

ВЕСТНИК Клуба Панкреатологов

Издание для практикующих врачей

№3 (28)
август 2015

Украинский
Клуб Панкреатологов



Ukrainian
Pancreatic Club

Рекомендовано Ученым Советом

**Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького,
Протокол № 3 от 16.04.2015 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 г.

ISSN 2077 – 5067

Журнал входит в Перечень научных периодических специализированных изданий в соответствии с Приложением 7 к Приказу Министерства образования и науки Украины № 7 от 28.11.2014 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 г.

№ заказа: 1159-025

Цена договорная

АДРЕС РЕДАКЦИИ, ИЗДАТЕЛЯ:

ул. Тимофея Строкача, 1, оф. 2

03148, г. Киев, Украина.

тел/факс +38 044 500 87 03

e-mail: redmed.dir@gmail.com

ОТДЕЛ МАРКЕТИНГА И РЕКЛАМЫ:

тел. 044 383 68 45

моб. 050 500 67 03

e-mail: redmed.dm@gmail.com

www.redmed.com

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

проф., д. мед. н. Н. Б. Губергриц

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

доц., к. мед. н. А. Н. Агибалов —

ответственный секретарь

В. В. Аржаев

проф., д. мед. н. Э. И. Архий

проф., д. мед. н. О. Я. Бабак

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

проф., д. мед. н. А. Э. Дорофеев

проф., д. мед. н. Н. В. Драгомирецкая

проф., д. мед. н. М. М. Каримов

проф., д. мед. н. И. Л. Клярская

проф., д. мед. н. П. Г. Кондратенко —

зам. главного редактора

проф., д. мед. н. А. П. Кошель

проф., д. мед. н. Ю. В. Линевский —

зам. главного редактора

проф., д. мед. н. В. Г. Передерий

проф., д. мед. н. Е. Ю. Плотникова

О.П. Ревко

проф., д. мед. н. И. Н. Скрыпник

проф., д. мед. н. Г. Д. Фадеев

проф., д. мед. н. Г. М. Ходжиматов

проф., д. мед. н. И. В. Хомяк

проф., д. мед. н. Т. Н. Христич

проф., д. мед. н. С. С. Чубенко

проф., д. мед. н. С. Н. Чуклин

доц., к. мед. н. О. В. Швец

Материалы рекламного характера обозначаются знаком®.

Ответственность за их содержание несет рекламодатель.

Он также самостоятельно отвечает за достоверность рекламы, соблюдение авторских прав и других прав третьих лиц, 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.

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА	3
---------------------------------------	----------

ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Л. С. Бабінець, У. М. Захарчук, С. Р. Підручна Впровадження міжнародних стандартів оцінювання клініки хронічного панкреатиту у сімейній медицині	4
--	----------

ОБЗОРЫ

P. Lévy, E. Dominguez-Muñoz, C. Imrie, M. Löhr, P. Masionneuve Эпидемиология хронического панкреатита	7
А. А. Филатов, А. А. Литвин Современные возможности КТ-визуализации острого панкреатита (часть 1)	17
А. П. Кошель, С. С. Клоков, Е. С. Дроздов, Т. В. Дибина, Н. С. Рудая, А. В. Красноперов, В. М. Воробьев Кисты поджелудочной железы: диагностика (обзор литературы)	24

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

О. О. Крилова, В. М. Ратчик, В. Є. Кудрявцева, А. І. Руденко, В. А. Макачук Ефективність аутоцитокінів, глутаргіну та вихрового імпульсного магнітного поля в лікуванні хворих на хронічний панкреатит	29
І. В. Хомяк Діагностичний алгоритм у хірургічному лікуванні гострого некротичного панкреатиту	38
Н. Б. Губергриц, П. Г. Фоменко, О. А. Голубова, Г. М. Лукашевич, Н. В. Беляева, А. Н. Агибалов Патогенетические подходы к лечению сочетания хронического гепатита и хронического панкреатита токсической этиологии	45

НЕ ТОЛЬКО ПАНКРЕАТОЛОГИЯ

Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман, Ю. И. Третьякова Язвенный колит и болезнь Крона: современные представления (часть 1). Дефиниция, терминология, распространенность, этиология и патогенез, клиника, осложнения, классификация	60
В. А. Терешин, О. В. Круглова Оценка эффективности энтеросорбента Белый Уголь® у пациентов с заболеваниями гепатобилиарной системы	67
Т. Н. Христич, Д. А. Гонцарюк Цирроз печени: особенности клиники, патогенеза, лечения и наблюдения за пациентами	73



Н. Б. Губергриц —

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

Дорогие коллеги!

Очередной номер нашего журнала открывается лекцией профессора Л. С. Бабинец (Тернополь) — вице-президента Украинского Клуба Панкреатологов. Лекция посвящена очень важной проблеме — проблеме приведения в соответствие тех подходов к диагностике и лечению хронического панкреатита, которые применяются в Украине, к международным стандартам. К сожалению, для Украины характерен «синдром запаздывания» в медицине, в том числе в панкреатологии. В статье показано, к чему мы должны стремиться, чтобы соответствовать уровню мировой панкреатологии в практике семейного врача.

В разделе «Обзоры» опубликованы новейшие данные об эпидемиологии хронического панкреатита в Европе и мире. Эпидемиологические показатели этой патологии в Украине, по ряду причин, существенно отличаются от приведенных в статье. Это связано и с гипердиагностикой заболевания в нашей стране, и с недостатками статистического учета показателей. Тут есть над чем задуматься.

Еще две статьи в том же разделе написаны нашими коллегами из Беларуси (Гомеля) и России (Томска). Эти обзоры носят глубокий и, в то же время, практический характер, отражают современное состояние проблем.

В журнале опубликованы оригинальные исследования многолетних и преданных членов нашего Клуба — вице-президента Украинского Клуба Панкреатологов профессора И. В. Хомяка (Киев) и к. мед. н. Е. А. Крыловой (Днепропетровск). В этот раздел вошло и наше исследование, выполнение которого заканчивалось в непростых условиях.

И, наконец, традиционно в разделе «Не только панкреатология» мы публикуем статью нашего дорогого классика — профессора Я. С. Циммермана (Пермь). Безусловный практический интерес представляют и статьи по лечению заболеваний печени профессора В. А. Терешина (Харьков) и профессора Т. Н. Христич (Черновцы).

Желаю всем коллегам мира и спокойствия, радости, успехов и добра. Я верю, что все это обязательно будет во всей Украине, в том числе в моем любимом Донецке.

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

Впровадження міжнародних стандартів оцінювання клініки хронічного панкреатиту у сімейній медицині

Л. С. Бабінець, У. М. Захарчук, С. Р. Підручна

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

КЛЮЧОВІ СЛОВА

хронічний панкреатит, цукровий діабет, система M-ANNHEIM, діагностика, сімейна медицина

Незважаючи на прогрес у діагностиці і лікуванні хронічного панкреатиту (ХП), в сучасних умовах він залишається складною проблемою клінічної терапії та хірургії, оскільки в багатьох випадках супроводжується тяжкими ускладненнями та закінчується летально. Це, вочевидь, пов'язано з тим, що ХП є поліетіологічним захворюванням, оскільки в його розвитку відіграють роль одночасно декілька причин [1]. Серед них основне значення мають зовнішні токсини, метаболічні зміни, імунноопосередковані фактори, вроджена і набута стриктури панкреатичної протоки та ін. [2]. При ХП пошкоджуються як секреторні, так і інкреторні відділи підшлункової залози (ПЗ), що на пізніх стадіях призводить до розвитку супутнього цукрового діабету (ЦД), перебіг якого при цій патології вивчений недостатньо. Він виникає у 10–90% хворих на ХП [5, 7]. Така велика різниця даних літератури з приводу частоти ЦД при ХП пов'язана з різною вірогідністю розвитку ендокринних порушень при різних формах панкреатиту [4, 8]. На сьогодні залишаються до кінця не з'ясованими критерії оцінювання тяжкості перебігу ХП та ХП із супутнім ЦД залежно від ступеня вираженості порушень екскреторної та інкреторної функцій ПЗ. У світовій практиці для вивчення ступеня тяжкості ХП з успіхом використовують бальну систему M-ANNHEIM, яка враховує множинність факторів ризику розвитку ХП [3]. Багатофакторна класифікація M-ANNHEIM проста, об'єктивна, точна, не вимагає проведення багатьох інвазивних діагностичних методів, ураховує етіологію, стадію захворювання, а також тяжкість клінічного перебігу, що відкриває перспективи більш широкого застосування в практиці сімейного лікаря.

Мета дослідження — проведення оцінювання ступеня тяжкості перебігу ХП за класифікацією M-ANNHEIM залежно від наявності інкреторної недостатності ПЗ.

Матеріали та методи

Було обстежено 42 хворих (21 чоловік та 21 жінка) з діагнозом ХП, з них 19 — з ХП і 23 — з ХП і ЦД. Загальний середній вік — $49,9 \pm 2,0$. Середній вік хворих з ХП становив $45,3 \pm 3,4$ (8 чоловіків та 11 жінок), а хворих з ХП і ЦД — $53,6 \pm 2,2$ (13 чоловіків і 11 жінок). Діагноз ХП та ЦД верифікували згідно з загальноприйнятими в клініці критеріями [6].

Тяжкість перебігу ХП оцінювали за системою M-ANNHEIM з урахуванням клінічної стадії, індексу та ступеню тяжкості. При цьому було проаналізовано наявність екскреторної та інкреторної панкреатичної недостатності, структурних змін ПЗ за даними УЗД, копрограми, рівнем глікозильованого гемоглобіну в крові, кількістю ускладнень. Оцінювання копрограми проводили за збільшенням кількості м'язових волокон, рослинної клітковини, що перетравлюється, жирних кислот, нейтрального жиру, лейкоцитів, появою слизу, яєць гельмінтів. Кожну патологічну ознаку оці-

нювали як 1 бал. Достовірність відмінностей середніх величин оцінювали за критерієм Стюдента ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Пацієнти були розподілені на дві групи: група 1 — хворі на ХП, група 2 — хворі на ХП із супутнім ЦД. За класифікацією M-ANNHEIM, усі пацієнти належали до діагностичної категорії «визначений ХП». Із 42 обстежених пацієнтів 16 (38,10%) мали ІІВ, 3 хворих (7,14%) — ІІС, 19 хворих (45,24%) — ІІІА та 4 хворих (9,52%) — ІІІВ клінічну стадію ХП.

Вивчення больового синдрому в обстежених пацієнтів виявило, що в 42,11% з ХП біль зникав при вживанні анагетиків (2 бали). У 52,63% біль мав періодичний характер, що відповідало 3 балам. Відзначали періоди без болю незалежно від наявності або відсутності медикаментозного лікування. У 5,26% пацієнтів біль відповідав одночасно 2 та 3 балам. У 30,43% хворих з ХП, ускладненим ЦД, біль вщухав після вживання анагетиків (2 бали), а у 69,57% біль мав періодичний характер, що відповідало 3 балам. Контроль болю оцінювали за класифікацією M-ANNHEIM в 1 бал в усіх хворих (100%), оскільки усі пацієнти вживали ненаркотичні анагетики.

Хірургічне лікування у групі 1 проводили 10,53% хворим, а у групі 2 — 30,43% хворим, причому двом з них були проведені повторні операції.

У більшості хворих на ХП з супутнім ЦД — 52,17% — спостерігалася доведена екзокринна недостатність, яка відповідала 2 балам, у 47,83% — наявність помірної екзокринної недостатності, яка не потребувала замісної ферментної терапії (1 бал). У хворих на ХП 84,21% мали доведену (2 бали) та 15,79% — легку (1 бал) екзокринну недостатність. Хворих без недостатності функцій ПЗ в дослідженні не було.

Ендокринну недостатність оцінювали за відсутністю чи наявністю ЦД, і вона виявлена у 100% хворих з ХП і супутнім ЦД.

За даними УЗД, у 73,68% хворих з ХП виявили зміни у структурі ПЗ, які відповідали легкому ступеню тяжкості (2 бали за M-ANNHEIM), у 21,06% пацієнтів — помірному (3 бали). Значні зміни у структурі ПЗ на УЗД були відзначені у 5,26% хворих, що відповідало тяжкому ступеню (4 балам). У хворих на ХП з супутнім ЦД зміни при УЗД-дослідженні були виражені більшою мірою. Зокрема, у 43,48% хворих зміни у структурі ПЗ відповідали легкому ступеню тяжкості (2 бали), у 56,52% хворих — помірному (3 бали). У хворих на ХП та ХП на тлі ЦД виявили ускладнення відповідно у 3 та 4 хворих.

Було виявлено 14 (73,68%) хворих на ХП з помірним (В) і 5 (26,32%) — із середнім (С) ступенем тяжкості за класифікацією M-ANNHEIM. Проте серед хворих на ХП і ЦД

було виявлено 2 (8,70%) пацієнти із помірним (В), 16 (69,56%) — із середнім (С), 3 (13,04%) — з вираженим (D) та 2 (8,70%) — з важким (Е) ступенем тяжкості.

Аналізуючи дані копрограми, УЗД та рівня глікозильованого гемоглобіну, було виявлено динаміку зміни, наведену у таблиці 1. У хворих на ХП із супутнім ЦД зміни копрограми були достовірно більш значущими, ніж у хворих без ЦД, — (5,45±0,18) проти (4,73±0,14) балів. Аналогічна тенденція спостерігалася стосовно змін за критеріями УЗД

у балах — (5,21±0,23) проти (4,05±0,30) балів. Рівень глікозильованого гемоглобіну у хворих з ЦД (7,13±0,36) ммоль/л суттєво перевищував такий у хворих на ХП без інкреторної недостатності — (5,15±0,19) ммоль/л).

Під час проведення кореляційно-регресійного аналізу були виявлені прямі кореляційні зв'язки між ступенем тяжкості ХП за М-ANNHEIM і змінами копрограми ($r=0,67$; $p<0,001$), критеріями УЗД ($r=0,54$; $p<0,01$), рівнем глікозильованого гемоглобіну ($r=0,66$; $p<0,001$).

Таблиця 1

Динаміка змін копрограми, даних УЗД та рівня глюкози в крові у хворих на ХП та ХП, ускладнений ЦД

Лабораторно-інструментальний показник	ХП n=19	ХП+ЦД n=23
УЗД, бали	4,05±0,30	5,21±0,23*
Глікозильований гемоглобін, %	5,15±0,19	7,13±0,36*

Примітка: * — достовірність різниці показників у групі ХП+ЦД стосовно таких у групі ХП ($p<0,05$).

Отримані результати свідчать про те, що застосування бальної системи оцінювання тяжкості пацієнта із ХП за класифікацією М-ANNHEIM дозволяє формалізувати оцінку стану пацієнта з описових критеріїв у кількісну площину, що має важливе значення в умовах реформування системи охорони здоров'я в Україні, зокрема її первинної ланки. Це дасть змогу медичним працівникам, а також страховим компаніям, лікарняним касама та іншим фондам, які фінансують лікування пацієнта, об'єктивно підійти до вибору діагностичного алгоритму, технології лікування, оцінювання її ефективності в динаміці та її фінансового забезпечення. Кількісні критерії класифікації М-ANNHEIM прості у використанні, легко можуть бути внесені у цифровий паспорт здоров'я, що забезпечить об'єктивне динамічне спостереження за станом пацієнта, своєчасність застосування не тільки лікувальних, але й профілактичних програм в умовах диспансеризації та поточного нагляду, що доведено в умовах їхнього застосування у клінічній практиці. Тісний кореляційний зв'язок ступеня тяжкості ХП за класифікацією М-ANNHEIM із об'єктивними критеріями хронічного ураження ПЗ свідчить про його високу інформативність, що становить новизну нашого дослідження. Таким чином, упровадження визначення тяжкості ХП за класифікацією

М-ANNHEIM у практичну діяльність сімейного лікаря є важливою підмогою в об'єктивізації стану пацієнта під час амбулаторного чи стаціонарного лікування, що має важливе значення в умовах страхової медицини.

Висновки

1. Наявність інкреторної недостатності підшлункової залози у вигляді ЦД достовірно ускладнювала клінічний перебіг ХП за бальною системою М-ANNHEIM, який корелював зі змінами копрограми ($r=0,67$; $p<0,001$), критеріями УЗД ($r=0,54$; $p<0,01$), рівнем глікозильованого гемоглобіну ($r=0,66$; $p<0,001$).

2. У хворих з ХП та супутнім ЦД ступінь тяжкості захворювання був більш виражений, ніж при ХП без інкреторної недостатності: середній ступінь тяжкості (С) переважав у 69,56% пацієнтів групи 2 проти 26,32% групи 1; виявили випадки вираженого та важкого ступенів тяжкості.

3. Вважаємо за доцільне рекомендувати застосування бальної системи М-ANNHEIM у практиці гастроентерологічних, терапевтичних закладів та сімейних лікарів.

У перспективі подальших досліджень плануємо провести оцінювання запропонованих програм терапії хворих на ХП із супутнім ЦД за бальною системою М-ANNHEIM.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабінець Л. С. Аналіз впливу різних етіологічних чинників на виникнення хронічного панкреатиту / Л. С. Бабінець // Вісник Вінницького держ. університету. — 2003. — № 7. — С. 444–445.
2. Винокурова Л. В. Клинико-патогенетические механизмы развития внешне- и внутрисекреторной недостаточности при хроническом панкреатите : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.47. — М., 2009. — 24 с.
3. Губергриц Н. Б. Новая международная классификация хронического панкреатита (2007) М-ANNHEIM / Н. Б. Губергриц // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2008. — № 1. — С. 10–25.
4. Панкреатогенный сахарный диабет / Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич, О. А. Голубова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2007. — № 6. — С. 11–16.

5. Панкреатогенный сахарный диабет: актуальные проблемы патогенеза и лечения (обзор) / А. П. Ребров, М. А. Куницына, Е. И. Кашкина, Е. Е. Архангельская // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2012. — Т. 8, № 3. — С. 862–867.

6. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / За ред. Ю. М. Мостового. — 11-те вид. доп. і перероб. — Вінниця, 2011. — 511 с.

7. Determinants of glucose control in patients with chronic pancreatitis / H. Schrader, B. A. Menge, C. Zeidler [et al.] // Diabetologia. — 2010. — Vol. 53, No 6. — P. 43–47.

8. Functional assessment of pancreatic β -cell area in humans / J. J. Meier, B. A. Menge, T. G. Breuer [et al.] // Diabetes. — 2009. — Vol. 58, No 7. — P. 595–603.

УДК 616.37:612.343+616.37-002

**ВПРОВАДЖЕННЯ МІЖНАРОДНИХ СТАНДАРТІВ
ОЦІНЮВАННЯ КЛІНІКИ ХРОНІЧНОГО
ПАНКРЕАТИТУ У СІМЕЙНІЙ МЕДИЦИНІ***Л. С. Бабінець, У. М. Захарчук, С. Р. Підручна
Тернопільський державний медичний
університет ім. І. Я. Горбачевського, Україна***Ключові слова:** хронічний панкреатит, цукровий діабет, система M-ANNHEIM, діагностика, сімейна медицина

Було проведено оцінювання ступеня тяжкості перебігу хронічного панкреатиту (ХП) у 42 пацієнтів за класифікацією M-ANNHEIM залежно від наявності інкреторної недостатності підшлункової залози (ПЗ). Наявність інкреторної недостатності ПЗ у вигляді цукрового діабету (ЦД) достовірно ускладнювала клінічний перебіг ХП за бальною системою M-ANNHEIM, який корелював зі змінами копрограми ($r=0,67$; $p<0,001$), критеріями УЗД ($r=0,54$; $p<0,01$), рівнем глікозильованого гемоглобіну ($r=0,66$; $p<0,001$). У хворих з ХП і супутнім ЦД ступінь тяжкості захворювання був більш вираженим, ніж при ХП без інкреторної недостатності: середній ступінь тяжкості (С) переважав у 69,56% пацієнтів групи 2 проти 26,32% групи 1, виявили випадки вираженого та важкого ступенів тяжкості. Вважаємо за доцільне рекомендувати застосування бальної системи M-ANNHEIM у практиці гастроентерологічних, терапевтичних закладів та сімейних лікарів.

УДК 616.37:612.343+616.37-002

**ВНЕДРЕНИЕ МЕЖДУНАРОДНЫХ СТАНДАРТОВ
ОЦЕНКИ КЛИНИКИ ХРОНИЧЕСКОГО
ПАНКРЕАТИТА В СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЕ***Л. С. Бабинец, У. М. Захарчук, С. Р. Пидручна
Тернопольский государственный
медицинский университет
им. И. Я. Горбачевского, Украина***Ключевые слова:** хронический панкреатит, сахарный диабет, система M-ANNHEIM, диагностика, семейная медицина

Была проведена оценка степени тяжести хронического панкреатита (ХП) у 42 пациентов по классификации M-ANNHEIM в зависимости от наличия инкреторной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ). Наличие инкреторной недостаточности ПЖ в виде сахарного диабета (СД) достоверно затрудняло клинику ХП по бальной системе M-ANNHEIM, которая коррелировала с изменениями копрограммы ($r=0,67$; $p<0,001$), критериями УЗИ ($r=0,54$; $p<0,01$), уровнем гликозилированного гемоглобина ($r=0,66$; $p<0,001$). У больных с ХП и сопутствующим СД степень тяжести заболевания была более выражена, чем при ХП без инкреторной недостаточности: средняя степень тяжести (С) преобладала у 69,56% пациентов группы 2 против 26,32% группы 1. Считаем целесообразным рекомендовать применение бальной системы M-ANNHEIM в практике гастроэнтерологических, терапевтических учреждений и семейных врачей.

**THE IMPLEMENTATION OF INTERNATIONAL
STANDARDS OF EVALUATION OF CLINIC
OF CHRONIC PANCREATITIS IN FAMILY MEDICINE***L. S. Babinets, U. M. Zakharchuk, S. R. Pidruchna
Ternopil State Medical University
n. a. I. Y. Gorbachevsky, Ukraine***Key words:** chronic pancreatitis, M-ANNHEIM system, diabetes mellitus, diagnostics, family medicine

The estimation of chronic pancreatitis degree was conducted in 42 patients according to the M-ANNHEIM classification, depending on the presence of endocrine pancreatic insufficiency. Endocrine pancreatic insufficiency upon diabetes mellitus complicated a clinical course of chronic pancreatitis according to the M-ANNHEIM scoring system, that correlated with the changes of coprogram ($r=0,67$; $p<0,001$), USD criteria ($r=0,54$; $p<0,01$), level of glycated hemoglobin ($r=0,66$; $p<0,001$). CP degree was more expressed in patients with chronic pancreatitis and concomitant diabetes mellitus than in the case of chronic pancreatitis without endocrine insufficiency. Average severity (S) prevailed in 69.56% of patients in the group 2 vs. 26.32% in the group 1. We recommend to use the M-ANNHEIM scoring system in gastroenterological practice, at therapeutic institutions and in practice of family physicians.

Эпидемиология хронического панкреатита

P. Lévy¹, E. Dominguez-Muñoz², C. Imrie³, M. Löhr⁴, P. Masionneuve⁵

¹Service de Pancréatologie-Gastroentérologie, Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif, DHU UNITY, Hôpital Beaujon, Faculté Denis Diderot, Clichy Cedex, France (Клиши Седекс, Франция)

²University Hospital of Santiago de Compostela, Spain (Сантьяго-де-Компостела, Испания)

³University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom (Глазго, Великобритания)

⁴Karolinska University Hospital & Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden (Стокгольм, Швеция)

⁵European Institute of Oncology, Milan, Italy (Милан, Италия)

Статья опубликована в журнале *United European Gastroenterology Journal*. — 2014. — Vol. 2, No 5. — P. 345–354.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

хронический панкреатит, эпидемиология, заболеваемость, распространенность, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы

Введение

Хронический панкреатит (ХП) является серьезным заболеванием, которое может иметь существенное влияние на качество жизни [44], а также опасные для жизни долгосрочные последствия [45, 52]. Также как и боль, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ПЖ) может привести к недостаточности питания. Долгосрочные осложнения включают сахарный диабет и рак ПЖ [45, 52].

В отношении ХП есть ряд аспектов, требующих углубления знаний. В частности, эпидемиология ХП изучена далеко не должным образом. Сложность в постановке диагноза, который требует долгосрочного наблюдения (времени, необходимого для развития изменений со стороны протоков или развития кальцификации ПЖ), вариабельность тяжести заболевания и скорости его прогрессирования непосредственно влияют на качество эпидемиологических исследований, ограничивают их качество.

В то время как многие пациенты с ХП регистрируются органами здравоохранения через гастроэнтеролога или хирурга при остром приступе заболевания или при обращении по поводу абдоминальной боли, наибольшая часть их долгосрочного наблюдения проводится врачами общей практики или эндокринологами и, следовательно, «ускользает» от эпидемиологических исследований, которые проводятся преимущественно среди пациентов гастроэнтерологов. Тем не менее, исследования, в которых заболеваемость ХП оценивалась по числу обращений к гастроэнтерологу или хирургу, сформировали мнение, что острый панкреатит или первое возникновение хронической абдоминальной боли являются всегда ранними проявлениями ХП; это предположение не всегда правильно.

В большинстве случаев ХП связан с чрезмерным приемом алкоголя и курением, и соответствующий образ жизни пациентов затрудняет их наблюдение, особенно при отсутствии жалоб, одним и тем же врачом. Таким образом, легче оценить частоту ХП, чем его распространенность.

В контексте этого несовершенного понимания эпидемиологии и, в частности, распространенности ХП, цель настоящего обзора заключается в оценке состояния знаний об эпидемиологии ХП и внешнесекреторной недостаточности ПЖ в настоящее время.

Проблемы в диагностике ХП

Проблемы эпидемиологических исследований усугубляются трудностями в точной диагностике ХП. Отсутствует простой и надежный диагностический тест для ранней диагностики ХП, и постановка окончательного диагноза может занять годы.

Так как гистологическое исследование, как правило, недоступно, диагноз ХП, прежде всего, основан на выявлении структурных и/или функциональных изменений протоков и/или паренхимы ПЖ, которые, как правило, развиваются по мере прогрессирования заболевания [7]. Диагностика ХП, таким образом, в основном основана на результатах методов визуализации (магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ), компьютерной томографии (КТ), эндоскопического ультразвукового исследования (ЭУЗИ)). Функциональные тесты для оценки состояния панкреатической секреции могут быть полезными в случаях с неубедительными данными визуализации. Но эти тесты редко используются в клинической практике, т. к. их результаты часто находятся в пределах нормы, по крайней мере, в начале заболевания. Функциональные тесты дают положительные результаты только при значительном снижении эндокринных или экзокринных секреторных мощностей, что наблюдается при длительном течении заболевания [14].

Ввиду частого наличия газа в органах брюшной полости и низкой чувствительности для обнаружения легких и умеренных изменений при ХП, УЗИ брюшной полости является далеко не удовлетворительным методом для диагностики данного заболевания в клинической практике [1]. Этот метод, широко используемый для скринингового диагностического обследования пациентов с болями в животе, не дает возможности диагностировать ХП в большинстве случаев, за исключением далеко зашедшего заболевания. КТ является точным методом для обнаружения кальцификации и расширения главного протока ПЖ, но не является информативной для более ранних изменений ПЖ, таких как незначительные изменения паренхимы за счет фиброза [1].

МРХПГ с или без стимуляции секреции ПЖ секретинном, вместе с диффузионной взвешенной магнитно-резонансной томографией (МРТ) или МРТ с контрастом (гадолинием), обеспечивает точную оценку состояния

протока ПЖ и паренхиматозных изменений, позволяет полуколичественно оценить внешнюю секрецию ПЖ [6, 13]. Поэтому МРХПГ и МРТ являются информативными методами для диагностики ХП.

ЭУЗИ в настоящее время считается наиболее точным методом для диагностики ХП, что связано с выявлением наличия и тяжести изменений паренхимы и протоков ПЖ с высокой степенью точности (таблица 1) [17, 49, 50].

Таблица 1

**Эндосонографические критерии ХП
(с изменениями М. F. Catalano et al. [21])**

Изменения	Определение
Изменения паренхимы	
Гиперэхогенные очаги, дающие тень	Эхогенные структуры размером >2 мм, дающие тень
Дольчатость с сотовой структурой	Четко очерченные >5 мм структуры с относительно эхо-бедными центрами, с >3 мм смежными дольками
Дольчатость без сотовой структуры	Четко очерченные, >5 мм структуры с относительно эхо-бедными центрами, с отсутствием смежных долек
Гиперэхогенные очаги без тени	Эхогенные структуры >2 мм, не дающие тени
Кисты	Анэхогенные округлые/эллиптические структуры с или без перегородок
Тяжи	Гиперэхогенные линейные структуры >3 мм в длину, по меньшей мере двух различных направлений по отношению к плоскости визуализации
Изменения протоков	
Камни главного протока ПЖ	Эхогенные структуры в главном протоке ПЖ с акустической тенью
Неравномерность контура главного протока ПЖ	Неровные или неправильные очертания и расширенный главный проток
Расширение боковых протоков	3 или более трубчатых анэхогенных структур шириной >1 мм, входящих в главный проток ПЖ
Расширение главного протока ПЖ	>3,5 мм в теле или >1,5 мм в хвосте
Гиперэхогенный контур стенки главного протока	Эхогенная различимая стенка главного протока протяженностью больше, чем 50% длины всего главного протока ПЖ в теле и хвосте

Наличие 5 или более критериев ЭУЗИ предполагает высокую вероятность ХП, в то время как диагноз является маловероятным у пациентов с 0–2 критериями ЭУЗИ. Пациенты с 3–4 критериями ХП при ЭУЗИ находятся в «серой» зоне, где диагноз не точен, возможна гипердиагностика [17, 49, 50]. Тем не менее, большинство пациентов с 3–4 критериями ЭУЗИ на самом деле будут иметь ХП при наличии соответствующей клинической картины. Однако оценка ЭУЗИ является субъективной (операторозависимой), и отсутствует стандартизация с точки зрения техники, номенклатуры и количественных критериев, используемых для ХП [21, 51]. ЭУЗИ должно проводиться под наркозом или глубокой седацией и является довольно инвазивным методом; и хотя может быть выполнено повторно, оно не подходит для рутинного скринингового использования.

