ/г. Следует заметить, что НР определялись только в ассоциации с другими бактериями. Среда в желудке оказалась стерильной у здоровых людей только в 10% случаев [7, 63].

По происхождению микрофлору желудка условно разделяют на слюварно-назальную (тип 1) и фекальную (тип 2) [7, 63]. В 2005 г. в желудке здоровых людей обнаружены штаммы лактобактерий, приспособившихся (подобно НР) к существованию в резко кислой среде желудка: *Lactobacillus gastricus*, *L. antri*, *L. kalixensis*, *L. ultunensis* [82].

При различных заболеваниях (ХГ, ЯБ, РЖ) количество и разнообразие видов бактерий, колонизирующих желудок, существенно возрастают. При ХГ наибольшее количество мукозной микрофлоры обнаружено в антральном отделе, при ЯБ — в периульцерозной зоне (в воспалительном валике). Причем нередко доминирующее положение занимают не НР, а стрептококки, стафилококки, энтеробактерии, микрококки, лактобактерии, грибы рода *Candida* [14, 15].

В 1987 г. в Европе была создана Международная группа по изучению НР (European Helicobacter Study Group — EHSg), которая, начиная с 1996 г., периодически публикует обновленные рекомендации по диагностике и лечению НР-ассоциированных заболеваний, названные рекомендациями Маастрихтского консенсуса (МК). К сегодняшнему дню опубликовано уже 4 МК (последний, МК-4, в 2011 г.). Фактически эта группа ученых монополизировала право определять стратегию и тактику анти-НР-терапии.

Считаем необходимым заметить, что согласительные совещания типа МК (consensus — согласие) не вписываются в базисные принципы доказательной медицины, поскольку не предполагают необходимости клинического мышления и анализа научно-клинической информации; врач становится простым техническим исполнителем рекомендаций согласительного совещания [34].

Кроме того, в рекомендациях МК допущен ряд серьезных просчетов, которые способствовали быстрому распространению резистентных к лечению штаммов НР и селекции его цитотоксических штаммов, опасных для здоровья человека.

- Составители МК рекомендуют стратегию тотального уничтожения НР: «Выявлять и уничтожать!». Эта ошибочная стратегия проявляется в том, что эрадикацию НР рекомендуют проводить не только при НР-ассоциированных формах ХГ, ЯБ и мальтомы желудка, а также после операции по поводу РЖ, где значение НР-инфекции в той или

иной мере подтверждено доказательными исследованиями, но и при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, синдроме функциональной (гастродуоденальной) диспепсии и так называемой НПВС-гастропатии. И это несмотря на многочисленные доказательные исследования, установившие независимость их развития и клинического течения от НР-инфекции [60, 66, 69].

- МК предлагает проводить эрадикацию НР и у здоровых бактерионосителей с оговоркой «по желанию пациента», возлагая решение вопроса об эрадикации НР на людей, не имеющих медицинского образования, что недопустимо [49]. Совершенно очевидно, что эрадикация НР у здоровых людей ничем не оправдана и нереальна, т. к. невозможно осуществить эрадикационную терапию у 3,5–4 млрд здоровых людей, инфицированных НР. Кроме того, массовая эрадикация НР у здоровых людей неизбежно вызовет катастрофическое и необратимое распространение штаммов НР, резистентных к АБП.

- EHSO произвольно установила заведомо заниженный рубеж (нижнюю границу) эффективной эрадикации НР (80%). Очевидно, что именно «выжившие» после курса эрадикационной терапии НР (до 20%) — это и есть резистентные к лечению штаммы, которые после уничтожения более чувствительных к АБП бактерий начинают стремительно размножаться на освободившейся от менее «удачливых конкурентов» территории и дают потомство, состоящее из резистентных к АБП штаммов НР.

- На протяжении всех лет существования МК (с 1996 г.) его составители рекомендуют для эрадикационной терапии фактически одни и те же АБП (кларитромицин, амоксициллин, метронидазол, тетрациклин или доксициклин), игнорируя известную закономерность: чем чаще используют тот или иной АБП, тем быстрее развивается к нему резистентность микроорганизмов [11, 79]. Утверждение некоторых авторов, будто к амоксициллину резистентность НР фактически не развивается [12], было опровергнуто доказательными исследованиями зарубежных ученых [26, 52].

- В последнее время в разных странах резистентность НР к метронидазолу достигла 53–77%, к кларитромицину — 24–43,8%, к амоксициллину — 26%, к доксициклину — 33,3% и ежегодно продолжает нарастать [48, 77]. В связи с этим весьма актуален призыв более ответственно относиться к расширению показаний для проведения эрадикации НР. Мировое сообщество должно осознать опасность пассивного отношения к возникновению и распространению резистентности бактерий к АБП, т. к. это неизбежно приведет к проигрышу человека в борьбе с болезнетворными бактериями на популяционном уровне [31]. Так, в рекомендациях МК количество АБП, включенных в схемы эрадикации НР, постепенно увеличивалось с 2 до 3, доза ингибиторов протонной помпы (ИПП), кларитромицина и ампициллина — в 2 раза, частота приема различных препаратов в схемах лечения стала варьировать с 2 до 4 раз в сутки, а продолжительность курса эрадикации увеличилась с 7 до 10 и 14 дней [73].

Опасная тенденция к эскалации количества и дозы АБП, кратности их приема и продолжительности курса эрадикационной терапии не только существенно повышает стоимость курса лечения, который становится недоступным для основной массы людей с низкими доходами, но и значительно затрудняет пациентам соблюдение протокола лечения, увеличивает частоту побочных (нежелательных) эффектов анти-НР-терапии (в 2 раза и более) и

усугубляет их выраженность, а также способствует дальнейшему росту резистентности НР к АБП и селекции цитотоксических штаммов НР.

Трехкомпонентные (тройные) схемы эрадикации НР (ИПП в стандартной дозе + кларитромицин по 500 мг + амоксициллин по 1000 мг или метронидазол по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней) получила название терапии первой линии (first-line therapy).

Четырехкомпонентная схема эрадикации НР, или квадротерапия (ИПП в стандартной дозе + висмута трикалия дицитрат или де-нол по 120 мг 4 раза в сутки + тетрациклин по 500 мг 4 раза в сутки или доксициклин по 200 мг 2 раза в сутки + фуразолидон по 100 мг 4 раза в сутки в течение 7 дней) названа терапией второй линии (second-line therapy). В то же время различные схемы эрадикации НР, предложенные МК, так и не смогли решить проблему резистентности НР к АБП. Уже к 2002 г. эффективность лечения снизилась до критического уровня: при назначении тройных схем эрадикации до 43–50%, при квадротерапии до 68–69% [64].

В связи с этим во всем мире начались поиск и апробация альтернативных схем эрадикации НР с помощью резервных АБП, ранее не использовавшихся для этих целей: макролидов (азитромицин, рокситромицин), фторхинолонов (левофлоксацин, спарфлоксацин), нитрофурановых производных (нифуроксазид, или эрсефурил), нитротиазоламидов (нитазоксамид), рифабутина и др. Эту альтернативную анти-НР-терапию стали называть терапией спасения (rescue therapy), хотя правильнее было бы назвать ее терапией отчаяния или терапией безысходности (despair therapy).

Кроме того, испытывали эффект вспомогательных лечебных средств: пробиотиков и пребиотиков (синбиотики), способных предотвратить развитие толстокишечного дисбиоза и его клинически манифестных форм (антибиотикоассоциированной диареи и псевдомембранозного колита) и повысить эффект эрадикации (на 10–12%) за счет феномена микробного антагонизма [25, 40], а также гастропротекторов (капсаицин, нитрат серебра, сукральфат или сукрат — гель для приема внутрь и др.) [39, 41]. Вместе с тем все эти новшества не смогли радикально решить проблему растущей резистентности НР к АБП, включенным в схемы эрадикации.

В МК-4 (2011) из всех апробированных резервных АБП и вспомогательных лечебных средств рекомендованы только пробиотики и левофлоксацин, но по признанию самих составителей к нему тоже быстро нарастает резистентность НР, что можно было предвидеть, т. к. сразу же после начала использования нового АБП в схемах эрадикации начинается очередной «виток» селекции резистентных к нему штаммов НР. Нельзя также не учитывать того, что после успешной эрадикации НР в течение ближайших лет чаще всего наблюдается реинфекция слизистой оболочки желудка НР, которая, согласно кумулятивному показателю Каплана — Мейера уже через 3 года составляет 32±11%, через 5 лет — 82–87%, а через 7 лет — 90,9% [8, 70, 75].

Таким образом, перспективы преодолеть растущую резистентность НР к АБП представляются весьма туманными.

Считаем необходимым сделать частное замечание по терминологии. В России по инициативе руководителя Российской группы по изучению НР И. А. Морозова наличие НР в желудке стали именовать «хеликобактериоз», что неверно. Еще в 1996 г. в журнальной статье, посвященной

терминологическим проблемам в гастроэнтерологии, мы указали, что в русской транскрипции все медицинские термины, начинающиеся с латинской буквы «H», обозначают буквой «Г»: hepatitis (гепатит) hormonum (гормон), histologia (гистология), Hippocrates (Гиппократ) и др. А с

русской буквы «X» начинаются термины, которые по-латыни обозначают буквами «Ch»: cholecystitis (холецистит), Chlamidia (хламидия), chromosoma (хромосома) и др. [43]. Таким образом, следует пользоваться термином «геликобактериоз», а не «хеликобактериоз».

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Г. К. Проблема совершенствования антибактериальной терапии / Г. К. Алексеев // Клиническая медицина. — 1999. — № 3. — С. 4–8.
2. Антибиотики в амбулаторной практике : ред. статья // Клиническая фармакология и терапия. — 2000. — № 9 (2). — С. 10–15.
3. Белобородов В. Б. Карбапенемы. Новая информация / В. Б. Белобородов // Клиническая фармакология и терапия. — 2001. — № 10 (2). — С. 43–46.
4. Белобородов В. Б. Современные подходы к совершенствованию антимикробной терапии тяжелых инфекций / В. Б. Белобородов // Клиническая фармакология и терапия. — 2005. — № 14 (2). — С. 10–15.
5. Белькова Ю. А. Современные подходы к оптимизации антибактериальной терапии в многопрофильных стационарах: мировые тенденции и отечественный опыт / Ю. А. Белькова, С. А. Рачина // Клиническая фармакология и терапия. — 2012. — № 21 (2). — С. 31–40.
6. Блинков И. Л. Проблема Helicobacter pylori: миф и реальность / И. Л. Блинков // Клиническая медицина. — 1997. — № 12. — С. 71–74.
7. Бондаренко В. М. Дисбактериоз кишечника, как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы / В. М. Бондаренко, Т. В. Мацулевич. — М. : ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2007. — 304 с.
8. Бураков И. И. Результаты долгосрочного наблюдения за больными язвенной болезнью, ассоциированной с Helicobacter pylori, после эрадикации микроорганизма / И. И. Бураков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2002. — № 3. — С. 45–48.
9. Влияние бестима на иммунологический статус и клиническое течение язвенной болезни / А. Г. Ткачева, О. Ф. Калев, А. И. Долгушина, Т. Р. Антипина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2004. — № 6. — С. 29–33.
10. Иммунологические и патогенетические аспекты применения иммунофана при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у лиц пожилого возраста / И. В. Буторов, Ю. П. Осояну, С. И. Буторов, В. В. Максимум // Терапевтический архив. — 2007. — № 2. — С. 18–22.
11. Киселева К. А. Антибиотики как угроза / К. А. Киселева // Коммерсант. Власть. — 2000. — № 25. — С. 40–42.
12. Маев И. В. Лечение инфекции Helicobacter pylori / И. В. Маев, А. А. Самсонов, Н. Н. Голубев // Фарматека. — 2012. — № 2. — С. 11–16.
13. Маев И. В. Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с Helicobacter pylori (Материалы консенсуса «Маастрихт-3») / И. В. Маев, А. А. Самсонов // Consilium Medicum, Прил. Гастроэнтерология. — 2006. — № 1. — С. 3–8.
14. Микрофлора перилуцерозной зоны у больных язвенной болезнью и ее чувствительность к антибактериальным препаратам / В. М. Червинец, С. Н. Базлов, В. В. Чернин, Е. В. Стрелец // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2002. — № 1. — С. 37–39.
15. Микрофлора слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки и ее роль в патогенезе рецидива язвенной болезни / Я. С. Циммерман, В. Е. Ведерников, В. Н. Новиков, Н. Л. Касьянова // Сибирский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — № 12. — С. 61–63.
16. Минушкин О. Н. Современный взгляд на проблему эрадикации Helicobacter pylori / О. Н. Минушкин, О. В. Аронова // Практикующий врач. — 2002. — № 1. — С. 52–54.
17. Мироджев Г. К. Клиническое значение генотипирования Helicobacter pylori / Г. К. Мироджев, Ф. Х. Мансурова, Д. М. Ишанкулова // Клиническая медицина. — 2008. — № 12. — С. 8–12.
18. Моисеев С. В. Роль макролидов в лечении инфекций / С. В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. — 2003. — № 12 (2). — С. 33–37.
19. Нифурател содержащая трехкомпонентная схема эрадикации Helicobacter pylori у детей и взрослых: оценка эффективности методом определения НР- антигена / С. Ю. Конаныхин, О. А. Сердюк, И. И. Степанова, М. А. Косторина // Фарматека. — 2009. — № 13. — С. 55–59.
20. Патогенетическое обоснование иммунофармакотерапии при хроническом гастрите и язвенной болезни / В. М. Арутюнян, Э. Г. Григорян, В. А. Мкртчян, А. А. Гаспарян // Клиническая медицина. — 2000. — № 2. — С. 52–54.
21. Переносимость и безопасность антихеликобактерных препаратов при лечении язвенной болезни / В. Е. Артамонов, А. А. Машарова,

- В. В. Городецкий, А. Л. Верткин // Клиническая медицина. — 2001. — № 2. — С. 53–57.
22. Побочные эффекты антихеликобактерной терапии: прогностические критерии, их развитие и коррекция / А. Л. Верткин, А. И. Мартынов, С. В. Колобов, С. Д. Безбородный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2000. — № 1. — С. 34–38.
23. Применение азитромицина и омега-3 в составе эрадикационных схем при хеликобактерной инфекции / Ю. Б. Белоусов, А. Н. Грацианская, П. А. Татаринов [и др.] // Фарматека. — 2006. — № 12. — С. 10–16.
24. Применение суспензии нитрофурановых препаратов в комплексной терапии хеликобактериоза / П. Л. Шербаков, Н. Л. Белоусова, М. Ю. Шербакова, В. С. Кашинков // Фарматека. — 2010. — № 15. — С. 114–117.
25. Пробиотики в антихеликобактерной терапии / В. А. Несчислаев, Я. С. Циммерман, В. Е. Ведерников [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2010. — № 2–3. — С. 219 (M64).
26. Проблемы качества, эффективности и безопасности антимикробных средств / Е. А. Ушкалова, М. Ю. Хубиева, А. М. Власов, С. В. Глаголев // Клиническая фармакология и терапия. — 2009. — № 18 (5). — С. 14–18.
27. Рафальский В. В. Нежелательные лекарственные реакции и взаимодействия. Справочник поликлинического врача / В. В. Рафальский // 2007. — № 4. — С. 79–86.
28. Самостоятельное применение антимикробных препаратов населением : результаты многоцентрового исследования / И. А. Андреева, С. А. Рачина, И. А. Петроченкова [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. — 2002. — № 11 (2). — С. 25–29.
29. Серов В. В. Общая патология — теория клинической медицины / В. В. Серов // Клиническая медицина. — 1998. — № 10. — С. 4–6.
30. Сидоренко С. В. Клиническое значение антибиотикорезистентности грамположительных микроорганизмов / С. В. Сидоренко // Клиническая фармакология и терапия. — 2004. — № 13 (2). — С. 16–26.
31. Сидоренко С. В. Резистентность микроорганизмов и антибактериальная терапия / С. В. Сидоренко // Русский медицинский журнал. — 1998. — № 6 (11). — С. 717–725.
32. Сидоренко С. В. Тенденции в распространении антибиотикорезистентности среди грамположительных микроорганизмов и перспективы их преодоления / С. В. Сидоренко // Клиническая фармакология и терапия. — 2006. — № 15 (2). — С. 7–13.
33. Синопальников А. И. Безопасность макролидных антибиотиков : критический анализ / А. И. Синопальников, И. В. Андреева, О. У. Стецюк // Клиническая медицина. — 2012. — № 3. — С. 23–29.
34. Стецюк О. У. Основные инструменты доказательной медицины / О. У. Стецюк, И. В. Андреева, Е. С. Пасечник // Клиническая фармакология и терапия. — 2008. — № 17 (1). — С. 48–55.
35. Страчунский Л. С. Состояние антибиотикорезистентности в России / Л. С. Страчунский // Клиническая фармакология и терапия. — 2000. — № 9 (2). — С. 6–9.
36. Страчунский Л. С. Современная антимикробная химиотерапия / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов. — М. : Боргес, 2002. — 432 с.
37. Тройная нифурателсодержащая антихеликобактерная терапия 1-й линии / А. А. Нижевич, В. У. Сатаев, А. Г. Ахмадеева [и др.] // Helicobacter. — 2007. — № 12. — С. 132–135.
38. Устойчивость к карбапенемам — угроза прорыва (последней линии обороны) / С. В. Сидоренко, В. И. Тишков, Д. В. Иванов, Е. А. Черкашин // Клиническая фармакология и терапия. — 2005. — № 14 (2). — С. 16–20.
39. Циммерман Я. С. Альтернативные схемы эрадикационной терапии и пути преодоления приобретенной резистентности Helicobacter pylori к проводимому лечению / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. — 2004. — № 2. — С. 9–15.
40. Циммерман Я. С. Антагонизм микроорганизмов и обоснование включения пробиотиков в комплексное лечение Helicobacter pylori-зависимых заболеваний / Я. С. Циммерман, Л. В. Субботина, В. А. Несчислаев // Клиническая медицина. — 2010. — № 4. — С. 35–42.
41. Циммерман Я. С. Концепция взаимоотношений организма человека и Helicobacter pylori / Я. С. Циммерман, М. Р. Зиннатуллин // Клиническая медицина. — 1999. — № 2. — С. 52–56.