С учетом особенностей, описанных выше, можно легко понять, что в клинической практике диагноз ХП является непростой задачей. Фактически, большинство случаев ХП определяется по клинической картине (например, рецидивирующий острый панкреатит у лиц, злоупотребляющих алкоголем) и подтверждается через несколько лет визуализацией изменений протоков или кальцификатов ПЖ. Диагноз ХП является еще более сложным в контексте эпидемиологических исследований, где требуются простые, точные и неинвазивные тесты. Эти соображения убедительно свидетельствуют о том, что ХП плохо диагностируется. В этом контексте остро необходимы клинические рекомендации по диагностике и лечению ХП; некоторые из них были инициированы или находятся в стадии разработки в ряде стран [25, 26, 27, 33, 39].

Эпидемиология ХП

В то время как показатель заболеваемости дает информацию о риске развития болезни в популяции в те-

чение определенного периода времени, показатель распространенности отражает данные о том, как широко распространено заболевание в популяции. Если частота является примерно постоянной с течением времени, распространенность можно представить как произведение заболеваемости и средней продолжительности болезни (обычно средней продолжительности жизни в случае хронических заболеваний). Заболеваемость обычно легче установить, особенно при заболеваниях с острым началом, чем распространенность. В зависимости от заболевания, диагноз может быть точно определен на основе клинических, радиологических, хирургических или патологоанатомических данных.

Оценки распространенности хронических заболеваний могут быть получены из различных источников: национальных и региональных реестров (например, реестра муковисцидоза), данных популяционных или медицинских исследований, сведений о выписке из больниц, или, в случае отсутствия конкретной регистрации, их можно оценить с помощью математических моделей на основе имеющихся данных о распространенности и выживаемости.

Доступны только незначительные данные о распространенности и заболеваемости ХП в целом. Было опубликовано лишь несколько отчетов о долгосрочных результатах и выживаемости отдельных групп пациентов с ХП.

Опубликованные показатели заболеваемости в основном находятся в одних и тех же пределах (приведены в таблице 2), варьируя от 4/100 000 в Великобритании [36] и США [31] до 13,4/100 000 в Финляндии [34], со средним уровнем заболеваемости в Дании 10 [29], Польше 5,0 [15], Германии 6,4 [18], Чехии 7,8 [30] и Франции 7,7 [19]. В последних исследованиях прослеживается тенденция к более высокой заболеваемости ХП. Так как

объемы потребления алкоголя и уровень курения являются стабильными или снижаются во многих странах, где были проведены исследования, рост эпидемиологических показателей, вероятно, отражает улучшение диагностики, а не истинные изменения заболеваемости ХП.

Исследования в некоторых странах показывают, что роль алкоголя как этиологического фактора может быть менее существенной, например, в японской или американской популяциях по сравнению с европейской [43]. Другие исследования подчеркивают роль курения не только как важного этиологического сопутствующего фактора для ХП [2, 38, 48, 56], но и как привычки, которая ускоряет прогрессирование и увеличивает смертность от ХП [57].

Некоторые тенденции являются общими для всех исследований: существует значительная разница по признаку пола; мужчины имеют более высокие эпидемиологические показатели ХП, чем женщины, по крайней мере, в два раза выше. В последних исследованиях получена тенденция к более высокому уровню заболеваемости ХП. В исследовании M. Jaakkola et al. в Финляндии, например, заболеваемость увеличилась на 26% в период между 1977 и 1989 гг. [34]. Исследование, проведенное в Китае, показало значительное увеличение распространенности ХП в период между 1996 и 2003 гг. (с 3,08/100 000 до 13,52/100 000). В данном исследовании стоит отметить, что в отличие от других исследований, проведенных в Азиатско-Тихоокеанском регионе, большинство случаев наблюдались у пациентов среднего возраста, в наиболее европеизированной части Китая [47]. Учитывая данную динамику с тенденцией к увеличению заболеваемости ХП и отсутствие последних эпидемиологических исследований, вполне вероятно, что литературные данные (как представлено в таблице 2) недооценивают текущую истинную частоту ХП. В исследованиях, в которых оценивалось потребление алкоголя, всегда делался вывод о корреляции между ростом потребления алкоголя и заболеваемостью ХП [34]. Тем не менее, большинство этих исследований были выполнены, как правило, в период роста потребления алкоголя. Во многих странах Европы потребление алкоголя в последние годы перестало расти (или даже начало несколько снижаться, в частности, в южной части Европы), но остается относительно высоким по сравнению с остальным миром [20].

Недавнее эпидемиологическое исследование ХП (2006) в Европе проводилось одним из авторов данного обзора (P. Lévy et al.) [19]. Это исследование вовлекло в работу значительную часть гастроэнтерологов из Франции и являлось методологически строгим. Это было перекрестное эпидемиологическое исследование, в котором изучали распространенность и заболеваемость ХП. Французским гастроэнтерологам было предложено сообщать о количестве консультаций по поводу ХП в течение трех месяцев и количестве новых случаев, диагностированных в этот же период времени.

Примечательной особенностью данного исследования было явное расхождение между заболеваемостью и распространенностью ХП. Это исследование показало, что распространенность ХП составляла 15 830 случаев на 100 000 населения, а заболеваемость — 4646 в год (общий годовой коэффициент заболеваемости 7,8/100 000). При использовании принятой эпидемиологической формулы эти результаты означают длительность заболевания около 3,4 лет. Более давнее исследование в Польше (в условиях

стационара) оценивало как заболеваемость, так и распространенность ХП, и, хотя оба показателя были ниже, чем в недавнем исследовании во Франции, отношение распространенности к заболеваемости свидетельствует о длительности заболевания менее четырех лет, что также далеко от клинического опыта [15].

Описанное выше расхождение нуждается в объяснении. Больные ХП обычно посещают или направляются к гастроэнтерологу или хирургу при появлении первых приступов болезни, поскольку вначале заболевание имеет более острую манифестацию (включая острые панкреатические атаки и боли в животе), чем позже (когда боль обычно не является обязательной или маскируется в результате лечения, и острые атаки встречаются реже). Через 5 или 10 лет хронической болезни основными проблемами являются внешнесекреторная недостаточность ПЖ и сахарный диабет, и эти проявления, как правило, наблюдаются врачами общей практики и/или эндокринологами. Эпидемиологический учет пациентов, которые наблюдаются врачами общей практики/эндокринологами, а не гастроэнтерологами, является сложным, но может быть ориентировочно оценен на основе предварительного исследования P. Lévy et al: 41% врачей общей практики в ходе предварительного обследования сообщили, что они наблюдали, по крайней мере, одного пациента с ХП на регулярной основе в прошлом году, в среднем 2,7 больных. Учитывая наличие около 56 000 врачей общей практики во Франции, это означает, что 24 000 из них наблюдали как минимум одного пациента, в среднем около 65 000 больных с ХП. Около 30% этих пациентов (около 20 000) не находились под наблюдением гастроэнтеролога и, следовательно, являются «невидимыми» для расчетов распространенности в данном исследовании. Аналогичный расчет по отношению к пациентам, находящимся под наблюдением эндокринологов, дает примерно 2500 пациентов, «невидимых» для анализов гастроэнтерологов в целом. Эти цифры дают оценку распространенности, которая гораздо более согласуется с данными по заболеваемости, собранными P. Lévy et al. Использование заболеваемости 4646 на 100 000 населения (из данного исследования с более разумной продолжительностью жизни 20 лет (см. обсуждение ниже)) предполагает распространенность ХП во Франции 92 920 пациентов. Эта цифра может считаться верхней границей числа больных ХП, т. к. продолжительность их жизни, как известно, несколько отличается по сравнению с населением в целом [58].

Этот вывод подтверждается другим недавним эпидемиологическим исследованием, проведенным в Японии в 2007 г. [55]. Большой обзор 3027 больничных отделений дал 1100 ответов, включавших 6339 пациентов, уже получавших лечение, и 2217 новых пациентов в период одного календарного года. Расчетная заболеваемость и распространенность составляли 11,9 и 36,9 на 100 000. Хотя сравнение заболеваемости и распространенности ХП для всех групп населения со значительными генетическими и культурными различиями сопряжено с трудностями, следует отметить, что продолжительность заболевания, которая подразумевается в японском исследовании, очень похожа на наблюдаемую во французском исследовании (3,1 в сравнении с 3,4 лет соответственно) и далека от клинического опыта.

В недавнем исследовании заболеваемости и распространенности ХП в Olmstead County, США, была использована нестандартная методология [31]. В этом

округе США почти вся медицинская помощь оказывается в центральной больнице (в ней хранится большая база данных историй болезни пациентов) и в одном центре первичной медицинской помощи. Это позволяет более полно охватывать эпидемиологические данные по сравнению с возможностью в случае только гастроэнтеролога-посредника. Интересно, что это исследование дало оценку частоты (4,05/100 000) и распространенности (41,8/100 000), что соответствует оценке продолжительности жизни пациентов с ХП.

Естественное течение ХП

ХП является болезнью, естественное течение которой можно ориентировочно разделить на три фазы, перекрывающие друг друга.

- **Ранняя фаза:** приблизительно первые 5 лет болезни — характеризуется эпизодами острого панкреатита, болью, госпитализацией и хирургическими вмешательствами.

- **Средняя фаза:** 5–10 лет, в течение которых острые проявления уменьшаются, но становятся возможными и очевидными стриктура главного желчного протока, хронические псевдокисты и другие морфологические изменения, такие как стриктуры панкреатических протоков и кальцификация ПЖ. Постепенно развивается функциональная недостаточность ПЖ.

- **Поздняя фаза:** 10 лет и больше, острые проявления становятся редкими, и внимание врача должно быть направлено на сахарный диабет и внешнесекреторную недостаточность ПЖ.

Прогрессия и продолжительность этих фаз в значительной степени зависят от причинных факторов и отличаются у различных пациентов. Кроме того, последовательность событий не является исключительно такой, как описано выше, т. е. различные симптомы (боль, кальцификаты/камни, сахарный диабет, внешнесекреторная недостаточность ПЖ) могут возникать во всех возможных последовательностях [4]. Частота и степень тяжести прогрессии зависят от продолжительности приема алкоголя и курения [16]. Курение в настоящее время считается движущей силой прогрессирования панкреатита. Развивается фиброз, который увеличивается в результате повторной воспалительной реакции, с соответствующим уменьшением объема экзокринной и эндокринной паренхимы [3].

Естественная история ХП имеет два важных последствия для эпидемиологических исследований. Гастроэнтерологи, скорее всего, принимают участие в лечении пациентов с ХП на ранней стадии заболевания, когда боль и хирургические вмешательства являются принципиальными особенностями заболевания. Таким образом, опросы гастроэнтерологов могут предоставить полезные данные о заболеваемости, поскольку гастроэнтеролог выступает в качестве посредника, через которого проходят многие пациенты с острыми проявлениями. Тем не менее, такая роль гастроэнтеролога может быть обойдена у тех пациентов, у которых болезнь не следует «классическому» течению или у которых болезнь уже имеет продвинутую стадию и не требует помощи специалиста-гастроэнтеролога. Такие больные не будут выявлены опросами гастроэнтерологов.

Длительность заболевания при ХП

Как и эпидемиологические, так и исследования по продолжительности жизни больных ХП являются немногочисленными, а последние результаты по-прежнему являются очень редкими; только одно исследование включает в себя данные пациентов с начала века. Имеющиеся данные приведены в таблице 3. В 1984 году R. W. Ammann et al. [12] сообщили о 245 больных ХП (163 с алкогольным рецидивирующим панкреатитом). Медиана продолжительности жизни больных с алкогольным ХП составляла 20–24 года после начала болезни. A. B. Lowenfels et al. [48] оценивали продолжительность жизни 2015 пациентов с ХП в рамках международного многоцентрового исследования (Швейцария, Германия, США, Италия, Швеция, Дания). В целом было зарегистрировано 559 летальных исходов. Общая выживаемость за 10 лет составила 70 и 45% — за 20 лет. G. Cavallini et al. [37] наблюдали 715 больных с ХП в университете Вероны, Италия, с медианой наблюдения 10 лет. Средний возраст начала заболевания составлял 41 год. Частота летальных исходов через 5, 10, 15 и 20 лет соответственно составляла 3; 13,7; 25,7 и 37%. Большинство из этих пациентов были включены в исследование A. B. Lowenfels. P. J. Thuluvath et al. [10] в ретроспективном исследовании проанализировали истории болезни 193 пациентов, поступивших в Госпиталь Джонса Хопкинса, США, для лечения боли или осложнений ХП. Длительное наблюдение (в среднем 10 лет) было возможным для 107 пациентов. Смертность через 5, 10 и 15 лет соответственно составляла 14, 18 и 20%. T. Sehnclldorfer et al. [53] наблюдали 229 больных, перенесших операцию по поводу ХП в Медицинском университете Южной Каролины, США. Выживаемость через 1, 3 и 5 лет составляла 97, 87 и 82% соответственно. S. Pedrazzoli et al. [58] наблюдали 170 больных (95% были курильщиками), которые перенесли операцию по поводу ХП в Падуе, Италия, в среднем в течение 15,5 лет. Смертность через 5, 10, 15, 20, 25 и 30 лет составила 15,3; 34,4; 48,4; 62,0; 71,9 и 76,5%. Медиана продолжительности жизни составила 15,5 лет (95% ДИ=13,3–18,5). Меньшее по объему исследование (82 пациента), проведенное A. Seican et al., обнаружило более высокий уровень смертности 17% в течение относительно короткого периода наблюдения длительностью (25±17) месяцев [42].

Во всех этих работах большинство случаев смерти (60–75%) были связаны с внепанкреатическими последствиями употребления алкоголя и чрезмерного курения (например, рак легких или пищевода, цирроз печени, инфаркт миокарда), а не непосредственно с ХП.

Только в одном исследовании сравнивалась смертность при ХП с популяцией в целом; исследование, проведенное во Франции, сравнивало смертность и причины смертности у 240 больных ХП с показателями в контрольной группе из общей популяции. Средний возраст начала ХП составлял 41,5 лет, а средний возраст смерти для 57 пациентов, которые умерли во время 8,7-летнего периода наблюдения, составил 52,3 лет. Смертность при 20-летнем течении ХП по сравнению с контрольной популяцией была выше на 35,8% [40].

Таблица 2

Частота ХП

Источник литературы	Частота на 100 тыс.	Распространенность на 100 тыс.	Год исследования	Страна	Пациенты	Примечания
B. N. Andersen et al., 1982 [29]	6,9		1970–1975	Дания	Ретроспективное исследование диагнозов ХП	
	10,0		1975–1979			
J. Dzieniszewski et al., 1990 [15]	5,0	17	1982–1987	Польша	Больничный опрос	
C. D. Johnson and S. Hosking, 1991 [36]	4,3 (М)		1960–1984	Великобритания	Больничная документация	Четырехкратное увеличение выписок для мужчин и двукратное увеличение выписок для женщин с увеличением потребления алкоголя в один и тот же период
	2,1 (Ж)					
M. Jaakkola and I. Nordback, 1993 [34]	13,4		1989	Финляндия	Глобальный анализ выписок историй болезни	Частота выписок пациентов с ХП напрямую зависела от потребления алкоголя
P. Dite et al., 2001 [30]	7,9		1999	Чехия	Новые случаи, зарегистрированные среди популяции 1,3 млн чел.	65% пациентов, употребляющих алкоголь более 75 г/сут
P.G. Lankish et al., 2002 [18]	6,7		1998–1995	Германия	Обзор записей пациентов с единичной госпитализацией	
P. Lévy et al., 2006 [19]	7,7	26,4	2003	Франция	Опрос среди гастроэнтерологов	
M. Hirota et al., 2012 [55]	11,9	36,9	2007	Япония	Анализ соответствующей медицинской документации	
L. W. Wang et al., 2009 [47]		3,018	1996	Китай	Анализ больничной документации	
		13,52	2003			
D. Yadav et al., 2011 [31]	4,05	41,76	1997–2006	США	Анализ больничной документации и клинический обзор	
P. K. Garg and R. K. Tandon, 2004 [24]	114–200			Индия	Опрос экспертов	

Таблица 3

Выживаемость пациентов с ХП

Источник литературы	Пациенты, N	Средний возраст (годы)	Период включения	Частота смерти, %						Медиана выживаемости
				5 лет	10 лет	15 лет	20 лет	25 лет	30 лет	
R.W. Ammann et al., 1984 [12]	245									20–24 года при алкогольном ХП
P. Lévy et al., 1989 [40]	240	41,5	Оценено в 1987 г.				35,8			
A. B. Lowenfels et al., 1994 [48]	2015	46	1946–1992 гг.	15,0	30,0	45,0	55,0			
G. Cavallini et al., 1998 [37]	715	41	1971–1995 гг.	3,0	13,7	25,7	37,0			
P. J. Thuluvath et al., 2003 [10]	107	—	1979–1989 гг.	14,0	18,0	20,0				
T. Schnellrdorfer et al., 2007 [53]	229	46	1995–2003 гг.	18,0	25,0					
S. Pedrazzoli et al., 2008 [58]	170	45	1970–1999 гг.	15,3	34,4	48,4	62,0	71,9	76,5	76,5

Из отчетов по исследованиям (приведены в таблице 3), выясняется, что медиана выживаемости больных с ХП составляет от 15 до 20 лет от начала заболевания, и, кроме того, постановка диагноза часто задерживается на нескольких лет. В исследованиях P. J. Thuluvath et al. [10] и T. Schnelldorfer et al. [53], в которых период наблюдения был короче, 82 и 75% пациентов, соответственно, выживали в течение 10 лет. Мы должны иметь в виду, что большинство пациентов с ХП являются заядлыми курильщиками и, следовательно, подвергаются дополнительной опасности. Поскольку долгосрочное наблюдение 34 439 пациентов британскими врачами [41] продемонстрировало, что в среднем курильщики умирают примерно на 10 лет раньше, чем некурящие лица, мы должны ожидать, что средняя продолжительность жизни больных с ХП должна быть не менее чем на 10 лет короче, чем в популяции в целом. В контексте последних эпидемиологических данных [19] в возрасте 51 года (средний возраст пациентов в этом исследовании) ожидаемая дальнейшая продолжительность жизни во Франции составляет 29,18 лет для мужчин и 34,92 для женщин (INED) [32]. Таким образом, продолжительность жизни больных с ХП, для которых курение является главной детерминантой смерти [48], вероятно, будет значительно снижена по сравнению с популяцией в целом. Клинические исследования предполагают медиану дальнейшей продолжительности жизни после начала ХП в диапазоне 15–20 лет.

Внешнесекреторная недостаточность ПЖ

Большая подгруппа пациентов с ХП страдает от внешнесекреторной недостаточности ПЖ и, как следствие, мальнутриции из-за нарушения гидролиза нутриентов, в частности жиров, нарушения усвоения микроэлементов и белков. Хотя часть пациентов изначально при постановке диагноза уже имеют нарушенную внешнесекреторную функцию ПЖ, это обычно связано с несколькими предыдущими годами эволюции заболевания. Поэтому в течение десятилетий использовались функциональные тесты для диагностики заболевания. Достаточно чувствительными являются секретин-панкреозиминный тест и эндоскопический тест. Эти тесты являются инвазивными и громоздкими для рутинного использования в клинической практике. Другие функциональные тесты, такие как количественная оценка коэффициента поглощения жира и ^{13}C -смешанный триглицеридный дыхательный тест, являются сложными и дорогостоящими на практике, что делает их использование ограниченным [8, 14]. Количественное измерение фекального жира является сложным, требует полного сбора стула в течение, по крайней мере, 2 дней и соблюдения диеты, богатой жирами, в течение 4–5 дней. В повседневной практике данное исследование очень редко выполняется в настоящее время. Фекальная эластаза полезна для обнаружения умеренного и тяжелого снижения секреции ПЖ у больных с ХП [14, 22]. Этот тест имеет преимущества: простота, неинвазивность и легкость применения в обычной клинической практике, но чувствительность для диагностики пациентов с ранними стадиями ХП ограничена. Другие тесты, используемые в прошлом (на-

пример, тест Лунда, тест с N-бензоил-триозил парааминобензойной кислотой, панкреолауриловый тест, тест потребления аминокислоты), больше недоступны для клинической практики.

Во всеобъемлющем мета-анализе неинвазивных функциональных тестов ПЖ сделан вывод, что ни один из существующих методов не является достаточно информативным для диагностики легкой и умеренной внешнесекреторной недостаточности ПЖ [54].

Действительно, трудно провести оценку внешнесекреторной функции ПЖ. Клинический диагноз панкреатической недостаточности возможен, но не надежен [23]. Частота внешнесекреторной недостаточности ПЖ у больных с ХП не очень хорошо исследована, и при ее изучении получены значительные различия, главным образом, в зависимости от длительности заболевания у отдельных пациентов (таблица 4). Недостаток достоверной информации в этой области отчасти объясняется отсутствием легко применимых клинических тестов, а отчасти резким увеличением частоты внешнесекреторной недостаточности ПЖ по мере прогрессирования болезни. Исследование 155 пациентов с ХП в медицинском реабилитационном центре (их питание находилось под медицинским контролем) выявило 32% больных с индексом массы тела меньше 20 кг/м^2 , 57% пациентов с диареей и 24% — со стеатореей больше 30 г/сут [5]. Пациенты с ХП, ожидающие плановую операцию, имеют средний индекс массы тела 22 кг/м^2 .

Перекрестное исследование пациентов с алкогольным и идиопатическим ХП показало, что внешнесекреторная недостаточность ПЖ значительно более распространена, чем это принято считать. При использовании дыхательных тестов со стеатокритом и триолеином в данном исследовании выявили нарушения всасывания у 72% больных, из которых только около трети жаловались на стеаторею. Внешнесекреторная дисфункция отмечалась у 63% пациентов после 5 лет ХП и 94% — с продолжительностью ХП 10 или более лет [28]. Около 10% пациентов с ХП и внешнесекреторной недостаточностью ПЖ не имеют никакой боли, и диагноз ставится при обнаружении сахарного диабета или стеатореи.

В целом, эти исследования (таблица 4) показывают, что распространенность внешнесекреторной недостаточности ПЖ у пациентов с ХП значительно варьирует от низкой/умеренной (11–20%) до очень высокой (85–94%). Разумно предположить, что внешнесекреторная недостаточность ПЖ развивается у 35–50% больных в течение 10–15 лет от начала клинических проявлений, и, как правило, эта частота увеличивается в дальнейшем. Тем не менее, перекрестные, особенно внутрибольничные исследования или исследования, основанные на опросах гастроэнтерологов, сталкиваются с теми же трудностями в изучении эпидемиологии внешнесекреторной недостаточности ПЖ, что и при оценке распространенности ХП. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ характерна преимущественно для поздней стадии ХП, и большинство таких пациентов «невидимы» для исследований, т. к. они «растворяются» в популяции.

Распространенность внешнесекреторной недостаточности ПЖ у пациентов с ХП

Ссылка	Страна	Тип исследования	Метод диагностики	Популяция пациентов	Период	Внешнесекреторная недостаточность ПЖ
J. A. Lott, 1997 [11]	США	Обзор			1958–1995	30% с легким 85% с тяжелым ХП
V. Dumasy et al., 2004 [23]	Бельгия	Перекрестное, внутрибольничное	Клиническая стеаторея	60 пациентов с панкреатитом 944 алкогольных ХП 16 идиопатических ХП	Данные не получены	63% в течение 5 лет 94% после 10 лет
E. H. Eddes et al., 1999 [9]	Нидерланды	Перекрестное, внутрибольничное	Клинические симптомы (потеря массы тела, стеаторея)	45 пациентов с ХП	Данные не получены	56%
M. Jarosz et al., 2003 [35]	Польша	Популяционное	Клинические симптомы	389 пациентов с ХП	1982–2001	Длительность <5 лет: 5,1% Длительность 3–10 лет: 19,4% Длительность >10 лет: 36,5%
P. Lévy et al., 2006 [19]	Франция	Перекрестное	Клинические симптомы (76,7%) Измерение фекальных панкреатических ферментов (5,58%) Фекальный жир (27,1%)	1748 пациентов с ХП, выявленных при опросе гастроэнтерологов	4 месяца, 2003	Распространенность 36%
L. Frulloni et al., 2009 [46]	Италия	Проспективное	Не указано	834 пациента с ХП	Данные не получены	Распространенность 31–45%

Заключение

Понимание эпидемиологии ХП не улучшилось за последнее десятилетие. В 2003 году исследование P. Lévy et al. показало частоту заболевания 7,8/100 000. Это предполагает распространенность 90 000 пациентов во Франции (120–143/100 000), с учетом, что средняя продолжительность жизни больных составляет 20 лет с начала ХП. Авторы считают, что, возможно, распространенность заболевания недооценена по ряду причин, а не только из-за ненадежности алкоголезависимых пациентов в посещении поликлиник или других медицинских учреждений. Более точные данные по заболеваемости и распространенности в будущем могут быть получены при более широком использовании более информативных диагностических подходов, таких как ЭУЗИ. Координация медицинских данных больных с ХП специалистами в области гастроэнтерологии, эндокринологии, диетологии, хирургии, психиатрии и общей практики необходима для получения более глубоких знаний о данном заболевании.

Финансирование

Помощь в подготовке рукописи была предоставлена Dr J. F. Stolz и финансировалась компанией Abbott.

Конфликт интересов

P. Lévy получил гонорар и грант для регистрации на конгрессе и транспортных расходов от Solvay и Abbott, и Mayoly Spindler на нерегулярной основе; M. Löhr получил гонорар от Solvay и Abbott; E. Dominguez-Muñoz выступал в качестве консультанта и лектора для Solvay и Abbott; C. Imrie получил гонорар от Solvay и Abbott за консультации и чтение лекций.

Благодарности

Этот обзор основан на работе Рабочей группы по эпидемиологии ХП, которая была создана компанией Abbott в 2011 г. Рабочая группа экспертов включала авторов данной рукописи.