42. Циммерман Я. С. Состояние иммунной системы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и влияние на нее современной терапии и иммуномодулирующих средств / Я. С. Циммерман, Е. Н. Михалева // Клиническая медицина. — 2003. — № 1. — С. 40–44.
43. Циммерман Я. С. Терминологические проблемы в гастроэнтерологии / Я. С. Циммерман // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 1996. — № 4. — С. 6–10.
44. Циммерман Я. С. Человек и *Helicobacter pylori*: концепция взаимоотношений / Я. С. Циммерман // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 1998. — Прил. 5. — С. 64–65.
45. Черешнев В. А. Биологические законы и жизнедеятельность человека (метод многофункциональной восстановительной биотерапии) / В. А. Черешнев, А. А. Морова, И. Н. Рязина. — Пермь : Звезда, 2000. — 168 с.
46. Черешнев В. А. Причины и последствия разрушения природной экологической системы «макроорганизм–эндосимбиотные бактерии», выработанной в процессе эволюции и естественного отбора / В. А. Черешнев, Я. С. Циммерман, А. А. Морова // Клиническая медицина. — 2001. — № 9. — С. 4–8.
47. Чернин В. В. Рецидив язвенной болезни и дисбактериоз гастродуоденальной зоны / В. В. Чернин, С. Н. Базлов, В. М. Червинец // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2004. — № 6. — С. 58–62.
48. Шептулин А. А. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori*: основные положения согласительного совещания «Маастрихт-3» / А. А. Шептулин, В. А. Киприанис // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2006. — № 2. — С. 25–28.
49. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, *Helicobacter pylori* и секреторной иммуноглобулин А до и после операции / Г. К. Жерлов, Н. С. Рудая, Т. Т. Радзивил, С. В. Кейан // Клиническая медицина. — 2002. — № 7. — С. 306–309.
50. Яковлев В. П. Клиническая фармакология нового фторхинолона — левофлоксацина / В. П. Яковлев, Г. Н. Изотова, С. В. Буданов // Клиническая фармакология и терапия. — 2002. — № 11 (1). — С. 86–90.
51. Achtman M. *Helicobacter pylori*: molecular and cellular biology / M. Achtman, S. Suerbaum // Horizon Scient. Press. — 2001. — P. 311–328.
52. Amoxicillin resistance in one reason for failure of amoxicillin-omeprazole treatment of *Helicobacter pylori* infection: results of three randomized controlled studies / M. P. Dore, A. Piana, M. Costa [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1998. — Vol. 12, No 7. — P. 635–639.
53. Blaser M. J. *Helicobacter* are indigenous to the human stomach: duodenal ulceration is due to changes in gastric microecology in the modern era / M. J. Blaser // Gut. — 1998. — Vol. 43. — P. 721–727.
54. Blaser M. J. *Helicobacter pylori*: balance and imbalance / M. J. Blaser // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1998. — Vol. 10. — P. 15–18.
55. Blaser M. J. *Helicobacter pylori*: cost of commensalism (state of the art lecture) / M. J. Blaser // 6th United European Gastroenterology Week, 18–23 October. — 1997. — Abstracts on disk.
56. Blaser M. J. Hypothesis: the changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease / M. J. Blaser // Infect. Dis. — 1999. — Vol. 179 (6). — P. 1523–1530.
57. Brown E. Antibiotic cycling or rotation, a systematic review of the evidence of efficacy / E. Brown, D. Nathwani // J. Antimicrob. Chemother. — 2005. — Vol. 55, No 1. — P. 6–9.
58. Bytzer P. *Helicobacter*-negative duodenal ulcer: prevalence, clinical characteristics and prognosis: results from a randomized trial with 2-year follow-up / P. Bytzer, D. S. Taglibjaerd // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96. — P. 1409–1416.
59. Chalmers J. Getting to grips with Archie Cochran's agenda / J. Chalmers, K. Dickersin, T. Chalmers // Br. Med. J. — 1994. — Vol. 305. — P. 786–788.
60. Eradication of *Helicobacter pylori* has no beneficial effect for prevention of peptic ulcers in patients with long-term NSAID treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / H. De Leest, K. Steen, W. Lams [et al.] // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 126. — P. 611–616.
61. Go M. F. Инфекция *Helicobacter pylori*: существует ли связь между генотипом микроорганизма и наличием заболевания? / M. F. Go // Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*: 2-й международный симпозиум. — М., 1999. — С. 2–3.
62. *Helicobacter pylori* infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer / S. Hansen, K. K. Melby, S. Aase [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 34. — P. 353–60.
63. Hentges D. J. Human intestinal microflora in health and disease / D. J. Hentges. — New York: Academic Press, 1983. — 568 p.
64. High rate of posttherapeutic resistance after failure of macrolide-nitroimidazole triple therapy to cure — line therapies in a randomized study / U. Peitz, M. Sulliga, K. Woll [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 16. — P. 315–322.
65. Hill M. G. Microbial metabolism in the digestive tract / M. G. Hill. — New York, 1983. — 248 p.
66. Laine L. Therapy for *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia: a meta-analysis of randomized, controlled trials / L. Laine, P. Schoenfeld, M. B. Fennerty // Ann. Intern. Med. — 2001. — Vol. 134. — P. 361–369.
67. Levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication / E. C. Nista, M. Candelli, M. A. Zocco [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1985–1990.
68. Li Wan Po A. Фармакотерапия, основанная на доказательствах / A. Li Wan Po // Клиническая фармакология и терапия. — 1998. — № 7 (2). — С. 60–63.
69. Loffeld R. J. L. *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. Association and clinical implications. To treat or not to treat with anti-HP-therapy / R. J. L. Loffeld, R. W. M. Van der Hulst // Scand. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 37, Suppl. 236. — P. 55–58.
70. The long-term reinfection rate and the course of duodenal ulcer disease after eradication *Helicobacter pylori* in a developing country / A. Rollan, R. Giancasparo, F. Fuster [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 95. — P. 50–56.
71. Low- versus high-dose azithromycin triple therapy for *Helicobacter pylori* infection / W. D. Chey, L. Fisher, J. Barnett [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1998. — Vol. 12, No 12. — P. 1263–1267.
72. Low-dose furosolidone in triple and quadruple regimes of *Helicobacter pylori* eradication / H. Fakhery, S. Merat, V. Hosseini [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2004. — Vol. 19. — P. 89–93.
73. Megraud F. Резистентность *Helicobacter pylori* к антибиотикам / F. Megraud // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2002. — № 3. — С. 71–78.
74. Nordmann P. Emerging carbapenemes in aerobic bacteria / P. Nordmann, L. Poirel // Clin. Microb. Infect. — 2001. — Vol. 7, Suppl. 1. — P. S59.
75. Peitz U. A practical approach to patients with refractory *Helicobacter pylori* infection or who are reinfected after standard therapy / U. Peitz, A. Hackelberger, P. Malfertheiner // Drugs. — 1999. — Vol. 57. — P. 905–920.
76. Pharmacodynamics of meropenem and imipenem against Enterobacteriaceae, Acinetobacter baumannii, and Pseudomonas aeruginosa / J. Kuti, N. Florea, C. Nightingale, D. Nicolau // Pharmacotherapy. — 2004. — Vol. 24. — P. 8–15.
77. Pretreatment antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* infection: results of three randomized controlled studies / G. Realdi, M. P. Dore, A. Piana [et al.] // Helicobacter. — 1999. — Vol. 4. — P. 106–112.
78. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* — negative peptic ulcer: a multicenter study / G. Meucci, R. di Battista, C. Abbiati [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 31. — P. 42–47.
79. The relationship between consumption of antimicrobial agents and the prevalence of primary *Helicobacter pylori* resistance / L. Perez-Aldana, M. Kato, S. Nakagawa [et al.] // Helicobacter. — 2002. — Vol. 7. — P. 306–309.
80. Results of prospective randomized triple-blind study of complicated intraabdominal infection / J. Solomkin, K. Choe, N. Christou [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. — 2001. — Vol. 7, Suppl. 1. — P. 1460.
81. Rifabutin-based triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* primary and secondary resistant to tinidazole and clarithromycin / S. Toracchia, S. Capodicasa, D. B. Soraja [et al.] // Dig. Liver Dis. — 2005. — Vol. 37. — P. 33–38.
82. Roos S. *Lactobacillus gastricus* sp. nov., *Lactobacillus antri* sp. nov., *Lactobacillus kalixensis* sp. nov. and *Lactobacillus ultunensis* isolated from human stomach mucosa / S. Roos, L. Engstrand, H. Jonsson // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. — 2005. — Vol. 55. — P. 77–82.
83. Sensitivity of amoxicillin resistant *Helicobacter pylori* therapy. A meta-analytical approach / M. P. Dore, D. Y. Graham, A. R. Sepulveda [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. — 1999. — Vol. 43. — P. 1803–1804.
84. Third-line rescue therapy with levofloxacin in more effective than rifabutin rescue regimen after 2 *Helicobacter pylori* treatment failures / J. P. Gisbert, J. L. Gisbert, S. Marcos [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 24. — P. 845–850.
85. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. respectively / C. S. Goodwin, J. A. Armstrong, T. Chilvers [et al.] // Int. J. Syst. Bacteriol. — 1989. — Vol. 39. — P. 397–405.
86. Warren J. R. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis / J. R. Warren, B. J. Marshall // Lancet. — 1983. — Vol. 1. — P. 1273–1275.

УДК 615.281.015.8:579.835.12:579.252.53

**ПРОБЛЕМА РАСТУЩЕЙ
РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ
К АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
И ПЕРСПЕКТИВЫ ЭРАДИКАЦИИ
HELICOBACTER PYLORI**

Я. С. Циммерман

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

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, лечение, побочные эффекты
Представлены современные данные о растущей резистентности бактерий к применяемым антибактериальным препаратам, которая приобрела глобальный характер, об опасности утраты эндосимбионтных бактерий для жизнедеятельности организма человека, причинах и последствиях роста антибиотикорезистентности и механизмах ее развития. Дана краткая характеристика некоторых групп современных антибактериальных средств, перечислены способы повышения эффективности антибиотикотерапии и ее побочные эффекты. Всесторонне обсуждаются схемы эрадикации *Helicobacter pylori*-инфекции, рекомендуемые Мaaстрихтским консенсусом, и допущенные просчеты, которые привели к критическому уменьшению их эффективности. Кроме того, сделано частное замечание относительно терминологии.

УДК 615.281.015.8:579.835.12:579.252.53

**ПРОБЛЕМА ЗРОСТАЮЧОЇ
РЕЗИСТЕНТНОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ
ДО АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ
ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЕРАДИКАЦІЇ
HELICOBACTER PYLORI**

Я. С. Циммерман

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

Ключові слова: *Helicobacter pylori*, антибактеріальна терапія, антибіотикорезистентність, лікування, побічні ефекти
Представлено сучасні дані про зростаючу резистентність бактерій до антибактеріальних препаратів, яка набула глобального характеру, про загрозу втрати ендосимбіонтних бактерій для життєдіяльності організму людини, причини та наслідки зростання антибіотикорезистентності, механізми її розвитку. Надається стисла характеристика деяких груп сучасних антибактеріальних засобів, перераховані засоби підвищення ефективності антибіотикотерапії та її побічні ефекти. Всебічно обговорюються схеми ерадикації *Helicobacter pylori*-інфекції, рекомендовані Мaaстрихтським консенсусом, і помилки, які призвели до критичного зменшення ефективності рекомендацій. Також зроблено окреме зауваження стосовно термінології.

**THE PROBLEM OF GROWING
RESISTANCE OF MICROORGANISMS
TO ANTIBIOTIC THERAPY AND PROSPECTS
FOR HELICOBACTER PYLORI ERADICATION**

Y. S. Tsimmerman

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

Key words: *Helicobacter pylori*, antibiotic therapy, antibiotic resistance, treatment, side effects
The problem of growing resistance of microorganisms to antibiotic therapy acquires increasingly greater significance as threatening the loss of endosymbiotic bacteria. The causes, mechanisms, and consequences of this phenomenon are considered in the present paper. Several groups of modern antibiotic drugs are characterized along with the methods for improving their efficacy and preventing side effects. The schemes for *Helicobacter pylori* eradication as recommended by the Maastricht consensus are discussed in conjunction with major mistakes accounting for marked reduction of their effectiveness. Terminological issues are briefly considered.

Абсцессы печени: этиологические факторы и диагностические ошибки

А. Д. Зубов, Дж. И. Вилсон

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

абсцесс печени, этиология, факторы риска, диагностические ошибки, ультразвуковая диагностика

Абсцессы печени (АП) — группа тяжелых заболеваний различной этиологии, характеризующихся наличием ограниченного скопления гноя на фоне деструкции участка печеночной паренхимы, возникающих в результате проникновения микробной флоры или паразитов [3]. Частота АП велика (0,08–2% госпитализированных пациентов) и не только не имеет тенденции к снижению, но и, по данным ряда авторов, достоверно возрастает [2, 4, 6, 7, 9].

Существует множество классификаций АП, основанных на их клиническом течении, этиологии, патогенезе, количестве и локализации очагов. Известны несколько путей распространения инфекции в печень: по системе воротной вены; по желчным протокам; по печеночным артериям; смешанные; при травме печени; прямое распространение инфекционно-воспалительного процесса с близлежащих органов, что положено в основу ряда классификаций АП. Наиболее известной является классификация непаразитарных АП по Meyers (2001) [1, 14], включающая: криптогенные АП, холангиогенные (доброкачественного и злокачественного происхождения); кишечные (доброкачественного и злокачественного происхождения), другие порталные (кроме кишечных), гематогенные (артериальные), травма печени, прочие (хронический гранулематоз, локальное распространение, операции на органах брюшной полости и др.). В клинической практике дифференцированный подход к указанным нагноениям печени определяет дифференцированную тактику их лечения. Однако в литературе нет единого мнения о преобладающих причинах возникновения и группах риска развития АП, что диктует необходимость дальнейшего их изучения. В частности, нет упоминаний о роли заболеваний кишечника в генезе АП.

Главные причины неблагоприятных исходов воспалительных процессов в брюшной полости связаны с несвоевременностью диагностики [5]. Поскольку полиэтиологичность АП обуславливает полиморфность клинической картины, с помощью лишь физикальных методов исследования крайне сложно установить диагноз АП, оценить его локализацию и распространенность. Поэтому ведущую роль в верификации этой патологии играют инструментальные методы диагностики [5, 11].

Однако нередко АП протекает под клинической маской другого заболевания [8, 10]. Указывается, что при АП могут проявляться симптомы болезней плевры, легких, органов малого таза и забрюшинного пространства, поджелудочной железы в зависимости от локализации патологического процесса [1, 5, 12]. Находясь в отделениях преимущественно терапевтического профиля, такие пациенты получают терапию по ошибочно диагностированному заболеванию, а методы лучевой визуализации (УЗИ, КТ) применяются уже при значительном ухудшении состояния больного. Однако данные о причинах диагностических ошибок и путях их миними-

зации в литературе малочисленны и разобщены. В связи с этим представляется актуальным изучение роли УЗИ как высокоинформативного, доступного и безвредного метода в минимизации риска диагностических ошибок.

Цель работы — изучить основные этиологические факторы развития АП и сформулировать рекомендации по проведению прецизионного УЗИ печени для выявления признаков возможного абсцедирования.

Материалы и методы

Исследования были проведены на клиническом материале 248 пациентов обоих полов возрастом 4–81 лет с АП, средний возраст $48,0 \pm 13,6$ лет. В исследование не включали больных с АП паразитарного генеза (амебными, описторхозными, нагноившимися эхинококковыми кистами), а также с послеоперационными билломами.

Проводили анамнестические, физикальные, клинико-лабораторные исследования. При сборе анамнеза учитывали имеющиеся либо недавно перенесенные заболевания органов брюшной полости: толстой кишки, дивертикулит, болезнь Крона, бактериальный колит, острый аппендицит, аппендикулярный абсцесс, рак желудка-кишечного тракта, желчнокаменную болезнь, холедохолитиаз. Регистрировали наличие в анамнезе приема ингибиторов протонной помпы на протяжении двух и более месяцев. Также учитывали перенесенные операции на желчных путях, печени, наружное или внутреннее стентирование желчных протоков, операции на других органах, травмы. АП классифицировали на основе путей попадания инфекции в печень.

Для выявления синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) 76 пациентам, в т. ч. 40 с пилефлебитическими и 36 с посттравматическими АП, был проведен водородный дыхательный тест ЕС 60 Gastrolyzer 2.

Диагноз АП был верифицирован эхографически, при КТ, а также при выполнении лечебных вмешательств (пункционная аспирация или дренирование под контролем УЗИ). УЗИ выполняли всем пациентам на сканерах AI-5200, HDI 5000, Logis 3, Aplio 500 с конвексным датчиком 3,5–5,0 МГц.

Результаты обработаны с применением общепринятых статистических методов. Рассчитывались средние и ошибки средней, сравнение удельных долей осуществлялось методом χ^2 с поправкой на малую выборку.