Перевод Л. А. Ярошенко,
редактирование проф. Н. Б. Губергриц

1. Advanced imaging of chronic pancreatitis / N. E. Choueiri, N. C. Balci, S. Alkaade [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Rep.* — 2010. — Vol. 12. — P. 114–120.
2. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis / G. A. Cote, D. Yadav, A. Slivka [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 9. — P. 266–273.
3. Ammann R. W. Course of alcoholic chronic pancreatitis : a prospective clinicomorphological long-term study / R. W. Ammann, P. U. Heitz, G. Kloppel // *Gastroenterology.* — 1996. — Vol. 111. — P. 224–231.
4. Ammann R. W. Natural history of chronic pancreatitis / R. W. Ammann // *Digest. Surg.* — 1994. — Vol. 11. — P. 267–274.
5. Ambrecht U. Chronic pancreatitis: weight loss and poor physical performance — experience from a specialized rehabilitation centre / U. Ambrecht // *Rehabilitation (Stuttg.)*. — 2001. — Vol. 40. — P. 332–336.
6. Balci C. MRI assessment of chronic pancreatitis / C. Balci // *Diagn. Interv. Radiol.* — 2011. — Vol. 17. — P. 249–254.
7. Banks P. A. Classification and diagnosis of chronic pancreatitis / P. A. Banks // *J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 42, Suppl. 17. — P. 148–151.
8. ¹³C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis / J. E. Dominguez-Munoz, J. Iglesias-Garcia, M. Vilarino-Insua [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 5. — P. 484–488.
9. Cholecystokinin secretion in patients with chronic pancreatitis and after different types of pancreatic surgery / E. H. Eddes, A. A. Masclee, H. A. Gielkens [et al.] // *Pancreas.* — 1999. — Vol. 19. — P. 119–125.
10. Chronic pancreatitis. Long term pain relief with or without surgery, cancer risk, and mortality / P. J. Thuluvath, D. Imperio, S. Nair [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 36. — P. 159–165.
11. Clinical pathology of pancreatic disorders (pathology and laboratory medicine) / Ed. J. A. Lott. — Totowa, NJ : Humana Press Inc., 1997. — 232 p.
12. Course and outcome of chronic pancreatitis : longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients / R. W. Ammann, A. Akovbiantz, F. Largader [et al.] // *Gastroenterology.* — 1984. — Vol. 86. — P. 820–828.
13. Diagnosis of chronic pancreatitis by using apparent diffusion coefficient measurements at 3.0-T MR following secretin stimulation / M. F. Akisik, K. Sandrasegaran, S. G. Jennings [et al.] // *Radiology.* — 2009. — Vol. 252. — P. 418–425.
14. Dominguez-Munoz J. E. Diagnosis of chronic pancreatitis. Functional testing / J. E. Dominguez-Munoz // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 24. — P. 233–241.
15. Dzieniszewski J. Chronic pancreatitis in Warsaw / J. Dzieniszewski, M. Jarosz, J. Ciok // *Mater. Med. Pol.* — 1990. — Vol. 22. — P. 202–204.
16. The emerging role of smoking in the development of pancreatitis / M. Alexandre, S. J. Pandol, F. S. Gorelick [et al.] // *Pancreatol.* — 2011. — Vol. 11. — P. 469–474.
17. Endoscopic ultrasonography in chronic pancreatitis : a comparative prospective study with conventional ultrasonography, computed tomography, and ERCP / L. Buscail, J. Escourrou, J. Moreau [et al.] // *Pancreas.* — 1995. — Vol. 10. — P. 215–217.
18. Epidemiology of pancreatic diseases in Luneburg county. A study in a defined German population / P. G. Lankisch, C. Assmus, P. Maisonneuve [et al.] // *Pancreatol.* — 2002. — Vol. 2. — P. 469–477.
19. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications / P. Levy, M. Barthet, B. R. Mollard [et al.] // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 2006. — Vol. 30. — P. 838–844.
20. European Commission. Report on Alcohol in Europe : [электронный ресурс]. — Режим доступа: http://ec.europa.eu/health-eu.news_alcoholineurope_en.htm
21. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis : the Rosemont classification / M. F. Catalano, A. Sahai, M. Levy [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2009. — Vol. 69. — P. 1251–1261.
22. Faecal elastase 1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency / P. G. Lankisch, I. Schmidt, H. Konig [et al.] // *Gut.* — 1998. — Vol. 42. — P. 551–554.
23. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis / V. Dumasy, M. Delhay, F. Cotton [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 1350–1354.
24. Garg P. K. Survey on chronic pancreatitis in the Asia-Pacific region / P. K. Garg, R. K. Tandon // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 19. — P. 998–1004.
25. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis / P. C. Bornman, J. F. Botha, J. M. Ramos [et al.] // *S. Afr. Med. J.* — 2010. — Vol. 100. — P. 845–860.
26. [Guidelines for diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. Recommendations of the Working Group of the Polish National Consultant in Gastroenterology and the Polish Pancreatic Club] / K. Zuk, E. Czekwianiec, M. Degowska [et al.] // *Przegląd. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 6. — P. 339–352.
27. Guidelines for therapy of chronic pancreatitis. Consensus Conference of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases. Halle, 21–23 November 1996 / J. Mossner, V. Keim, C. Niederau [et al.] // *Z. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 36. — P. 359–367.
28. Hammer H. F. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnostic evaluation and replacement therapy with pancreatic enzymes / H. F. Hammer // *Dig. Dis.* — 2010. — Vol. 28. — P. 339–343.
29. Incidence of alcoholic chronic pancreatitis in Copenhagen / B. N. Andersen, N. T. Pedersen, J. Scheel [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1982. — Vol. 17. — P. 247–252.
30. Incidence of chronic pancreatitis in the Czech Republic / P. Dite, K. Stary, I. Novotny [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2001. — Vol. 13. — P. 749–750.
31. Incidence, prevalence and survival of chronic pancreatitis : a population-based study / D. Yadav, L. Timmons, J. T. Benson [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 106. — P. 2192–2199.
32. INED : [электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.ined.fr/en/pop_figures/france/deaths_causes_mortality/life_expectancy/
33. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis / L. Frulloni, M. Falconi, A. Gabbriellini [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2010. — Vol. 42, Suppl. 6. — P. S381–S406.
34. Jaakkola M. Pancreatitis in Finland between 1970 and 1989 / M. Jaakkola, I. Nordback // *Gut.* — 1993. — Vol. 34. — P. 1255–1260.
35. Jarosz M. 20-years prospective epidemiological-clinical observations of the chronic pancreatitis / M. Jarosz, J. Dzieniszewski, M. Orzeszko // *Gastroenterologia Polska.* — 2003. — Vol. 10. — P. 371–378.
36. Johnson C. D. National statistics for diet, alcohol consumption, and chronic pancreatitis in England and Wales, 1960–88 / C. D. Johnson, S. Hosking // *Gut.* — 1991. — Vol. 32. — P. 1401–1405.
37. Long-term follow-up of patients with chronic pancreatitis in Italy / G. Cavallini, L. Frulloni, P. Pederzoli [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 33. — P. 880–889.
38. Lowenfels A. B. Defining the role of smoking in chronic pancreatitis / A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 9. — P. 196–197.
39. Management of pancreatic exocrine insufficiency : Australasian Pancreatic Club recommendations / J. Toouli, A. V. Biankin, M. R. Oliver [et al.] // *Med. J. Aust.* — 2010. — Vol. 193. — P. 461–467.
40. Mortality factors associated with chronic pancreatitis. Unidimensional and multidimensional analysis of a medical-surgical series of 240 patients / P. Levy, C. Milan, J. P. Pignon [et al.] // *Gastroenterology.* — 1989. — Vol. 96. — P. 1165–1172.
41. Mortality in relation to smoking : 50 years' observations on male British doctors / R. Doll, R. Peto, J. Boreham [et al.] // *BMJ.* — 2004. — Vol. 328. — P. 1519.
42. Mortality risk factors in chronic pancreatitis / A. Seicean, M. Tantau, M. Grigorescu [et al.] // *J. Gastrointest. Liver Dis.* — 2006. — Vol. 15. — P. 21–26.
43. Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems / M. Otsuki // *J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 38. — P. 315–326.
44. Outcome and quality of life in chronic pancreatitis / G. Talamini, C. Bassi, G. Butturini [et al.] // *JOP.* — 2001. — Vol. 2. — P. 117–123.
45. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group / A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve, G. Cavallini [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — P. 1433–1437.

46. PanCrolnfAISP Study Group. Chronic pancreatitis : report from a multi-center Italian survey (PanCrolnfAISP) on 893 patients / L. Frulloni, A. Gabbrielli, R. Pezzilli [et al.] // *Dig. Liver. Dis.* — 2009. — Vol. 41. — P. 311–317.
47. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in China : a retrospective multicenter analysis over 10 years / L. W. Wang, Z. S. Li, S. D. Li [et al.] // *Pancreas.* — 2009. — Vol. 38. — P. 248–254.
48. Prognosis of chronic pancreatitis : an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group / A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve, G. Cavallini [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 89. — P. 1467–1471.
49. Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography / A. V. Sahai, M. Zimmerman, L. Aabakken [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 1998. — Vol. 48. — P. 18–25.
50. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography, endoscopic retrograde pancreatography, and secretin test in the diagnosis of chronic pancreatitis / M. F. Catalano, S. Lahotu, J. E. Geenen [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 1998. — Vol. 48. — P. 11–17.
51. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis : interobserver agreement among experienced endosonographers / M. B. Wallace, R. H. Hawes, V. Durkalski [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2001. — Vol. 53. — P. 294–299.
52. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis / D. Malka, P. Hammel, A. Sauvanet [et al.] // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 119. — P. 1324–1332.
53. Schnelldorfer T. Operative management of chronic pancreatitis : long-term results in 372 patients / T. Schnelldorfer, D. N. Lewin, D. B. Adams // *J. Am. Coll. Surg.* — 2007. — Vol. 204. — P. 1039–1045.
54. Siegmund E. [The diagnostic validity of non-invasive pancreatic function tests—a meta-analysis] / E. Siegmund, J. M. Lohr, P. Schuff-Werner // *Z. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 42. — P. 1117–1128.
55. The sixth nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan / M. Hirota, T. Shimosegawa, A. Masamune [et al.] // *Pancreatol.* — 2012. — Vol. 12. — P. 79–84.
56. Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis : a metaanalysis / A. Andriulli, E. Botteri, P. L. Almasio [et al.] // *Pancreas.* — 2010. — Vol. 39. — P. 1205–1210.
57. Smoking is underrecognized as a risk factor for chronic pancreatitis / D. Yadav, A. Slivka, S. Sherman [et al.] // *Pancreatol.* — 2010. — Vol. 10. — P. 713–719.
58. Survival rates and cause of death in 174 patients with chronic pancreatitis / S. Pedrazzoli, C. Pasquali, S. Guzzinati [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2008. — Vol. 12. — P. 1930–1937.

УДК 616.37–002.2–036.22

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТАP. Lévy¹, E. Dominguez-Muñoz², C. Imrie³,
M. Lohr⁴, P. Masionneuve⁵¹Service de Pancréatologie-Gastroentérologie,
Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif, DHU
UNITY, Hôpital Beaujon, Faculté Denis Diderot,
Clichy Cedex, France (Клиши Седекс,
Франция)²University Hospital of Santiago de Compostela,
Spain (Сантьяго-де-Компостела, Испания)³University of Glasgow, Glasgow, United
Kingdom (Глазго, Великобритания)⁴Karolinska University Hospital & Karolinska
Institutet, Stockholm, Sweden (Стокгольм,
Швеция)⁵European Institute of Oncology, Milan, Italy
(Милан, Италия)Статья опубликована в журнале *United
European Gastroenterology Journal*. — 2014. —
Vol. 2, No 5. — P. 345–354.

Ключевые слова: хронический панкреатит, эпидемиология, заболеваемость, распространенность, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы

Эпидемиология хронического панкреатита (ХП) не полностью изучена. Существует ряд трудностей в оценке распространенности и заболеваемости ХП. Долгосрочное наблюдение является проблематичным, особенно у лиц, хронически злоупотребляющих алкоголем, а получение формального и стандартизированного диагноза может занять годы. Доступные исследования являются достаточно последовательными в оценке уровня заболеваемости ХП, но только несколько исследований попытались оценить его распространенность. Хотя средняя продолжительность жизни при ХП меньше по сравнению с контрольной популяцией, медиана продолжительности жизни от начала заболевания находится в диапазоне от 15 до 20 лет. Такая выживаемость предполагает более высокую распространенность ХП, чем было установлено в прежних обзорных исследованиях. Недавнее эпидемиологическое исследование во Франции показало ежегодную заболеваемость 7,8 на 100 000 населения. Если предположить выживаемость 15–20 лет, то среднегодовой показатель распространенности должен составлять от 120 до 143 на 100 000 населения. В целом, наши знания об эпидемиологии ХП являются скудными по сравнению с другими заболеваниями. Мы считаем, что в настоящее время недооцениваются как распространенность, так и частота функциональной недостаточности поджелудочной железы и ХП. Существует явная необходимость в дополнительных исследованиях, чтобы восполнить этот недостаток знаний.

УДК 616.37–002.2–036.22

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУP. Lévy¹, E. Dominguez-Muñoz², C. Imrie³,
M. Lohr⁴, P. Masionneuve⁵¹Service de Pancréatologie-Gastroentérologie,
Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif,
DHU UNITY, Hôpital Beaujon, Faculté Denis
Diderot, Clichy Cedex, France (Кліши Седекс,
Франція)²University Hospital of Santiago de Compostela,
Spain (Сантьяго-де-Компостела, Іспанія)³University of Glasgow, Glasgow, United
Kingdom (Глазго, Великобританія)⁴Karolinska University Hospital & Karolinska
Institutet, Stockholm, Sweden (Стокгольм,
Швеція)⁵European Institute of Oncology, Milan, Italy
(Мілан, Італія)Стаття опублікована в журналі *United
European Gastroenterology Journal*. — 2014. —
Vol. 2, No 5. — P. 345–354.

Ключові слова: хронічний панкреатит, епідеміологія, захворюваність, поширеність, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози

Епідеміологія хронічного панкреатиту (ХП) вивчена не повністю. Існує низка труднощів в оцінці поширеності та захворюваності на ХП. Довгострокове спостереження є проблематичним, особливо за особами, які хронічно зловживають алкоголем, а отримання формального і стандартизованого діагнозу може тривати роками. Доступні дослідження є досить послідовними в оцінці рівня захворюваності на ХП, проте лише декілька досліджень спробували оцінити його поширеність. Хоча середня тривалість життя при ХП є меншою порівняно з контрольною популяцією, медіана тривалості життя від початку захворювання знаходиться в діапазоні від 15 до 20 років. Така виживаність передбачає більш високу поширеність ХП, ніж було встановлено у колишніх оглядових дослідженнях. Недавнє епідеміологічне дослідження у Франції показало щорічну захворюваність 7,8 на 100 000 населення. Якщо припустити виживаність 15–20 років, то середньорічний показник поширеності повинен становити від 120 до 143 на 100 000 населення. Взагалі, наші знання про епідеміологію ХП є мізерними у порівнянні з іншими захворюваннями. Ми вважаємо, що в даний час недооцінюються як поширеність, так і частота функціональної недостатності підшлункової залози і ХП. Існує нагальна необхідність у додаткових дослідженнях, щоб заповнити цю прогалину у знаннях.

EPIDEMIOLOGY OF CHRONIC PANCREATITISP. Lévy¹, E. Dominguez-Muñoz², C. Imrie³,
M. Lohr⁴, P. Masionneuve⁵¹Service de Pancréatologie-Gastroentérologie,
Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif, DHU
UNITY, Hôpital Beaujon, Faculté Denis Diderot,
Clichy Cedex, France²University Hospital of Santiago de Compostela,
Spain³University of Glasgow, Glasgow, United
Kingdom⁴Karolinska University Hospital & Karolinska
Institutet, Stockholm, Sweden⁵European Institute of Oncology, Milan, ItalyUnited European Gastroenterology Journal. —
2014. — Vol. 2, No 5. — P. 345–354.

Key words: chronic pancreatitis, epidemiology, incidence, prevalence, pancreatic exocrine insufficiency

The epidemiology of chronic pancreatitis (CP) is incompletely understood. A number of difficulties exist in estimating the prevalence and incidence of CP. Long-term follow-up is often problematic, especially in chronic alcoholics, and obtaining a formal and standardised diagnosis can take years. The available studies are reasonably consistent in their estimation of the incidence of CP but few studies have attempted to estimate prevalence. Although life expectancy in CP is diminished compared with control populations, median survival lies in the range of 15–20 years. Such a survival would suggest a prevalence of CP rather higher than that determined from the survey studies. A recent epidemiological study in France found an annual incidence of 7.8 per 100,000. Assuming a survival of 15–20 years, the annual prevalence should be between 120 to 143 per 100,000. Overall, our understanding of the epidemiology of CP is poor compared with other illnesses. We consider that both prevalence and the rate of pancreatic insufficiency and of CP are currently underestimated. There is a distinct need for more studies to remedy this lack of knowledge.

Современные возможности КТ-визуализации острого панкреатита (часть 1)

А. А. Филатов, А. А. Литвин

Гомельская областная клиническая больница,

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

поджелудочная железа, острый панкреатит, диагностика, визуализация, компьютерная томография

Заболеваемость острым панкреатитом (ОП) неуклонно растет в большинстве стран мира. Пациенты с ОП составляют 5–10% от общего числа больных хирургического профиля. В 15–20% наблюдений развитие ОП носит некротический характер [7]. При этом наибольшая заболеваемость тяжелым ОП отмечается среди лиц трудоспособного возраста, что придает этой проблеме особое социально-экономическое значение [29].

В 1992 г. на конференции по ОП в Атланте (США) была принята международная классификация, которой хирурги успешно пользовались на протяжении 20 лет. Однако с течением времени появилась необходимость в пересмотре данной классификационной системы. С этой целью в 2008 г. была собрана Международная рабочая группа (Acute Pancreatitis Classification Working Group), которая в течение 4 лет проводила доработку и усовершенствование разрабатываемой классификации на уровне национальных панкреатологических сообществ и международных конгрессов, а в 2012 г. на конференции по ОП в Майами (США) все исправления были собраны воедино и сформулирована новая классификация ОП [16, 27]. Одной из главных особенностей обновленной классификации явилась ее визуализационная направленность. Это подразумевает под собой важность и необходимость объективной оценки происходящих при ОП морфологических изменений в поджелудочной железе (ПЖ) и парапанкреатической клетчатке (ППК) с помощью различных современных визуализационных методик [13, 25, 27].

Целью данной статьи (часть 1) является предоставление читателю обзора литературы по современным возможностям компьютерной томографии (КТ) в диагностике и лечении ОП с акцентированием внимания на принятых в 2012 г. рекомендациях. В части 2 будут представлены КТ-данные по современным классификационным определениям ОП и другие аспекты этой достаточно многогранной проблемы.

В положениях ревизованной классификации ОП (Майами, 2012) КТ с контрастным усилением выделена как основной метод визуализации для определения острых воспалительных изменений в тканях ПЖ. Это связано с относительно небольшим временем сканирования, доступностью и достаточно простой интерпретируемостью полученных изображений хирургами и рентгенологами по сравнению с другими методами диагностики [10, 13]. По данным КТ с наиболее высокой точностью выявляются характерные изменения, позволяющие выставить диагноз ОП и определить степень тяжести заболевания [9, 21].

В последних Рекомендациях Международной и Американской ассоциации панкреатологов IAP/APA показания для выполнения КТ при ОП определяются следующим

образом: 1) уточнение диагноза; 2) наличие клинических признаков тяжелого ОП; 3) отсутствие эффекта от консервативного лечения ОП (степень доказательности 1С) [19].

КТ-исследование без внутривенного контрастирования обычно не применяется в связи с его низкой информативностью для выявления распространенности панкреонекроза, т. к. нормальные и патологические ткани практически не отличаются друг от друга по рентгеновской плотности, измеряемой в единицах Hounsfield (Hu). Нативное КТ-исследование позволяет только дифференцировать острый отечный панкреатит от других заболеваний органов брюшной полости (рис. 1), выявить другие явные изменения на рентгенограммах [9, 17].



Рис. 1. КТ без в/в контрастного усиления. Пациент К., 35 лет, 5 дней от начала заболевания. Отечный панкреатит: отмечается увеличение размеров и отек паренхимы ПЖ (черные стрелки), незначительная «исчерченность» ППК (белые стрелки)

Метод перорального контрастирования для КТ-исследования, который обычно выполняется по определенной схеме: 40 мл 76% раствора урографина растворяется в 1,5 л кипяченой воды; 500 мл получившегося раствора пациент выпивает накануне КТ с 20 до 22 часов вечера; далее в течение следующего утра выпивается еще 500 мл раствора контраста, а оставшиеся 500 мл за 30–20 минут до исследования — у пациентов с ОП не всегда применим. Это связано с невозможностью перорального введения контраста в связи сохраняющимся парезом кишечника, отсутствием времени для длительной подготовки к исследованию [1, 9, 22].

Внутривенное контрастирование можно проводить двумя способами: «ручное» внутривенное контрастирование и болюсное контрастирование. При первом способе контраст вводится вручную рентгенолаборантом, время и скорость введения не регулируются, исследование начинается после введения контрастного вещества. Этот способ чаще всего применяется на «медленных» аппаратах первых поколений. При болюсном контрастном усилении препарат вводится внутривенно шприцем-инжектором с установленными скоростью и временем подачи вещества [23]. Цель болюсного контрастного усиления — разграничение фаз контрастирования. В среднем, при скорости введения препарата 4–5 мл/с, сканирование начинается примерно через 20–30 с после начала введения инжектором контраста, при этом визуализируется наполнение артерий (артериальная фаза контрастирования). Через 40–60 с аппарат повторно сканирует эту же зону для выделения портально-венозной фазы, в которую визуализируется контрастирование вен. Также выделяют отсроченную (паренхиматозную) фазу (100–160 с после начала введения), при которой наблюдается определенная задержка контрастного препарата в ПЖ и выведение через мочевыделительную систему [9, 20, 22].

С использованием вышеописанной методики с болюсным внутривенным контрастным усилением более четко дифференцируется жизнеспособная паренхима, которая равномерно контрастируется благодаря сохраненной сосудистой архитектонике [20]. При отечной форме ОП определяется увеличение ПЖ с равномерным снижением сигнала от тканей. При наличии острого некротизирующего панкреатита формируется гетерогенная картина с гиповаскулярными и аваскулярными зонами [2] (рис. 2).

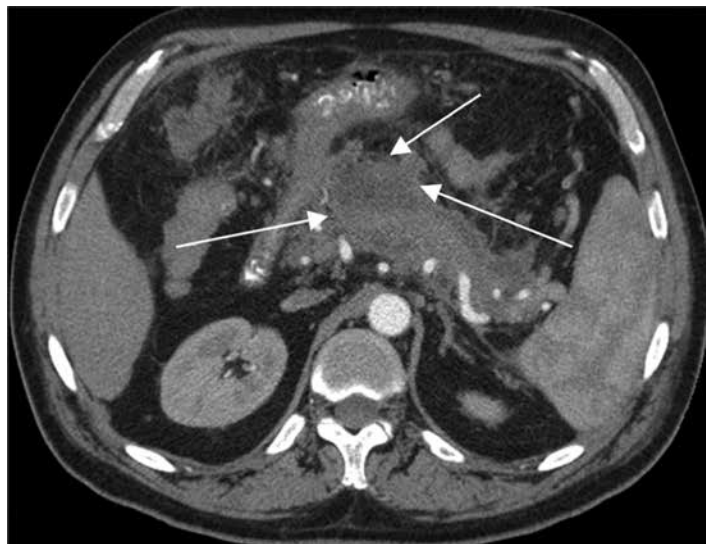


Рис. 2. Пациент Ч., 50 лет, через 3 дня от начала болей в животе. ОП алкогольной этиологии. Стрелками отмечены зоны сниженного контрастирования в паренхиме ПЖ. При данной картине нельзя однозначно дифференцировать отечный интерстициальный панкреатит и некротизирующий панкреатит, что станет возможным при последующих КТ-исследованиях.

Решение вопроса о форме заболевания (отечный или некротизирующий панкреатит) является ключевым на начальном этапе диагностики ОП, поскольку первый вариант крайне редко требует хирургического вме-

шательства, а второй часто служит показанием к интенсивной терапии заболевания, малоинвазивным дренирующим операциям [22]. Согласно тем же Рекомендациям IAP/APA, оптимальным для первоначальной оценки КТ признан срок не ранее 72–96 ч после начала заболевания (1С) [19]. Данный факт объясняется тем, что на ранних стадиях воспаления в ПЖ при отечной форме ОП происходит нарушение микроциркуляции на фоне отека тканей, что может определяться как диффузное снижение экхогенности с некоторой гетерогенностью на КТ-снимках. В свою очередь, развитие панкреонекроза на первых этапах характеризуется схожими рентгенологическими визуальными эффектами — чередование изо- и гипозоногенных участков без формирования четких зон деструкции (рис. 2), а наиболее характерные и значимые изменения определяются при КТ после 3-х суток от начала заболевания, когда информативность данного метода достигает 85–90% [2, 12, 22] (рис. 3). В целом, в первые трое суток от начала заболевания использование КТ на первых этапах обосновано лишь с целью дифференциальной диагностики ОП от другой тяжелой острой патологии брюшной полости.



Рис. 3. КТ-исследование пациента М., 49 лет, на 13-е сутки от начала заболевания. Отмечается тотальный некроз ПЖ и некроз ППК.

Показаниями для повторной КТ, согласно ревизованной классификации ОП 2012 г., следует считать: 1) изменение в клиническом статусе пациента либо отсутствие клинического улучшения на фоне проводимого лечения (например, сохранение тахикардии, лейкоцитоза, лихорадки, персистирующей полиорганной недостаточности) — с целью дифференциальной диагностики стерильного и инфицированного панкреонекроза (рис. 4 и 5); 2) необходимость контроля морфологических изменений в панкреатодуоденальной зоне на 7–10-е сутки от момента госпитализации (или позже) в случаях, когда общая сумма баллов КТ-индекса тяжести при поступлении составляла от 3 до 10; 3) с целью визуального контроля результатов лечения после проведенного хирургического лечения (рис. 6); 4) при выписке пациента с тяжелым ОП (таблица 1) [28].

Таблица 1

Показания для проведения КТ с контрастным усилением у пациентов с ОП [28]

Вид исследования	Показание
Первичное КТ-исследование	1. При неоднозначности диагноза ОП
	2. Наличие клинически тяжелого ОП, вздутия и болезненности живота, гипертермии $\geq 39^{\circ}\text{C}$ и лейкоцитоза (с целью выявления осложнений)
	3. Тяжесть состояния пациента >3 по шкале Ranson или >8 по шкале APACHE II
	4. Отсутствие положительной динамики спустя 72 ч от начала консервативной терапии
	5. Резкие изменения клинического статуса — возобновление лихорадки, боли или шока — после изначально успешной медикаментозной терапии
Повторное КТ-исследование	1. Изменения в клиническом статусе пациента (невозможность исключить развитие осложнений, в первую очередь, гнойных)
	2. 7–10-й день от момента поступления (или позже), если КТ-индекс тяжести при поступлении составлял от 3 до 10 баллов
	3. С целью определения и документального подтверждения результатов лечения после проведенных хирургических или интервенционных вмешательств
	4. Перед выпиской пациента с тяжелым ОП



Рис. 4. Пациент Л., 56 лет, через 3 дня от появления болей. Определяются крупные острые некротические скопления в ППК и теле ПЖ (черные стрелки) с неоднородным содержимым (толстая белая стрелка) и сохранением участка головки и хвоста ПЖ (белая стрелка).



Рис. 5. Пациент Л., 56 лет, 28-е сутки от появления симптомов заболевания. Определяется ограниченный некроз (черная стрелка) с косвенными признаками инфицирования — пузырьки газа (белые стрелки). Контроль КТ проведен в виду изменения клинико-лабораторной картины заболевания (лейкоцитоз, усиление абдоминальных болей).



Рис. 6. Пациент Б., 49 лет, 15-е сутки от начала болезни. Визуализируется распространенный панкреатический и перипанкреатический некроз (черная стрелка) с гетерогенным содержимым (толстая белая стрелка) и катетером типа «pigtail» в просвете (белая стрелка) — дренирование оказалось малоэффективным, что потребовало повторных хирургических манипуляций.

В целом, контрольное КТ дает возможность улучшить топическую диагностику панкреонекроза с более точным выявлением распространенности, ограниченности, преобладания тканевого либо жидкостного компонента в очагах гнойного расплавления и деструкции ППК, что необходимо для определения тактики лечения таких пациентов и выбора оперативного доступа [15]. Кроме этого, КТ рекомендуется проводить пациентам после 40 лет с приступом острого идиопатического панкреатита для того, чтобы исключить опухоль головки ПЖ со сдавлением панкреатического протока и развитием панкреатической гипертензии [24].

Указанные выше Рекомендации IAP/APA оговаривают следующий протокол исследования: 1) мульти-спиральная КТ с толщиной среза не более 5 мм; 2) 100–150 мл неионного контрастного вещества вводится внутривенно со скоростью 3 мл/с, оптимальной является оценка через 50–70 с (панкреатическая и воротная фаза) (1С).

Согласно ревизованной в 2012 г. классификации ОП (Атланта, 1992), с целью стратификации тяжелого ОП, помимо клинических шкал (Marshall, Ranson, APACHE II), продолжают рекомендоваться КТ-шкалы: шкала Balthazar, КТ-индекс

тяжести по Balthazar, модифицированный КТ-индекс тяжести по Mortele (таблицы 2, 3) [14, 18]. При этом сравнение эффективности этих систем при прогнозировании тяжести ОП не выявило значимых статистических различий [14].

Таблица 2

Шкала Balthazar и КТ-индекс тяжести по Balthazar

Стадия	Признаки	Оценка в баллах
A	Норма	0
B	Увеличение размеров ПЖ	1
C	Воспалительные изменения в паренхиме и перипанкреатической жировой клетчатке	2
D	Одиночное скопление жидкости, выраженные экстрапанкреатические изменения	3
E	Два и более скопления жидкости и газа в забрюшинном пространстве	4
Объем некроза	- отсутствует	0
	- занимает $\frac{1}{3}$ объема ПЖ	2
	- занимает $\frac{1}{2}$ объема ПЖ	4
	- занимает более $\frac{1}{2}$ объема ПЖ	6

При количестве баллов 0–3 летальность составляет 3%, а частота осложнений — 8%; при 4–6 баллах соответственно 6 и 35%; при 7–10 баллах — 17 и 92%

Таблица 3

Модифицированный КТ-индекс тяжести ОП

Прогностический показатель	Характеристика	М-КТИТ, баллы
Панкреатическое воспаление	нормальная ПЖ	0
	панкреатические и/или экстрапанкреатические воспалительные изменения	2
	одно или более жидкостных скоплений или перипанкреатический некроз	4
Панкреатический некроз	нет некроза	0
	до 30% некроза	2
	более 30% некроза	4
Экстрапанкреатические осложнения (плеврит, асцит, сосудистые, гастроинтестинальные осложнения и др.)		2

Сумма баллов ≥ 5 ассоциируется с высокой заболеваемостью и смертностью

Определенное улучшение качества диагностики ОП может быть достигнуто путем использования КТ с определением перфузии тканей [30]. Как известно, наиболее ранние и важные изменения при ОП происходят на уровне микроциркуляторного русла. Они характеризуются замедлением линейной скорости кровотока, агрегацией и стазом форменных элементов крови, отеком тканей в зоне воспаления за счет повышения проницаемости сосудистой стенки. Причем выраженность этих изменений зависит от формы панкреатита и тяжести деструктивных изменений [26]. При применении данного вида обследования все манипуляции проводятся с использованием стандартного оборудования, сканирование начинают одновременно с внутривенным введением контрастного препарата (скорость 5 мл/с) с целью получения динамических изображений. Второе сканирование выполняется стандартно через 60 с после введения дополнительного объема контраста со скоростью 3,5 мл/с. В последующем оцениваются кровотоки (Blood Flow, BF, мл/100 г ткани/мин), объем крови (Blood Volume, BV, мл/100 г ткани), время достижения пиковой концентрации (Time-to-Peak, TTP, с) и пиковое усиление контрастирования (Peak Contrast Enhancement, PCE, единиц Hu). При воспалительных изменениях в ПЖ достоверно снижаются показатели BV и BF. Так, если в нормаль-

ных тканях BF равен 77±13 мл/100 г ткани/мин, а BV — 16±2 мл/100 г ткани, то при ОП данные показатели составляют: BF — 49±15 мл/100 г ткани/мин, а BV — 9±4 мл/100 г ткани (рис. 7 смотрите на стр. 79) [30].

Преимуществом данной методики является возможность динамической оценки контрастирования в течение долгого времени и точное определение пиковых значений, что невозможно при простом визуальном анализе. С использованием КТ-перфузии гораздо легче определить зоны некроза паренхимы ПЖ и тем самым исключить отечную форму ОП, т. к. показатели перфузии в случае панкреонекроза приближаются к нулевым [32]. При сравнении же данного протокола КТ с ангиографией для диагностики некротизирующего панкреатита отмечено преимущество первого метода [26].

С внедрением в диагностическую практику мультиспиральной КТ появилась возможность использования трехмерных изображений, получаемых на основе математических алгоритмов обработки КТ-данных [4]. Актуальность трехмерной реконструкции при панкреонекрозе важна ввиду того, что это заболевание больше всего требует индивидуального подбора лечения, выбора доступа и способа операции [5, 6, 8]. Поставленная задача лучше всего решается путем пространственной реконструкции КТ-изображений

брюшной полости и забрюшинного пространства. На основе КТ-данных строится 3D-модель патологически измененных ПЖ и ППК. Трехмерные реконструкции могут выполняться вне рабочей станции томографа с использованием специального программного обеспечения, в котором лучше организованы возможности автоматической сегментации органов и построения более универсальных 3D-моделей, имеется возможность автоматической волюметрии [4] (рис. 8, 9).



Рис. 8. Трехмерная реконструкция с помощью рабочей станции томографа.

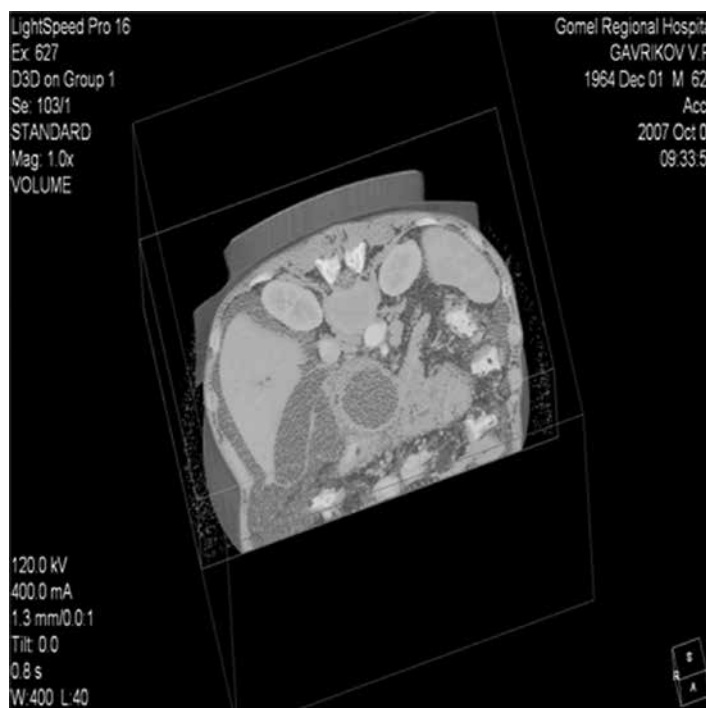


Рис. 9. Трехмерная реконструкция с помощью программы «E-Film Workstation».

По результатам проводимого пространственного компьютерного анализа выбирается наиболее оптимальный хирургический доступ к патологическому очагу, а также способ оперативного лечения (пункционно-дренирующие процедуры, минилапаротомия и/или люмботомия,

лапаротомия с формированием ретролапаростомы и этапными некрсеквестрэктомиями) в зависимости от распространенности и ограниченности некротического процесса в брюшной полости и забрюшинном пространстве [4, 31]. При данной методике исследования в большинстве случаев отмечается высокий процент совпадения интраоперационных данных с результатами трехмерного моделирования [31].

Среди современных возможностей обработки КТ-изображений, способных повысить качество диагностики ОП (в частности, инфицированных форм), следует отметить методику анализа анизотропии тканей ПЖ и ППК. Данный прием основан на вычислении величин градиентов яркости в окрестности каждого пикселя КТ-изображения интересующей области с построением круговой ориентационной гистограммы, по которой определяются следующие показатели: экстремальный коэффициент анизотропии (F1), интегральный коэффициент анизотропии (F2), коэффициент пространственной неоднородности анизотропии (F3), а также зернистость текстуры (G) [3]. Анализ КТ-изображений осуществляется по стандартному протоколу: размер изображения и его характеристики (яркость, контрастность, гамма и т. д.) не изменяются; КТ-данные анализируются на трех поперечных срезах с шагом 10 мм; в каждом изображении все параметры оцениваются в четырех областях — головка, тело, хвост ПЖ и ППК (12 участков изучения КТ ПЖ) (рис. 10) [11].



Рис. 10. Методика анализа КТ-изображений с оценкой анизотропии тканей ПЖ; курсор (круг) наводится на интересующую область, в окне сверху справа показаны параметры анизотропии.

На заключительной стадии вычисленные значения описанных четырех параметров сравниваются с пороговыми показателями (F1 — 3,3 ед., F2 — 4,7 ед., F3 — 8,5 ед., G — 40 ед.), и принимается решение о том или ином варианте некротизирующего панкреатита. При этом в случае выявления какого-либо из значений F1, F2, F3, G выше пороговых диагностируется инфицированный панкреонекроз, а при определении всех показателей F1, F2, F3, G ниже пороговых значений правомочен диагноз «стерильный панкреонекроз». В случае получения результатов анизотропии, свидетельствующих о стерильном панкреонекрозе на момент выполнения КТ, при отрицательной динамике заболевания возможно повторное КТ-исследование с дополнительной оценкой анизотропии [11]. Данный метод анализа КТ-изображений предоставляет дополнительную возможность

количественной оценки возникающих изменений в ПЖ и позволяет проводить неинвазивную диагностику гнойно-септических осложнений тяжелого ОП.

Кроме доказанных преимуществ использования КТ для диагностики ОП, у данного метода имеются и отрицательные стороны, в первую очередь связанные с риском развития контраст-индуцированной нефропатии при внутривенном контрастном усилении, особенно у пациентов с исходным поражением почек (хроническим или острым на фоне ОП). Согласно Рекомендациям IAP/APA, раннее КТ-исследование может увеличить продолжительность пребывания в стационаре в связи с возрастанием вероятности развития аллергической реакции на вводимое контрастное вещество, его потенциальной нефротоксичностью [23]. Также проведение внутривенного контрастирования в ближайшие сроки от начала заболевания может быть нежелательным в виду возможного усугубления нарушений микроциркуляции в скомпрометированной ПЖ в результате введения йодосодержащего препарата [2]. В свою очередь, для профилактики контраст-индуцированной нефропатии у пациентов с панкреонекрозом можно применять следующие методики: отмена нефротоксичных препаратов (НПВС, ряд антибиотиков, ингибиторы АПФ, петлевые диуретики), активная внутривенная гидратация, применение гипоосмолярных и изоос-

молярных контрастных веществ, «экономное» использование и разведение вводимого контраста [23].

Из недостатков КТ следует отметить наличие ионизирующего рентгеновского излучения, что особенно актуально для больных, требующих повторных контрольных томографических исследований. К недостаткам также относятся: невысокая диагностическая точность выявления конкрементов в желчном пузыре и желчевыводящих протоках; недостаточная диагностическая эффективность (в сравнении с МРТ) при оценке содержимого очагов панкреатического и перипанкреатического некроза [28].

Таким образом, в настоящее время основная роль в диагностике, стратификации ОП и дифференцировке его различных форм отводится КТ-визуализации и характеристике морфологических изменений в тканях ПЖ и ППК с помощью КТ с внутривенным болюсным контрастированием. При этом, несмотря на некоторые преимущества МРТ и УЗИ, КТ с контрастным усилением остается ведущим методом объективизации патологии ПЖ. Это связано с достаточно высокой диагностической точностью, доступностью метода (расположение вблизи от приемных и реанимационных отделений), возможностью выполнения находящимся на ИВЛ больным, быстрым временем сканирования и относительно простой интерпретацией получаемых изображений лечащими врачами и рентгенологами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков А. Н. Острый панкреатит и его осложнения / А. Н. Волков. — Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2009. — 175 с.
2. Каган И. И. Поджелудочная железа: микрохирургическая и компьютерно-томографическая анатомия / И. И. Каган, А. М. Железнов. — М.: Медицина, 2004. — 152 с.
3. Ковалев В. А. Анализ текстуры трехмерных медицинских изображений / В. А. Ковалев. — Минск: Белорус. наука, 2008. — 263 с.
4. Литвин А. А. Трехмерная реконструкция КТ-изображений в хирургии инфицированного панкреонекроза / А. А. Литвин, Х. А. Насер // Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского. — 2012. — Т. 7, № 1. — С. 177–178.
5. Маев И. В. Болезни поджелудочной железы: практ. рук. / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 736 с.
6. Роль компьютерной и магнитно-резонансной томографии в диагностике и лечении больных панкреонекрозом / А. В. Шабунин, В. В. Бедин, Д. В. Шиков [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. — 2009. — № 1. — С. 34–40.
7. Савельев В. С. Панкреонекрозы / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич. — М.: МИА, 2008. — 258 с.
8. Шаповальянц С. Г. Оперативные вмешательства при остром деструктивном панкреатите / С. Г. Шаповальянц, А. Г. Мыльников, А. Г. Паньков // Анналы хирургической гепатологии. — 2010. — Т. 15, № 2. — С. 58–65.
9. Acute pancreatitis. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria / A. J. Megibow, P. W. Ralls, D. M. Balfé [et al.] // Radiology. — 2000. — Vol. 215. — P. 203–207.
10. Acute pancreatitis: imaging utilization practices in an urban teaching hospital—analysis of trends with assessment of independent predictors in correlation with patient outcomes / K. J. Morfele, I. K. Ip, B. U. Wu [et al.] // Radiology. — 2011. — Vol. 258, No 1. — P. 174–181.
11. Analysis of anisotropy CT imaging in the diagnosis of infected pancreatic necrosis / A. Litvin, V. Kovalev, A. Prus, V. Khokha // Pancreatology. — 2011. — Vol. 11. — P. 135.
12. Banks P. A. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis / P. A. Banks, M. L. Freeman // Am. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 101, No 10. — P. 2379–2400.
13. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P. A. Banks, T. L. Bollen, C. Dervenis [et al.] // Gut. — 2013. — Vol. 62. — P. 102–111.
14. Comparative evaluation of the modified CT severity index and CT severity index in assessing severity of acute pancreatitis /

- T. L. Bollen, V. K. Singh, R. Maurer [et al.] // Am. J. Roentgenol. — 2011. — Vol. 197, No 2. — P. 386–392.
15. CT findings of walled-off pancreatic necrosis (WOPN): differentiation from pseudocyst and prediction of outcome after endoscopic therapy / N. Takahashi, G. I. Papachristou, G. D. Schmit [et al.] // Eur. Radiol. — 2008. — Vol. 18, No 11. — P. 2522–2529.
16. Describing peripancreatic collections in severe acute pancreatitis using morphologic terms: an international interobserver agreement study / H. C. van Santvoort, T. L. Bollen, M. G. Besselink [et al.] // Pancreatology. — 2008. — Vol. 8, No 6. — P. 593–599.
17. Early nonenhanced abdominal computed tomography can predict mortality in severe acute pancreatitis / A. L. Spitzer, R. F. Thoeni, A. M. Barcia [et al.] // J. Gastrointest. Surg. — 2005. — Vol. 9, No 7. — P. 928–933.
18. Extrapancreatic inflammation on abdominal computed tomography as an early predictor of disease severity in acute pancreatitis: evaluation of a new scoring system / J. J. De Waele, L. Delrue, E. A. Hoste [et al.] // Pancreas. — 2007. — Vol. 34, No 2. — P. 185–190.
19. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines // Pancreatology. — 2013. — Vol. 13, Suppl. 2. — P. 1–15.
20. Imaging assessment of acute pancreatitis: a review / M. Scaglione, E. Casciani, A. Pinto [et al.] // Semin. Ultrasound. CT MR. — 2008. — Vol. 29. — P. 322–340.
21. Johnson C. D. Pancreatic disease: protocols and clinical research / C. D. Johnson. — N.Y.: CWI-S, 2009. — 125 p.
22. Kim D. H. Radiologic assessment of acute and chronic pancreatitis / D. Kim, P. J. Pickhardt // Surg. Clin. N. Am. — 2007. — Vol. 87, No 6. — P. 1341–1358.
23. Morgan D. E. Imaging of acute pancreatitis and its complications / D. E. Morgan // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 6. — P. 1077–1085.
24. Mujica V. R. Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. Study Group Participants / V. R. Mujica, J. S. Barkin, V. L. Go // Pancreas. — 2000. — Vol. 21, No 4. — P. 329–332.
25. New diagnostic criteria of acute pancreatitis / S. Kiriya, T. Gabata, T. Takada [et al.] // J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. — 2010. — Vol. 17, No 1. — P. 24–36.
26. Perfusion CT is superior to angiography in predicting pancreatic necrosis in patients with severe acute pancreatitis / Y. Tsuji, K. Hamaguchi, Y. Watanabe [et al.] // J. Gastroenterology. — 2010. — Vol. 45. — P. 1155–1162.
27. Revision of the Atlanta classification of acute pancreatitis. Acute Pancreatitis classification Workgroup, April 2008 / M. G. Sarr,

P. A. Banks, T. L. Bollen [et al.] : [электронный ресурс]. — Режим доступа: http://www.pancreasclub.com/resources/Atlanta_classification.

28. Staging of severity and prognosis of acute pancreatitis by computed tomography and magnetic resonance imaging — a comparative study / M. Arvanitakis, G. Koustiani, A. Gantzarou [et al.] // Dig. Liver Dis. — 2007 — Vol. 9. — P. 473–482.

29. Talukdar R. Early management of severe acute pancreatitis / R. Talukdar, S. Swaroop Vege // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2011. — Vol. 13, No 2. — P. 123–130.

30. Tissue perfusion in pathologies of the pancreas: assessment

using 128-slice computed tomography / L. Delrue, P. Blanckaert, D. Mertens [et al.] // Abdominal Imaging. — 2012. — Vol. 37. — P. 595–601.

31. Value of three-dimensional reconstructions in pancreatic necrosis using contrast-enhanced CT data: initial results / A. A. Litvin, D. V. Khokha, H. Naser [et al.] // Pancreatology. — 2011. — Vol. 11. — P. 130.

32. Zamboni G. A. Dynamic MDCT of the pancreas: is time-density curve morphology useful for the differential diagnosis of solid lesions? A preliminary report / G. A. Zamboni, L. Bernardin, R. Pozzi Mucelli // Eur. J. Radiology. — 2012. — Vol. 81. — P. 381–385.

УДК 616.37–002.1+616–079.1

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КТ-ВИЗУАЛИЗАЦИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА (ЧАСТЬ 1)

А. А. Филатов, А. А. Литвин

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

Ключевые слова: поджелудочная железа, острый панкреатит, диагностика, визуализация, компьютерная томография

Данная статья написана с уклоном в современные тенденции панкреатологии и акцентированием внимания на визуализации морфологических изменений в панкреатодуоденальной зоне как основного критерия в диагностике и определении тактики лечения острого панкреатита, что подтверждается рекомендациями обновленной Атлантской классификации–2012 (Майами, 2012 г). В статье рассматриваются диагностические возможности компьютерной томографии в различных ее вариантах, показания к применению и техника проведения той или иной методики, а также отражены новые технологии визуализационной поддержки. При этом основное внимание уделяется именно компьютерной томографии с контрастным усилением как ведущему методу определения и объективизации патологии поджелудочной железы, несмотря на все преимущества МРТ и распространенность УЗИ.

УДК 616.37–002.1+616–079.1

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ КТ-ВІЗУАЛІЗАЦІЇ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ (ЧАСТИНА 1)

О. А. Філатов, А. А. Литвин

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

Ключові слова: підшлункова залоза, гострий панкреатит, діагностика, візуалізація, комп'ютерна томографія

Дана стаття написана з ухилом у сучасні тенденції панкреатології і акцентуванням уваги на візуалізації морфологічних змін у панкреатодуоденальній зоні як основному критерію в діагностиці та визначенні тактики лікування гострого панкреатиту, що підтверджується рекомендаціями оновленої Атлантської класифікації–2012 (Маямі, 2012 р). У статті розглядаються діагностичні можливості комп'ютерної томографії в різних її варіантах, показання до застосування і техніка проведення тієї чи іншої методики, а також відображені нові технології візуалізаційної підтримки. При цьому основна увага приділяється саме комп'ютерній томографії з контрастним посиленням як провідному методу визначення та об'єктивізації патології підшлункової залози, незважаючи на всі переваги МРТ і розповсюдженість УЗИ.

CT MODERN POTENTIAL IN ACUTE PANCREATITIS VISUALIZATION (PART 1)

A. A. Filatau, A. A. Litvin

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

Key words: pancreas, acute pancreatitis, diagnostics, visualization, computed tomography

The article describes current trends in pancreatology with an emphasis on the visualization of morphological changes in pancreatoduodenal zone as the main criterion of diagnostics and determination of treatment strategy in acute pancreatitis, which corresponds to the recommendations of the revised Atlanta classification–2012 (Miami, 2012). The present article presents a review of the diagnostic capabilities of computed tomography in its different variants, indications and various procedures, as well as new techniques of medical visualization support. The primary attention is paid to the computed tomography with a contrast enhancement as the leading method to determine and objectify the pancreatic pathology in case of acute pancreatitis, in spite of all the MRI advantages and the USD prevalence.

Кисты поджелудочной железы: диагностика (обзор литературы)

А. П. Кошель^{1,2}, С. С. Клоков^{1,2}, Е. С. Дроздов³, Т. В. Дибина¹, Н. С. Рудая¹,
А. В. Красноперов¹, В. М. Воробьев¹

¹Медицинский центр им. Г. К. Жерлова, Северск, Россия

²Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

³Томский областной онкологический диспансер, Томск, Россия

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

поджелудочная железа, киста, диагностика, ультрасонография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография

Одним из первых кистозное образование, обнаруженное на вскрытии в поджелудочной железе, описал J. Morgagni в 1761 г. [2].

Однако до настоящего времени в литературе встречается не так много работ, оценивающих частоту встречаемости кистозных образований поджелудочной железы.

По данным K. de Jong et al., которые провели ретроспективную оценку результатов 2803 МР томографий у пациентов, не имеющих «панкреатического» анамнеза, частота встречаемости кистозных образований составила 2,4% [25].

T. A. Laffan et al. получили практически идентичные результаты при анализе 2832 КТ исследований — 2,6% [45].

Несколько иные данные представлены в работе K. S. Lee et al., которые при ретроспективной оценке 616 МР томографий получили частоту встречаемости в 13,5% [44].

Несмотря на это, все авторы отмечают увеличение частоты встречаемости кист поджелудочной железы с возрастом (рис. 1).

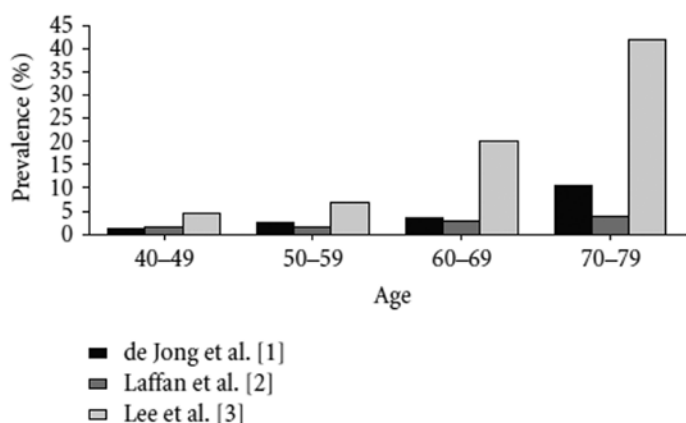


Рис. 1. Частота встречаемости кистозных образований поджелудочной железы в зависимости от возраста обследуемых (по данным K. de Jong et al. [25])

У пациентов, имеющих в анамнезе заболевания поджелудочной железы, частота встречаемости кистозных образований значительно выше.

Так, X. M. Zhang et al., проведя анализ 1444 МР томографий пациентов с предшествующими заболеваниями поджелудочной железы, у 19,6% из них выявили наличие кистозных образований [37].

Таким образом, выявление кистозных образований в поджелудочной железе зачастую является случайной находкой при обследовании пациентов по поводу других заболеваний, а частота их обнаружения коррелирует с возрастом пациента и наличием патологии поджелудочной железы в анамнезе.

Диагностика кист поджелудочной железы, как правило, не представляет особых сложностей. Вместе с тем, на сегодняшний день в клинике применяется целый ряд процедур с целью обнаружения и дифференциальной диагностики кистозных образований в поджелудочной железе, что свидетельствует об отсутствии «универсального» метода.

Не так давно одним из основных и единственных методов диагностики объемных (в т. ч. и кистозных) образований в поджелудочной железе было рентгенологическое исследование [2]. Его выполняли по-разному — сухим методом, после раздувания желудка с использованием «газового раствора Riveri» (Potio Riveri), состоящего из смеси калия гидрокарбоната, лимонной кислоты и дистиллированной воды, или после рентгенконтрастного завтрака.

Наиболее важным рентгенологическим признаком кистозных образований поджелудочной железы является их «отпечатывание» на соседних внутренних органах. В зависимости от величины и расположения, эти образования могут смещать желудок, двенадцатиперстную кишку и поперечно-ободочную кишку и изменять их форму и величину. Эти изменения заметнее и яснее при исследовании больных в положении лежа на животе. Измененная форма является негативом формы и очертания самой кисты [9, 15].

Высокое стояние куполов диафрагмы, ограничение их подвижности, наличие дисковидных ателектазов легких, чаще слева, являются косвенными признаками кист поджелудочной железы. На обзорной рентгенограмме живота можно увидеть просветления ячеистого характера и конкременты в проекции поджелудочной железы.

Если стенка кисты обызвествлена (эхинококк, воспалительные псевдокисты), она ясно выступает при рентгеновском исследовании [9].

Следует отметить, что даже крупные деформации и смещения органов обычно не сопровождаются нарушением их проходимости. Однако в некоторых случаях кисты, исходящие из хвоста поджелудочной железы, могут сдавить левый мочеточник и вызвать гидронефроз,

способный полностью запутать физикальную и рентгеновскую находку. Сравнительно редко может быть сдавлена воротная вена с развитием асцита в последующем. Для уточнения величины, формы и места расположения кист поджелудочной железы большое значение имеет проведение ретропневмоперитонеума с последующей рентгенотомографией [9].

С помощью пункционной панкреатографии (вирсунгографии) и цистографии можно выявить сообщение кисты с протоковой системой поджелудочной железы. Исследование проводится под контролем УЗИ или КТ [5]. Однако для выполнения панкреатографии необходимо иметь расширение главного панкреатического протока не менее 10 мм, что не позволяет широко использовать данную методику в диагностике кист поджелудочной железы [8, 12].

Более того, по мнению ряда авторов, однократные чрескожные и интраоперационные пункционные цистографии ложных кист поджелудочной железы в подавляющем большинстве случаев могут давать ложноотрицательную информацию о связи протокой системы с кистой [7, 10, 11, 16, 32]. Это связано в первую очередь с закупоркой цистопанкреатических сообщений гнойно-некротическими массами и детритом либо их значительным сужением вследствие воспалительного отека окружающих тканей. С другой стороны, влияние на результаты цистографии может оказывать разница уровня давления в полости кисты и в просвете протоков поджелудочной железы. Так, по данным E. L. Bradley, давление внутри кисты может составлять порядка (378 ± 39) мм водного столба, что превышает внутрипротоковое давление в 3–4 раза [19].

Сегодня рентгенологическое исследование в диагностике кист поджелудочной железы используется крайне редко и имеет в основном историческое значение.

На смену рентгенографии пришло **трансабдоминальное ультразвуковое исследование**, которое в настоящее время является наиболее простым и малоинвазивным методом диагностики объемных образований паренхиматозных органов. При ультразвукографии киста поджелудочной железы представлена гипозоногенным, однородным образованием с тонкой стенкой. В отличие от псевдокисты, кистозные опухоли, как правило, не гомогенные, с толстой стенкой. Наличие в кисте идентифицируемых объемных образований или киста с расположенными по периферии солидными узлами, с перегородками или без, считаются признаками неоплазии.

Диагностическая ценность ультразвукового исследования существенно возросла при использовании цветного доплеровского картирования (ЦДК) и импульсной доплерографии [4, 6].

Применение ЦДК, в частности, позволяет провести дифференциальный диагноз между кистой и гигантской псевдоаневризмой [29].

Дуплексное сканирование в сочетании с трехмерной ультразвуковой ангиографией позволяет получить наиболее четкие данные о состоянии стенки сосуда, прилежащего к кистозному образованию, а также его возможной деструкции [13].

Справедливости ради следует отметить, что на чувствительность ультразвукографии в диагностике кистозных образований в поджелудочной железе оказывают влияние как объективные (метеоризм, избыток жировой клетчатки), так и субъективные (квалификация персонала) факторы [14, 18, 29].

По мнению B. Jabłońska диагноз, выставленный при ультразвукографии, как правило, не требует дальнейших исследований [31]. Однако значительное количество авторов считают, что в большинстве случаев «традиционной» ультразвукографии для постановки правильного диагноза недостаточно — требуется выполнение дополнительных инструментальных исследований.

Относительно новым методом диагностики объемных образований гепатобилиарной и панкреатической области является **контрастно усиленное ультразвуковое исследование** (CEUS) [47]. Так, в частности при кистозных образованиях поджелудочной железы, CEUS позволяет лучше диагностировать наличие перегородок и пристеночных узелков [23].

Серьезные кистозные неоплазии проявляются как хорошо очерченная масса с маленькими кистами внутри. После введения контраста перегородки усиливаются, имея вид сотовых структур.

Муцинозные кистозные неоплазии характеризуются кистозными участками, разделенными перегородками, с узелками и папиллярными выступами в стенке кисты, которые могут быть незамеченными при «традиционной» ультразвукографии из-за обильного муцинозного содержимого [39].

Вместе с тем, в большинстве случаев CEUS не добавляет значительной диагностической информации при кистозных образованиях поджелудочной железы, поэтому, в случае сомнений в диагнозе, наиболее целесообразно выполнение эндоскопической ультразвукографии или компьютерной/магнитно-резонансной томографии [36].

Еще одним из наиболее информативных и доступных методов диагностики объемных поражений поджелудочной железы является **эндоскопическая ультразвукография** (ЭУС), выполняемая с помощью эхоэндоскопа.

При ЭУС практически отсутствуют помехи, создаваемые газом в кишечнике и жировой тканью. Сочетание эндоскопии и ультразвукового исследования как в интрагастральной, так и в интрадуоденальной позиции особенно информативно при объемных поражениях поджелудочной железы.

Обычно при ЭУС удается визуализировать главный панкреатический и общий желчный проток, верхнюю брыжеечную и нижнюю полую вены [1].

Визуализация поджелудочной железы с помощью ЭУС обеспечивает высокое качество изображения за счет непосредственной близости ультразвукового датчика от зоны интереса [29, 41].

При наличии кист и псевдокист в проекции ПЖ определяются эхопрозрачные («немые») зоны размером 3–12 см с четкими контурами и эхосвободным пространством внутри, с усиленными эхосигналами позади их стенки [17].

С помощью ЭУС может быть выполнена тонкоигльная пункция кисты с забором содержимого для цитологического или генетического исследования, а также установлен дренаж для эвакуации содержимого [29]. Таким образом, метод имеет значение не только как диагностический, но и как лечебный.

Для диагностики кистозных образований поджелудочной железы эндоскопическая ультразвукография имеет высокую чувствительность (93–100%) и специфичность (92–98%) [40].

Широкое внедрение в клиническую практику методов **компьютерной и магнитно-резонансной томографии**

сделало эти методы конкурентоспособными видами обследования больных с объемной патологией поджелудочной железы, превосходящими ранее используемые рентгенологические и ультразвуковые виды исследования по объему и качеству получаемой диагностической информации. Высокое качество получаемого изображения позволяет получить точную топическую локализацию патологического образования, его размеры и характеристики, взаимоотношение с окружающими органами и тканями [3].