Результаты и обсуждение

Соотношение АП различной этиологии представлено на рис. 1. Отмечено, что распределение АП по этиологии в изучаемой группе не согласуется с данными литературы. По данным большинства авторов, за последние 25 лет основную этиологическую группу представляют холангиогенные АП [1, 2, 9, 13]. Однако в настоящем исследовании, в которое были включены все пациенты, проходившие обследование и лечение в областной клинике за период 2005–2014 гг., основную часть (64,1%) составили пилефлебитические АП.

Причиной развития пилефлебических АП в большинстве — 120 (85,7% от объема этиологической подгруппы) случаев выступали воспалительные заболевания органов брюшной полости (табл. 1).

В 15 случаях клиничко-анамнестический анализ не позволил выявить заболеваний, послуживших причиной развития пилефлебического АП.

40 пациентам с пилефлебическими АП, в т. ч. 10, у которых при клиничко-анамнестическом анализе не удалось выявить причину развития пилефлебита, после прохождения лечения было проведено обследование на предмет выявления СИБР. Для сравнения тесты на СИБР были проведены 36 пациентам с посттравматическими АП.

Установлено, что у 8 (20,0%) из 40 пациентов с пилефлебическими АП наблюдается СИБР. В частности, СИБР выявлен у 7 из 10 пациентов с пилефлебическими АП неустановленного происхождения, в т. ч. у 4 из 6 больных, указавших на длительный прием ингибиторов протонной помпы. Среди больных с посттравматическими АП СИБР был выявлен только в 2 (5,6%) случаях, что достоверно ($p < 0,05$) меньше, чем при пилефлебических АП.

Сообщения о том, что длительный прием ингибиторов протонной помпы в анамнезе мог спровоцировать СИБР, в последние годы встречаются в профильной литературе [14, 15, 16], однако сведения о возможной связи данных препаратов и риска развития пилефлебических АП отсутствуют. Полученные в настоящем исследовании данные о более высокой частоте СИБР у пациентов с пилефлебическими АП по сравнению с посттравматическими абсцессами позволяют выдвинуть гипотезу, что

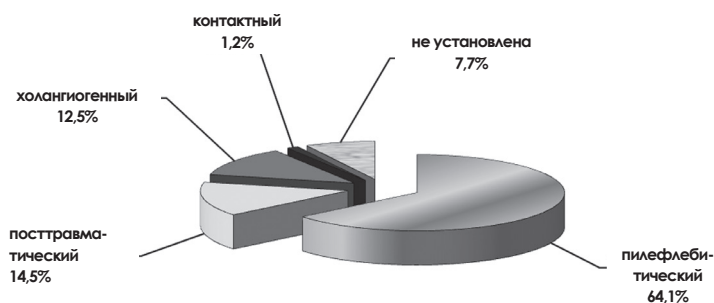


Рис. 1. Удельный вес АП различной этиологии.

СИБР, в свою очередь, является фактором риска пилефлебических АП.

Таким образом, данные литературы и результаты собственных исследований позволяют выдвинуть предположение, что длительный прием ингибиторов протонной помпы может потенцировать развитие СИБР, который повышает риск развития пилефлебического АП. Выдвинутая гипотеза требует проведения дальнейших исследований, однако уже на данном этапе можно при наличии в анамнезе длительного приема ингибиторов протонной помпы либо верифицированного СИБР рекомендовать пациентам, у которых имеются клиничко-лабораторные признаки воспалительного процесса, дополнительное обследование с целью выявления возможного АП. Оптимальным в данном случае диагностическим методом с позиций информативности, безопасности и доступности является УЗИ.

Холангиогенные АП были диагностированы у 31 пациента. Причины их развития обобщены в табл. 2

Таблица 1

Причины развития пилефлебических АП

Заболевание	Количество пациентов	
	абс.	% от объема этиологической подгруппы
Хронический бактериальный колит	72	51,4
Неспецифический язвенный колит	18	12,9
Болезнь Крона	12	8,6
Дивертикулит	10	7,1
Аппендицит, аппендикулярный абсцесс	8	5,7
Аднексит	3	2,1
Инфицированный геморрой	1	0,7
Параректальный свищ	1	0,7
Не установлено	15	10,7
Всего	140	100,0

Таблица 2

Причины развития холангиогенных АП

Причина развития холангиогенного АП	Количество пациентов	
	абс.	% от объема этиологической подгруппы
Хронический холангит	9	29,0
Длительно существующий холедохолитиаз	7	22,6
Опухоль головки поджелудочной железы, осложненная механической желтухой	7	22,6
Операции на желчных путях и печени	3	9,7
Острый холецистит	2	6,5
Болезнь Кароли	1	3,2
Хронический панкреатит	1	3,2
Первичный склерозирующий холангит	1	3,2

Как показал проведенный анализ, основными факторами риска развития холангиогенных АП выступали: хронический холангит, длительно существующий холедохолитиаз и опухоль головки поджелудочной железы, осложненная механической желтухой. Удельный вес указанных факторов не имел статистически значимых отличий и в совокупности составил 74,2%. Полученные данные не в полной мере согласуются с мнением некоторых авторов, указывающих острый панкреатит как ведущую в настоящее время причину пилефлебита и последующего развития абсцессов печени.

Посттравматические АП в изучаемой группе были выявлены у 36 (44,5%) пациентов. Во всех случаях они имели четкий анамнез, а именно — наличие тупой травмы или ранения живота.

Причины развития посттравматических АП были следующими. У 17 (47,2% от количества посттравматических АП) пациентов в анамнезе присутствовала сочетанная травма грудной клетки и брюшной полости с переломом ребер справа (11 (30,6%) случаев) и двусторонним (6 (16,7%) случая). В 9 (25,0%) наблюдениях у больных в анамнезе выявлена тупая травма живота, в 4 (11,1%) — контузия органов брюшной полости при падении с высоты либо ударе, у 3 (8,3%) больных развилось нагноение остаточной полости зоны ушивания паренхимы печени после огнестрельного ранения, по одному случаю причиной АП выступили травматический разрыв гемангиомы правой доли печени, огнестрельное ранение и колотое ранение печени.

Посттравматические АП характеризовались длительным и тяжелым течением вследствие наличия, помимо очага нагноения, травматических повреждений окружающих тканей. У всех больных отмечена «смазанная» клиническая картина с наложением симптомов, вызванных травмой других органов. В 6 (16,7%) случаях посттравматические АП выступили источниками поддиафрагмальных или подпеченочных абсцессов по продолжению, которые также вносили искажение в клиническую картину.

Контактные (вторичные по продолжению) АП в настоящем исследовании у 2 пациентов возникли на фоне деструктивного холецистита, у одного — абсцесса почки, и были у 2 (66,7%) больных множественными и у одного — солитарным.

При изучении анамнеза установлено, что у 88 (35,5%) пациентов изучаемой группы на первичном этапе при обращении в лечебно-профилактическое учреждение на основании клинических симптомов (слабость, потеря аппетита, боли в грудной клетке и правой половине живота), лабораторных данных (лейкоцитоз, наличие палочкоядерного сдвига, характерного для воспалительного процесса), а также данных рентгенологического исследования органов грудной клетки у 56 (22,6%) из этих пациентов (ограничение экскурсии плеврального синуса) был ошибочно поставлен диагноз: острая респираторная вирусная инфекция — 20 (8,1%), плеврит — 21 (8,5%), нижнедолевая пневмония — 47 (18,9%) случаев. Пациентам была эмпирически назначена антибактериальная терапия по стандартным схемам, у 42 (16,9%) позволившая достигнуть временного улучшения, у 46 (18,6%) — безрезультативная. Отсутствие лечебного эффекта расценивалось как следствие резистентности микрофлоры к назначенным антибиотикам, при ухудшающемся общем состоянии больного и нарастании лабораторных признаков септического процесса 19 (7,7%) больным изменяли схему антибиоти-

котерапии. Прием антибиотиков в ряде случаев вызывал интестинальные расстройства в связи с присоединяющимся дисбактериозом, что приводило к дальнейшему смазыванию клинической картины, искажению и стертости симптоматики и усугубляло течение заболевания.

В сроки 12–15 суток от начала заболевания при неэффективности терапии для поиска септического источника пациентам назначали дополнительные исследования — УЗИ в 70 (28,2%) случаях и КТ органов грудной клетки и брюшной полости в 18 (7,2%) случаях. При исследовании было выявлено очаговое поражение печени, на основании чего в 78 (31,5%) случаях был диагностирован АП, в 10 (4,0%) — заподозрено злокачественное новообразование печени. Характерно, что АП при наличии плеврита у 20 из 21 пациента не сопровождался выпотом в брюшную полость и поддиафрагмальное пространство справа. При подозрении на злокачественное поражение печени больным были проведены дополнительные обследования, в частности, тонкоигольная биопсия очага под ультразвуковым контролем, что позволило установить правильный диагноз.

Таким образом, АП представляют собой этиологически неоднородную группу, в которой наибольший удельный вес имеют пилефлебитические (61,4%), реже выявляются посттравматические (14,5%), холангиогенные (12,5%) и единичные случаи контактных абсцессов (1,2%).

В связи со стертостью или неспецифичностью клинической картины, нередко тяжелым состоянием больного, преобладанием в ряде случаев симптомов других заболеваний либо повреждения внутренних органов и костей, АП могут быть своевременно не диагностированы у 35,5±3,0% больных. Следовательно, при наличии клинико-лабораторных признаков воспалительного процесса представляется необходимым проведение прецизионного УЗИ печени с целью выявления возможного АП. Отсутствие настороженности в отношении АП, что нередко наблюдается в отделениях терапевтического профиля, приводит к пролонгации диагностики, ошибочному диагнозу, неадекватной терапии, и, как следствие, усугублению заболевания и ухудшению результатов лечения.

В связи с вышесказанным мы считаем обязательным проведение при наличии клинико-лабораторных признаков гнойно-воспалительного процесса (гипертермия, слабость, лейкоцитоз) динамического УЗИ органов брюшной полости, в частности, печени, для выявления эхопризнаков АП. Основанием для прецизионного обследования, в т. ч. с привлечением других диагностических методов, с целью выявления возможного АП, является и наличие факторов риска. Такими факторами риска, в частности, является наличие воспалительных заболеваний органов брюшной полости, СИБР, прием ингибиторов протонной помпы в анамнезе (для пилефлебитических АП), заболевания, связанные с холестазом (для холангиогенных АП), а также операции и травмы в анамнезе и наличие абсцессов иной локализации (соответственно для посттравматических и контактных АП).

В случаях тяжелого состояния, нетранспортабельности пациента, нахождении его в профильном по основному заболеванию отделении (например, нейрохирургическом, политравмы и т. п.), отсутствии в отделении стационарного ультразвукового сканера УЗИ может быть проведено на портативном сканере, в т. ч. в условиях санавиации, выезда специалиста для консультации и проведения лечебных вмешательств.

Выводы

1. Абсцессы печени являются полиэтиологической группой заболеваний, среди которых преобладают пилефлебические — 64,1%, посттравматические составляют 14,5%, холангиогенные — 12,5%, контактные — 1,2%.
2. При наличии клинико-лабораторных признаков воспалительного процесса (гипертермия, слабость, лейкоцитоз) и факторов риска развития абсцесса печени не-

обходимо проведение прецизионного УЗИ печени с целью выявления эхопризнаков возможного абсцедирования.

3. Факторами риска развития абсцесса печени, в частности, являются: воспалительные заболевания органов брюшной полости, наличие синдрома избыточного бактериального роста, заболевания, связанные с холестазом, операции и травмы в анамнезе, наличие абсцессов иной локализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахаладзе Г. Г. Абсцессы печени / Г. Г. Ахаладзе, И. Ю. Церетели // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2006. — Т. 11, № 1. — С. 97–105.
2. Иоффе И. В. Печеночная недостаточность у больных при холангиогенных абсцессах печени / И. В. Иоффе, К. А. Линев // *Клінічна хірургія*. — 2010. — № 2. — С. 5–7.
3. Клиническое наблюдение множественных абсцессов печени, протекавших под маской острого энтероколита / Т. В. Аснер, А. Н. Калягин, А. А. Рожанский [и др.] // *Сибирский медицинский журнал*. — 2008. — № 8. — С. 90–92.
4. Минимально-инвазивные технологии в хирургическом лечении больных с экстренными заболеваниями органов брюшной полости (состояние проблемы) / Р. Б. Мумладзе, Г. М. Чеченин, Ю. В. Баринов [и др.] // *Медицинский алфавит*. — 2011. — Т. 1, № 3. — С. 5–11.
5. Сухоруков А. Л. Абсцессы брюшной полости (диагностика, лечение) : диссертация ... доктора медицинских наук : 14.00.27 / А. Л. Сухоруков; Государственный институт усовершенствования врачей. — Москва, 2004. — 211 с.
6. Сучасні аспекти хірургічного лікування хворих на абсцеси печінки, ускладнені абдомінальним сепсисом / І. М. Шевчук, М. Г. Шевчук, М. М. Дроняк, А. О. Ващеба // *Шпитальна хірургія*. — 2010. — № 3. — С. 46–48.
7. Шаталов О. Д. Сучасні способи лікування абсцесів і гнійних кіст печінки / О. Д. Шаталов // *AML*. — 2011. — № 3, т. XVII. — С. 35–38.
8. Acharya M. N. Multiple sterile liver abscesses: an unusual presentation mimicking metastatic disease / M. N. Acharya // *Dig. Liver Dis*. — 2012. — Vol. 44, No 3. — P. e5.
9. A population-based study of pyogenic liver abscesses in the United States: incidence, mortality, and temporal trends / L. Meddings, R. P. Myers, J. Hubbard, [et al.] // *Am. J. Gastroenterol*. — 2010. — Vol. 105, No 1. — P. 117–124.
10. Diagnosis and differential diagnosis of liver abscesses using contrast-enhanced (SonoVue) ultrasonography / E. T. Fontanilla, M. M. González, M. T. Cañas [et al.] // *Radiologia*. — 2009. — Vol. 51, No 4. — P. 403–410.
11. Diagnosis of pyogenic liver abscess by abdominal ultrasonography in the emergency department. / A. C. Lin, D. Y. Yeh, Y. H. Hsu [et al.] // *Emerg. Med. J*. — 2009. — Vol. 26, No 4. — P. 273–275.
12. Ikramov R. Z. Liver abscess burst to the right pleural cavity as complication of destructive appendicitis / R. Z. Ikramov, S. S. Andreenkov // *Khirurgiia (Mosk)*. — 2010. — Vol. 2. — P. 66–68.
13. Malik A. A. Pyogenic liver abscess: changing patterns in approach // A. A. Malik, A. R. Khawaja, K. A. Wani // *World J. Gastrointest. Surg*. — 2010. — Vol. 27, No 12. — P. 395–401.
14. Meyers W. C. Pyogenic and amebic liver abscess / W. C. Meyers, R. D. Kim // *Sabiston Textbook of Surgery*, 16th ed. — 2001. — P. 1043–1055.
15. Proton pump inhibitor therapy use does not predispose to small intestinal bacterial overgrowth / S. K. Ratuapli, T. G. Ellington, M. T. O'Neill [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. — 2012. — Vol. 107. — P. 730–735.
16. Williams C. Review article : proton pump inhibitors and bacterial overgrowth / C. Williams, K. E. McColl // *Aliment. Pharmacol. Ther*. — 2006. — Vol. 23. — P. 3–10.

УДК 616.36–002.3–02–07–035.7

АБСЦЕССЫ ПЕЧЕНИ: ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОШИБКИ

А. Д. Зубов, Дж. И. Вилсон

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Ключевые слова: абсцесс печени, этиология, факторы риска, диагностические ошибки, ультразвуковая диагностика

С целью изучения основных этиологических факторов развития абсцессов печени и разработки рекомендаций по проведению прецизионного УЗИ печени для выявления признаков возможного абсцедирования проведены исследования на клиническом материале 248 больных. Проводили анамнестические, физикальные, клиничко-лабораторные исследования, водородный дыхательный тест EC 60 Gastrolyzer 2, ультразвуковое исследование, при необходимости — компьютерную томографию и тонкоигольную диагностическую пункцию под ультразвуковым контролем.

Установлено, что абсцессы печени представляют собой этиологически неоднородную группу, в которой наибольший удельный вес имеют пилефлебические (61,4%), реже выявляются посттравматические (14,5%), холангиогенные (12,5%) и единичные случаи контактных (1,2%). В связи со стертостью или неспецифичностью клинической картины, нередко тяжелым состоянием больного, преобладанием в ряде случаев симптомов других заболеваний либо повреждения внутренних органов у 35,5±3,0% больных абсцессы печени могут быть своевременно не диагностированы. При наличии клиничко-лабораторных признаков гнойно-воспалительного процесса (гипертермия, слабость, лейкоцитоз), факторов риска, в частности, синдрома избыточного бактериального роста, воспалительных заболеваний органов брюшной полости, приема ингибиторов протонной помпы в анамнезе, заболеваний, связанных с холестазом, операций и травм в анамнезе, абсцессов иной локализации рекомендовано проведение прецизионного УЗИ печени для выявления эхопризнаков возможного абсцедирования.

УДК 616.36–002.3–02–07–035.7

АБСЦЕСИ ПЕЧІНКИ: ЕТІОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ ТА ДІАГНОСТИЧНІ ПОМИЛКИ

О. Д. Зубов, Дж. И. Вилсон

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Ключові слова: абсцес печінки, етіологія, фактори ризику, діагностичні помилки, ультразвукова діагностика

З метою вивчення основних етіологічних факторів розвитку абсцесів печінки і розробки рекомендацій з проведення прецизійного УЗД печінки для виявлення ознак можливого абсцедування проведені дослідження на клінічному матеріалі 248 хворих. Проводили анамнестичні, фізикальні, клініко-лабораторні дослідження, водневий дихальний тест EC 60 Gastrolyzer 2, ультразвукове дослідження, за необхідності — комп'ютерну томографію та тонкоігольову діагностичну пункцію під ультразвуковим контролем.

Встановлено, що абсцеси печінки являють собою етіологічно неоднорідну групу, в якій найбільшу питому вагу мають пилефлебічні (61,4%), рідше виявляються посттравматичні (14,5%), холангіогенні (12,5%) і одиничні випадки контактних (1,2%). У зв'язку зі стертістю або неспецифічністю клінічної картини, нерідко важким станом хворого, перевагою в ряді випадків симптомів інших захворювань або ушкодження внутрішніх органів у 35,5±3,0% хворих абсцеси печінки можуть бути вчасно не діагностовані. За наявності клініко-лабораторних ознак гнійно-запального процесу (гіпертермія, слабкість, лейкоцитоз), факторів ризику, зокрема, синдрому надлишкового бактеріального росту, запальних захворювань органів черевної порожнини, прийому інгібіторів протонної помпи в анамнезі, захворювань, пов'язаних із холестазом, операцій і травм в анамнезі, абсцесів іншої локалізації рекомендоване проведення прецизійного УЗД печінки для виявлення ехоознак можливого абсцедування.

LIVER ABSCESSSES: ETIOLOGIC FACTORS AND DIAGNOSTIC ERRORS

A. D. Zubov, J. I. Wilson

Donetsk National Medical University n. a. M. Gorky

Key words: liver abscess, etiology, risk factors, diagnostic errors, ultrasound diagnostics

In order to study the main etiological factors of liver abscesses' development and to elaborate recommendations for the conduction of precision ultrasound of liver for detection of the signs of possible abscess formation, the research was conducted on the clinical material of 248 patients. Anamnestic, physical, clinical and laboratory tests were carried out, as well as hydrogen breath test EC 60 Gastrolyzer 2, ultrasound, if necessary — computed tomography and diagnostic fine-needle puncture under ultrasound guidance. It was found out that liver abscesses were etiologically inhomogeneous group, in which pylephlebitis (61.4%) abscesses had the biggest share, while posttraumatic (14.5%), cholangiogenous (12.5%) and single cases of contact (1.2%) abscesses were rarely detected. Because of the vague or non-specific clinical picture, severe patient's condition, prevalence of symptoms of other diseases or damage of the internal organs in some cases, liver abscesses cannot be timely diagnosed in 35.5±3.0% of patients. In the presence of clinical and laboratory signs of inflammatory processes (hyperthermia, weakness, leukocytosis), risk factors, in particular, bacterial overgrowth syndrome, inflammatory diseases of the abdominal cavity, receiving of proton pump inhibitors in anamnesis, diseases which are associated with cholestasis, operations and traumas in anamnesis, abscesses of other localizations, it is recommended to carry out precision ultrasound of liver to detect possible ultrasound signs of abscess formation.

Диагностика и лечение избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки в клинической практике, собственный опыт

Е. Ю. Плотникова¹, М. В. Краснова², Е. Н. Баранова¹

¹Кемеровская государственная медицинская академия, Россия

²Городская клиническая больница № 3 им. М. А. Подгорбунского, Кемерово, Россия

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

микробный пейзаж желудочно-кишечного тракта, синдром избыточной бактериальной контаминации, мальабсорбция, дисбактериоз, дыхательные водородные тесты, лактулоза, деконтаминация кишечника, пробиотики, пребиотики

В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) человека в норме «проживают» от 300 до 500 различных видов бактерий. Микробный пейзаж значительно отличается в проксимальных и дистальных отделах тонкой кишки. Если в верхних отделах тонкой кишки обитают примерно 10^2 колониеобразующих единиц/мл (КОЕ/мл), то ближе к толстой кишке их уже насчитывается 10^9 КОЕ/мл. В проксимальных отделах тонкой кишки грамположительные аэробные виды бактерий являются наиболее распространенными, в то время как грамотрицательные анаэробные бактерии чаще локализируются в дистальных отделах. У здоровых людей нормальная микрофлора кишечника поддерживается следующими основными физиологическими механизмами: уровень pH соляной кислоты в желудке, активность секреторной функции поджелудочной железы и холерез, моторика тонкой кишки и структурная целостность ЖКТ. Нарушение любого из этих защитных механизмов может привести к развитию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке [4].

К наиболее важным этиологическим факторам относятся следующие:

- нарушение функции илеоцекального клапана (воспалительные, опухолевые процессы, первичная функциональная недостаточность);
- последствия хирургических операций (анатомическая или хирургически сформированная слепая петля; тонко-толстокишечный анастомоз или свищ, ваготомия, холецистэктомия, резекция тонкой кишки);
- заболевания ЖКТ, связанные с моторными расстройствами — гастростаз, дуоденостаз, стаз содержимого в тонкой и толстой кишках (хронические запоры, в т. ч. у больных диабетом);
- нарушения полостного пищеварения и всасывания (мальдигестия и мальабсорбция), в т. ч. связанные с ахлоргидрией различного происхождения (оперированный желудок, хронический атрофический гастрит, длительный прием ингибиторов протонной помпы); внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (хронический панкреатит); патологией желчевыводящих путей (желчнокаменная болезнь, хронический холецистит);
- энтеропатии (дисахаридазная недостаточность и прочие пищевые intolerантности);
- длительный пищевой дисбаланс;
- хронические воспалительные заболевания ки-

шечника, дивертикулиты, синдром короткой кишки;

- поступление бактерий из внекишечного резервуара (например, при холангите);
- местные и системные иммунные нарушения — лучевое, химическое воздействие (цитостатики), СПИД;
- антибиотикотерапия;
- стрессы различного происхождения;
- опухоли кишечника и мезентериальных лимфатических узлов [16].

– различные диеты для похудения, «чистки» с применением объемных клизм и, особенно, гидроколоно-терапия, которая имеет определенную популярность, но настойчиво не рекомендуется гастроэнтерологами всего мира, т. к. грубо нарушает микробные биотопы.

При СИБР увеличивается не только количество, но меняется и спектр микроорганизмов со сдвигом в сторону грамотрицательных бактерий и анаэробов. У 30% здоровых людей тощая кишка в норме почти стерильна, у остальных — имеет низкую плотность заселения, которая увеличивается по мере приближения к ободочной кишке и только в дистальном отделе подвздошной кишки обнаруживается микрофлора фекального типа: энтеробактерии, стрептококки, анаэробы рода бактероидов и др. [6].

Симптомы СИБР не имеют специфичности: метеоризм, вздутие живота, абдоминальная боль или дискомфорт, диарея, утомление, слабость, похудание — они отражают степень распространенности воспаления слизистой оболочки кишки, «наслаиваются» на проявления основного заболевания, являющегося причиной развития СИБР. Более тяжелые симптомы указывают на осложнения СИБР, включая мальабсорбцию, дефицит нутриентов и расстройство метаболизма костной ткани. Неспецифичность этих симптомов часто бывает причиной диагностических ошибок и требует дифференциального диагноза с синдромом раздраженной кишки (СРК), непереносимостью лактозы или фруктозы.

Для характеристики СИБР необходимы не только определение абсолютного количества бактерий, но и их видовое типирование, которое определяет проявление признаков и симптомов. Если преобладает избыточный рост бактерий, метаболизирующих желчные соли в неконъюгированные или нерастворимые соединения, то развивается клиника мальабсорбции жира или диарея, вызванная желчными кислотами. Деконъюгированные желчные кислоты могут оказывать токсический

повреждающий эффект на энтероциты, что не только нарушает ассимиляцию жиров, но также углеводов и белков. При избыточном росте бактерий, которые преимущественно метаболизируют углеводы в короткоцепочечные жирные кислоты и газ, в клинике преобладает вздутие без диареи, поскольку образующиеся продукты метаболизма могут абсорбироваться.

Верификацию избыточного бактериального роста в тонкой кишке проводят с помощью прямого и непрямых методов диагностики данного синдрома. «Золотым стандартом» диагностики СИБР является посев микрофлоры, для которого необходима аспирация содержимого тонкой кишки с немедленным посевом аспирата на питательную среду. Но избыточный бактериальный рост может затрагивать наиболее дистальные участки тонкой кишки, что находится вне пределов досягаемости инструментария [15].

Посев кала, использующийся в нашей стране как метод оценки микробного биоценоза кишечника, признается малоинформативным, т. к. даже при максимальном приближении к правилам проведения микробиологических исследований может дать представление о микробном составе лишь 12–15 типизируемых видов бактерий дистального отдела толстой кишки [3]. А если учесть, что основная нормофлора кишечника — анаэробы, и пациент собирает и несет свои фекалии до бактериологической лаборатории в присутствии обычного воздуха, в состав которого входит кислород, то большая часть этих бактерий погибает, зато очень быстро размножается патогенная аэробная флора. Что вырастет при посеве такого содержимого? Остается только гадать, но отношения даже к микробному пейзажу прямой кишки этот посев вряд ли будет иметь. Исследования кала информативно для поиска инфекционных возбудителей или глистной инвазии.

Существуют и другие методы, основанные на изучении концентрации индикана, продуцируемого индолположительными микроорганизмами, фенола и паракрезола, являющихся метаболитами аэробных (в меньшей степени) и анаэробных (в большей степени) микроорганизмов, а также способ диагностики состояния микробиоценоза различных биотопов, в т. ч. кишечника, основанный на определении короткоцепочечных жирных кислот, являющихся метаболитами в основном анаэробных родов микроорганизмов, методом газожидкостного хроматографического анализа [1].

К непрямым методам относятся тесты, основанные на изучении метаболитов микрофлоры. Это — ^{14}C - или ^{13}C -гликохолатный, ^{14}C -D- или ^{13}C -D-ксилозный дыхательные тесты, для выполнения которых необходимы изотопы и специализированная лаборатория. Наиболее используемыми являются водородные дыхательные тесты с лактулозой, глюкозой, лактозой и др. сахарами.

Водородные дыхательные тесты представляют собой простые, информативные и неинвазивные методы, которые были разработаны и изучены около 25 лет назад для диагностики различных заболеваний пищеварительного канала, в первую очередь — для определения мальабсорбции углеводов и избыточного бактериального роста в тонкой кишке. В настоящее время во всем мире данный диагностический метод быстро внедряется в клиническую практику. Некоторые методологические аспекты отдельных водородных тестов все еще не стандартизированы, поэтому изучение эффективности су-

ществующих и разработка и/или усовершенствование новых тестов во всем мире продолжается [5].

В 2008 г. был принят Римский консенсус по водородным тестам, в котором изложены рекомендации международных экспертов для клинической практики относительно показаний и методов проведения H_2 -дыхательных тестов при заболеваниях пищеварительного канала [12]. Метод дешев, прост, однако многие практикующие врачи не только не знают основных положений консенсуса, но до сих пор вообще не знакомы с этим тестом, не знают его диагностических возможностей, определенных ограничений и недостатков [2].

Содержание водорода в самом нижнем слое атмосферы — тропосфере — 0,575 ppm (пикамоль), содержание же его в выдыхаемом воздухе здорового человека 20–30 ppm и более (исключение составляют некоторые люди, кишечная микрофлора которых продуцирует больше метана, чем водорода, небольшая часть населения продуцирует еще неопределенные газы, являясь неотвечниками для водородных тестов). Усиление выделения водорода встречается, когда часть поглощенных углеводов (протеинов) не всасывается или не переваривается слизистой оболочкой тонкой кишки, и используется бактериальными колониями толстой кишки для брожения с выделением водорода. Часть этого водорода всасывается слизистой оболочкой кишечника в кровь и транспортируется легкие, где выделяется с выдыхаемым воздухом. Таким образом, поглощенные углеводы (глюкоза, фруктоза, лактулоза, галактоза, ксилоза, лактоза и т. д.) или вещества, схожие с углеводами по молекулярной структуре (сорбитол, ксилит, маннитол и т. д.) вызывают увеличение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе при нарушении всасывания или избыточном бактериальном росте в тонком кишечнике. Если газы не утилизируются бактериями, они абсорбируются, а затем выделяются с дыханием или во время опорожнения. В частности, H_2 может быстро всасываться в кровь и выделяться легкими, что является логичным обоснованием H_2 -дыхательного теста, широко используемого для определения мальабсорбции углеводов. Абсорбированный H_2 практически полностью удаляется из крови за один пассаж через легкие, таким образом, уровень экскреции H_2 должен быть эквивалентен его абсорбции в кишечнике. Около 14–20 % H_2 , высвобождаемого в толстой кишке, экскретируется через легкие: таким образом, измерение концентрации H_2 в выдыхаемом воздухе может быть принято за отражение кишечной продукции H_2 [10, 11].

Водородный тест применяется для ориентировочного представления о степени бактериального обсеменения тонкой кишки. Этот показатель находится в прямой зависимости от концентрации водорода в выдыхаемом воздухе натошак. У больных с заболеваниями кишечника, протекающими с хронической рецидивирующей диареей и бактериальным обсеменением тонкой кишки, концентрация водорода в выдыхаемом воздухе значительно превышает 15 ppm. При бактериальном обсеменении тонкой кишки «пик» нарастания концентрации водорода в выдыхаемом воздухе появляется гораздо раньше. Преимущества этого теста включают:

– неограниченный доступ к бактериям всех отделов пищеварительного тракта (в отличие от глюкозы, которая позволяет оценить избыточный рост только в проксимальных отделах тонкого кишечника);

– хорошую корреляцию между скоростью продукции водорода в пищеварительном тракте и скоростью выделения водорода легкими;

– четкое отграничение метаболической активности бактерий и их хозяина.

При помощи водородных дыхательных тестов можно диагностировать:

– увеличение времени транзита углеводов по ЖКТ;

– СИБР;

– мальабсорбцию или мальдегестию некоторых углеводов;

– непереносимость лактулозы, сахарозы, лактозы.

Лактулоза является искусственным синтетическим дисахаридом, состоящим из фруктозы и галактозы, для которого не существует фермента, чтобы разложить ее на моносахариды. Концентрация водорода (H_2) в выдыхаемом воздухе при водородном дыхательном тесте с лактулозой может иметь несколько графиков:

– нормальный — в тонкой кишке лактулоза не разлагается, при достижении толстой кишки она подвергается брожению с выделением водорода, который всасывается в кровь и выделяется с выдыхаемым воздухом;

– патологический — при избыточном бактериальном росте лактулоза подвергается брожению уже в тонкой кишке, концентрация водорода достигает максимума раньше.

Тест с лактулозой является наиболее распространенным неинвазивным тестом для определения времени кишечного транзита различных углеводов. После базового выдоха обследуемым предлагается выпить: детям до 6 мес. — 3,34 г (5 мл), детям старше 6 мес. — 6,68 г (10 мл), взрослым — 10 г (15 мл) лактулозы, растворенной в небольшом количестве (50–150 мл) воды. Непосредственную регистрацию измерений производит обученная медсестра, заключение дает гастроэнтеролог, клиническую оценку и лечение проводит врач, направивший пациента на обследование. Диагностическим считается повышение концентрации водорода свыше 15 ppm. Ранний пик концентрации H_2 говорит о СИБР, задержка роста концентрации H_2 указывает на удлинение времени кишечного транзита. Проводится тест в течение 2,5–4 ч, пациент делает выдохи в трубку прибора или специальный, герметически закрывающийся пакет определенного объема через 15–30 мин, в зависимости от фазы исследования. Для точности теста необходимо, чтобы продукция водорода из неабсорбированного углевода тестовой пищи бактериями толстой кишки приводила к четко различимому повышению водородного сигнала в выдыхаемом воздухе. На основании результатов исследований целесообразно воздерживаться от приема пищи в ночь перед обследованием. Изменять выделение водорода с выдыхаемым воздухом может также курение. Поэтому пациентам до и во время теста курить запрещается [13].

Мы имеем пятилетний опыт работы с дыхательными водородными тестами, используя в практике прибор Gastrolyzer 2 (Bedfont Scientific LTD, Великобритания). Приводим несколько интересных клинических примеров из нашей практики. Всем пациентам, кроме дыхательных водородных тестов с лактулозой, назначались стандартные обследования: кроме общеклинических методов, комплекс методик на выявление целиакии, исследование кала на антиген лямблий, копрограмму, фекальную эластазу-1, компьютерную колоноскопию или ирриго-

скопию, фиброколоноскопию (по показаниям), психологическое тестирование, а также каждый пациент заполнял опросник IBS Quality of Life (IBS-QOL) [14].

Пациент А., 60 лет. Жалобы на постоянный кашицеобразный стул до 5–6 раз в день в течение двух лет, периодические боли в животе, вздутие, флатуленцию, непереносимость ряда продуктов, похудание на 17 кг за 2 года, ухудшение самочувствия за последние 3 мес. Вынужден соблюдать строгую диету — рисовую кашу на воде, сухари, крепкий чай и т. п. Обследовался и лечился у инфекциониста с некоторым недлительным улучшением. В стандартных обследованиях — железодефицитная анемия легкой степени тяжести, снижения показателей магния и кальция в крови. По данным дыхательного водородного теста — выраженная бактериальная контаминация тонкой кишки (рис. 1, № 1). Назначено лечение — антибиотики, затем курс пребиотиков и пробиотиков, поливитаминов. Через месяц на приеме пациент отмечает значительное улучшение самочувствия, прибавку в массе тела 5 кг, нормализацию стула. Через 6 мес — результаты анализов крови и дыхательный водородный тест без патологии (рис. 2, № 1).