С другой стороны, несмотря на все достоинства и преимущества СКТ и МРТ в плане диагностики и дифференциальной диагностики объемных образований в поджелудочной железе, до настоящего времени нет единого мнения о преимуществе того или иного метода [28, 30, 34, 35, 38, 42].

Y. C. Kim et al., сравнивая результаты ЭУС и МРТ в оценке кистозных образований поджелудочной железы, пришли к выводу, что нет достоверной разницы между МРТ и ЭУС в правильном определении поражения как кистозного или солидного (точность 90–98% против 88%; $p > 0,05$). При анализе прогнозирования злокачественности не было показано статистически значимой разницы для этих методик (0,755–0,774 для МРТ против 0,769 для ЭУЗИ; $p > 0,894$) [22].

При сравнении результатов компьютерной (КТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в плане оценки злокачественности кистозных образований, было показано, что при КТ-исследовании существует значимая связь между размером опухоли и вероятностью ее злокачественности [43]. Чувствительность и специфичность КТ-диагностики была соответственно 66,7–71,4% и 87,0–90,5%, тогда как для ПЭТ показатели составляли 57,1 и 65,2%. Однако при комбинированном использовании чувствительность ПЭТ/КТ была достоверно лучше (85,7%), а специфичность (91,3%) была сравнима.

H. J. Lee et al., сравнивая точность КТ и МРТ в дифференциальной диагностике между доброкачественными и злокачественными кистозными образованиями, пришли к заключению, что обе методики имеют примерно одинаковую точность в дифференциальной диагностике между доброкачественными и злокачественными кистозными образованиями поджелудочной железы [46]. Комбинированное использование КТ и МРТ не дает значительного повышения точности диагностики, но может иметь значе-

ние в отдельных клинических случаях. Точность в установлении специфичного диагноза при КТ-диагностике по данным разных авторов составляет от 39 до 44,7%, тот же показатель при МРТ исследовании составляет от 39,5–44,7 до 50% [21, 24, 26].

Большую роль в планировании лечебной тактики при кистозных образованиях поджелудочной железы играет информация об их связи с панкреатическими протоками. С этой целью предложены различные методики визуализации наличия связи панкреатического протока с кистозным образованием: РХПГ, МРХПГ, эндоскопическая ультрасонография.

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) — быстро развивающаяся диагностическая технология, которая сегодня широко используется для оценки заболеваний желчевыводящих протоков и поджелудочной железы. Преимуществами ее является отсутствие использования контрастных веществ или ионизирующего излучения. Процедура является неинвазивной и практически лишена осложнений [33].

При определении связи кисты с протоками поджелудочной железы чувствительность и специфичность МРХПГ составляет соответственно 91,4 и 89,7%, тогда как показатели эндоскопической ультрасонографии — 88,5 и 92,3% [27].

Y. C. Kim et al. в своем исследовании проанализировали результаты 50 пациентов, прошедших МРХПГ и ЭУС, чувствительность в определении связи с панкреатическим протоком кистозного образования для МРХПГ и ЭУС составляли соответственно 100 и 88,9% [22].

K. Mera et al. при анализе 15 случаев кистозных образований поджелудочной железы сравнивали эффективность МРХПГ, ЭРХПГ и КТ. По данным авторов, связь главного панкреатического протока с кистозным образованием удалось выявить в 100% случаев при использовании МРХПГ, тогда как для ЭРХПГ этот показатель составил 60% (у 9 пациентов из 15), при КТ — 93,3% [20].

Таким образом, диагностика кистозных образований поджелудочной железы, несмотря на кажущуюся простоту, представляет собой сложную диагностическую проблему, в решении которой следует применять весь комплекс инструментальных исследований, включая инвазивные (ЭУС, ЭРХПГ) и неинвазивные (УЗИ, МРТ, КТ, ПЭТ) методики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Банифатов П. В. Варианты сонографической картины поджелудочной железы при хронических панкреатитах / П. В. Банифатов // Экспер. и клин. гастроэнтерология. — 2003. — № 1. — С. 149–154.
2. Виноградов В. В. Кисты поджелудочной железы / В. В. Виноградов, У. А. Арипов, М. В. Данилов. — Ташкент: Медицина, 1975. — 132 с.
3. Гребенев Е. А. Спиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография в диагностике образований поджелудочной железы: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.00.19 / Е. А. Гребенев. — М., 2005. — 117 с.
4. Гришанков С. А. Кистозные опухоли поджелудочной железы / С. А. Гришанков, В. А. Кубышкин, Г. Г. Кармазановский // Хирургия. — 2006. — № 11. — С. 65–70.
5. Джумбаев Х. Д. Диагностика и тактика хирургического лечения кист поджелудочной железы / Х. Д. Джумбаев // Анналы хирургической гепатологии. — 1999. — № 2. — С. 155–156.
6. Диагностика и лечение кистозных поражений поджелудочной железы / В. Д. Сахно, А. А. Мануйлов, А. В. Андреев [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. — 2007. — № 12. — С. 74–79.
7. Диагностика и хирургическое лечение панкреонекроза / Э. И. Гальперин, Т. Г. Дюжева, К. В. Докучаев [и др.] // Хирургия. — 2003. — № 3. — С. 55–59.
8. Дифференциальная диагностика и хирургическая тактика при кистозных поражениях поджелудочной железы / М. В. Данилов, И. М. Буриев, В. А. Глабай [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. — 1999. — Т. 4. — № 2. — С. 153–154.
9. Маждраков Г. Болезни поджелудочной железы / Г. Маждраков. — София: Медицина и физкультура, 1961. — 188 с.
10. Нестеренко Ю. А. Хронический панкреатит / Ю. А. Нестеренко, В. П. Глабай, С. Г. Шаповальянц. — М.: Издатель Мокеев, 2000. — 182 с.
11. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы. Руководство для врачей / Р. В. Вашетко, А. Д. Толстой, А. А. Курыгин [и др.]. — СПб.: Питер, 2000. — 320 с.
12. Папилловирсунгоцистодуоденопластика в лечении кист головки поджелудочной железы / А. Г. Бебуришвили, Е. Н. Зюбина, Н. Ш. Бурчуладзе [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. — 2003. — Т. 9. — № 2. — С. 185.
13. Псевдоаневризма селезеночной артерии — осложнение хронического панкреатита (наблюдение из практики) /

- П. Г. Таразов, Е. В. Розенгауз, А. В. Павловский, С. А. Попов // Медицинская визуализация. — 2009. — № 3. — С. 101–105.
14. Степанова Ю. А. Возможности комплексного ультразвукового исследования в диагностике и дифференциальной диагностике кистозных образований поджелудочной железы / Ю. А. Степанова // Медицинская визуализация. — 2009. — № 2. — С. 16–33.
15. Хронический панкреатит : руководство для врачей / С. Ф. Багненко, А. А. Курыгин, Н. В. Рухляда, А. Д. Смирнов. — СПб. : Питер, 2000. — 420 с.
16. Хронический панкреатит, резекционные и дренирующие вмешательства / Э. И. Гальперин, Т. Г. Дюжева, Г. Г. Ахаладзе [и др.] // Хирургия. — 2006. — № 8. — С. 4–10.
17. Циммерман Я. С. Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний поджелудочной железы / Я. С. Циммерман // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2013. — № 1. — С. 8–14.
18. Adsay N. V. Cystic lesions of the pancreas / N. V. Adsay // Modern Pathology. — 2007. — Vol. 20. — P. 71–93.
19. Bradley E. L. Pancreatic duct pressure in chronic pancreatitis / E. L. Bradley // Amer. J. Surg. — 1982. — Vol. 144, No 3. — P. 313–317.
20. Clinical significance of magnetic resonance cholangiopancreatography for the diagnosis of cystic tumor of the pancreas compared with endoscopic retrograde cholangiopancreatography and computed tomography / K. Mera, H. Tajiri, M. Muto [et al.] // Jpn. J. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 29. — No. 6. — P. 294–298.
21. Comparative performance of MDCT and MRI with MR cholangiopancreatography in characterizing small pancreatic cysts / N. I. Sainani, A. Saokar, V. Deshpande [et al.] // AJR. — 2009. — Vol. 193, No 3. — P. 722–731.
22. Comparison of MRI and endoscopic ultrasound in the characterization of pancreatic cystic lesions / Y. C. Kim, J. Y. Choi, Y. E. Chung [et al.] // AJR. — 2010. — Vol. 195, No 4. — P. 947–952.
23. Contrast-enhanced ultrasound of the pancreas / M. D'Onofrio, A. Gallotti, F. Principe, R. P. Mucelli // World J. Radiol. — 2010. — Vol. 2, No 3. — P. 97–102.
24. CT of primary cystic pancreatic neoplasms: can CT be used for patient triage and treatment? / C. A. Curry, J. Eng, K. M. Horton [et al.] // AJR. — 2000. — Vol. 175, No 1. — P. 99–103.
25. De Jong K. Epidemiology, diagnosis, and management of cystic lesions of the pancreas / K. de Jong, M. J. Bruno, P. Fockens // Gastroenterol Res Pract. — 2012. — Vol. 2012. — P. 147465.
26. Diagnostic evaluation of cystic pancreatic lesions / B. C. Visser, V. R. Muthusamy, B. M. Yeh [et al.] // HPB. — 2008. — Vol. 10, No 1. — P. 63–69.
27. Diagnostic performance of MRI and EUS in the differentiation of benign from malignant pancreatic cyst and cyst communication with the main duct / J. H. Kim, H. W. Eun, H. J. Park [et al.] // Eur. J. Radiol. — 2012. — Vol. 81, No 11. — P. 2927–2935.
28. Gastrinomas: comparison of MRI with CT, angiography and US / H. Frucht, J. L. Doppman, J. A. Norton [et al.] // Radiology. — 1989. — Vol. 171. — P. 713–717.
29. Habashi S. Pancreatic pseudocyst / S. Habashi, P. V. Draganov // World J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 15, No 1. — P. 38–47.
30. Itai Y. Cystic tumours of the pancreas / Y. Itai, K. Ohtomo // Europ. Rad. — 1996. — Vol. 6. — P. 844–850.
31. Jabłońska B. Pancreatic cysts: etiology, diagnosis and management / B. Jabłońska // Central European Journal of Medicine. — 2014. — Vol. 9, No 1. — P. 92–107.
32. Lesur G. Pseudocysts of the pancreas: diagnosis, course and principles of treatment / G. Lesur, P. Bernades // Presse. Med. — 1996. — Vol. 25. — P. 939–943.
33. MR cholangiopancreatography of the pancreas and biliary system : a review of the current applications / S. H. Hossary, A. A. Zytoon, M. Eid [et al.] // Current problems in diagnostic radiology. — 2014. — Vol. 43, No 1. — P. 1–13.
34. Mucinous cystic neoplasms of the pancreas: imaging features and diagnostic difficulties / J. Scott, I. Martin, D. Redhead [et al.] // Clin. Radiol. — 2000. — Vol. 55. — P. 187–192.
35. Pancreatic adenocarcinoma: CT versus MR imaging in the evaluation of respectability : report of the Radiology Diagnostic Oncology Group / A. J. Megibow, X. H. Zhou, H. Rotterdam [et al.] // Radiology. — 1995. — Vol. 195. — P. 327–332.
36. Pancreatic cystic neoplasms : a review of preoperative diagnosis and management / B. Xue-li, Z. Qi, M. Noman [et al.] // J. Zhejiang Univ. Sci. B. — 2013. — Vol. 14, No 3. — P. 185–194.
37. Pancreatic cysts: depiction on single-shot fast spin-echo MR images / X.-M. Zhang, D. G. Mitchell, M. Dohke [et al.] // Radiology. — 2002. — Vol. 223, No 2. — P. 547–553.
38. Pancreatic masses with inconclusive findings on spiral CT: is there dynamic a role for MRI? / R. C. Semelka, N. L. Kelekis, P. L. Molina [et al.] // Magn. Reson. Imaging. — 1996. — Vol. 6. — P. 585–588.
39. Pancreatic pathology / M. D'Onofrio, G. Zamboni, R. Malagò [et al.] // Contrast media in ultrasonography / Ed. E. Quaiá — Berlin : Springer-Verlag, 2005. — P. 335–347.
40. Pancreatic pseudocysts observation, endoscopic drainage, or resection? / M. M. Lerch, A. Stier, U. Wahnschaffe, J. Mayerle // Dtsch. Arztebl. Int. — Vol. 106, No 38. — P. 614–621.
41. Pancreatico-biliary endoscopic ultrasound : a systematic review of the levels of evidence, performance and outcomes / P. Fusaroli, D. Kypraios, G. Caletti, M. A. Eloubeidi // World J. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 18, No 32. — P. 4243–4256.
42. Peripancreatic lymph node enlargement in Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphoma and pancreatic carcinoma / P. Costello, E. J. Duszak Jr, R. A. Kane [et al.] // J. Comput. Tomogr. — 1984. — Vol. 8. — P. 1–11.
43. Positron-emission tomography and computed tomography of cystic pancreatic masses / M. Tann, K. Sandrasegaran, S. G. Jennings [et al.] // Clin Radiol. — 2007. — Vol. 62, No 8. — P. 745–751.
44. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging / K. S. Lee, A. Sekhar, N. M. Rofsky, I. Pedrosa // Am. J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 105, No 9. — P. 2079–2084.
45. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT / T. A. Laffan, K. M. Horton, A. P. Klein [et al.] // AJR. — 2008. — Vol. 191, No 3. — P. 802–807.
46. Relative accuracy of CT and MRI in the differentiation of benign from malignant pancreatic cystic lesions / H. J. Lee, M. J. Kim, J. Y. Choi [et al.] // Clin Radiol. — 2011. — Vol. 66. — P. 315–321.
47. Xu H. X. Contrast-enhanced ultrasound: the evolving applications / H. X. Xu // World J. Radiol. — 2009. — Vol. 1, No 1. — P. 15–24.

УДК 616.37–006.2–07

**КИСТЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:
ДИАГНОСТИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**А. П. Кошель^{1,2}, С. С. Клоков^{1,2},
Е. С. Дроздов³, Т. В. Дибина¹, Н. С. Рудая¹,
А. В. Красноперов¹, В. М. Воробьев¹¹Медицинский центр им. Г. К. Жерлова,
Северск, Россия²Сибирский государственный медицинский
университет, Томск, Россия³Томский областной онкологический
диспансер, Томск, Россия**Ключевые слова:** поджелудочная железа,
киста, диагностика, ультрасонография, ком-
пьютерная томография, магнитно-резонанс-
ная томография

На основании анализа отечественной и зарубежной литературы в статье представлен обзор методов диагностики кистозных образований поджелудочной железы. Произведено сравнение различных диагностических методик (рентгенография, УЗИ, КТ, МРТ, ЭРХПГ, эндоскопическая ультрасонография), оценена их эффективность в описании различных характеристик кистозных образований: толщина стенки, объем кисты, характер содержимого кисты, связь с протоковой системой, оценка потенциала злокачественности. С учетом имеющихся литературных данных сделаны выводы, что в диагностике кистозных образований поджелудочной железы следует применять весь комплекс инструментальных исследований, включая инвазивные (ЭУС, ЭРХПГ) и не инвазивные (УЗИ, МРТ, КТ, ПЭТ) методики.

УДК 616.37–006.2–07

**КИСТИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ:
ДІАГНОСТИКА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**А. П. Кошель^{1,2}, С. С. Клоков^{1,2}, Є. С. Дроздов³,
Т. В. Дібіна¹, Н. С. Рудая¹, А. В. Красноперов¹,
В. М. Воробйов¹¹Медичний центр ім. Г. К. Жерлова,
Севєрськ, Росія²Сибірський державний медичний
університет, Томськ, Росія³Томський обласний онкологічний
диспансер, Томськ, Росія**Ключові слова:** підшлункова залоза, кіста, діаг-
ностика, ультрасонографія, комп'ютерна то-
мографія, магнітно-резонансна томографія

На підставі аналізу вітчизняної та зарубіжної літератури у статті представлено огляд методів діагностики кистозних утворень підшлункової залози. Проведено порівняння різних діагностичних методик (рентгенографія, УЗД, КТ, МРТ, ЕРХПГ, ендоскопічна ультрасонографія), оцінена їх ефективність в описі різних характеристик кистозних утворень: товщина стінки, об'єм кісти, характер вмісту кісти, зв'язок із протоковою системою, оцінка потенціалу злоякісності. З урахуванням наявних літературних даних зроблені висновки, що в діагностиці кистозних утворень підшлункової залози слід застосовувати весь комплекс інструментальних досліджень, включаючи інвазивні (ЕУС, ЕРХПГ) і неінвазивні (УЗД, МРТ, КТ, ПЕТ) методики.

**PANCREATIC CYSTS: DIAGNOSTICS
(LITERATURE REVIEW)**A. P. Koshelev^{1,2}, S. S. Klovov^{1,2}, E. S. Drozdov³,
T. V. Dibina¹, N. S. Roudaya¹, A. V. Krasnoperov¹,
V. M. Vorob'ev¹¹Medical center n. a. G. K. Zherlov,
Seversk, Russia²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia³Tomsk regional oncological clinic, Tomsk, Russia**Key words:** pancreas, cyst, diagnostics, ultraso-
nography, computed tomography, magnetic
resonance imaging

The article provides an overview of methods for diagnostics of pancreatic cystic formations on the basis of the analysis of domestic and foreign literature. Comparison of different diagnostic methods (X-ray, ultrasound, CT, MRI, ERCP, endoscopic ultrasound) is conducted to evaluate their effectiveness in describing the various characteristics of cystic formations: wall thickness, cyst volume, nature of the cyst contents, connection with the duct system, evaluation of potential malignancy. Considering available literature data, it is concluded that the diagnostics of pancreatic cysts should use the whole complex of instrumental studies, including invasive (EUS, ERCP) and non-invasive (ultrasound, MRI, CT, PET) techniques.

Ефективність аутоцитокінів, глутаргіну та вихрового імпульсного магнітного поля в лікуванні хворих на хронічний панкреатит

О. О. Крилова, В. М. Ратчик, В. Є. Кудрявцева, А. І. Руденко, В. А. Макаруч
Інститут гастроентерології НАМН України, Дніпропетровськ, Україна

КЛЮЧОВІ СЛОВА

хронічний панкреатит, лікування, цитокіни, больовий синдром, оксидативний стрес

Хронічний панкреатит (ХП) — це тяжке захворювання, яке не тільки широко розповсюджене, але має тривалий перебіг, тяжкі ускладнення, суттєво погіршує якість життя значних верств населення, має велику соціальну значущість [1, 7, 8, 10].

До сьогоднішнього часу немає специфічного лікування ХП, а метою консервативного впливу є лікування загострення захворювання, хронічного больового синдрому, екзокринної/ендокринної недостатності підшлункової залози (ПЗ), корекції обмінних порушень та ускладнень [5, 6, 9, 15].

Центральним об'єктом застосування медикаментозних засобів є виражений больовий синдром, який є характерним для цього захворювання [2, 4, 11]. Лікування ХП включає немедикаментозне (модифікація стилю життя, дієта), медикаментозне, ендоскопічне та хірургічне. За даними ряду вчених визначено основні компоненти лікування ХП, які включають елімінацію шкідливих факторів, купіювання болю за рахунок застосування анагетиків, ненаркотичних та наркотичних, в комбінації з антидепресантами, зниження інтрапанкреатичного тиску, призначення ферментних препаратів, протокову декомпресію (ендоскопічну чи хірургічну), блокаду нервової передачі (блокада сонячного сплетіння, торакоскопічна спланхектомія), хірургічне втручання при неефективності консервативного лікування (резекція ПЗ, панкреатектомія) [3, 12, 13, 14].

Матеріал дослідження. Під спостереженням знаходилось 210 хворих на ХП, яким проводили комплексне обстеження з подальшим вибором консервативного, а в ряді випадків — оперативного лікування, в умовах клініки ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» за період з 2006 по 2012 рр.

Серед обстежених було 169 чоловіків і 41 жінка, вік пацієнтів коливався від 26 до 72 років, середній вік склав $(47,3 \pm 0,7)$ років. Співвідношення жінок і чоловіків — 1:4,1.

У відповідності до Марсельсько-Римської класифікації 1998 р., пацієнти (210 осіб) були розподілені на 4 клінічні групи: 26 хворих (12,4%) на обструктивну форму ХП, 56 пацієнтів (26,7%) з кальцифікуючою, 78 хворих (34,1%) з фіброзно-паренхіматозною формою, 50 пацієнтів (23,8%) з ХП, ускладненим псевдокістою. У всіх хворих вивчалися фактори ризику розвитку різних клініко-морфологічних форм ХП та якість життя; проведена оцінка можливостей сучасних методів діагностики різних клініко-морфологічних форм ХП; визначені морфологічні особливості ПЗ, роль системи перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту (ПОЛ-АОЗ) у прогресуванні клініко-морфологічних форм ХП та особливості лі-

підного спектру крові хворих; вивчені діагностичні можливості маркерів запалення, фіброзу, каменеутворення, апоптозу при клініко-морфологічних формах ХП; розроблений діагностично-лікувальний алгоритм ХП з урахуванням факторів прогресування захворювання та оцінена його ефективність у поліпшенні клінічного перебігу захворювання та якості життя хворих.

Для вивчення ефективності запропонованого лікування хворі були розподілені на дві групи: I — 34 хворих основної групи і II — 25 хворих групи порівняння.

Терапевтичною стратегією при ХП були комплексність і урахування патогенетичних особливостей розвитку захворювання. Терапевтична тактика у таких пацієнтів передбачала сукупність засобів і основних принципів, спрямованих на досягнення головної мети — припинення або уповільнення прогресування ХП, покращення стану хворих, досягнення ремісії та її подовження. При цьому в комплексній терапії застосовували методи, що безпосередньо впливають на регуляторні системи, сприяючи гальмуванню фіброзних процесів.

Базисне лікування ХП проводилось відповідно до стандартів [6]. Лікувальний комплекс розроблено для рішення кількох завдань: виключення провокуючих факторів (алкоголь, ліки, обструкція); полегшення болю; корекція екзо- та ендокринної недостатності; лікування супутніх розладів. Залежно від ступеня вираженості больового абдомінального синдрому, використовувалось поетапне лікування ХП, що включає наступні складові: дієта, дробове харчування, жири менше 60 г/добу; панкреатичні ферменти (по 25–40 тис. ОД ЄФ ліпази на основний прийом їжі та 10 тис. ОД ЄФ ліпази — на проміжний), H_2 -блокатори гістамінових рецепторів або інгібітори протонної помпи; ненаркотичні анагетики (ацетилсаліцилова кислота, диклофенак, ібупрофен, піроксикам); октреотид (сандостатин); ендоскопічне дренування; наркотичні анагетики (буторфанол, антаксон, фортал, трамадол, седалгін-нео); блокада сонячного сплетіння; при неефективності — хірургічне втручання. З метою корекції поживної недостатності призначали середньоланцюгові тригліцериди (трисорбон) та жиророзчинні вітаміни А, D, E, K.

Терапевтичні підходи до лікування ХП на його ранніх стадіях повинні включати механізми переривання на молекулярно-клітинному рівні активації фібробластів і їх трансформації у міофібробласти, а також поступального накопичення в позаклітинному матриксі колагенів, експресія яких свідчить про формування необоротних склеротичних змін залози. Тому для нормалізації рівня прозапальних та профібротичних цитокінів та корекції стану системи імунітету застосовували аутоцитокінотерапію у

вигляді 3-сеансного підшкірного введення аутоцитокінів, утворених моноклеарними клітинами периферичної крові хворого, які отримані каскадною стимуляцією. Курс аутоцитокінотерапії призначали на 14–16-ту добу перебування хворого у клініці (в підгострий період захворювання), сеанси проводили з інтервалами 3–5 діб, доза аутоцитокінів — 100 мкг/мл.

Для обмеження оксидативного стресу та зниження рівня продуктів ПОЛ, покращення стану системи АОЗ та нормалізації метаболізму колагену хворим на ХП призначали глутаргін по 3 таблетки (0,75 г) три рази на добу протягом 15–21 доби.

Для купіювання хронічного больового синдрому застосовували вихрове імпульсне магнітне поле (ВІМП) із впливом на проекцію ПЗ та біологічно активних точок по 5–15 хвилин курсом 10–15 сеансів. ВІМП активізує захисні механізми організму за рахунок покращення мікроциркуляції, нормалізації реологічних властивостей крові, порушень біохімічних показників та системи імунітету, змін швидкості передачі нервових імпульсів. ВІМП застосовували через 8–10 діб від початку лікування (в період затихаючого загострення). Тривалість лікування — 3–4 тижня до повної нормалізації клінічних даних, зниження рівня показників запалення, зникнення нейтрального жиру, крохмалю й м'язових волокон у калі.

Методи дослідження — загальноклінічні, інструментальні (ЕГДС, ЕРХПГ, рентгенографія, КТ, ультразвукові), функціональні (зондування шлунка та дуоденальне зондування), морфологічні (визначення ступенів фіброзу ПЗ, апоптичних нуклеаз, морфометрія), біохімічні (визначення показників ПОЛ і АОЗ, молекул середньої маси (МСМ), продуктів синтезу колагену — оксипроліну білкового зв'язаного (ОПбзв) та ГК), імунологічні (імуноферментний для визначення в крові рівнів інтерлейкінів TNF- α , TGF- β 1, REG-1 α , лактоферину, фекальної еластази-1, методи аналізу імунного статусу та неспецифічної резистентності організму), мікробіологічні (визначення мікробної контамінації шлункового вмісту та протоків ПЗ), експериментальні. Застосовували методи статистичного аналізу.

Результати дослідження. В результаті виконання роботи встановлено, що активність фіброзних процесів (TGF- β 1) вища у хворих з більш тривалим анамнезом захворювання на тлі зниження рівня білка-рецептора апоптозу — CD95. Рівень прозапальних цитокінів (TNF- α) вищий у хворих з порушенням відтоку панкреатичного секрету та псевдокістами ПЗ. Встановлено, що для хворих на фіброзно-паренхіматозний ХП та ускладнений псевдокістою характерна дисфункція клітинного імунітету (за ФРІС-формулою імунних розладів), а для хворих на кальцифікуючий ХП — гуморального. У хворих різними клініко-морфологічними формами ХП встановлені односпрямовані зміни рівня маркерів каменеутворення — значне підвищення вмісту літостатину (REG-1 α) і лактоферину. Встановлено, що ймовірність каменеутворення висока — при значенні 0,5–1,0 коефіцієнта кальцифікації (REG-1 α /лактоферин), низька — при 1,5 і вище.

Показано, що діють різні механізми апоптозу в екзо- та ендокринній частинах ПЗ — проапоптична протеаза ДНК-ази I експресується в цитоплазмі ацинарних клітин, а ендонуклеаза-G — в інсулярних клітинах і в епітелії проток. Раннім маркером апоптозу є транслокація ДНК-ази I з цитоплазми в ядро ацинарної клітини.

Визначені маркери прогресування ХП: значення коефіцієнту кальцифікації (REG 1 α /лактоферин) 0,5–1,0,

транслокація ДНК-ази I з цитоплазми в ядро ацинарної клітини, активація колагеноутворення (зниження відношення ОПбзв/ГК нижче 0,5), зростання рівня активаторів фіброзу (TGF- β 1, TNF- α), інтенсифікація процесів ПОЛ (малоновий діальдегід — МДА).

В експериментальних дослідженнях в результаті тривалого (12 діб) інтраперитонеального введення щурів в субмаксимальних дозах неселективного блокатора NO-синтаз NG-нітро-L-аргініну у щурів розвивався ХП зі стазом формених елементів крові в судинах, вогнищевим накопиченням лейкоцитів в паренхімі ПЗ. В деяких часточках розвивалась дистрофія ацинарних клітин. У ряді випадків після 6-добового введення інгібітора в зоні атрофії ацинарної тканини розвивався ніжний фіброз, обумовлений запальним процесом, а після 12-добового — виражені ознаки фіброзування паренхіми ПЗ. Тривале введення інгібітору NOs — L-NNA викликало активацію ПОЛ, наростання концентрації токсичних продуктів, порушення екскреторної функції ПЗ, що проявлялось фазовими змінами ферментів білкового та вуглеводного обміну, поступовим наростанням концентрації маркера фіброзування паренхіми ПЗ — ОПбзв. Отже, за умов використання у щурів неспецифічного блокатора NO-синтаз NG-нітро-L-аргініну, в тканині ПЗ щурів формуються морфологічні зміни, які характерні для запалення з хронізацією патологічного процесу, фіброзуванням паренхіми ПЗ в зонах її атрофії, та відзначається активація зовнішньосекреторної функції ПЗ.

Вивчено в експерименті, що введення глутаргіну приводить до нормалізації вмісту МДА у крові та повернення до меж фізіологічної норми вмісту маркерів метаболізму колагену (ОПбзв та оксипроліну вільного — ОПв). Тому глутаргін може бути застосований в комплексному лікуванні хворих на ХП як препарат, що сприяє зниженню рівня продуктів ПОЛ, покращує стан системи АОЗ та сприяє нормалізації метаболізму колагену.