Пациентка У., 72 года. Жалобы на тошноту, горечь во рту по утрам, чередование запоров и поносов, периодические боли в животе натощак и после приема пищи через некоторое время, вздутие живота. Похудела на 15 кг за последних 3 года, соблюдает строгую диету с исключением жирной, жареной и молочной пищи и т. п. По результатам исследования выявлено: амилорея и стеаторея по копрограмме, фекальная эластаза-1 — 50 мкг/г кала, выраженная гипомоторная дисфункция желчного пузыря. Данные дыхательного водородного теста в норме (рис. 1, № 2). Назначена схема лечения хронического панкреатита и билиарной недостаточности с хорошим клиническим эффектом в динамике.

Пациентка А., 42 года. Жалобы на чередование запоров и поносов, нервозность, слабость, повышенную утомляемость. Неоднократно лечилась по поводу «дисбактериоза» без эффекта (рис. 1, № 3). Стандартные исследования без патологии. По данным дыхательного теста можно предположить: снижена скорость транзита по тонкой кишке, снижен уровень нормофлоры в толстой кишке. По данным психологического тестирования — соматоформное тревожное расстройство в рамках СРК, средней степени тяжести. Назначено лечение — психотропные препараты, пребиотики и пробиотики. В динамике через 6 мес пациентка жалоб не предъявляет, результаты дыхательного водородного теста в норме (рис. 2, № 3).

Пациент Р., 64 года. Диагноз — цирроз печени вирусной этиологии в исходе гепатита С, класс В по Чайлд — Пью. Жалобы на выраженный метеоризм, жидкий стул, боли, которые усиливаются после приема лактулозы, входящей в схему лечения. Дыхательный водородный тест показал выраженную бактериальную контаминацию тонкой кишки (рис. 1, № 4). В таких ситуациях данный тест может использоваться для мониторинга СИБР с целью назначения антибактериальной терапии. В динамике после курса антибиотикотерапии отмечается значительная положительная динамика, но рекомендован повторный курс с заменой препарата (рис. 2, № 4).

Пациент Н., 32 года. Жалобы на постоянные ноющие боли в животе, усиливающиеся при стрессе или после приема определенных продуктов, периодический

кашицеобразный стул до 2–4 раз в сутки, вздутие живота, утомляемость, нервозность, ангедонию. Стандартные исследования без патологии. В течение нескольких лет посещает гастроэнтерологов, хирургов, назначенное лечение («дисбактериоза») малоэффективно, вес стабилен. По результатам дыхательного теста выявлен СИБР (рис. 1, № 5). По психологическим опросникам выявлено соматоформное депрессивное расстройство в рамках СРК, ассоциированного с СИБР, тяжелой степени. Назначено лечение — антибиотики, пребиотики, пробиотики, антидепрессанты. После курса лечения СИБР (рис. 2, № 5), клинически отмечает улучшение, но болевой синдром до конца не купирован, прием антидепрессантов продолжает.

Пациентка М., 37 лет. Жалобы на периодический кашицеобразный стул с детства, плохую переносимость молочных продуктов, за последние 3 года кашицеобразный стул стал постоянным 4–8 раз в сутки, похудела на 8 кг, ИМТ — 17,2 кг/м². Стандартные исследования выявили целиакию, железодефицитную анемию легкой степени тяжести, по данным водородного дыхательного теста — СИБР (рис. 1, № 6). Назначено лечение — аглютеновая диета, антибиотики, пробиотики, пребиотики, поливитамины с комплексом основных микроэлементов. В динамике отмечает улучшение — прибавка в массе тела 3 кг, стул кашицеобразный 2–3 раза в сутки. По результатам дыхательного водородного теста — норма (рис. 2, № 6).

Водородные дыхательные тесты на сегодняшний день рассматривают как информативные методы диагностики определенных физиологических и патологических процессов, таких как мальабсорбция углеводов (лактоза, фруктоза, сорбитол), СИБР, определение времени oroцекального транзита. Ввиду неинвазивности и относительной дешевизны во многих случаях они являются диагностическими тестами первой линии обследования. Роль и клинические показания для их проведения в гастроэнтерологической практике постоянно уточняют и расширяют. Практические врачи должны знать о преимуществах и недостатках этих методов обследования и широко применять их в клинической практике.

Проблема лечения избыточной бактериальной контаминации не так актуальна, как ее диагностика. Лечение пациентов с СИБР заключается в устранении избыточного бактериального обсеменения тонкой кишки, восстановлении микробиоценоза кишечника, нормализации кишечного пищеварения. Параллельно проводится симптоматическое лечение, направленное на ликвидацию или уменьшение выраженности основных симптомов заболевания.

Многими авторами рекомендуется назначение антибактериальных препаратов широкого спектра, эффективных против анаэробных бактерий — а-рифаксимилина (400–600 мг 2 раза в сутки), тетрациклина (внутри 0,25 г 4 раза в сутки), ампициллина (внутри 0,5 г 4 раза в сутки), метронидазола (внутри 500 мг 3 раза в сутки), ципрофлоксацина (по

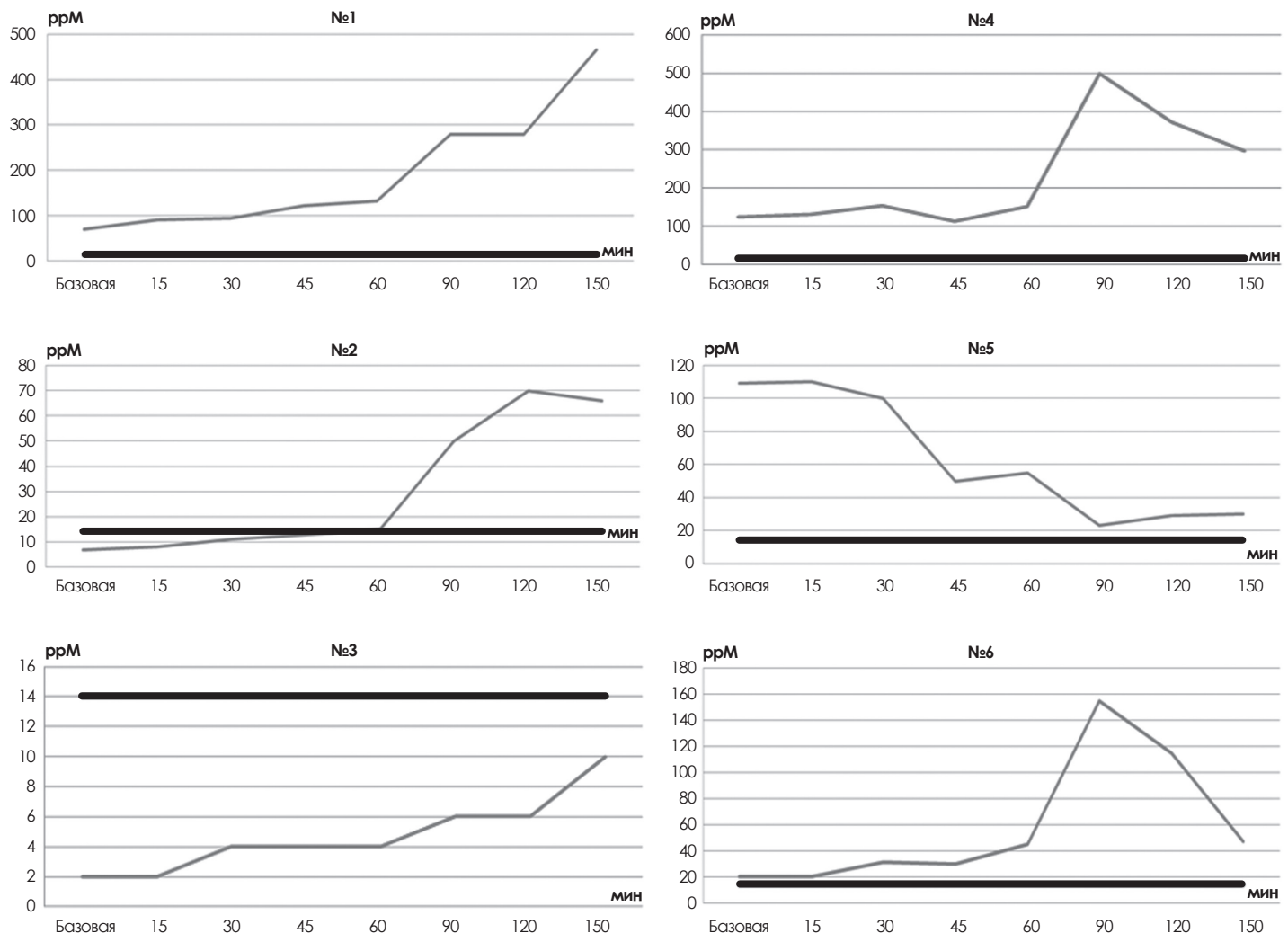


Рис. 1. Результаты дыхательных водородных тестов до лечения.

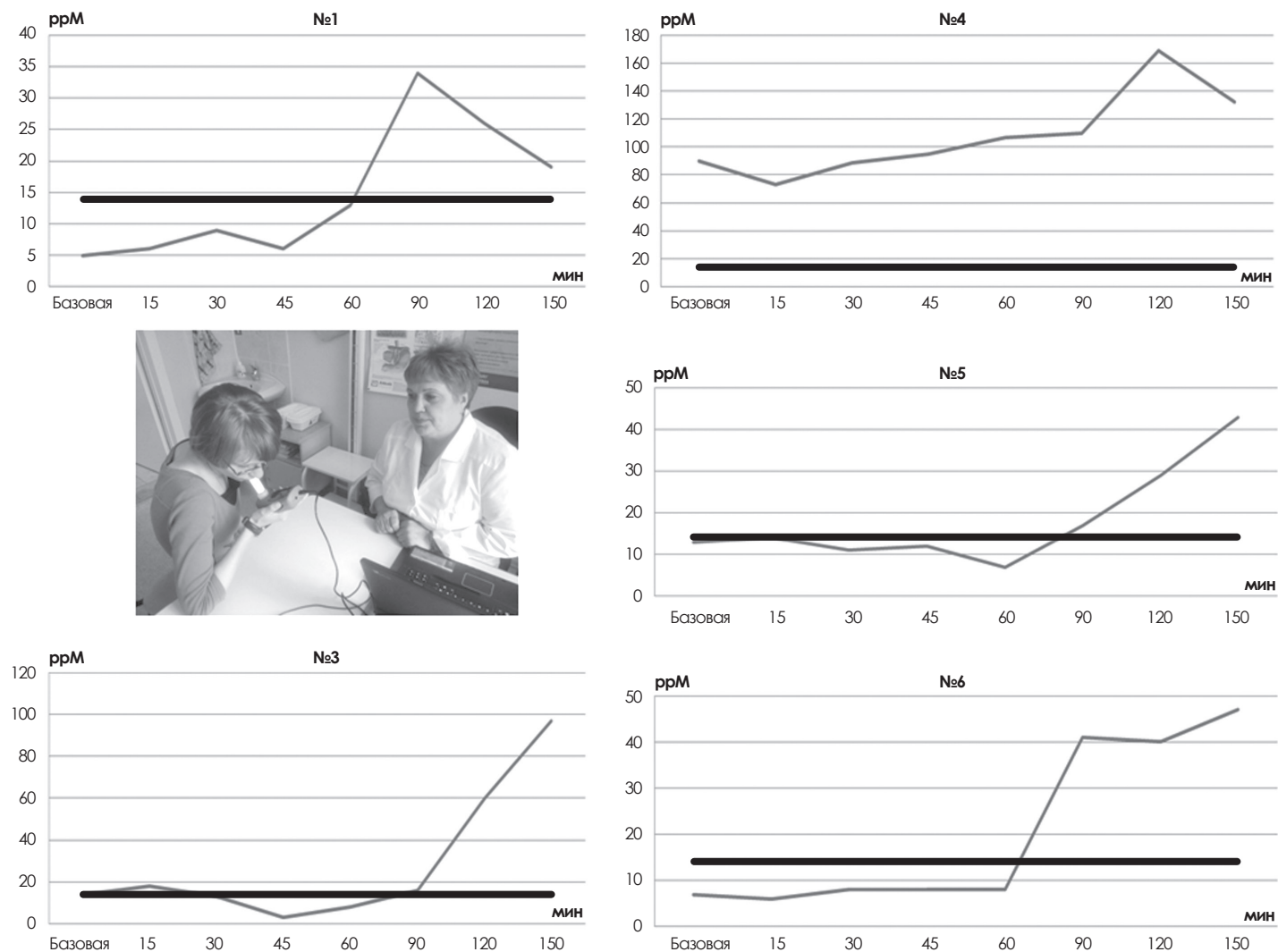


Рис. 2. Результаты дыхательных водородных тестов в динамике после лечения. На фото — проведение дыхательного теста.

500 мг 2 раза в день), норфлоксацина (800 мг в сутки), ванкомицина (по 125 мг 4 раза в день) [6, 8, 16]. Иногда требуются повторные курсы продолжительностью от 7 до 14 дней. В нашей практике чаще всего мы используем рифаксимин по 400 мг 2 раза в сутки, часто бывает достаточно одного курса лечения для значительного улучшения самочувствия и для нормализации показателей дыхательного водородного теста. Если болевой синдром и кишечная диспепсия сохраняются при нормализации показателей дыхательного водородного теста, то данная симптоматика рассматривается как проявление СРК. При анализе данных, накопленных нами за 5 лет, частота ассоциации СРК и СИБР выявлена более чем у 60% пациентов.

После курса антибактериальной терапии мы назначаем про- и пребиотики. Выбор пробиотика для эмпирической коррекции микробного пейзажа кишечника — довольно сложная задача, поскольку многие из них оказываются неэффективными. Возможно, это связано с быстрой гибелью вводимых штаммов из-за высокой агрессивности иммунной системы по отношению к собственной микрофлоре. Нужно подбирать только препараты, которые соответствуют следующим критериям [8]:

- содержат микроорганизмы, пробиотический эффект которых доказан в рандомизированных контролируемых исследованиях;
- обладают стабильной клинической эффективностью;

- являются фено- и генотипически классифицируемыми;
- сохраняются живыми;
- являются непатогенными и нетоксичными, не вызывают побочных эффектов при длительном применении;
- оказывают положительное влияние на организм хозяина (например, увеличивают резистентность к инфекциям);
- обладают колонизационным потенциалом, т. е. сохраняются в пищеварительном тракте до достижения максимального положительного эффекта (устойчивы к высокой кислотности, органическим и желчным кислотам, антимикробным токсинам и ферментам, продуцируемым патогенной микрофлорой);
- являются кислотоустойчивыми или заключены в кислотоустойчивую капсулу;
- являются стабильными и сохраняют жизнеспособные бактерии при длительном сроке хранения [7, 9].

Таким образом, для диагностики СИБР у пациентов целесообразно назначать дыхательные водородные тесты с лактулозой, глюкозой, лактозой и др. сахарами наряду с другими стандартными методами обследования. Для коррекции этого состояния очень важно, кроме селективной деконтаминации патогенной и условно-патогенной микрофлоры (при необходимости), восстановить нормальный микробный пейзаж с использованием пребиотиков и пробиотиков, в т. ч. и метаболитных пробиотиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардатская М. Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания / М. Д. Ардатская // Поликлиника. — 2009. — № 2 — С. 38–40.
2. Белоусова Е. А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника: взгляд на проблему / Е. А. Белоусова // Фарма-тека. — 2009. — № 2. — С. 8–16.
3. Василенко В. В. Дисбактериоз-синдром раздраженного кишечника : эссе-анализ проблемы / В. В. Василенко // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — № 6. — С.10–13.
4. Дыхательные водородные тесты в диагностике синдрома избыточного бактериального роста / Е. Ю. Плотникова, М. В. Краснова, Е. Н. Баранова [и др.] // Диагностика заболеваний желудочно-кишечного тракта по выдыхаемому воздуху : сб. науч. статей III международного конкурса научно-исследовательских работ. — СПб, 2012. — С. 64–70.
5. Клиническое применение водородных дыхательных тестов в гастроэнтерологии / В. Г. Передерий, С. М. Ткач, А. К. Си-зенко, О. В. Швец // Сучасна гастроентерологія. — 2010. — № 4 (54). — С. 26–33.
6. Маев И. В. Терапевтическая тактика при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке / И. В. Маев, А. А. Самсонов // Consilium Medicum. — № 7. — 2007. — С. 45–56.
7. Хавкин А. И. Микрофлора пищеварительного тракта / А. И. Хавкин. — М. : Фонд социальной педиатрии, 2006. — 416 с.
8. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание / Б. А. Шендеров // Пробиотики и функциональное питание. — Т. 3. — М. : Изд-во Грантъ, 2001. — 287 с.
9. Gorbach S. L. Probiotics and gastrointestinal health / S. L. Gorbach // Am. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 1. — P. 2–4.
10. Levitt M. D. Use of respiratory hydrogen (H₂) excretion to detect carbohydrate malabsorption / M. D. Levitt, R. M. Donaldson // J. Lab. Clin. Med. — 1970. — Vol. 75. — P. 937–945.
11. Levitt M. D. Volume, composition, and source of intestinal gas / M. D. Levitt, J. H. Jr. Bond // Gastroenterology. — 1970. — Vol. 59. — P. 921–929.
12. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases : the Rome Consensus Conference / A. Gasbarrini, G. R. Corazza, G. Gasbarrini, M. Montalto ; 1st Rome H₂-Breath Testing Consensus Conference Working Group // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2009. — Vol. 29, Suppl. 1. — P. 1–49.
13. Perman J. A. Glycoproteins as for production of hydrogen and methane by colonic bacterial flora / J. A. Perman, S. Modler // Gastroenterology. — 1982. — Vol. 83. — P. 388–393.
14. Quality of life in persons with irritable bowel syndrome: development and validation of a new measure / D. L. Patrick, D. A. Drossman, I. O. Frederick [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 1998. — Vol. 43, No 2. — P. 400–411.
15. Singh V. V. Small bowel bacterial overgrowth: presentation, diagnosis, and treatment / V. V. Singh, P. P. Toskes // Curr. Treat. Options Gastroenterol. — 2004. — Vol. 7, No 1. — P. 19–28.
16. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome / M. Kopacova, J. Bures, J. Cyrany [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 16, No 24. — P. 2978–2990.

УДК 616.341–008.87.001.86–036–07–08

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ИЗБЫТОЧНОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ
КОНТАМИНАЦИИ ТОНКОЙ КИШКИ
В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ,
СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ**

Е. Ю. Плотникова¹, М. В. Краснова²,
Е. Н. Баранова¹

¹Кемеровская государственная
медицинская академия, Россия

²Городская клиническая больница № 3
им. М. А. Подгорбунского, Кемерово, Россия

Ключевые слова: микробный пейзаж желудочно-кишечного тракта, синдром избыточной бактериальной контаминации, мальабсорбция, дисбактериоз, дыхательные водородные тесты, лактулоза, деконтаминация кишечника, пробиотики, пребиотики

Данная работа посвящена диагностике и лечению синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Описаны патогенетические механизмы развития синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, а также методы его дифференциальной диагностики с другими заболеваниями. В разделе лечения синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке рассмотрены современные данные о применении препаратов с высоким уровнем доказательности и рекомендаций. Также в статье приводятся собственные данные по выявлению и лечению у пациентов синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

УДК 616.341–008.87.001.86–036–07–08

**ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ
НАДЛИШКОВОЇ БАКТЕРІАЛЬНОЇ
КОНТАМІНАЦІЇ ТОНКОЇ КИШКИ
В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ,
ВЛАСНИЙ ДОСВІД**

К. Ю. Плотнікова¹, М. В. Краснова²,
Є. М. Баранова¹

¹Кемерівська державна
медична академія, Росія

²Міська клінічна лікарня № 3
ім. М. О. Подгорбунського, Кемерово, Росія

Ключові слова: мікробний пейзаж шлунково-кишкового тракту, синдром надлишкової бактеріальної контамінації, мальабсорбція, дисбактеріоз, дихальні водневі тести, лактулоза, деконтамінація кишечника, пробіотики, пребіотики

Дана робота присвячена діагностиці та лікуванню синдрому надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці. Описано патогенетичні механізми розвитку синдрому надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці, а також методи його диференціальної діагностики з іншими захворюваннями. У розділі лікування синдрому надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці розглянуто сучасні дані про застосування препаратів із високим рівнем доказовості та рекомендацій. Також у статті наведено власні дані з виявлення та лікування у пацієнтів синдрому надлишкового бактеріального росту в тонкій кишці.

**DIAGNOSTICS AND TREATMENT
OF EXCESSIVE BACTERIAL CONTAMINATION
OF THE SMALL INTESTINE IN CLINICAL
PRACTICE, OUR OWN EXPERIENCE**

E. Y. Plotnikova¹, M. V. Krasnova²,
Y. N. Baranova¹

¹Kemerovo State Medical Academy, Russia

²City clinical hospital No 3
n. a. M. A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia

Key words: microbial landscape of the gastrointestinal tract, small intestinal bacterial overgrowth syndrome, malabsorption, dysbiosis, hydrogen breath tests, lactulose, intestinal decontamination, probiotics, prebiotics

This paper is devoted to the diagnostics and treatment of the small intestinal bacterial overgrowth syndrome. Its pathogenetic mechanisms are described, as well as methods of differential diagnostics with other diseases. Part concerning the treatment of the small intestinal bacterial overgrowth syndrome reviews current data on the use of drugs with a high level of evidence and recommendations. The article also represents our own data on identification of the small intestinal bacterial overgrowth syndrome in patients and its treatment.

Характер дисбиотических изменений кишечника и уровень системной эндотоксинемии при хронической гастродуоденальной патологии у детей

А. В. Налетов

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

дети, хроническая гастродуоденальная патология, *Helicobacter pylori*, микрофлора, эндотоксин

Введение

История изучения состава микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) началась в 1681 г., когда голландский исследователь Антони Ван Левенгук впервые сообщил о своих наблюдениях относительно бактерий и других микроорганизмов, обнаруженных в человеческих фекалиях, и выдвинул гипотезу о совместном существовании различных видов бактерий в пищеварительном тракте. Начатые более 300 лет назад исследования состава кишечного микробиоценоза, его нормальной и патологической физиологии, разработка способов положительного влияния на кишечную микрофлору продолжают и в настоящее время [7]. Эубиоз — это эволюционно-филогенетически сложившаяся совокупность сообществ микроорганизмов, колонизирующих ЖКТ здорового человека, которые характеризуются определенным количественным и качественным составом в различных биотопах и способны поддерживать биохимическое, метаболическое и иммунное равновесие, необходимое для сохранения здоровья человека [1]. Эубиоз ЖКТ здорового человека отличается относительным постоянством и сохранением динамического равновесия между макроорганизмом и ассоциацией микроорганизмов, колонизирующих его ЖКТ. Нормальная численность и состав микрофлоры, а также ее функциональная активность в различных отделах пищеварительного тракта может быть только при нормальном физиологическом состоянии организма [1, 8]. С одной стороны, нарушение качественного и количественного состава кишечной микробиоты связано с повышением риска развития различной патологии внутренних органов. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что микробиологический дисбаланс в ЖКТ отягощает течение заболеваний, способствует хронизации патологического процесса и снижает эффективность терапии. Колонизация кишечника различными патогенными микроорганизмами способствует структурным изменениям в слизистой оболочке (СО) кишки, снижает местный иммунитет и инициирует развитие воспаления. С другой стороны, наличие хронических заболеваний, особенно патологии ЖКТ, приводит к возникновению и прогрессированию дисбиоза кишечника в результате действия эндотоксинов, нарушения адаптационных и иммунологических механизмов защиты [4, 12].

Существует точка зрения, что длительное существование инфекции *Helicobacter pylori* (HP) в организме пациента, использование антибактериальных препаратов

для эрадикации данной бактерии может приводить к развитию вторичного иммунодефицита, который сопровождается развитием дисбиоза не только желудка и кишечника, с угнетением облигатной и прогрессивным ростом условно-патогенной и патогенной флоры, но и всего ЖКТ. Начальной точкой в развитии данного процесса является угнетение индигенного анаэробного микробного компонента, который в норме сдерживает размер популяции потенциально патогенных микроорганизмов и находится в режиме ауторегуляции. В связи с этим участие нормальной флоры в деятельности системы колонизационной резистентности не поддается сомнению, а нарушение ее количественного и качественного составов считается одним из патогенетических механизмов формирования хронической гастродуоденальной патологии (ХГДП) [2]. В свою очередь, дисбиотические изменения кишечной микрофлоры могут рассматриваться как одна из причин формирования резистентности HP к антибиотикам, которые традиционно используются в схемах эрадикации данного микроорганизма [9].

При снижении барьерной функции СО ЖКТ, обусловленной как воспалительными, деструктивными изменениями, так и дисбиотическими сдвигами, возможна транслокация бактерий и их антигенов в несвойственные им биотопы со снижением колонизационной резистентности как отдельных биотопов, так и всей микробиологической системы в целом [13].

В то время как микрофлора толстой кишки выполняет многообразные полезные функции в организме здорового человека, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, особенно в ее проксимальных отделах, почти всегда чреват негативными последствиями. В основе развития синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) тонкой кишки лежит транслокация условно-патогенной флоры в проксимальные отделы тонкой кишки из других биотопов, преимущественно толстой кишки, в количестве, превышающем 10^4 колониеобразующих единиц в 1 мл аспирата [3, 13].

Известно, что грамотрицательная микрофлора ЖКТ является источником эндотоксина. Нарушение нормального микробиоценоза различных отделов кишечной трубки может обуславливать накопление эндотоксинов грамотрицательных бактерий в просвете кишечника с последующим их всасыванием, поступлением в системный кровоток и развитием синдрома хронической эндогенной интоксикации. Эндотоксины — липополисахариды (LPS)

граммотрицательных бактерий относятся к высокотоксичным компонентам клеточной стенки грамотрицательных бактерий и являются одним из самых известных патоген-ассоциированных молекулярных паттернов всех грамотрицательных бактерий [10]. LPS являются мощным токсическим фактором, который играет важную роль в регуляции активности иммунитета и поддержании хронического воспаления. В минимальной концентрации в сыворотке выполняют адаптивную функцию, но при массивном поступлении в кровотоке LPS выступают как общепатологический фактор, индуцирующий возникновение каскада реакций и различных синдромов.

В последние годы важная роль в развитии и рецидивировании эрозивно-язвенных поражений СО желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) отводится изменениям микроэкологии пищеварительного тракта на фоне персистенции НР [5, 6]. Однако данные работы касаются лишь взрослого контингента пациентов и носят в большинстве своем микробиологический характер. Исследования, посвященные изучению влияния состояния микрофлоры на течение ХГДП у детей, являются единичными, что и обуславливает особенный интерес к данному вопросу.

Цель работы — изучить характер дисбиотических изменений кишечника и уровень системной бактериальной эндотоксинемии у детей в зависимости от тяжести ХГДП.

Материалы и методы

На базе Городской детской клинической больницы № 1 г. Донецка и медицинского центра «Гастро-лайн» г. Донецка обследовано 280 пациентов с ХГДП в возрасте от 9 до 17 лет.

На первом этапе исследования все пациенты были разделены на четыре группы сравнения: I группа — 50 детей с хроническим поверхностным гастродуоденитом (ХПГД), неассоциированным с НР (НР-), II группа — 50 с ХПГД, ассоциированным с НР (НР+), III группа — 60 с язвенной болезнью (ЯБ) ДПК, IV группа — 120 с эрозивным бульбитом (ЭБ). У пациентов III, IV групп деструктивные изменения в СО ДПК были ассоциированы с инфекцией НР. В качестве контрольной группы обследовано 30 условно здоровых детей.

Для подтверждения диагноза всем пациентам проводилось эндоскопическое исследование желудка и ДПК с биопсией СО. Для диагностики НР использовали два метода: инвазивный — быстрый уреазный тест с биопсийным материалом и неинвазивный — уреазный дыхательный тест с использованием тест-системы «Хелик» с индикаторными трубками («АМА», Россия). Об инфицированности НР говорили в случае положительных результатов обоих методов.

Всем детям была проведена оценка СИБР тонкой кишки при помощи водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой с использованием цифрового анализатора выдыхаемого водорода «Лактофан2» («АМА», Россия). Микробиологическое исследование кала проводилось согласно общепринятой методике.

На втором этапе исследования изучение уровня системной бактериальной эндотоксинемии проведено у 60 детей с эрозивно-язвенными изменениями СО ДПК, ассоциированными с НР: 20 пациентов с ЯБ ДПК и 40 детей с ЭБ. В качестве контрольной группы обследовано 20 условно здоровых детей.

Концентрацию LPS в сыворотке крови определяли при помощи адаптированного к клинике ЛАА-теста («E-toxate») («SIGMA», США), основанного на способности

эндотоксина вызывать коагуляцию белковых фракций лимфы краба *Limulus polyphemus*, в ЕУ/мл.

Статистический анализ результатов проводили в пакете MedStat.

Результаты и обсуждение

При проведении водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой установлено, что ХГДП у большинства детей сочеталась с развитием СИБР тонкой кишки. При этом избыточный рост фекальной флоры в просвете тонкой кишки у пациентов с ХГДП, ассоциированной с НР, выявлялся достоверно чаще ($p < 0,01$) относительно детей без инфекции НР. Так, СИБР тонкой кишки установлен у 57 ($95,0 \pm 2,8$ %) пациентов с ЯБ ДПК, что было достоверно выше ($p < 0,01$) относительно I и II клинических групп. Среди детей с ЭБ СИБР тонкой кишки выявлен в 103 ($85,8 \pm 3,2$ %) случаях, что было достоверно выше ($p < 0,01$) относительно пациентов I группы — 23 ($46,0 \pm 7,0$ %) ребенка. При ХПГД (НР+) СИБР тонкой кишки установлен у 37 ($74,0 \pm 6,2$ %) пациентов. Среди детей группы контроля частота встречаемости СИБР тонкой кишки была достоверно реже ($p < 0,001$) относительно пациентов с ХГДП. Лишь у 4 ($13,1 \pm 6,2$ %) детей контрольной группы диагностирована избыточная микробная контаминация проксимальных отделов тонкой кишки.

Анализ результатов микробиологического исследования кала подтвердил данные о том, что для детей с ХГДП характерным является наличие нарушений состава нормальной кишечной микробиоты с развитием дисбиоза толстой кишки. Так, нормальное соотношение толстокишечной микрофлоры выявлено лишь у 2 ($3,3 \pm 2,3$ %) детей с ЯБ ДПК и у 10 ($8,3 \pm 2,5$ %) пациентов с ЭБ, что было достоверно реже ($p < 0,05$) относительно детей с поверхностными изменениями в СО желудка и ДПК, где нормальное соотношение микрофлоры толстой кишки установлено во II группе — в 10 ($20,0 \pm 5,7$ %) случаях и в I группе — у 21 ($42,0 \pm 7,0$ %) ребенка. При этом у детей с ХГДП, ассоциированной с НР, достоверно чаще регистрировался дисбиоз толстой кишки в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$), где нормальный состав микрофлоры толстой кишки выявлен у 23 ($76,7 \pm 7,7$ %) детей.

Для пациентов с ХГДП было характерным снижение облигатной микрофлоры толстой кишки. Так, дефицит лакто-, бифидобактерий и кишечной палочки регистрировался достоверно чаще ($p < 0,01$) среди детей, инфицированных НР, относительно группы контроля. Наиболее часто наблюдалось снижение концентрации лактобацилл, которое выявлено у 52 ($86,7 \pm 4,4$ %) детей с ЯБ ДПК, у 96 ($80,0 \pm 3,7$ %) — с ЭБ и у 32 ($64,0 \pm 6,8$ %) пациентов с ХПГД (НР+). На фоне снижения общего количества кишечной палочки у детей с ХГДП отмечался рост кишечной палочки со слабовыраженными ферментативными свойствами и гемолизирующей кишечной палочки. Снижение количества представителей облигатной микрофлоры толстой кишки у детей с ХГДП сочеталось с ростом условно-патогенных бактерий (клебсиелла, протей, энтеробактер и др.). Среди детей с эрозивно-язвенными изменениями СО усиленный рост условно-патогенной флоры выявлен более чем у половины пациентов — в 35 ($58,3 \pm 6,4$ %) случаях при ЯБ ДПК, и в 66 ($55,0 \pm 4,5$ %) — при ЭБ, что было достоверно чаще относительно пациентов с ХПГД ($p < 0,01$), где данные изменения установлены во II группе у 15 ($30,0 \pm 6,5$ %) детей и в I группе — у 11 ($22,0 \pm 5,9$). Кроме того, среди пациентов с ЯБ ДПК достоверно чаще ($p < 0,05$) относительно пациентов I группы регистрировалось повышение количества стафилококка, энтерококка и грибов рода кандиды.

Анализ уровня системной бактериальной эндотоксинемии, проведенный у пациентов с деструктивными изменениями СО ДПК, установил, что дисбиотические нарушения микрофлоры кишечника и длительная персистенция НР сочетаются с повышенной концентрацией LPS в сыворотке крови, превышающей нормальные значения данного показателя. Выявлено, что уровень LPS у детей с деструктивными изменениями в СО ДПК достоверно превышал ($p < 0,001$) данный показатель среди детей группы контроля ($0,52 \pm 0,1$ ЕУ/мл). Наиболее высокое содержание эндотоксина в сыворотке крови отмечено у детей с ЯБ ДПК — $2,1 \pm 0,1$ ЕУ/мл. При ЭБ среднее значение данного показателя в группе составило $1,9 \pm 0,1$ ЕУ/мл. Среди пациентов группы контроля у всех детей установ-

лена эндотоксинемия в пределах физиологической нормы, которая не превышала 1,0 ЕУ/мл. Физиологическая эндотоксинемия выявлена лишь у 2 ($10,0 \pm 6,7$ %) пациентов с ЯБ ДПК и у 5 ($12,5 \pm 5,2$ %) с ЭБ.

Выводы

Таким образом, ХГДП, ассоциированная с персистенцией НР, протекает на фоне выраженных изменений в количественном и качественном составех микробиоты различных отделов ЖКТ. Наиболее значительные изменения в соотношении микрофлоры различных отделов кишечной трубки развиваются среди пациентов с эрозивно-язвенными изменениями в СО ДПК, вызывая развитие системной бактериальной эндотоксинемии, что необходимо учитывать в лечении данных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардатская М. Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процесса пищеварения и всасывания / М. Д. Арданская // Поликлиника. — 2009. — № 2. — С. 38–40.
 2. Бекетова Г. В. Хронічний гастродуоденіт у дітей і підлітків: епідеміологія, етіологія, патогенез, діагностика (частина 1) / Г. В. Бекетова // Дитячий лікар. — 2012. — № 6. — С. 20–24.
 3. Белоусова Е. А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника: взгляд на проблему / Е. А. Белоусова // Фарматека. — 2009. — № 2. — С. 8–16.
 4. Дисбиоз кишечника — инфекция *Helicobacter pylori* — синдром раздраженного кишечника — метаболический синдром: что их объединяет? / Н. В. Барышникова, Ю. А. Фоминых, Е. В. Балухова, Ю. П. Успенский // Практическая медицина. — 2012. — № 3 (58). — С. 11–16.
 5. Казимирова А. А. Клинико-микробиологические и структурные основы оптимизации терапии хронического *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита у детей / А. А. Казимирова, Е. Л. Казачков // Пермский медицинский журн. — 2009. — Т. 26, № 1. — С. 71–77.
 6. Леонтьева Н. И. Роль дисбактериоза кишечника у больных хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, ассоциированными с пилорическими хеликобактерами / Н. И. Леонтьева, Н. М. Грачева, И. Т. Щербаков // Вестник Башкирского университета. — 2011. — № 3. — С. 702–704.