На основі проведених досліджень та даних факторного аналізу удосконалено діагностичний та лікувальний алгоритми для хворих на ХП з визначенням основних шляхів терапевтичної стратегії хворих з урахуванням форми ХП. Лікування включало: немедикаментозне (модифікація стилю життя, відмова від алкоголю та тютюну, дієта), медикаментозне, ендоскопічне та хірургічне.

Після проведених діагностичних методів визначено групу хворих, які підлягали оперативному лікуванню. Більшість пацієнтів потребують хірургічного лікування тоді, коли інші терапевтичні та ендоскопічні процедури не в змозі полегшити абдомінальний біль. Хірургічні методи також застосовуються при стриктурах, кровотечах і підозрі на неоплазію ПЗ. Показаннями до хірургічного лікування були постійний та інтермітуючий больовий синдром внаслідок обструкції на різних рівнях протокової системи ПЗ, розвиток ускладнень, які не можуть бути усунуті консервативними методами. Оперативне лікування хворих на ХП було загалом спрямоване на поліпшення відтоку панкреатичного соку з протоки або на резекцію ураженого органу.

При обструктивному ХП лікування хворих направлене на усунення причини обструкції, що досягається тільки хірургічними методами. Потребують лікування в хірургічному відділенні також пацієнти з ХП, ускладненим утворенням псевдокісти, яким на першому етапі лікування проводилась гастро-/дуоденоцистостомія або черезшкірна пункція псевдокісти, а далі виконувалось оперативне втручання.

В теперішньому сьогодні широко впроваджені в лікування захворювань ПЗ методи малоінвазивної хірургії. У хворих на ХП, ускладнений псевдокістою, застосовували мініінвазивні втручання, які виконано у 5,5% випадків, — ендоскопічна папілосфінктеротомія, стентування головної панкреатичної протоки (ГПП) з наступним черезшкірним дренуванням кіст голівки ПЗ, які здавлювали супрадуоденальну частину холедоха, що супроводжувалося механічною жовтяницею. Користувалися пластиковими стентами CLSO-SF-10-5 з боковим фіксатором (фірма Cook, США).

При порушенні відтоку панкреатичного соку на рівні сфінктера Одді з розширенням ГПП до 4 мм у 10,9% випадків здійснювалася ізольована ендоскопічна папілосфінктеротомія, яка в 5,5% випадках була доповнена вірсунготомією. Відновлення адекватного відтоку панкреатичного соку в дванадцятипалій кишці (ДПК) сприяло купуванню больового синдрому.

При псевдокістах великих розмірів, що супроводжувались деформацією шлункової або дуоденальної стінок, або при сполученні порожнинної кісти з ГПП розглядали 2 ендоскопічних підходи: ендоскопічне трансмуральне дренування та транспапілярне дренування.

Трансмуральне дренування застосовано в 12,7% випадках (7 хворих). В 4 випадках дренування здійснювалося через ДПК, в 3 — через шлунок. Під контролем УЗД через ДПК або шлунок виконували пункцію кісти з максимальною аспірацією її вмісту, далі за Сельдингером проводили катетер Фогарті з роздуванням гідробалону. Після 5–7-ї доби, коли виникало склеювання між шлунком та кістою, катетер видаляли під контролем гастроскопа і в отвір проводили різного діаметру гідробалони, за допомогою яких розширяли створене співустя до 20 мм.

При зв'язку псевдокісти з ГПП ПЗ одним з варіантів внутрішнього ендоскопічного дренування є транспапілярне дренування, 2 хворим (3,6%) застосовувалась комбінована техніка з рентген-контрастуванням через катетер ГПП та кісти з наступним проколом стінки кісти та проведенням стенту, проксимальна частина якого виходила в просвіт ДПК. Стент утримували в кісті протягом 7–10 діб. Другим етапом лікування у цих хворих було оперативне втручання.

Результати консервативного лікування хворих на ХП вивчено в терміни від 6 до 12 місяців. Проведено аналіз лікування 34 хворих основної групи і 25 хворих групи порівняння. Пацієнтам проводили загальноклінічне і сонографічне обстеження, оцінювали біохімічні, імунологічні показники. При оцінці стану хворого враховувалися також динаміка маси тіла, режим харчування, ставлення до алкоголю.

Оцінка клініко-лабораторних показників дозволила розподілити результати лікування хворих таким чином:

1) хороші — високий ступінь ефективності лікування, характеризується тим, що у пацієнтів відсутні будь-які симптоми, пов'язані з патологією ПЗ: поліпшення загального стану хворого; зникнення больового синдрому; нормалізація рівня лабораторних показників; підвищення маси тіла >8 кг;

2) задовільні — середній ступінь ефективності лікування, характеризується тим, що є слабо виражені симптоми, які піддаються консервативному лікуванню, не вимагають проведення інвазивних методів діагностики і лікування: поліпшення загального стану хворого; епізодичне підвищення показників ферментативної функції; рідкий, слабої інтенсивності біль в проекції ПЗ; незначне підвищення маси тіла (2–3 кг);

3) погані — низький ступінь ефективності лікування (вимагають проведення інвазивних методів діагностики і лікування): незначне поліпшення стану хворого; стійкий больовий синдром; прогресування порушень екзо- і ендокринної недостатності ПЗ; явища портальної гіпертензії.

Після лікування в основній групі хороші результати встановлено у 25 хворих (73,5%), задовільні — у 7 (20,6%), погані результати — у 2 хворих (5,8%). В групі порівняння результати лікування достовірно ($p < 0,05$) відрізнялись в сторону погіршення від основної групи. Так, хороші результати мали місце у 12 хворих (48,0%), задовільні — у 7 хворих (28,0%), погані результати, які свідчили про низький ступінь ефективності лікування, відзначені у 6 хворих (24,0%). Отже, хороші і задовільні результати в основній групі хворих склали 94,1% і в 1,2 рази були вище групи порівняння. Погані результати в цій групі перевищували цей показник в основній групі в 4,1 рази.

Під впливом лікування у більшості пацієнтів основної групи спостерігалась позитивна динаміка клінічної картини. Так, у хворих основної групи больовий синдром зникав у середньому на 4–6 діб раніше, ніж у контрольній групі. Диспептичний синдром у хворих основної групи зменшився в середньому через 8 діб, у контрольній групі — через 10–12 діб. Через 11–13 діб від початку лікування (основна група) і 17–19 діб (контрольна група) нормалізувалась частота випорожнень. Хороший клінічний результат лікування сприяв покращенню показників імунної системи, біохімічних показників і якості життя хворих.

Аналіз динаміки змін імунних показників у вивчених групах хворих після проведеного лікування показав позитивні зміни рівня цитокінів, відповідних за активацію зірчастих клітин ПЗ, регуляцію фіброзоутворення та каменеутворення (табл. 1).

Таблиця 1

Зміни рівня показників пускових механізмів патології при ХП в обстежених хворих після лікування

Показник	До лікування (n=12)	Після лікування (n=12)	Норма
IL-10, пг/мл	30,57±1,47	29,36±0,87	28,6±1,83
TNF-α, пг/мл	302,43±117,64	177,89±110,51	2,20±0,81
лактоферин, нг/мл	17458,35±846,91	7167,68±1599,15**	653,57±11,89
літостатин (REG-1α, пг/мл)	2143,17±87,29	1179,83±99,51**	185,0±23,0
TGF-β1, нг/мл	39,34±8,05	22,12±3,37*	3,46±0,07
еластаза, мкг/г випорожнень	156,5±12,73	198,6±11,39*	200

Примітка: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$ — достовірність змін до і після лікування.

Так, у хворих через рік після лікування встановлено достовірне зниження вмісту лактоферину у сироватці крові з $(17458,35 \pm 846,91)$ нг/мл до $(7167,68 \pm 1599,15)$ нг/мл ($p < 0,001$); літостатину (REG-1a) — з $(2143,17 \pm 87,29)$ пг/мл до $(1179,83 \pm 99,51)$ пг/мл ($p < 0,001$); активатора фіброзу TGF-1 β — з $(39,34 \pm 8,05)$ нг/мл до $(22,12 \pm 3,37)$ нг/мл ($p < 0,05$). Рівень еластази кала, показника зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, достовірно підвищився ($p < 0,05$) і у 75% пацієнтів був у межах норми.

Ці зміни відбувались на фоні покращення всіх ланок імунітету у хворих основної групи: гуморальної, клітинної, регуляторної (табл. 2). Так, після лікування абсолютне число Т-клітин у 100,0% хворих основної групи нормалізувалось ($p < 0,05$). Достовірно підвищилась відносна кількість Т-хелперів ($p < 0,05$). Відзначено достовірне зниження відносної кількості Т-супресорів ($p < 0,05$), так що після лікування їх рівень не відрізнявся від контрольної групи. Вищезазначені зміни привели до відновлення імунорегуляторного індексу CD4⁺/CD8⁺, який після лікування не відрізнявся від групи контролю ($p > 0,05$). У 41,6% випадків підвищений рівень В-клітин після лікування в основній групі знизився ($p < 0,05$), що привело до нормалізації цього показника у всій групі. В основній групі хворих після лікування відзначено нормалізацію НСТ та ЦІК ($p < 0,05$), що свідчить про нормалізацію функціональної активності нейтрофілів та фагоцитарної ланки імунітету.

В групі порівняння не відзначалось таких позитивних змін всіх ланок імунітету (гуморальної, клітинної, регуляторної), як у хворих основної групи. Відзначена нормалізація відносної кількості В-клітин (CD19⁺) та рівня ЦІК ($p < 0,05$). Інші показники достовірно після лікування не змінилися, а головне — не відзначено позитивних змін у відновленні імунорегуляції. Про позитивний ефект лікування свідчать також зміни біохімічних показників сироватки крові у хворих. При аналізі їх після лікування характеризувались процеси фіброзу, холестази, ліпідного обміну, ендотоксемії, аналізувались вміст Ca і Cu (табл. 3).

Показник розвитку ендотоксемії (МСМ), який був достовірно підвищений у хворих обох груп в порівнянні з контролем, після лікування знизився в 1,54 рази — $(493,18 \pm 30,87)$ мг/л в I групі ($p < 0,001$) і суттєво не змінився в II групі. Вміст загальних ліпідів та ХС після лікування залишився майже на тому ж рівні. Це вказує на порушення розщеплення ліпідів і їх подальшого всмоктування в кишечнику за панкреатогенним типом. Загальна кількість ТГ та β -ЛП у хворих після лікування суттєво не відрізнялась від контролю.

Після лікування спостерігалось зниження ОПбзв у хворих I групи у 1,15 рази — $(159,74 \pm 6,51)$ мкмоль/л ($p < 0,01$) і ГА до $(6,63 \pm 0,42)$ мкмоль/л ($p < 0,05$) при відсутності суттєвих змін цих показників у хворих II групи при порівнянні періоду до та після лікування. Явища холестази підтверджувались підвищенням у хворих обох груп Х-ЛП в 1,63 і 1,3 рази відповідно, при суттєво незміненому вмісті ЖК.

Активність ГТП у хворих обох груп до лікування мала тенденцію до підвищення, а у віддаленому періоді після лікування спостерігалось поступове зниження активності даного ферменту у порівнянні з попередніми показниками ($p > 0,05$).

Аналіз змін показників системи ПОЛ-АОЗ у пацієнтів обох груп до та після лікування (табл. 4) виявив, що у хворих I групи після лікування відбулося суттєве зниження концентрації субстратів ПОЛ в α -фазі, в порівнянні з періодом до лікування ($p < 0,05$). ОДК в гептановій фракції в обох групах пацієнтів після лікування виявлені не були, на відміну від груп хворих до лікування. Характерною була відсутність ШО в обох фазах. Спостерігалась тенденція до зниження концентрації продуктів ПОЛ-МДА в обох групах пацієнтів після лікування, в порівнянні з аналогічними групами до лікування.

При розгляді системи АОЗ після лікування в I групі пацієнтів активність СОД була знижена ($p < 0,05$), а в II групі — на 53,0% підвищена, на відміну від таких же груп до лікування, при цьому в I групі активність КА досягла меж фізіологічної норми, а в II групі — зросла на 32,2%.

При аналізі ферментативної активності ПЗ, в групах хворих після лікування було виявлено вірогідне зниження активності α -амілази ($p < 0,05$) в I групі, в II групі активність даного ферменту також мала тенденцію до зниження (табл. 5). Активність ліпази та трипсину знизилася в обох групах пацієнтів. У хворих II групи в 1,4 рази зменшилася активність фосфоліпази А. Накопичення в крові глюкози було більш характерним для хворих I групи, де рівень ГНб зріс з $(6,52 \pm 0,84)$ до $(7,17 \pm 1,41)$ мкМ фру/г Нб, в групі II концентрація цього показника мала тенденцію до зниження.

При аналізі сонографічних даних встановлено, що після лікування хворих I групи розміри ПЗ зменшилися за рахунок розмірів голівки ($p < 0,002$), в той час як тіло і хвіст практично не змінилися (табл. 6). Діаметр ГПП достовірно не змінився і залишався помірно розширеним. Контури ПЗ були в переважній більшості випадків нерівними і майже у половини пацієнтів нечіткими через фіброзні зміни її, що підтверджується підвищенням показника відносної щільності паренхіми ПЗ.

У хворих II групи після лікування розміри ПЗ практично не змінювалися і залишалися близькими до верхньої межі норми (табл. 7). Контури ПЗ нерівні і чіткі, що говорить про фіброз органу і відсутність запального процесу на момент дослідження.

Просвіт ГПП достовірно зменшився, що свідчило про зниження внутрішньопротокового тиску: $(5,27 \pm 1,23)$ мм через 3–6 місяців після лікування і $(4,38 \pm 0,87)$ мм через 6 і більше місяців ($p < 0,01$). Локальні розширення протоки визначалися лише в поодиноких випадках і розмір їх достовірно зменшився до $(5,01 \pm 1,20)$ мм через 3–6 міс і $(4,56 \pm 2,05)$ мм через 6 і більше місяців після лікування проти $(8,36 \pm 1,7)$ мм до лікування ($p < 0,001$).

Таблиця 2

Показники імунного статусу у хворих після лікування

Показник	Група контролю (n=20)	I група (n=34)		II група (n=25)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
лейкоцити, $10^9/\text{л}$	5,35±0,21	6,98±0,68*	5,89±0,39	6,87±0,72*	6,63±0,81
лімфоцити, %	28,71±0,81	33,73±1,73*	29,58±2,65	34,2±1,76*	34,7±2,03*
лімфоцити, $10^9/\text{л}$	1,61±0,07	2,32±0,29*	2,17±0,22*	2,34±0,31*	2,19±0,27*
CD3 ⁺ , %	50,88±0,68	41,07±1,46**	49,25±1,51+	40,84±1,51**	39,87±1,74**
CD3 ⁺ , $10^9/\text{л}$	0,76±0,04	0,95±0,08*	0,84±0,09	0,96±0,09*	0,87±0,08
CD19 ⁺ , %	14,78±0,48	21,34±1,64*	15,67±1,70+	21,09±1,72*	16,3±1,49+
CD19 ⁺ , $10^9/\text{л}$	0,25±0,01	0,36±0,04*	0,33±0,05	0,39±0,03**	0,34±0,06
CD4 ⁺ , %	38,71±0,52	28,38±1,73**	36,08±0,87+	29,14±1,81**	27,3±1,07#
CD4 ⁺ , $10^9/\text{л}$	0,53±0,03	0,53±0,09	0,52±0,05	0,54±0,09	0,56±0,08
CD8 ⁺ , %	18,39±0,57	26,46±1,75**	18,05±1,32+	27,07±1,64**	24,94±1,72**
CD8 ⁺ , $10^9/\text{л}$	0,30±0,02	0,42±0,06	0,32±0,08	0,43±0,07	0,39±0,08
CD16 ⁺ , %	19,07±0,90	19,08±1,81	18,83±1,33	19,11±1,76	21,42±1,36
CD16 ⁺ , $10^9/\text{л}$	0,31±0,02	0,43±0,07	0,35±0,08	0,44±0,07	0,41±0,08
CD95 ⁺ , %	17,24±0,57	15,08±0,83*	16,94±0,67	14,97±0,93*	15,01±0,97
CD95 ⁺ , $10^9/\text{л}$	0,24±0,02	0,27±0,03	0,24±0,04	0,28±0,04	0,27±0,03
T/B	2,78±0,15	2,75±0,18	2,77±0,28	2,67±0,23	2,48±0,94
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,97±0,07	1,56±0,12*	1,89±0,23	1,54±0,21	1,52±0,87
ЦІК, од. опт. щіл.	3,42±0,23	6,94±0,28#	2,99±0,31+	6,76±0,3#1	4,02±1,08+
НСТ	12,03±0,74	19,82±3,26*	12,56±2,35	20,01±2,94*	16,27±1,56*
ЦПА	0,20±0,01	0,34±0,08	0,18±0,05	0,36±0,09	0,29±0,09

Примітки:

1. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, # — $p < 0,001$ — достовірність змін порівняно з контролем.2. + — $p < 0,05$ — достовірність змін до і після лікування.

Таблиця 3

Біохімічні показники сироватки крові обстежених хворих після лікування ($M \pm m$)

Показник	Група контролю (n=20)	I група (n=34)		II група (n=25)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ліпіди, г/л	6,00±0,70	3,55±0,15***	3,5±0,26***	3,61±0,16***	3,69±0,001***
ХС, ммоль/л	5,20±0,60	4,76±0,21	5,01±0,34	4,63±0,19	4,41±0,76
β-ЛП, од.	45,00±2,25	47,20±2,81	44,85±4,02*	46,14±2,47	48,33±7,69
Х-ЛП, од/мл	2,75±0,28	4,56±0,38***	4,5±0,67	4,81±0,93*	3,5±0,87
ТГ, ммоль/л	1,16±0,06	1,33±0,09	1,18±0,14	1,29±0,14	1,30±0,17
ЖК, ммоль/л	0,144±0,027	0,194±0,007	0,19±0,01	0,195±0,008	0,16±0,03
ГТП, мккат/л	0,82±0,025	1,20±0,27	1,15±0,60	1,45±0,36	1,40±0,7
Су, мкмоль/л	17,70±0,57	24,73±0,93***	24,21±1,09***	24,96±1,02***	23,34±3,33
ОПбзв, мкмоль/л	136,04±4,30	184,97±7,84***	159,74±6,51**	189,41±7,39***	196,6±29,4*
ГА, ммоль/л	5,61±0,22	6,73±0,24***	6,63±0,42*	6,94±0,29***	7,63±1,07
МСМ, мг/л	445,60±18,20	760,44±46,31***	493,18±30,87***	617,47±35,15***	643,75±129,15
Са, ммоль/л	2,50±0,09	2,17±0,04***	2,11±0,12	2,23±0,06*	2,19±0,12*

Примітки:

1. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ — вірогідність змін між показниками хворих у порівнянні з групою контролю.2. *** — $p < 0,05$ — вірогідність змін між показниками хворих до і після лікування.

Таблица 4

Динаміка змін показників системи ПОЛ-АОЗ у пацієнтів I та II груп (M±m)						
Показник	Фази	Група контролю (n=20)	I група (n=34)		II група (n=25)	
			до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ІПЗ, в.од./мл	α	0,99±0,04	1,10±0,04*	0,89±0,08•	0,99±0,06	0,97±0,03
	β	3,12±0,12	3,22±0,10	3,59±0,38	3,06±0,08	3,22±0,14
ДК, в.од./мл	α	0,67±0,03	0,71±0,03	0,6±0,09	0,65±0,04	0,68±0,05
	β	1,53±0,08	1,85±0,07**	1,87±0,25	1,65±0,07	1,53±0,07
ОДК, в.од./мл	α	0	0,06±0,01	0	0,03±0,01	0
	β	0,80±0,03	0,99±0,07*	0,93±0,19	0,73±0,05	0,6±0,08*
ШО, в.од./мл	α	0	0	0	0,01±0,01	0
	β	0	0,40±0,03	0	0,36±0,04	0
МДА, нмоль/мл		2,07±0,13	3,04±0,15***	3,0±0,20***	2,66±0,23*	3,0±0,20***
СОД, ум. од.		30,3±1,22	32,62±2,8	29,35±2,98	21,63±3,57*•	29,35±2,98
КА, мкм/хв х мгНв		1149,6±49,3	1035,65±24,61*	1050,18±32,28	1101,8±67,94	1050,18±32,28
ЦП, мг/мл		308,08±8,79	447,37±11,18***	434,70±17,5***	455,69±22,36***	434,70±17,5***
К/ф, ЦП/МДА		1,71±0,11	1,58±0,08	1,58±0,09	1,95±0,28	1,58±0,09

Примітки:
1. α — гептанова фаза; β — ізопропанольна фаза.
2. * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001 — вірогідність змін між показниками пацієнтів до та після лікування у порівнянні з контрольною групою.
3. • — <0,05 — вірогідність змін між показниками пацієнтів до та після лікування.

Таблица 5

Динаміка змін показників ферментативної активності та вмісту GHb у хворих (M±m)					
Показник	Група контролю (n=20)	I група (n=34)		II група (n=25)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
α-амілаза, мг/с·л	6,10±0,37	15,56±1,81***	8,74±2,16•	16,44±2,76***	11,90±3,97
ліпаза, нмоль/с·л	1,07±0,05	1,44±0,11***	1,36±0,11*	1,38±0,08***	1,30±0,09*
трипсин, мкм/мл·хв	2,50±0,27	8,60±0,66***	7,08±0,88***	8,81±0,71***	7,87±1,31***
GHb, мкм фру/г Нв	5,25±0,28	6,52±0,84	7,17±1,41	6,30±0,74	5,49±2,06
фосфоліпаза А, од. Ф/л А в 1 мл сив.	0,98±0,07	1,91±0,13***	1,82±0,30**	2,07±0,20***	1,47±0,14**

Примітки:
1. * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001 — вірогідність змін між показниками пацієнтів до та після лікування у порівнянні з контрольною групою.
2. • — <0,05 — вірогідність змін між показниками пацієнтів до та після лікування.

Таблица 6

Стан ПЗ хворих I групи після лікування			
Показник	До лікування (n=34)	Після лікування	
		до 6 місяців (n=23)	>6 місяців (n=11)
голівка ПЗ, мм	35,97±2,07	28,00±1,00*	30,45±2,42*
тіло ПЗ, мм	17,30±0,81	16,08±0,79	15,36±1,11
хвіст ПЗ, мм	25,46±1,79	24,87±0,83	28,70±0,42
ГПП, мм	4,78±0,74	5,30±1,19	4,90±0,87
контури:			
рівні, абс. к. (%)	5 (16,6)	2 (8,0)	—
нерівні, абс. к. (%)	25 (83,4)	23 (92,0)	12 (100,0)
чіткі, абс. к. (%)	17 (56,6)	11 (44,0)	5 (41,6)
нечіткі, абс. к. (%)	13 (43,4)	14 (56,0)	7 (58,3)
структурна одиниця, од.	3,66±0,15	3,55±0,18	3,46±0,19
ехощільність, од.	6,31±0,67	5,95±0,71*	7,64±1,16*

Примітка: * — p<0,05 — достовірна різниця показника до та після лікування.

Конкременти ГПП лоціювалися лише у 3 (23,1%) хворих через 3–6 місяців і у 2 (6,7%) пацієнтів після 6 місяців в порівнянні з 15 (55,6%) до лікування. Після лікування якість життя

(ЯЖ) хворих, яку ми вивчали з застосуванням опитувальника SF-36 та розробленого нами опитувальника, зазнала позитивних змін. Показники ЯЖ хворих на ХП представлені на рис. 1.

Показники стану ПЗ хворих II групи

Показник	До лікування (n=25)	Після лікування	
		до 6 місяців (n=13)	>6 місяців (n=12)
голівка ПЗ, мм	32,78±1,29	27,54±1,08	32,33±1,55
тіло ПЗ, мм	16,81±0,61	15,92±0,61	16,25±1,21
хвіст ПЗ	25,19±0,64	24,77±0,62	24,50±1,06
ГПП, мм	7,19±0,57	5,27±1,23*	4,38±0,87*
контури:			
рівні, абс. к. (%)	2 (7,4)	—	—
нерівні, абс. к. (%)	25 (92,6)	13 (100,0)	12 (100,0)
чіткі, абс. к. (%)	15 (55,5)	4 (30,8)	9 (75,0)
нечіткі, абс. к. (%)	12 (44,5)	9 (69,2)	3 (25,0)
фіброз, абс. к. (%)	3 (11,1)	8 (61,5)	1 (8,3)

Примітка: * — $p < 0,05$ — достовірна різниця показника до та після лікування.

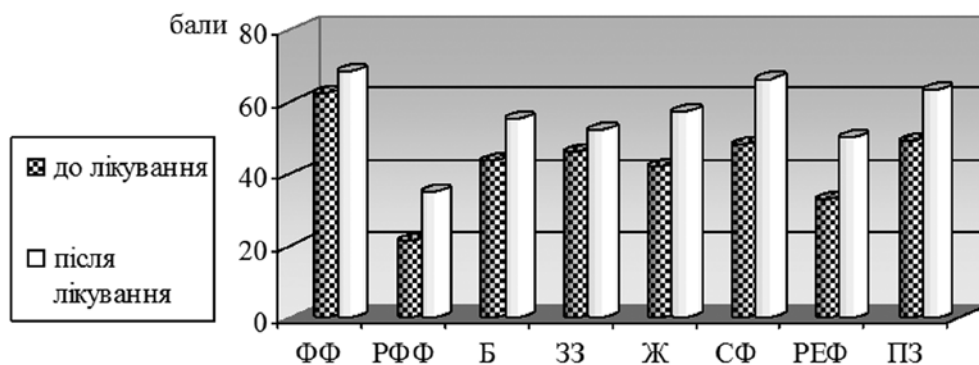


Рис. 1. Показники якості життя хворих на ХП в динаміці лікування.

Після лікування параметри ЯЖ істотно покращилися. Так, у результаті лікування вірогідно підвищувалися показники фізичного компоненту здоров'я — ($52,3 \pm 6,7$) балів проти ($43,2 \pm 8,4$) до лікування, ($p < 0,05$). Покращення ЯЖ за фізичним компонентом відбувалось за рахунок достовірного покращення показника загального здоров'я (ЗЗ): ($52,9 \pm 3,5$) балів проти ($46,2 \pm 2,1$) до лікування, ($p < 0,05$). За іншими шкалами (РФФ, ФФ, Б) відзначалася тенденція до поліпшення ЯЖ хворих, але достовірних відмінностей показників не виявлено.

Показник психологічного компоненту здоров'я також достовірно підвищився — ($57,5 \pm 4,9$) балів проти ($43,0 \pm 3,7$) до лікування, ($p < 0,05$). Покращення ЯЖ за психологічним компонентом відбувалось за рахунок достовірного покращення показників життєздатності (Ж), соціального функціонування (СФ), психічного здоров'я (ПЗ): ($57,0 \pm 4,0$) бали проти ($42,1 \pm 2,6$) до лікування, ($p < 0,05$); ($66,1 \pm 4,5$) бали проти ($48,0 \pm 3,3$) до лікування, ($p < 0,05$); ($63,2 \pm 3,5$) бали проти ($49,2 \pm 2,8$) до лікування, ($p < 0,05$), відповідно.

За шкалою ролі емоційного функціонування (РЕФ) відзначалася тенденція до поліпшення ЯЖ хворих, але достовірних відмінностей показників не виявлено.

Також ми проаналізували суб'єктивну оцінку хворими рівня свого здоров'я в порівнянні з минулим роком. Якщо до лікування рівень здоров'я в порівнянні з минулим роком оцінювався хворими в середньому на ($34,6 \pm 3,9$) балів, то після лікування він зростає в 2,1 рази і становив ($74,1 \pm 5,1$), ($p < 0,0001$).

Нами було розроблено та використано специфічний опитувальник для дослідження ЯЖ, яка обумовлена наявністю саме ХП. Він вміщував запитання про вплив захворювання на ЯЖ пацієнта в цілому та запитання про скарги (біль у лівому підреб'ї, оперізуючий біль, здуття живота та ін.), обумовлені наявністю ХП. Також хворі самостійно оцінювали

в розробленому специфічному опитувальнику наскільки їм заважають скарги, пов'язані з ХП, у повсякденному житті, як емоційно вони сприймають свою хворобу (відповіді варіювали від «спокійного» ставлення до «значно емоційно турбує»).

Як видно з рис. 2, за даними опитування спостерігається позитивна динаміка. Так, значно виражений біль до лікування був у 27,5% проанкетованих хворих, помірно виражений — у 55,0%, незначно виражений — у 12,5%. Після лікування пацієнти відзначали лише помірно виражений біль у 32,5% хворих та у 42,5% — незначний, у решти біль не турбував.

Аналогічно значно менше стало турбувати здуття та гуркотіння у животі.

Всі ці факти знайшли відображення і в тому, наскільки скарги хворих на ХП заважають їх повсякденному стилю життя і погіршують ЯЖ (рис. 3).

Як видно з рис. 3, після лікування лише 5,0% хворих вказали на значний негативний вплив захворювання на ЯЖ проти 37,5% до початку лікування. Відсоток пацієнтів, у яких захворювання не погіршувало та незначно погіршувало ЯЖ, зріс — з 7,5% до 15,0% та з 30,0% до 42,5%, відповідно.

Невиражені скарги, на які можна не звертати уваги, відзначили 32,5% проанкетованих до лікування та 52,4% після лікування. Помірні скарги і прояви ХП, які не можуть бути не відмічені, але не порушують звичний ритм життя, відзначили до лікування 35,0% хворих на ХП та 42,5% пацієнтів після лікування.

Значні проблеми та скарги, які значно порушують активність та ритм життя пацієнта протягом доби, відзначили 32,5% проанкетованих до лікування та 5,0% після лікування.

Таким чином, встановлена позитивна динаміка у скаргах, їх самооцінці пацієнтами та їх впливу на повсякденний стиль життя. Щодо емоційного сприйняття пацієнтами захворювання ситуація покращилась не так значно (рис. 4).

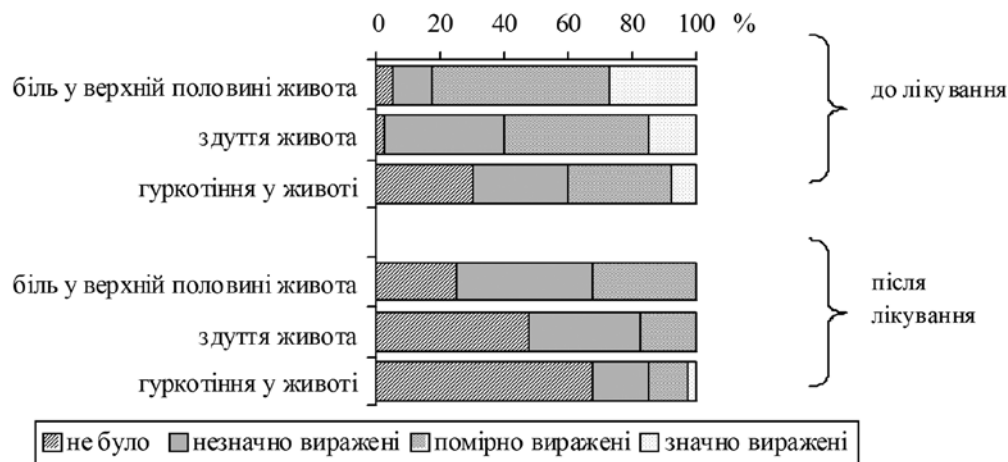


Рис. 2. Зміни частоти та вираженості скарг хворих на ХП в динаміці лікування.

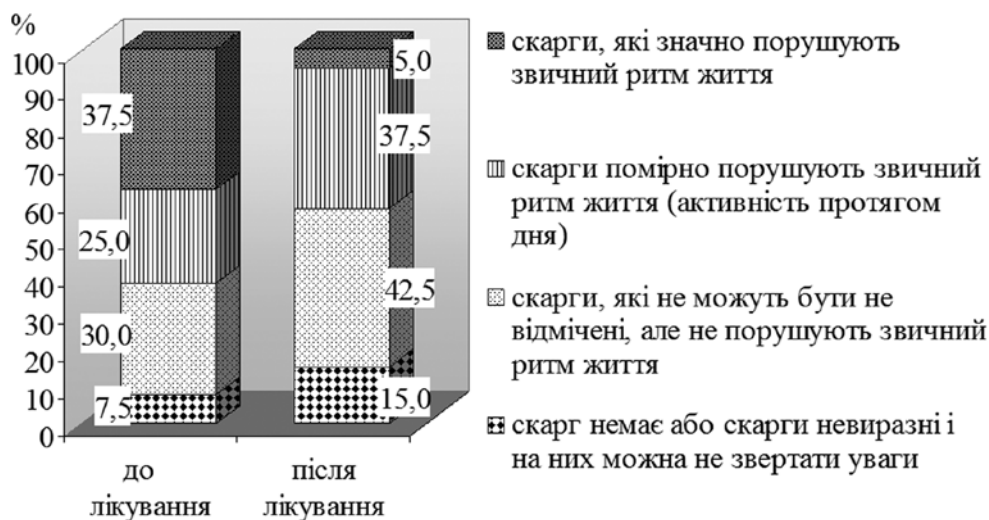


Рис. 3. Вплив перебігу захворювання на якість життя хворих.

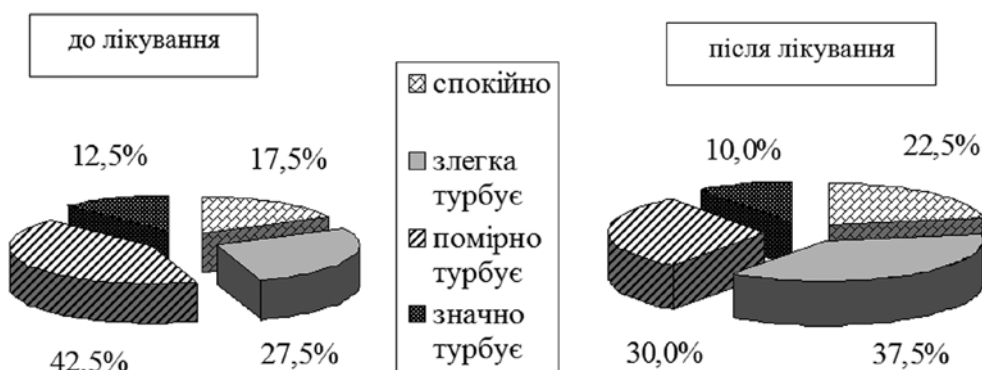


Рис. 4. Емоційне сприйняття своєї хвороби пацієнтами.

Так, ХП емоційно значно турбував 12,5% пацієнтів до лікування проти 10,0% після лікування, помірно — 42,5% і 30,0%, злегка — 27,5% і 37,5%, а 17,5% хворих до лікування відносилися до свого захворювання емоційно спокійно, після лікування цей показник зріс до 22,5%.

Таким чином, у пацієнтів I групи після комплексного лікування з застосуванням аутоцитокінів, глутаргіну та ВІМР встановлено, що після лікування не відбувається повного відновлення імунної системи, що пояснюється важливим значенням її в хронізації і прогресуванні ХП. У той же час показник TGF- β 1, який свідчить про розвиток фібротичних процесів, ак-

тивізує зірчасті клітини ПЗ, що продукують екстрацелюлярний матрикс та відповідають за фіброзування паренхіми залози, достовірно знижувався ($p < 0,05$), а рівень цитокінів, що побічно мають відношення до процесів фіброзу — IL-10, TNF- α , — мав тенденцію до зниження ($p > 0,05$). Встановлено позитивний вплив лікування на процеси кальцифікації — достовірно знизився рівень REG-1a (літостатину), який є основною складовою панкреатичних каменів ($p < 0,001$).

Крім того, відзначалась нормалізація активності амілази, ліпази, трипсину та фосфоліпази А в порівнянні з аналогічними показниками до лікування. Встановлено зниження

вираженості ендотоксемії (МСМ), фіброзу (ГА і ОПбзв), але ці показники після лікування залишались вищими від показників контрольної групи. Вираженість холестазу (Х-ЛП) знизилась в порівнянні з контролем достовірно ($p < 0,05$), залишалось вираженням порушення обміну ліпідів (зменшення загальних ліпідів) ($p < 0,05$), відзначалось збільшення кількості міді та зменшення кальцію в сироватці крові.

Встановлено суттєве зниження концентрації субстратів ПОЛ (ІПЗ в гептановій фазі) та продуктів ПОЛ (ОДК в гептановій фазі) і відсутність ШО в обох фракціях, ($p < 0,05$). Відзначалось зниження концентрація МДА, в той час як активність системи АОЗ після лікування мала тенденцію до підвищення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Губергриц Н. Б. Практическая панкреатология / Н. Б. Губергриц. — М.: 4ТЕ АРТ, 2008. — 319 с.
2. Губергриц Н. Б. Возможности препарата «Октра» в купировании абдоминальной боли при хроническом панкреатите / Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич, Н. В. Беляева // Сучасна гастроентерологія. — 2012. — № 4 (66). — С 55–62.
3. Дифференциальная диагностика и принципы терапии различных форм панкреатита и панкреонекроза / Ю. В. Лузганов, Н. Е. Островская, В. А. Ягубова, К. С. Шкиря // Русский медицинский журнал. — 2005. — № 13. — С. 27.
4. Дорофеев А. Э. Механизмы панкреатической боли и методы ее купирования / А. Э. Дорофеев, Н. Н. Руденко // Сучасна гастроентерологія. — 2012. — № 3 (65). — С. 97–102.
5. Ивашкин В. Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. — М.: Литература, 2003. — 1046 с.
6. Клиническая гастроэнтерология: протоколы диагностики и лечения / Т. И. Бойко, Н. Г. Гравировская, Т. В. Майкова [и др.] — Днепропетровск: Журфонд, 2003. — 299 с.
7. Христич Т. Н. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы / Т. Н. Христич, В. П. Пишак, Т. В. Кендзерская. — Черновцы: Медуниверситет, 2006. — 280 с.
8. Циммерман Я. С. Хронический панкреатит / Я. С. Циммерман // Вестник Клуба Панкреатологов. — 2009. — № 1 (2). — С. 38–47.

Встановлено, що практично всі показники фізичного і психологічного здоров'я хворих після лікування були статистично вищими в порівнянні з такими до лікування, що свідчило про ефективність запропонованого комплексу. Хороші і задовільні результати в І групі хворих склали 94,1% і в 1,2 рази були вищими ніж у групі порівняння.

Таким чином, проведене лікування дозволило одержати позитивний ефект у більшості хворих. Отже, стратегією лікування хворих на ХП повинні бути комплексність і можливість впливу на основні ланки патогенезу захворювання з тим, щоб гальмувати розвиток фіброзних та інших структурних змін ПЗ.

9. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Treatment of Pain in Chronic Pancreatitis // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 115. — P. 763–764.
10. DiMagno M. J. Chronic pancreatitis / M. J. DiMagno, E. R. DiMagno // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 25. — P. 454–459.
11. Intrathecal narcotic infusion pumps for intractable pain of chronic pancreatitis: a pilot series / P. Kongkam, D. L. Wagner, S. Sherman [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 104. — P. 1249–1255.
12. Khanna S. Endotherapy for pain in chronic pancreatitis / S. Khanna, R. K. Tandon // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 23. — P. 1649–1656.
13. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis / D. L. Cahen, D. J. Gouma, P. Laramée [et al.] // Gastroenterology. — 2011. — Vol. 141. — P. 1690–1695.
14. Management guidelines for gallstone pancreatitis. Are the targets achievable? / H. Sanjay, S. Yeeting, C. Whigham [et al.] // JOP. — 2009. — Vol. 10. — P. 43–47.
15. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations / J. Toouli, A. V. Biankin, M. R. Oliver [et al.] // Med. J. Aust. — 2010. — Vol. 193. — P. 461–467.

УДК 616.37–002.2+591.61/537.612.3+615.012.8

ЕФЕКТИВНІСТЬ АУТОЦИТОКИНІВ, ГЛУТАРГІНУ ТА ВИХРОВОГО ІМПУЛЬСНОГО МАГНІТНОГО ПОЛЯ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

О. О. Крылова, В. М. Ратчик, В. Е. Кудрявцева, А. И. Руденко, В. А. Макаrchuk
Институт гастроэнтерологии НАМН Украины, Днепропетровск, Украина

Ключові слова: хронічний панкреатит, лікування, цитокіни, больовий синдром, оксидативний стрес

Проведено аналіз консервативного лікування 34 хворих на хронічний панкреатит основної групи і 25 хворих групи порівняння. У хворих основної групи додатково до базисної терапії застосовували аутоцитокінотерапію, глутаргін та вихрове імпульсне магнітне поле. Результати лікування хворих вивчено в терміни від 6 до 12 місяців. Аналіз отриманих результатів показав, що запропонований спосіб дозволив підвищити ефективність лікування за рахунок корекції цитокінового профілю, показників ліпероксидації, ендогенної інтоксикації, оптимізації антиоксидантного захисту, покращення загального стану та якості життя хворих.

УДК 616.37–002.2+591.61/537.612.3+615.012.8

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АУТОЦИТОКИНОВ, ГЛУТАРГИНА И ВИХРОВОГО ИМПУЛЬСНОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Е. А. Крылова, В. М. Ратчик, В. Е. Кудрявцева, А. И. Руденко, В. А. Макаrchuk
Институт гастроэнтерологии НАМН Украины, Днепропетровск, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, лечение, цитокины, болевой синдром, оксидативный стресс

Проведен анализ консервативного лечения 34 больных хроническим панкреатитом основной группы и 25 больных группы сравнения. У больных основной группы дополнительно к базисной терапии применяли аутоцитокінотерапію, глутаргін и вихрове імпульсне магнітне поле. Результаты лечения больных изучены в сроки от 6 до 12 месяцев. Анализ полученных результатов показал, что предложенный способ позволил повысить эффективность лечения за счет коррекции цитокінового профиля, показателей липероксидации, эндогенной интоксикации, оптимизации антиоксидантной защиты, улучшения общего состояния и качества жизни больных.

EFFICIENCY OF CYTOKINES, GLUTARGIN AND VORTEX PULSE MAGNETIC FIELD IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

O. O. Krylova, V. M. Ratchik, V. E. Kudryavtseva, A. I. Rudenko, V. A. Makarchuk
Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine, Dnepropetrovsk, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, treatment, cytokines, pain, oxidative stress

The authors conducted the analysis of conservative treatment of 34 patients of the main group with chronic pancreatitis and 25 patients of the comparison group. Autocytokine therapy, glutargin and vortex pulsed magnetic field were used in the main group in addition to basic therapy. Results of treatment of patients were studied in terms of 6–12 months. Analysis of the results showed that the proposed method allowed to increase the effectiveness of treatment due to the correction of cytokine profile, indices of peroxidation and endogenous intoxication, optimization of the antioxidant protection, and improvement of the overall quality of patients' life.

Діагностичний алгоритм у хірургічному лікуванні гострого некротичного панкреатиту

I. В. Хомяк

Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова НАМН України, Київ, Україна

КЛЮЧОВІ СЛОВА

гострий некротичний панкреатит, діагностичний алгоритм, оцінка тяжкості стану, диференційована етапна тактика, хірургічне лікування

Вступ

Проблема діагностики та лікування тяжкого гострого панкреатиту (ГП) є однією з найбільш дискусійних в абдомінальній хірургії [1, 3, 4]. Виділення хворих з тяжким перебігом ГП на ранніх стадіях захворювання зможе реально покращити результати їх лікування. Для цього необхідне вдосконалення прогностичних критеріїв, які ґрунтуються на патофізіологічних механізмах запалення [10, 12].

У проблемі ранньої діагностики ГП сьогодні багато невирішених питань, хоча наслідки цього захворювання значною мірою залежать від ранньої достовірної діагностики і своєчасного лікування [6, 11]. На думку багатьох авторів, у встановленні діагнозу гострого некротичного панкреатиту (ГНП) значну роль відіграють дані лабораторних досліджень [5, 10]. Але також наголошується, що для верифікації діагнозу ГНП, встановлення стадії і причини захворювання необхідне застосування інструментальних методів дослідження: рентгенографії грудної клітки і черевної порожнини, УЗД, ендоскопії, КТ, МРТ, МРХПГ, ангіографії судин підшлункової залози (ПЗ), ЕРПХГ, діагностичної лапароскопії [8, 9, 13]. Для остаточної об'єктивної стратифікації хворих із панкреонекрозом за ступенем тяжкості їх стану в 11 оприлюднених у світі керівництвах з тактики ведення пацієнтів з ГП рекомендоване, як стандарт, комплементарне використання шкали АРАСНЕ II, визначення вмісту С-реактивного протеїну (СРП) в крові і КТ із внутрішньовенним контрастним підсиленням [1]. Незважаючи на застосування існуючих лабораторних і інструментальних методів дослідження, багатофакторних клініко-лабораторних прогностичних шкал, основною причиною високої летальності при некротичних формах ГП є пізня діагностика і неадекватна оцінка тяжкості перебігу хвороби [7, 11].

Сьогодні як в Україні, так і за кордоном немає єдиної діагностичної та лікувальної доктрини з приводу ГНП. Предметом обговорення є прогнозування, діагностика, вибір показань та строків виконання хірургічних втручань з приводу ГНП, обсяг і технічні прийоми оперативних втручань, а також питання консервативної терапії, зокрема, профілактики інфекційних ускладнень, пригнічення секреторної активності ПЗ, організація ентерального харчування та парентерального живлення, методи детоксикації тощо [1, 3, 9].

Таким чином, збільшення кількості хворих на ГНП, незадовільні результати їх лікування, протиріччя думок вчених щодо діагностики і тактики хірургічного лікування, місця консервативної терапії, заходів профілактики ускладнень зумовлюють актуальність проблеми та спонукають до удосконалення діагностичних заходів, оцінки тяжкості стану хворих, обґрунтування показань до застосування мініінвазивних та «відкритих» оперативних втручань в клінічній практиці.

Мета роботи — поліпшення результатів хірургічного лікування хворих на ГНП шляхом розробки та впровадження

діагностичного алгоритму, дотримання патогенетично обґрунтованої диференційованої етапної тактики ведення хворих залежно від фази, варіантів перебігу захворювання.

Матеріали та методи

Усі клінічні дослідження проведені на базі Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова НАМН України. Клінічним матеріалом були 569 хворих, оперованих з приводу ГНП. До контрольної групи включено 182 хворих. До основної групи увійшли 387 хворих, де нами була змінена стратегія під час діагностичних підходів, консервативного та хірургічного лікування, розроблені й впроваджені нові методи діагностики, консервативного та оперативного лікування.

Вік хворих — від 18 до 79 років, жінок було 108 (18,98%), чоловіків — 461 (81,02%). Переважали хворі віком від 41 до 50 років, що є закономірним при гострих захворюваннях ПЗ.

Більшість — 521 (91,56%) пацієнт — була працездатного віку (до 60 років).

За етіологічним чинником розподіл хворих обох груп представлений у табл. 1.

Під час стратифікації хворих в практичній роботі ми використовували адаптовану нами класифікацію клінічних форм ГП, прийняту на Міжнародному симпозіумі в Атланті (1992 р.):

1. Інтерстиціальний ГП.

2. Некротичний ГП:

а) панкреонекроз — асептичний та інфікований;

б) парапанкреатичне скупчення рідини — асептичне та інфіковане;

в) псевдокіста ПЗ;

г) абсцес ПЗ.

УЗД органів черевної порожнини вважали скринінговим методом. Дослідження виконували з використанням апарата «Aloka SSD-630» (Японія) в режимі реального часу. Апарат оснащений конвексним датчиком з частотою 3,5 МГц, лінійним датчиком з частотою 3,5 МГц, призначеним для черезшкірних маніпуляцій (пункції, лікувальне та діагностичне дренирування).

Ендоскопічне дослідження шлунка, дванадцятипалої кишки (ДПК), а при складностях диференційної діагностики — ЕРХПГ проводили за допомогою дуоденоскопів з бічною оптикою IF-1T та IF-1T10 фірми «Olympus» (Японія) з діаметром робочого каналу 1,7 мм, з використанням електроно-оптичного перетворювача «Telesax» (Угорщина).

Ангіографічне дослідження судин гепатопанкреатодуоденальної зони є високоефективним методом діагностики вірсунгогеморагії та осередків некротичного ураження ПЗ. Вірсунгогеморагія, спричинена наявністю несправжніх аневризм артерій гепатолієнального басейну, що локалізуються в тканині ПЗ і сполучаються з її протокою, є однією з

причин виникнення кровотечі з верхнього відділу кишечника, яка найтяжче діагностується.

Комп'ютерну рентгенотомографію проводили з використанням апарата «Somatom-CR» фірми «Siemens» (Німеччина), спіралеподібного КТ-апарата «Somatom Plus 4» («Siemens», Німеччина). Для підсилення використовували неіонний контрастний засіб з вмістом йоду 300 мг/мл, 350 мг/мл. Контрастний засіб вводили в літкову вену із швидкістю 3–4 мл/с за допомогою автоматичного ін'єктора «Medrad» (Бельгія). Затримка сканування становила 30–40 с. Товщину зрізу та крок стола визначали залежно від поширення патологічного процесу, об'єм сканування — за нативним дослідженням. За показаннями використовували мультidetекторну КТ (МДКТ) та МРХПГ.

Лапароскопічні втручання проводили з використанням відеоендоскопічної апаратури та комплексу обладнання для ендоскопічних хірургічних операцій фірми «Karl-Storz-Endoskope» (Німеччина).

Результати та обговорення

Оцінку тяжкості стану хворих і прогнозування перебігу ГП при надходженні та в динаміці лікування, зважаючи на дані клініко-лабораторних і інструментальних методів дослідження, проводили за інтегральними шкалами Ranson та APACHE II (ГНП — Ranson ≥ 3 , APACHE II ≥ 8).

Діагностика ГНП передбачала загальноклінічні аналізи, біохімічні дослідження, специфічними були визначення активності амілази, ліпази в крові. За тяжкого перебігу захворювання проводили біохімічне, бактеріологічне, цитологічне дослідження ексудату (за умови виконання пункції), аналіз антибіотикограми, бактеріологічне дослідження крові.

Тяжкий ГНП, сепсис супроводжуються значним збільшенням вмісту СРП. Внаслідок цього визначення його рівня є

більш зручним маркером тяжкості запалення на відміну від таких, як швидкість осідання еритроцитів, кількість лейкоцитів, аналіз лейкоцитарної формули. Діагностичні питання щодо застосування СРП та прокальцитоніну (ПКТ) при ГНП недостатньо вивчені, тому нами проведені дослідження з метою встановлення діагностичної значущості вмісту СРП і ПКТ в сироватці крові хворих на ГНП.

Для оцінки клінічної цінності методів визначення вмісту СРП і ПКТ під час діагностики у хворих з ГНП різних груп обчислювали чутливість цих двох тестів. Так, концентрація СРП була підвищена у 88,6% хворих на ГНП, виходячи з цього, чутливість кількісного тесту визначення вмісту СРП становила 88,6%. Чутливість методу визначення ПКТ, виходячи з аналогічних обчислень, у діагностиці ГНП становила 51,3%.

Незважаючи на достовірні ($P < 0,05$) розбіжності показників чутливості двох використаних тестів для діагностики ГНП, слід відзначити слабкий позитивний кореляційний зв'язок між ними. Так, показник рангової кореляції Спірмена між рівнем СРП і ПКТ становив 0,41, різниця показників достовірна ($P < 0,001$).

Отже, за допомогою тесту визначення вмісту ПКТ, на відміну від тесту визначення рівня СРП, можливо виявити хворих на ГНП, у яких виникають гнійно-септичні ускладнення. Так, при порівнянні двох груп хворих з асептичним і гнійно-септичним панкреатитом чутливість тесту визначення вмісту ПКТ становила 73,4%, тесту визначення рівня СРП — 42,1%. При цьому специфічність тестів становила відповідно 93,9 і 85,7%. На підставі аналізу отриманих показників ми дійшли висновку, що для виявлення хворих на ГНП, у яких виникають гнійно-септичні ускладнення, більш ефективним є тест визначення вмісту ПКТ (індекс діагностичної ефективності — ІДЕ 83,9%), ніж тест визначення СРП, де ІДЕ дорівнює 46,9%.

Таблиця 1

Етіологічна структура ГНП в порівнюваних групах

Етіологія ГНП	Кількість спостережень в групах				P
	контрольний		основний		
	абс.	%	абс.	%	
Алкогольний	92	50,55	202	52,20	>0,05
Біліарний	73	40,11	151	39,02	>0,05
Післяопераційний	3	1,65	7	1,81	>0,05
Не встановлена	14	7,69	27	6,98	<0,05
Всього	182	100	387	100	

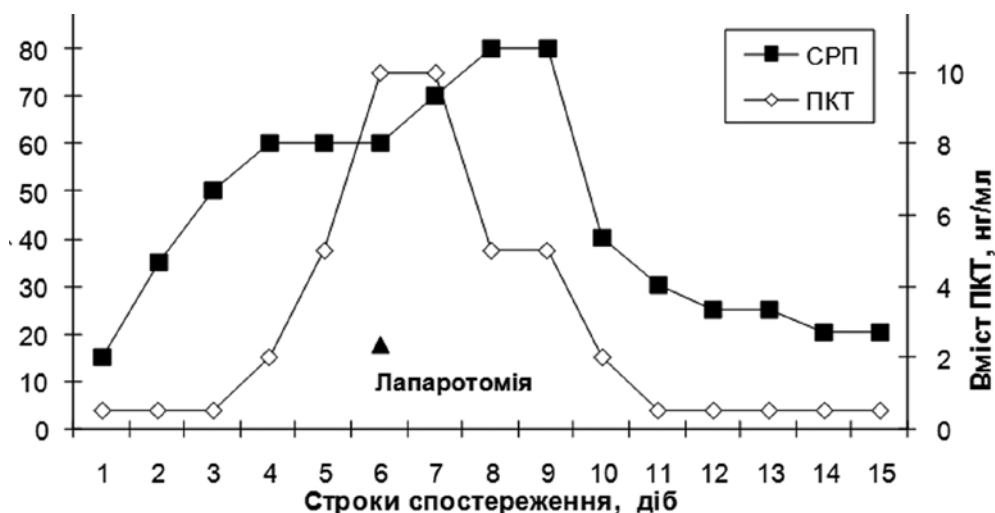


Рис. 1. Приклад типової динаміки СРП і ПКТ у хворого А. після лапаротомного дренування парапанкреатичної клітковини.

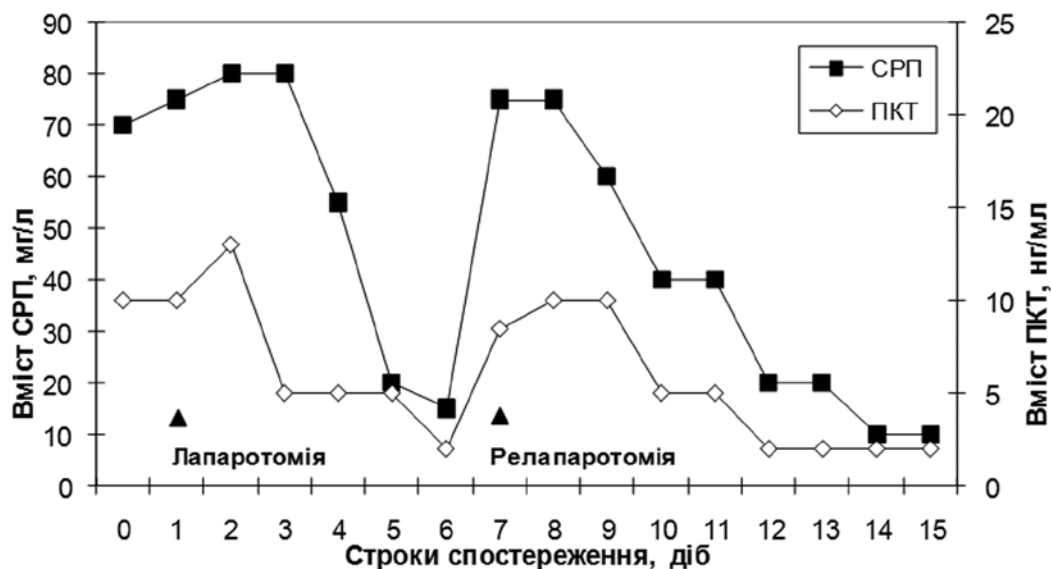


Рис. 2. Приклад типової динаміки СРП і ПКТ у хворого Б. з гнійно-септичним некротичним панкреатитом після лапаротомного дренивання парапанкреатичної клітковини з подальшим виникненням перитоніту та виконанням релапаротомії.

На рис. 1 наведено характеристику показників у хворого при інфікованому ГНП. Ще в одного хворого (рис. 2) до і після первинної лапаротомії до 6-ї доби спостерігали характерну динаміку показників СРП і ПКТ, проте, на 7-му добу вони різко збільшились, що свідчило про появу післяопераційного гнійно-септичного ускладнення, це підтверджено під час повторної лапаротомії.

Вивчення типової динаміки вмісту СРП і ПКТ спрямоване на уточнення і деталізацію попереднього сумарного аналізу груп хворих. Слід наголосити, що збільшення концентрації СРП спостерігають практично за будь-якого за обсягом оперативного втручання, в той час як вміст ПКТ при виконанні мініінвазивного втручання не змінюється, а при об'ємному втручання — дещо збільшується (до 2 нг/мл).

Визначення вмісту СРП має важливе діагностичне значення при некротичному панкреатиті без гнійно-септичних ускладнень, ПКТ — при гнійно-септичному панкреатиті. Проте, при появі гнійно-септичних ускладнень, для верифікації діагнозу додаткове значення має рівень СРП, особливо його підвищення.

Таким чином, за результатами проведених досліджень, у 88,6% хворих з діагнозом ГНП відзначене підвищення (понад 6 мг/л) рівня СРП у сироватці крові. За наявності септичних ускладнень вміст СРП є достовірно більшим ($P < 0,0003$) у хворих при гнійно-септичному панкреатиті (21,3 мг/л), ніж у хворих з асептичним перебігом захворювання (16,3 мг/л). За некротичного панкреатиту з септичними ускладненнями, на відміну від асептичної форми, відзначали достовірне ($P < 0,0001$) підвищення рівня ПКТ. Для діагностики некротичного панкреатиту, ускладненого гнійно-септичними процесами, більш ефективним є визначення вмісту ПКТ (ІДЄ 83,9%), ніж СРП (ІДЄ 46,9%).