7. Лоранская И. Д. Функциональный анализ микробиоценоза желудочно-кишечного тракта / И. Д. Лоранская, О. А. Лаврентьева // Русский медицинский журнал. — 2011. — № 19. — С. 1057–1060.
 8. Налетов А. В. Особенности диагностики синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки / А. В. Налетов, Н. П. Гуз // Актуальні питання гастроентерології : матеріали наук.-практ. конф. — Донецьк, 2014. — С. 42–46.
 9. Налетов А. В. Оценка состояния системной эндотоксинемии и напряженности антиэндотоксинового иммунитета у детей с эрозивно-язвенными изменениями слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки / А. В. Налетов // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2014. — № 2. — С. 47–50.
 10. Самуилова Д. Ш. Липополисахарид-связывающий белок: основные функции и клиническое значение // Д. Ш. Самуилова, У. Л. Боровкова // Клиническая физиология кровообращения. — 2013. — № 4. — С. 5–9.
 11. Циммерман Я. С. Эубиоз и дисбиоз желудочно-кишечного тракта: мифы и реалии / Я. С. Циммерман // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2014. — № 4. — С. 48–56.
 12. DuPont A. W. The intestinal microbiota and chronic disorders of the gut / A. W. DuPont, H. L. DuPont // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — Vol. 16, No 8 (9). — P. 523–531.
 13. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome / J. Bures, J. Cyraný, D. Kohoutová [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 16, No 24. — P. 2978–2990.

УДК 616.3–036.12–008.87–099–053.2

ХАРАКТЕР ДИСБИОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ КИШЕЧНИКА И УРОВЕНЬ СИСТЕМНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

А. В. Налетов

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Ключевые слова: дети, хроническая гастродуоденальная патология, *Helicobacter pylori*, микрофлора, эндотоксин

Представлены результаты диагностики синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки, дисбиоза толстой кишки и оценки системной эндотоксинемии у детей с хронической гастродуоденальной патологией. Установлено, что прогрессирование хронической гастродуоденальной патологии протекает на фоне персистенции *Helicobacter pylori* и сочетается с нарушением нормального соотношения кишечной микрофлоры различных отделов кишечника с развитием дисбиоза толстой кишки и синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки. Эрозивно-язвенные заболевания слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и нарушения состава нормальной микрофлоры различных отделов пищеварительной системы у детей вызывают развитие системной бактериальной эндотоксинемии с повышением концентрации бактериального липополисахарида в сыворотке крови выше физиологических значений. При лечении детей с хронической гастродуоденальной патологией эрадикацию *Helicobacter pylori* необходимо проводить с учетом выявленных микробиологических изменений.

УДК 616.3–036.12–008.87–099–053.2

ХАРАКТЕР ДИСБИОТИЧНИХ ЗМІН КИШЕЧНИКА ТА РІВЕНЬ СИСТЕМНОЇ ЕНДОТОКСИНЕМІЇ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНІЙ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ

А. В. Налетов

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Ключові слова: діти, хронічна гастродуоденальна патологія, *Helicobacter pylori*, мікрофлора, ендотоксин

Представлено результати діагностики синдрому надлишкового бактеріального росту тонкої кишки, дисбіозу товстої кишки та оцінки системної ендотоксинемії у дітей з хронічною гастродуоденальною патологією. Встановлено, що прогресування хронічної гастродуоденальної патології протікає на тлі персистенції *Helicobacter pylori* та поєднується з порушенням нормального співвідношення кишкової мікрофлори різних відділів кишечника з розвитком дисбіозу товстої кишки та синдрому надлишкового бактеріального росту тонкої кишки. Ерозивно-виразкові захворювання слизової оболонки дванадцятипалої кишки та порушення складу нормальної мікрофлори різних відділів травної системи у дітей викликають розвиток системної бактеріальної ендотоксинемії з підвищенням концентрації бактеріального ліпополісахариду в сироватці крові вище фізіологічних значень. При лікуванні дітей з хронічною гастродуоденальною патологією ерадикацію *Helicobacter pylori* необхідно проводити з урахуванням виявлених мікробіологічних змін.

THE STATE OF DYSBIOTIC CHANGES OF THE INTESTINE AND THE LEVEL OF SYSTEM ENDOXINEMIA IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENAL PATHOLOGY

A. V. Nalyotov

Donetsk National Medical University
n. a. M. Gorky

Key words: children, chronic gastroduodenal pathology, *Helicobacter pylori*, microflora, endotoxin
Article presents the results of the diagnostics of the small intestine bacterial overgrowth syndrome, large intestine disbiosis and estimation of the systemic endotoxinemia in children with chronic gastroduodenal pathology. It is stated that progression of the chronic gastroduodenal pathology occurs on the background of persistence of *Helicobacter pylori* and combines with the abnormality of the ratio of intestine microflora of different intestine parts and development of large intestine disbiosis and small intestine bacterial overgrowth syndrome. Erosive and ulcerous diseases of the duodenum mucosa and microflora abnormality of different parts of digestive system in children cause the development of systemic bacterial endotoxinemia with the increased concentration of bacterial lipopolysaccharide in the blood serum above the physiological significance. It is necessary to take into account the detected microbiological changes to eradicate *Helicobacter pylori* during the treatment of the children with chronic gastroduodenal pathology.

Оптимізація лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби

О. О. Бондаренко¹, М. А. Бичков¹, О. А. Бідюк²

¹Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, Україна

²Міська клінічна лікарня № 5, Львів, Україна

КЛЮЧОВІ СЛОВА

гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, печія, фіброезофагогастроуденоскопія, лікування, пантопразол, Доктовіт

Метою медикаментозної терапії хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) в минулому було обмежити вираженість та частоту симптомів, що забезпечувалось використанням кислотосупресивних препаратів — антацидів, альгінатів, H₂-блокаторів та інгібіторів протонної помпи (ІПП). «Адекватним» контролем захворювання визнавалася наявність симптомів ГЕРХ 1–2 рази на тиждень на тлі лікування, що проводилося. На даний час єдиним правильним варіантом терапії визнається тільки той, за допомогою якого досягається повна відсутність проявів ГЕРХ. Відповідно, ефективність терапії оцінюється за відсотковим співвідношенням пацієнтів, в яких вдалося повністю усунути симптоми хвороби [9].

Лікування ГЕРХ має бути комплексним та включати немедикаментозні методи та медикаментозну терапію. Низка немедикаментозних заходів добре відома як гастроентерологам, так і лікарям загальної практики. Насамперед, необхідно виключати прийом великих порцій їжі, оскільки чим більший об'єм вмісту, що потрапляє в шлунок, тим вищий відсоток пацієнтів із гастроезофагеальним рефлюксом (ГЕР) [3]. На появу ГЕР також впливає швидкість прийому їжі. Оскільки жир сповільнює моторику шлунку, послаблює тонус нижнього стравохідного сфінктеру (НСС), збільшує число і тривалість спонтанних релаксацій останнього, для попередження збільшення частоти ГЕР необхідно зменшити вміст жиру та підвищити кількість білку в добовому раціоні. У харчуванні пацієнтів потрібно уникати прийому їжі пізно ввечері, лежання після їжі. Останній прийом їжі має бути не пізніше ніж за 3 години до сну. Виключається смажене, шоколад та вироби з ним, чорна кавка, міцний чай, томати та citrusові, м'ята перцева, цибуля та часник у свіжому вигляді, газовані напої.

Обов'язковою є відмова від паління, оскільки нікотин знижує тиск в ділянці НСС, зменшує продукцію слини, що призводить до зниження езофагеального кліренсу — одного з патогенетичних факторів більш вираженого пошкодження слизової оболонки стравоходу (розвиток ерозивної форми рефлюксної хвороби). Аналогічно діє алкоголь, у зв'язку із чим необхідно переконати пацієнта відмовитися від зловживання спиртними напоями. Доведений більший негативний вплив на стравохідний кліренс білого вина, тому хворим з ГЕРХ рекомендовано надавати перевагу червоному вину.

Усіма доступними методами проводиться боротьба з надмірною масою тіла та ожирінням (корекція калорійності добового раціону, достатня фізична активність, тощо). Слід уникати тісного одягу та фізичних вправ, що провокують розвиток ГЕР.

Вкрай важливим є правильне положення тіла під час сну. Пацієнт має відпочивати з припіднятим на 15–18 см

узголів'ям ліжка [2, 6], що на практиці рідко виконується, тому в якості альтернативи можна порадити положення на лівому боці (в цьому випадку знижується частота спонтанних релаксацій НСС, зменшується кількість ГЕР) [6].

За можливістю слід виключити або обмежити прийом супутніх препаратів — індукторів ГЕРХ, які можуть знижувати тонус НСС або сповільнювати моторно-евакуаторну функцію шлунку (МЕФШ). До них відносяться: метилксантини (кофеїновмісні препарати), антихолінергічні середники, блокатори Са-каналів, периферичні вазодилатори, антигістамінні препарати, пероральні контрацептиви, трициклічні антидепресанти, транквілізатори, кардіоселективні β₁-блокатори, β-адреноміметики, α-адреноблокатори, інгібітори АПФ, нітрати, аналоги простагландинів, наркотичні анальгетики. Не рекомендується також приймати препарати, що подразнюють слизову оболонку стравоходу: тетрациклін, доксициклін, хлорид калію, солі заліза, нестероїдні протизапальні препарати [8].

Усі вищезазначені заходи проводяться на тлі адекватної кислотосупресивної терапії, оскільки тільки відносно надмірної маси тіла існують критерії, що відповідають медицині, яка базується на доказах. Відносно інших факторів (обмеження жирів, підйом узголів'я ліжка, тощо) можна констатувати: маючи певне значення, тільки лише ці зміни способу життя не можуть впливати на симптоми хвороби у більшості пацієнтів із ГЕРХ.

Найбільш ефективним варіантом медикаментозного лікування під час загострення ГЕРХ є «step-down» терапія з ІПП, які забезпечують найбільш швидкий контроль симптомів, загоєння слизової оболонки стравоходу при ерозивній рефлюксійній хворобі (ЕРХ), діагностичну визначеність, менші витрати на лікування та додаткові консультації [4].

Загоєння ерозій при ЕРХ (згідно з Монреальським консенсусом, більш вдалий термін — рефлюкс-езофагіт) у слабо- або безкислотному оточенні супроводжується відновленням багат шарового плаского епітелію слизової оболонки, що можна досягти тільки за умови використання ІПП. Рефлюкс-езофагіт у кислому середовищі (навіть мінімальному, в т. ч. пульсовому) може призводити до розвитку потенційно передракового стану — стравоходу Барретта, тому потребує адекватної кислотосупресії при лікуванні всіх пацієнтів із ГЕРХ [5].

Незважаючи на високу ефективність ІПП, у низки хворих не вдається досягти бажаного результату. У таких випадках говорять про недостатню ефективність ІПП або рефрактерну ГЕРХ. Частіше не вдається досягти повного усунення симптомів у пацієнтів із неерозивною рефлюксною хворобою (НЕРХ), а також при серйозних пошкодженнях слизової оболонки стравоходу (С та D ступені за

Лос-Анджелеською класифікацією), екстраезофагеальних синдромах або за наявності ускладнень ГЕРХ [2]. До інших причин неефективності лікування відносять: слабкий комплаєнс, біодоступність ІПП, сповільнення МЕФШ (спостерігається у 40% хворих із даною патологією), наявність жовчного рефлюксу, інфікування *H. pylori* (дискутабельно, проте, за Маастрихтським консенсусом, необхідна антигелікобактерна терапія, в першу чергу, в якості канцеропревенції), нічні кислотні прориви, гіперсенситивність слизової оболонки стравоходу. Серед додаткових причин, що заслуговують на увагу: використання в лікуванні неякісних генеричних препаратів, вживання ІПП після закінчення їх терміну придатності або порушення умов їх збереження, неправильно поставлений діагноз (слід виключити можливі медикаментозний езофагіт, синдром Золлінгера — Еллісона, ахалазію, гастропарез, функціональну печію, тощо).

На нашу думку, для оптимізації лікування пацієнтів із ГЕРХ, швидкого усунення її клінічних проявів, прискорення загоєння пошкоджень слизової оболонки стравоходу в разі ЕРХ та, можливо, для попередження рецидивів і пролонгації ремісії до стандартизованого арсеналу медикаментів слід долучити репаранти з визначеним та патогенетично обґрунтованим механізмом дії. До таких репаратів на українському фармацевтичному ринку відноситься препарат Доктовіт®, який містить загальноклітинні (універсальні) вітаміни пластичного обміну U та B5.

Вітамін U (метилметіонін) є донором метильних груп, які необхідні для будівництва елементів та активного поділу епітеліальних клітин. Він дезактивує гістамін шляхом його метилування й переводить його в неактивну форму, що сприяє нормалізації секреції шлунку, прискоренню загоєння ерозій та виразок і надає додаткову знеболюючу дію. Провітамін B₅ (декспантенол) забезпечує утворення енергії, необхідної для поділу та відновлення клітин, сприяє нормалізації секреторної функції та рухової активності шлунково-кишкового тракту (стимулює перистальтику внаслідок активації синтезу ацетилхоліну). Комбіноване використання двох вітамінів стимулює регенераційні процеси в слизовій оболонці шляхом синергічного забезпечення клітин енергією та пластичним матеріалом, прискорює поділ стовбурових клітин епітеліального шару слизової оболонки та забезпечує покращення диференціювання та активне функціонування утворених клітин.

Можливість використання препарату Доктовіт® в лікуванні ГЕРХ продемонстрована в низці досліджень і продовжує активно вивчатися в теперішній час [1].

Мета дослідження — оцінити ефективність включення до стандартної схеми лікування ерозивної форми ГЕРХ препарату Доктовіт®.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на базі гастроентерологічного та поліклінічного відділень міської клінічної лікарні № 5 м. Львова. Скринінг пацієнтів тривав упродовж шести місяців і включав детальне фізикальне, клініко-лабораторне та інструментальне обстеження для верифікації діагнозу ГЕРХ. Критеріями включення до дослідження були наявність основних симптомів ГЕРХ та ендоскопічне підтвердження діагнозу. До критеріїв виключення були віднесені: цукровий діабет, супутня соматична патологія в стадії декомпенсації, онкологічні захворювання, наявність гелікобактерної інфекції, зловживання алкоголем. Перед початком дослідження всі хворі підписали інформовану згоду на участь у проекті.

Було рандомізовано 48 пацієнтів віком від 23 до 59 років, з них 32 чоловіки та 16 жінок. За результатами клінічного та ендоскопічного обстеження пацієнти були рівномірно розподілені на дві групи. Основна група з 24 хворих отримувала лікування за наступною схемою: пантопразол по 40 мг 2 рази на добу та Доктовіт® по 1 табл. 3 рази на добу. Група порівняння з 24 пацієнтів отримувала монотерапію пантопразолом у дозі 40 мг двічі на добу. Тривалість обох схем лікування складала 8 тижнів.

Динаміку клінічних проявів до та після лікування в обох групах аналізували за допомогою нової анкети-опитувальника GERD-Q (табл. 1). Була обрана частота вираженості симптомів ГЕРХ, яка оцінювалася за чотирма пунктами (відсутність симптомів, виникнення їх 1 день на тиждень, 2–3 дні та 4–7 днів на тиждень). Критерій відповідав Монреальському визначенню ГЕРХ [10]. Опитувальник заповнювався пацієнтами самостійно впродовж 5 хвилин. Анкета містила шість показників: печія та регургітація — свідчать на користь діагнозу ГЕРХ (характеристики ГЕРХ за Монреальським визначенням); нудота та епігастральний біль — прояви, що ставлять діагноз ГЕРХ під сумнів; порушення сну та прийом додаткових медикаментів [7].

Таблиця 1

Анкета-опитувальник GERD-Q

Запитання	0 днів	1 день	2–3 дні	4–7 днів
Як часто у Вас виникає печія?	0	1	2	3
Як часто Ви відчуваєте закид їжі зі шлунку у горло або ротову порожнину (регургітація)?	0	1	2	3
Як часто у Вас виникають болі у верхній частині живота?	3	2	1	0
Як часто у Вас виникає нудота?	3	2	1	0
Як часто у Вас виникають порушення сну через печію або регургітацію?	0	1	2	3
Як часто Ви вживаєте препарати для лікування печії або регургітації?	0	1	2	3

Кожний з 6 пунктів сформованої шкали оцінюється від 0 до 3 балів, при цьому для симптомів, що характерні для ГЕРХ: 0 — це відсутність симптому, 3 — його виникнення 4–7 разів на тиждень, і, навпаки, для проявів, що не притаманні ГЕРХ: 3 — повна відсутність симптому, 0 — його поява впродовж 4–7 днів на тиждень. Максимально

можлива сума балів за шкалою GERD-Q складає 18. Додатковою цінною характеристикою анкети є можливість визначити вплив симптомів захворювання на якість життя пацієнтів, що може допомогти при виборі тактики лікування. Пацієнти з сумарними оцінками від 3 і більше (з 6 можливих) на питання, що стосувалися розділів порушення

сну та вимушеного додаткового прийому медикаментів у зв'язку із симптомами ГЕРХ, що їх непокоїли, відмічали негативний вплив хвороби на загальне самопочуття, і взагалі за анкетой в них фіксувалися найбільші значення даної шкали. Крім того, при аналізі отриманих результатів спо-

стерігалася пряма кореляція між частотою виникнення симптому печії та загальним балом шкали.

Додатково пацієнти вели щоденник, де фіксували частоту та час виникнення симптомів. Ці дані оброблялись за критеріями (табл. 2), проводився їх подальший аналіз.

Таблиця 2

Оцінка печії у хворих		
Параметр	Характеристика	Бал
Частота	Відсутня	0
	Менше 2 разів на тиждень	1
	2–6 разів на тиждень	2
	Щоденно	3
Час виникнення	Відсутня	0
	Тільки вдень	1
	Тільки вночі	1
	Вдень і вночі	2

Статистичну обробку даних виконували за методами варіаційної статистики, достовірність різниці середніх величин оцінювали за критерієм t Ст'юдента ($p < 0,05$). Комп'ютерну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення SPSS Statistics 17.0.

Результати та їх обговорення

У всіх залучених у дослідження пацієнтів тип перебігу ГЕРХ мав рецидивуючий характер у 100% випадків. Анамнестична середня тривалість ЕРХ складала $3,4 \pm 0,65$ років.

Первинне тестування хворих за опитувальником GERD-Q підтвердило рівноцінність та зіставність сформованих груп, оскільки гастроентерологічна симптоматика до початку лікування в обох групах спостереження мала подібні прояви, обумовлені наявністю у пацієнтів ГЕРХ. У клінічній картині захворювання спостерігалася домінування рефлюкс-синдрому (печія, регургітація) за відсутності достовірної різниці між двома групами ($p > 0,05$). Результати опитувальника GERD-Q після лікування свідчать про значне покращення стану пацієнтів. В обох групах виявлено позитивну динаміку та відмічено достовірне зниження ($p < 0,05$) або навіть відсутність, порівняно з вихідними показниками, інтенсивності рефлюкс-синдрому, практично повністю відсутній больо-

вий синдром, значно покращилась якість сну через мінімізацію або відсутність нічних проявів ГЕРХ. Більш ефективні результати отримані в основній групі.

Усі пацієнти на момент включення в дослідження скаржилися на печію, яка значно погіршувала якість життя. Частота виникнення даної ознаки для пацієнтів основної групи становила в середньому $4,21 \pm 0,67$ днів на тиждень, а в групі порівняння — $4,35 \pm 0,71$ днів на тиждень відповідно ($p > 0,05$). В обох групах спостереження під впливом лікування була відстежена щоденна динаміка регресу печії. Ефективного контролю печії вдалося досягти в основній групі на $5 \pm 1,3$ день у 21 (87,5%) хворого, тоді як в групі порівняння результати були достовірно гірші і склали в середньому $8 \pm 1,1$ день у 19 (79%) пацієнтів ($p < 0,05$). Крім того, під час порівняльного аналізу додаткових параметрів печії (тривалість та інтенсивність) було достовірно доведено перевагу комплексної терапії в основній групі перед монотерапією в групі порівняння (табл. 3, рис. 1, 2).

До початку лікування рефлюкс-езофагіт було виявлено у всіх рандомізованих пацієнтів. Ендоскопічна характеристика хворих за ступенем тяжкості згідно з Лос-Анджелеською класифікацією (1996) до та на 8-й тиждень лікування представлена у табл. 4, рис. 3.

Таблиця 3

Характеристика печії до та після лікування

Показник	Основна група (Доктовіт®)		Група порівняння	
	До лікування (n=24)	Після лікування (n=23)	До лікування (n=24)	Після лікування (n=21)
Частота, днів на тиждень	$4,21 \pm 0,67$	$0,08 \pm 0,02^*$	$4,35 \pm 0,71$	$0,79 \pm 0,29^*$
Час виникнення, бали	$1,94 \pm 0,52$	$0,58 \pm 0,15^*$	$1,89 \pm 0,46$	$0,61 \pm 0,17$

Примітка: * $p < 0,05$ — достовірна різниця в показниках між групами після лікування.

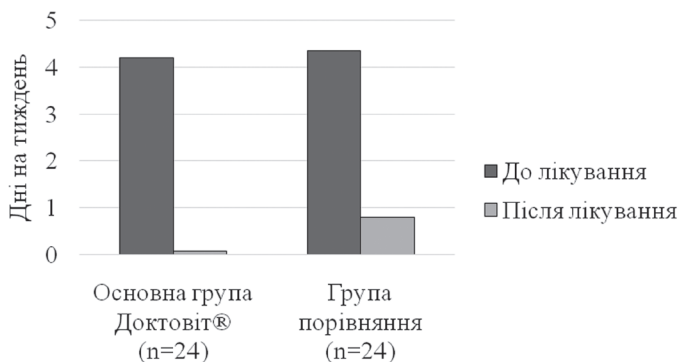


Рис. 1. Порівняльний аналіз частоти виникнення печії двох груп спостереження (дні на тиждень).

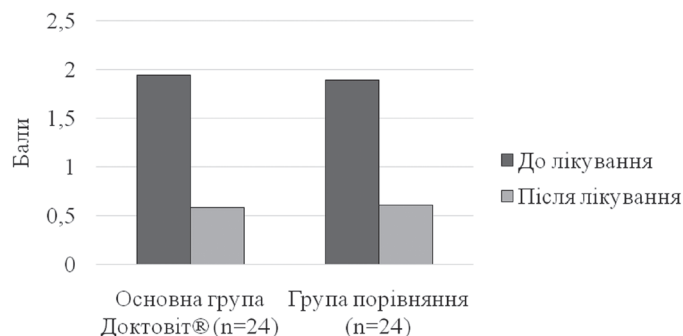


Рис. 2. Порівняльний аналіз тривалості печії двох груп спостереження (бали).

Результати ендоскопічного дослідження до та після лікування

Ступінь тяжкості	Основна група (Доктовіт®)		Група порівняння	
	До лікування (n=24, %)	Після лікування (n=23, %)	До лікування (n=24, %)	Після лікування (n=21, %)
Ступінь А	17 (71%)	0	16 (67%)	1 (5%)
Ступінь В	4 (17%)	1 (4%)	6 (25%)	2 (9,5%)
Ступінь С	3 (12%)	1 (4%)	2 (8%)	2 (9,5%)
Без патології	0	21 (92%)	0	16 (76%)

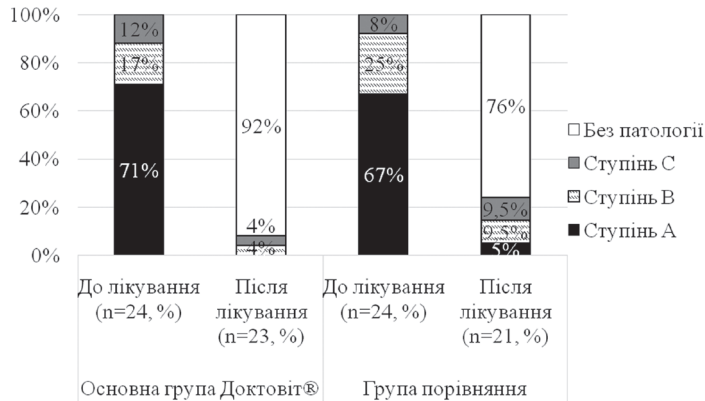


Рис. 3. Порівняльний аналіз результатів ендоскопічного дослідження за ступенем тяжкості двох груп спостереження (%).

Висновки

Використання комбінованої терапії ерозивної форми ГЕРХ у складі пантопрозолу та Доктовіту® дозволяє досягти більш ефективних результатів, ніж монотерапія ІПП. На тлі поєданого призначення пантопрозолу та Доктовіту® спостерігається більш швидка регресія інтенсивності клінічних ознак ГЕРХ, особливо, печії та супутніх диспепсичних проявів захворювання. Завдяки репаративним властивостям Доктовіту® вдалося усунути ендоскопічні ознаки ЕРХ у переважної більшості пацієнтів основної групи (92%), тоді як у групі порівняння відсутність змін з боку слизової оболонки стравоходу була виявлена лише у 76% хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Губергриц Н. Б. И снова репаранты... / Н. Б. Губергриц, С. В. Налетов, П. Г. Фоменко // Сучасна гастроентерол. — 2013. — № 1. — С. 157–165.
2. Звягинцева Т. Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай // Ліки України — 2010. — № 5. — С. 20–25.
3. Степанов Ю. М. Сучасний погляд на гастроэзофагеальну рефлексну хворобу: реалії та перспективи / Ю. М. Степанов, І. Я. Будзак // Здоров'я України — 2006. — № 9.
4. Фадеенко Г. Д. Новый алгоритм медикаментозной терапии при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Г. Д. Фадеенко, О. Я. Бабак, Т. Л. Множина // Сучасна гастроентерол. — 2009. — № 4. — С. 4–7.
5. Чернявский В. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Практические вопросы и пути решения / В. В. Чернявский // Рациональная фармакотер. — 2009. — № 4. — С. 15–19.
6. Шептулин А. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: спорные и нерешенные вопросы / А. А. Шептулин // Клин. Медицина. — 2008. — № 6. — С. 8–12.
7. Шептулин А. А. Новая система оценки клинических симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А. А. Шептулин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 2008. — № 4. — С. 23–28.
8. Щербинина М. Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / М. Б. Щербинина. — Киев : Медицина, 2009. — 100 с.
9. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease / P. J. Kahrilas, N. J. Shaheen, M. F. Vaezi [et al.] // Gastroenterology. — 2008. — Vol. 135. — P. 1383–1391.
10. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease : a global evidence-based consensus / N. Vakil, S. V. van Zanten, P. Kahrilas [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101. — P. 1900–1920.

УДК [616.33–008.17–031:611.329]–08

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ
ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ
РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИО. О. Бондаренко¹, М. А. Бичков¹, О. А. Бидюк²¹Львівський національний медичний
університет ім. Д. Галицького, Україна²Міська клінічна лікарня № 5, Львів, Україна**Ключові слова:** гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, печія, фіброєзофагогастроуденоскопія, лікування, пантопразол, Доктовіт®**Мета** — дослідити ефективність включення до стандартної схеми лікування ерозивної форми ГЕРХ препарату Доктовіт®.**Матеріали та методи.** Обстежено 48 пацієнтів із ГЕРХ віком від 23 до 59 років, з них 32 чоловіки та 16 жінок. Критеріями включення до дослідження були наявність основних симптомів ГЕРХ та ендоскопічне підтвердження діагнозу. За результатами клінічного та ендоскопічного обстеження пацієнти були рівномірно розподілені на 2 групи. Основна група з 24 хворих отримувала лікування за наступною схемою: пантопразол по 40 мг 2 рази на добу та репарат Доктовіт® по 1 табл. 3 рази на добу. Група порівняння з 24 пацієнтів отримувала монотерапію пантопразолом у дозі 40 мг двічі на добу. Тривалість обох схем лікування складала 8 тижнів. Динаміку клінічних проявів до та після лікування в обох групах аналізували за допомогою нової анкети-опитувальника GERD-Q. Статистичну обробку отриманих результатів досліджень провели на комп'ютері за допомогою програмного забезпечення SPSS Statistics 17.0. Вірогідними вважали відмінності при рівні значимості $p < 0,05$.**Результати.** Анамнестично середня тривалість ерозивної форми ГЕРХ складала $3,4 \pm 0,65$ років. У клінічній картині захворювання до лікування спостерігалось домінування рефлюкс-синдрому (печія, регургітація) за відсутності достовірної різниці між двома групами ($p > 0,05$). Результати опитувальника GERD-Q після лікування свідчать про значне покращення стану пацієнтів. В обох групах виявлено позитивну динаміку та відмічено достовірне зниження ($p < 0,05$) або навіть відсутність, порівняно з вихідними показниками, інтенсивності рефлюкс-синдрому, практично повністю відсутній больовий синдром, значно покращилась якість сну через мінімізацію або відсутність нічних проявів ГЕРХ. Однак більш ефективні результати отримані в основній групі.**Висновки.** Встановлено, що на тлі лікування ерозивної форми ГЕРХ комбінацією пантопразолу та Доктовіту® спостерігалась більш швидка регресія інтенсивності клінічних ознак ГЕРХ, особливо, печії та супутніх диспепсичних проявів захворювання, а також вдалося усунути ендоскопічні ознаки ГЕРХ у більшості пацієнтів основної групи.

УДК [616.33–008.17–031:611.329]–08

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ
РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИО. А. Бондаренко¹, Н. А. Бичков¹, О. А. Бидюк²¹Львовский национальный медицинский
университет им. Д. Галицкого, Украина²Городская клиническая больница № 5,
Львов, Украина**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, изжога, фиброэзофагогастроуденоскопия, лечение, пантопразол, Доктовит®**Цель** — исследовать эффективность включения в стандартную схему лечения эрозивной формы ГЭРБ препарата Доктовит®.**Материалы и методы.** Обследовано 48 пациентов с ГЭРБ в возрасте от 23 до 59 лет, из них 32 мужчины и 16 женщин. Критериями включения в исследование были наличие основных симптомов ГЭРБ и эндоскопическое подтверждение диагноза. По результатам клинического и эндоскопического обследования пациенты были равномерно распределены на две группы. Основная группа из 24 больных получала лечение по следующей схеме: пантопразол по 40 мг 2 раза в сутки и репарат Доктовит® по 1 табл. 3 раза в сутки. Группа сравнения из 24 пациентов получала монотерапию пантопразолом в дозе 40 мг дважды в сутки. Продолжительность обеих схем лечения составляла 8 недель. Динамику клинических проявлений до и после лечения в обеих группах анализировали с помощью новой анкеты-опросника GERD-Q. Статистическую обработку полученных результатов исследования провели на компьютере с помощью программного обеспечения SPSS Statistics 17.0. Вероятными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.**Результаты.** Анамнестически средняя продолжительность эрозивной формы ГЭРБ составляла $3,4 \pm 0,65$ лет. В клинической картине заболевания до лечения наблюдалось доминирование рефлюкс-синдрома (изжога, регургитация) при отсутствии достоверной разницы между двумя группами ($p > 0,05$). Результаты опросника GERD-Q после лечения свидетельствуют о значительном улучшении состояния пациентов. В обеих группах выявлена положительная динамика и отмечено достоверное снижение ($p < 0,05$) или даже отсутствие, по сравнению с исходными показателями, интенсивности рефлюкс-синдрома, практически полностью отсутствует болевой синдром, значительно улучшилось качество сна из-за минимизации или отсутствия ночных проявлений ГЭРБ. Однако более эффективные результаты получены в основной группе.**Выводы.** Установлено, что на фоне лечения эрозивной формы ГЭРБ комбинацией пантопразола и Доктовита® наблюдалась более быстрая регрессия интенсивности клинических признаков ГЭРБ, особенно, изжоги и сопутствующих диспепсических проявлений заболевания, а также удалось устранить эндоскопические признаки ГЭРБ у большинства пациентов основной группы.OPTIMIZATION
OF GASTROESOPHAGEAL
REFLUX DISEASE TREATMENTO. O. Bondarenko¹, M. A. Bychkov¹, O. A. Bidiuk²¹Lviv National Medical University
n. a. D. Halytsky, Ukraine²Municipal clinical hospital No 5, Lviv, Ukraine**Key words:** gastroesophageal reflux disease, heartburn, fiber esophagogastroduodenoscopy, treatment, pantoprazole, Doktovit®**The aim** was to investigate the effectiveness of the inclusion of Doktovit® preparation into a standard treatment of GERD erosive form.**Materials and methods.** The study involved 48 patients GERD aged from 23 to 59, including 32 men and 16 women. The criteria for inclusion in the study were presence of the main symptoms of GERD and endoscopic confirmation of the diagnosis. According to the results of clinical and endoscopic examination, patients were divided into two groups. The main group of 24 patients was treated as follows: pantoprazole 40 mg 2 times a day and reпарат Doktovit® 1 tablet 3 times a day. The comparison group of 24 patients received monotherapy with pantoprazole 40 mg twice a day. The duration of both regimens was 8 weeks. The dynamics of clinical manifestations before and after treatment in both groups was analyzed using a new questionnaire GERD-Q. Statistical analysis of the results of research was conducted on the computer with the use of software SPSS Statistics 17.0. Differences were considered probable upon the level of significance $p < 0,05$.**Results.** The average length of a history of erosive GERD form was 3.4 ± 0.65 years. Reflux syndrome (heartburn, regurgitation) dominated in the clinical picture of disease before treatment in the absence of significant differences between two groups ($p > 0,05$). The results of the questionnaire GERD-Q after treatment showed a significant improvement of the patients' condition. Both groups revealed a positive trend and showed a significant decrease ($p < 0,05$) or even absence of the intensity of reflux syndrome, as compared with initial indices, almost absent pain syndrome, significantly improved sleep quality by minimizing or absence of nocturnal GERD manifestations. However, better results were obtained in the main group.**Conclusions.** It was stated that during treatment of erosive GERD by combination of pantoprazole and Doktovit® faster intensity regression of clinical symptoms of GERD, especially heartburn and related dyspeptic symptoms of disease, was observed, and we also could remove endoscopic features of GERD in the majority of patients of the main group.