До інструментальних методів дослідження включали оглядову рентгеноскопію органів черевної порожнини, грудної клітки, УЗД органів черевної порожнини, ЕФГДС, ендоскопію. Потім, в залежності від характеру перебігу захворювання, застосовували спіральну комп'ютерну томографію (СКТ) із болюсним контрастним підсиленням, черезшкірну пункцію під контролем УЗД,

пункцію під контролем ендоскопії, ЕРПХГ, ангіографію, лапароскопію.

УЗД органів черевної порожнини здійснювали за загальноприйнятою методикою. Вивчали стан печінки, жовчних проток, ПЗ, отримували дані про характер супутніх захворювань органів черевної порожнини. Наявність гострої постнекротичної кісти ПЗ значно погіршувала внутрішньоорганний кровоток в органі внаслідок стиснення судин. Пункцію патологічного осередку здійснювали за допомогою голки Chiba, дренивання — за Сельдингером. Для одномоментного дренивання (за умови поверхневого розташування патологічної порожнини) застосовували стилет-катетер. Залежно від локалізації патологічного утворення та його розмірів, доступ здійснювали, обминаючи судини і, по можливості, порожнисті органи черевної порожнини. Мініінвазивні втручання виконували через печінку, шлунково-селезінкову і шлунково-ободову зв'язки, малий сальник, транслюмбально, при неможливості застосування інших доступів — трансабдоминально. Під час лікувальної пункції максимально видаляли вміст, багаторазово промивали порожнини розчинами антисептиків, зокрема, озонованим ізотонічним розчином натрію хлориду, бетацином. До отримання антибіотикограми вводили антибіотики широкого спектру дії. Під час виконання зовнішнього дренивання сальникової сумки під контролем УЗД перевагу віддавали введенню двох дренажів, що дозволяло створити аспіраційно-промивну систему.

Ендоскопічне дослідження шлунка і ДПК, а також при труднощах диференційної діагностики — ЕРПХГ проводили суворо натще. Оглядали слизову оболонку шлунка та ДПК, особливу увагу звертали на розміри та структуру великого сосочка ДПК. За наявності ознак біліарного панкреатиту дослідження доповнювали лікувальними маніпуляціями: ендоскопічною папілосфінктеротомією, літоекстракцією, супрапапілярною холедоходуоденостомією. Під час виконання ЕРПХГ як контрастну речовину використовували розчин з масовою часткою верографіну 76% чи уротрасту 75%.

Ангіографічне дослідження судин органів гепатопанкреатодуоденальної зони є високоефективним методом

діагностики вірсунгогеморагії та осередків некротичного ураження ПЗ. На ангіограмах за наявності гострої кровотечі визначають контрастне утворення в проекції ПЗ, яке нерідко має зв'язок із головною панкреатичною протокою, простежується вихід контрастної речовини в просвіт ДПК. Поза епізодом кровотечі аневризматичне утворення може не заповнюватися контрастною речовиною, і єдиними ангіографічними ознаками його є «обрив контрастування» живлячої судини та наявність аваскулярної зони в проекції аневризми.

СКТ проводили на апараті Somatom Plus4 («Siemens», Німеччина). На плівках отримували зображення внутрішніх органів в поперечному зрізі з заданим інтервалом глибини зрізів.

За вираженістю змін ПЗ та з огляду на екстрапанкреатичні зміни, визначена СКТ-семіотика різних форм панкреатиту.

I тип. Інтерстиціальний панкреатит — збільшення розмірів ПЗ, зниження щільності паренхіми органа, нечіткість контурів, дифузне збільшення щільності парапанкреатичної клітковини (рис. 3).

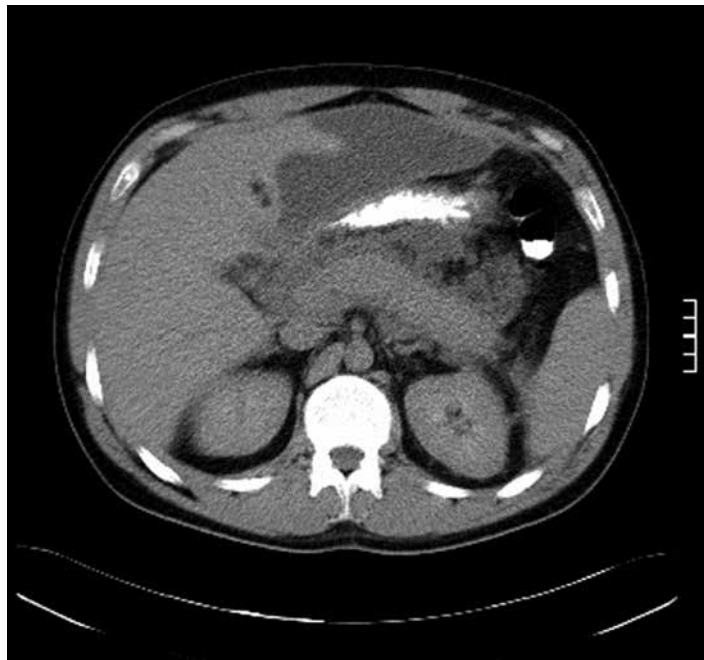


Рис. 3. Інтерстиціальна форма панкреатиту. Зменшення щільності паренхіми ПЗ, нечіткість контурів, ущільнення парапанкреатичної клітковини внаслідок набряку. У лівому підпечінковому заглибленні виявлене накопичення рідини.

II тип. Некротичний панкреатит — збільшення розмірів, зниження щільності паренхіми ПЗ, наявність осередків щільності до 20–30 од. Х., виражені екстрапанкреатичні зміни різного поширення. За характером змін паренхіми ПЗ, парапанкреатичної клітковини й серозних порожнин виділяють:

а) **панкреонекроз з площею некрозу ПЗ до 30%** — збільшення розмірів органа, зменшення щільності паренхіми, осередки значного зменшення щільності в тканині ПЗ діаметром до 10 мм, наявність рідини у сальниковій сумці, плевральних порожнинах, черевній порожнині, набряк та інфільтративно-некротичні зміни у парапанкреатичній клітковині і клітковині заочеревинного простору, найчастіше — передній параренальний та параколичний (рис. 4);

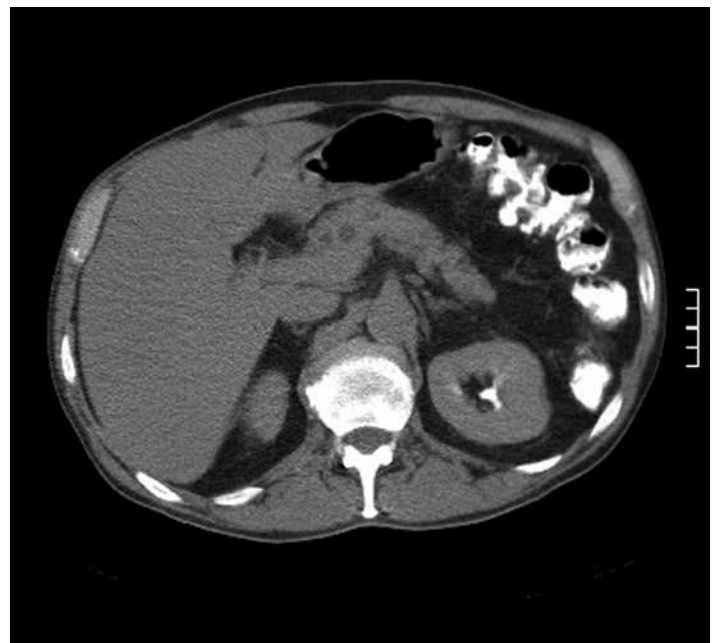


Рис. 4. СКТ. В проекції головки ПЗ визначаються невеликі осередки некрозу у вигляді зон зниження щільності паренхіми ПЗ.

б) **панкреонекроз з площею некрозу ПЗ від 30 до 50%** — збільшення органа, виражена нечіткість контурів, осередки зменшення щільності тканини ПЗ діаметром 10–30 мм, рідина та інфільтративно-некротичні зміни в сальниковій сумці, парапанкреатичній клітковині та клітковині заочеревинного простору — переднього, заднього параренального, параколичний клітковині (рис. 5);



Рис. 5. СКТ. Панкреонекроз від 30 до 50% площі ПЗ. Багатоосередковий панкреонекроз.

в) **панкреонекроз з площею некрозу ПЗ понад 50%** — збільшення ПЗ, нечіткі контури органа, значне зниження щільності тканини, багатоосередкові зміни або крайовий дефект діаметром понад 30 мм, що поширюється на дві або три анатомічні частки ПЗ (головка, тіло, хвіст); поширення екстрапанкреатичних змін відповідно до багатоосередкового панкреонекрозу (рис. 6, 7).



Рис. 6. ГНП. Інфікований панкреонекроз.



Рис. 7. СКТ. Поширення запального процесу на передній та задній параренальний простір.

У проєкції переходу голівки ПЗ у тіло ділянка значного зменшення щільності її паренхіми (до 18 од. Х.). При внутрішньовенному контрастуванні накопичення контрастної речовини у цій ділянці не спостерігали. Збережена частина ПЗ збільшена, щільність її тканини зменшена. Зміни у парапанкреатичній клітковині у вигляді її ущільнення та накопичення рідини у сальниковій сумці (див. рис. 5).

На томограмі чітко простежуються дренажі, встановлені у зоні деструкції ПЗ. СКТ проведена для контролю розташування дренажів (див. рис. 6).

За даними СКТ з болюсним введенням контрастної речовини фрагментарно візуалізується паренхіма ПЗ. Запальний процес поширений на передній параренальний простір, сальникову сумку.

При внутрішньовенному підсиленні можливе фрагментарне накопичення контрастної речовини в ділянках збереженої паренхіми ПЗ.

Таким чином, СКТ є високоінформативним методом діагностики інтерстиціального та некротичного ГП, диференційна діагностика якого передбачає визначення змін паренхіми ПЗ та екстрапанкреатичних змін. СКТ-семіотика набрякового панкреатиту характеризується незначним збільшенням розмірів ПЗ, зменшенням щільності паренхіми, нечіткістю контурів органа, дифузним збільшенням щільності парапанкреатичної клітковини. Семіотика ГП характеризується значним збільшенням розмірів ПЗ, дифузним зменшенням щільності її тканини, осередками значного зниження щільності та вираженими екстрапанкреатичними змінами. За показаннями проводили МРХПГ та мультidetекторну КТ із внутрішньовенним підсиленням.

Лапароскопічні дослідження проводили з використанням відеоендоскопічної апаратури. До лапароскопічного набору включені: відеосистема з відеокамерою та монітором, освітлювач, електронний інсуфлятор, відсмоктувально-іригаційна система, електрокоагулятор, хірургічні інструменти. Під ендотрахеальним наркозом передню черевну стінку проколювали троакарном в ділянці верхньої точки Калька, через нього в черевну порожнину вводили лапароскоп. Послідовно оглядали очеревину, серозну оболонку шлунка та кишечника, великий сальник, органи малого таза. Основну увагу приділяли визначенню кількості та характеру випоту, наявності осередків стеатонекрозу, огляду печінки, жовчного міхура, гепатодуоденальної зв'язки. Шляхом внутрішньоочеревинної пальпації кінчиком лапароскопа визначали консистенцію печінки, ступінь наповнення і тонус стінки жовчного міхура, стан сальникової сумки та ПЗ. Під час дослідження за локалізацією і характером випоту в черевній порожнині оцінювали характер та поширення некрозу ПЗ, огляд заднього листка очеревини дозволяв зробити попередній висновок про поширення некротичних змін клітковини заочеревинного простору. Лікувальними завданнями лапароскопії були видалення перитонеального ексудату, декомпресія клітковини заочеревинного простору, санація та дренування черевної порожнини.

Таким чином, на підставі аналізу проведених нами досліджень розроблений та впроваджений в клінічну практику наступний діагностичний алгоритм (рис. 8).

Хірургічне лікування ГНП потребує диференційованого етапного підходу. ГНП розглядаємо як фазове захворювання. Відповідно до фаз вибудовано й етапність хірургічного лікування ГНП. Виділяємо наступні етапи, за яких виконували такі втручання.

I етап — ферментна фаза захворювання — діапевтична, лапароскопічна санація, евакуація панкреатогенного асцити.

II етап — реактивна фаза захворювання — черезшкірні діапевтичні та заочеревинні відеоконтрольовані, ендоскопічні втручання, санація й дренування патологічних осередків ПЗ, парапанкреатичної та заочеревинної клітковини.

III етап — фаза розплавлення та секвестрації — черезшкірні діапевтичні та заочеревинні відеоконтрольовані, ендоскопічні, селективні мініінвазивні лапаро- та люмботомічні втручання, «відкрите» широке лапаротомне втручання, релапаротомія.

IV етап — фаза реституції — діапевтичні, ендоскопічні втручання, планове хірургічне лікування ускладнень ГНП (хірургія ускладнень ГНП).

Проведення адекватного патогенетично обґрунтованого лікування дозволяло перервати ланцюг формуван-

ня ускладнень відповідно до етапів перебігу ГНП, запобігти подальшому прогресуванню тяжких проявів захворювання.

На зміну активній хірургічній тактиці лікування хворих на ГНП нами запропонована і активно впроваджується активно-всичкувальна хірургічна тактика з переважанням мініінвазивних технологій у порівнянні з широкою «відкритою» лапаротомією. Дотримання саме такої тактики хірургічного лікування, як показали дані дослідження, дозволило знач-

но зменшити загальну та післяопераційну летальність, частоту ускладнень у такої тяжкої категорії пацієнтів, якою є хворі на ГНП.

Летальність в основній групі хворих становила 6,72%, в контрольній групі — 9,34%; частоту ускладнень у хворих на ГНП основної групи вдалося зменшити у 2,3 рази; післяопераційна летальність в основній групі хворих становила 9,83%, в контрольній групі — 13,28%.

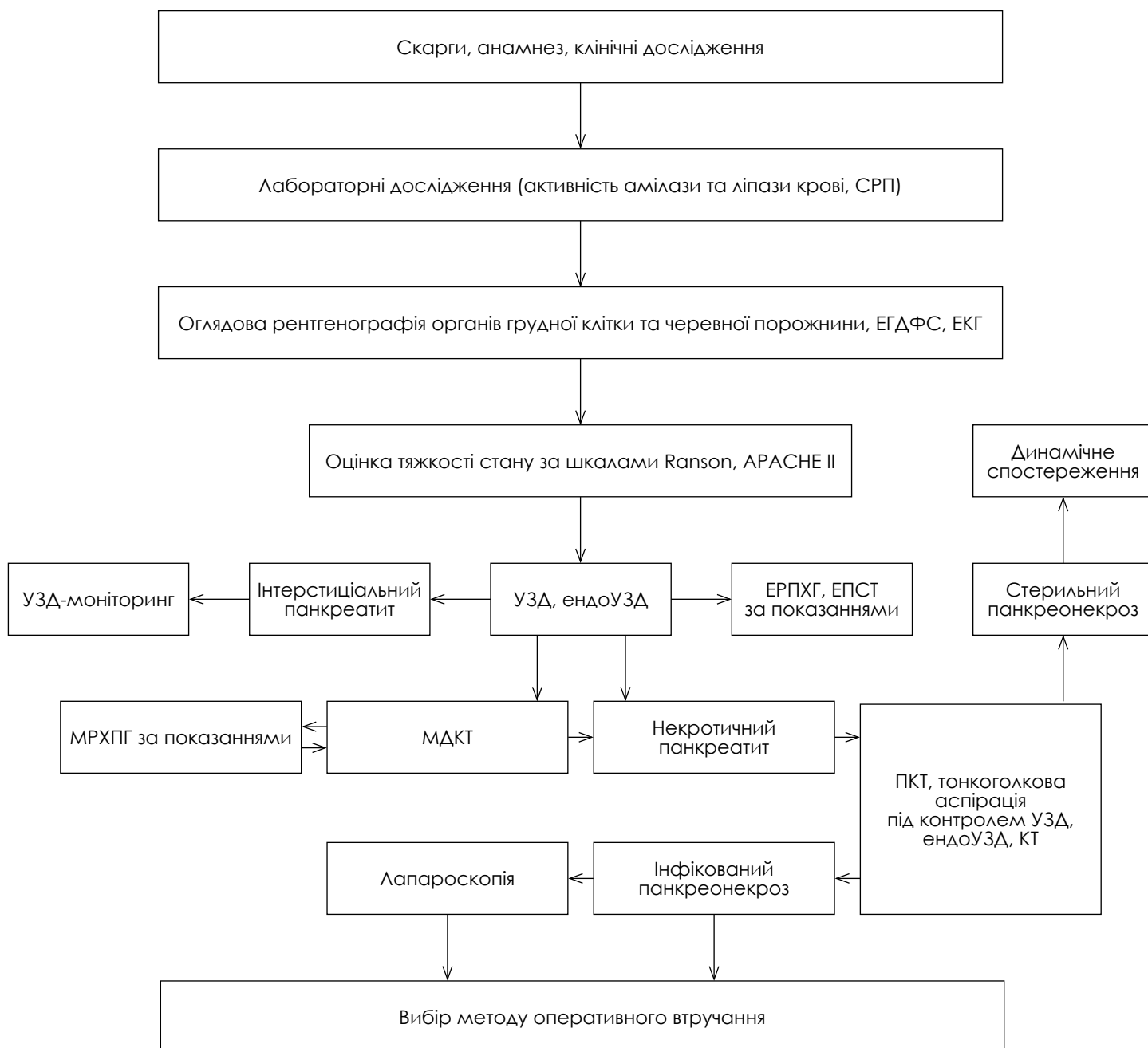


Рис. 8. Діагностичний алгоритм ГП.

Висновки

1. Обстеження хворих згідно розробленого нами діагностичного алгоритму дозволило встановити правильний та повний діагноз у 93,8% хворих, а також обрати правильну тактику та стратегію в хірургічному лікуванні хворих на ГНП.

2. Індивідуалізований етапний підхід, дотримання діагностичного та лікувального алгоритмів згідно фаз та варі-

антів перебігу захворювання дозволяють суттєво покращити результати хірургічного лікування ГНП. Летальність в основній групі хворих склала 6,72%, проти 9,34% в контрольній групі; ускладнення у хворих на ГНП в основній групі дослідження вдалося знизити в 2,3 рази; післяопераційна летальність в основній групі хворих становила 9,83% проти 13,28% в ретроспективній групі дослідження.

1. Савельев В. С. Панкреонекрозы / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич. — М.: Мед. информ. агенство, 2008. — 264 с.
2. American College of Gastroenterology guideline : management of acute pancreatitis / S. Tenner, J. Baillie, J. DeWitt [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 108, No 9. — P. 1400–1415.
3. Classification of acute pancreatitis-2012 : revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P. A. Banks, T. L. Bollen, C. Dervenis [et al.] // *Gut.* — 2013. — Vol. 62, No 1. — P. 102–111.
4. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation / E. P. Dellinger, C. E. Forsmark, P. Luyer [et al.] // *Ann. Surg.* — 2012. — Vol. 256. — P. 875–880.
5. Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis / F. C. Riche, B. P. Cholley, M. J. Laisne [et al.] // *Surgery.* — 2003. — Vol. 133, No 3. — P. 257–262.
6. Kingham T. P. Management and spectrum of complications in patients undergoing surgical debridement for pancreatic necrosis / T. P. Kingham, P. Shamamian // *Am. Surg.* — 2008. — Vol. 74, No 11. — P. 1050–1056.
7. Lankish P. G. The APACHE II score is unreliable to diagnose necrotizing pancreatitis in admission to hospital / P. G. Lankish, B. Warneke, D. Bruns // *Pancreas.* — 2002. — Vol. 24, No 3. — P. 217–222.
8. Muddana V. Current management and novel insights in acute pancreatitis / V. Muddana, D. C. Whitcomb, G. I. Papachristou // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 3. — P. 435–444.
9. The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery / Ed. H. G. Beger [et al.]. — Oxford : Blackwell Publ. Ltd, 2008. — 1006 p.
10. Pavlidis T. E. Advances in prognostic factors in acute pancreatitis : a mini-review / T. E. Pavlidis, E. T. Pavlidis, A. K. Sakantamis // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* — 2010. — Vol. 9. — P. 482–486.
11. Prediction of mortality in acute pancreatitis : a systematic review of the published evidence / G. Gravante, G. Garcea, S. L. Ong [et al.] // *Pancreatol.* — 2009. — Vol. 9. — P. 601–614.
12. Predictors of severe and critical acute pancreatitis : a systematic review / C. J. Yang, J. Chen, A. R. Phillips [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2014. — Vol. 46. — P. 446–451.
13. Role of endoscopic ultrasonography in prevention of unnecessary endoscopic retrograde cholangiopancreatography : a prospective study of 150 patients / R. Sotoudehmanesh, S. Kolahdoozan, A. A. Asgari [et al.] // *J. Ultrasound Med.* — 2007. — Vol. 26. — P. 455–460.

УДК 616.37-002.1/.4-089-07

ДІАГНОСТИЧНИЙ АЛГОРИТМ У ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО НЕКРОТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

І. В. Хомяк

Національний інститут хірургії та
трансплантології ім. О. О. Шалімова
НАМН України, Київ, Україна

Ключові слова: гострий некротичний панкреатит, діагностичний алгоритм, оцінка тяжкості стану, диференційована етапна тактика, хірургічне лікування

На основі аналізу результатів проведених досліджень розроблений та впроваджений в клінічну практику діагностичний алгоритм. Обов'язковими методами в діагностиці гострого некротичного панкреатиту вважаємо визначення активності амілази в крові, С-реактивного протеїну та проведення комп'ютерної томографії з внутрішньовенним контрастним підсиленням. Обстеження хворих відповідно до розроблених діагностичних підходів з використанням клінічних та інструментальних методів, проведення досліджень за показаннями дозволили встановити правильний повний діагноз у 93,8% хворих основної групи, а також обрати правильну тактику і стратегію щодо подальшого диференційованого етапного хірургічного лікування хворих на гострий некротичний панкреатит. Летальність в основній групі хворих становила 6,72%, в контрольній групі — 9,34%; частоту ускладнення у хворих на гострий некротичний панкреатит основної групи вдалося зменшити у 2,3 рази; післяопераційна летальність в основній групі хворих становила 9,83%, в контрольній групі — 13,28%.

УДК 616.37-002.1/.4-089-07

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО НЕКРОТИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

И. В. Хомяк

Национальный институт хирургии
и трансплантологии им. А. А. Шалимова
НАМН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова: острый некротический панкреатит, диагностический алгоритм, оценка тяжести состояния, дифференцированная этапная тактика, хирургическое лечение

На основании анализа результатов проведенных исследований разработан и внедрен в клиническую практику диагностический алгоритм. Обязательными методами в диагностике острого некротического панкреатита считаем определение активности амилазы в крови, С-реактивного белка и проведения компьютерной томографии с внутривенным контрастным усилением. Обследование больных в соответствии с разработанными диагностическими подходами с использованием клинических и инструментальных методов, проведение исследований по показаниям позволили установить правильный полный диагноз у 93,8% больных основной группы, а также выбрать правильную тактику и стратегию дальнейшего дифференцированного этапного хирургического лечения больных с острым некротическим панкреатитом. Летальность в основной группе больных составляла 6,72%, в контрольной группе — 9,34%; частоту осложнений у больных с острым некротическим панкреатитом основной группы удалось уменьшить в 2,3 раза; послеоперационная летальность в основной группе больных составляла 9,83%, в контрольной группе — 13,28%.

DIAGNOSTIC ALGORITHM IN A SURGICAL TREATMENT OF ACUTE NECROTIZING PANCREATITIS

I. V. Khomyak

National Institute of Surgery
and Transplantation n. a. A. A. Shalimov
of the NAMS of Ukraine, Kiev, Ukraine

Key words: acute necrotizing pancreatitis, diagnostic algorithm, estimation of severity of the case, differential staged tactics, surgical treatment

Based on the results of the research, new diagnostic algorithm was elaborated and implemented in clinical practice. Indispensable methods in the diagnostics of acute necrotizing pancreatitis are: determining blood amylase activity, C-reactive protein and computed tomography with intravenous contrast enhancement. Examination of patients, according to the developed diagnostic approaches, using clinical and instrumental methods, allowed to make a correct and full diagnostics in 93.8% of patients of the main group and to choose appropriate tactics and strategy for further differential staged surgical treatment of acute necrotizing pancreatitis. Mortality decreased from 9.34 to 6.72% in the main group; morbidity in patients with acute necrotizing pancreatitis in the main group decreased in 2.26 times; postoperative mortality decreased from 13.28 to 9.83%.

Патогенетические подходы к лечению сочетания хронического гепатита и хронического панкреатита токсической этиологии

Н. Б. Губергриц, П. Г. Фоменко, О. А. Голубова, Г. М. Лукашевич,
Н. В. Беляева, А. Н. Агибалов

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

алкогольная болезнь печени, хронический алкогольный панкреатит, лечение, метадоксин, Ливерия IC

Актуальность проблемы

Заболевания органов пищеварения представляют собой актуальную медико-социальную проблему во всем мире. Особое значение имеют хронические диффузные заболевания печени. Несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении этой патологии за последние 30 лет, в настоящее время хроническими заболеваниями печени в Европе страдают около 29 млн человек. Среди этих заболеваний преобладают цирроз печени и первичный рак печени — конечные стадии хронических диффузных заболеваний печени. Около 0,1% населения Европы имеет цирроз печени, регистрируется 14–26 новых случаев на 100 тыс. населения в год и 170 тыс. случаев смерти от цирроза печени в год [14, 17, 43].

Гепатоцеллюлярная карцинома (70–90% случаев первичного рака печени) является в Европе пятой по частоте локализацией рака и наиболее тяжелым исходом цирроза печени. Заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой составляет 1–13 на 100 тыс. населения в год. Это заболевание является причиной 1–10 летальных исходов на 100 тыс. населения в год. По данным ВОЗ, гепатоцеллюлярная карцинома является причиной 47 тыс. смертей ежегодно [25]. Установлены четыре основные причины цирроза печени и первичного рака печени: злоупотребление алкоголем, хронические вирусные гепатиты В и С, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) на фоне ожирения и метаболического синдрома.

Основной причиной цирроза печени в Европе является злоупотребление алкоголем. Его частота несколько уменьшилась в 1990-е годы, но вновь увеличилась в последнее десятилетие XX столетия и стабилизировалась на высоком уровне — в среднем более 9 литров чистого этанола в год [25]. Более 20% населения Европы в возрасте старше 15 лет эпизодически употребляют большие дозы алкоголя (более 50 г чистого этанола на прием хотя бы раз в неделю) [54]. Средняя летальность вследствие алкогольных заболеваний печени среди мужчин и женщин в Европе варьирует от 3 на 100 тыс. населения в Латвии до более 47 на 100 тыс. населения в Венгрии.

Данные о частоте острого алкогольного гепатита противоречивы. В период с 1999 по 2008 гг. частота острого алкогольного гепатита в Дании выросла с 37 до 46 на 100 тыс. мужчин и с 24 до 34 на 100 тыс. женщин. Летальность составила 47% при отсутствии цирроза печени, 69% при наличии цирроза печени и 56% в среднем [39].

Повышение частоты НАЖБП связано с ростом эпидемиологических показателей ожирения в Европе. Частота этой патологии составляет 2–44% в общей европейской популяции, включая детей, и 42,6–69,5% среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. НАЖБП существенно увеличивает риск цирроза и рака печени.

Избыточную массу тела или ожирение имеют более 50% взрослых, проживающих в странах Евросоюза. В крупных эпидемиологических исследованиях получено, что частота НАЖБП составляет 26,0% [40, 42], 30,4% [52], 33,0% [37]. Наличие у пациента НАЖБП повышает риск летальности, связанной не только с этой патологией, но и с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. У пациентов с сонографическими признаками жировой болезни печени и повышенной активностью аланинаминотрансферазы (АлАТ) расходы на медицинскую помощь за 5 лет выше на 26%, чем в общей популяции [25].

Рост распространенности патологии органов пищеварения за последнее пятилетие значительно увеличился и в Украине. Например, распространенность хронического гепатита (ХГ) в нашей стране с 2008 по 2012 г. увеличилась в 2,2 раза, цирроза печени — на 59,6%, а заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) — в 3,2 раза [19]. Это наиболее тяжелая патология гастроэнтерологического профиля, т. к. требует длительного лечения больных и затем наблюдения за их состоянием еще длительный период. Именно заболевания печени и ПЖ часто приводят к инвалидизации больных трудоспособного возраста. Тактика лечения особенно усложняется при сочетанном поражении печени и ПЖ, и в этом случае прогноз редко бывает благоприятным [2].

В то же время, у подавляющего большинства пациентов гастроэнтерологических клиник диагностируется несколько болезней. Так, у 70–90% больных в возрасте 40–60 лет выявляется в среднем почти пять одновременно протекающих заболеваний. Это объясняют влиянием экологических факторов, нерациональным и некачественным питанием, нередко развивающимся вторичным иммунодефицитом, злоупотреблением алкоголем, неправильным образом жизни в связи с низким уровнем медицинской грамотности населения, в ряде случаев — недостаточной квалификацией врачей, необоснованным назначением большого количества медикаментов и т. д. [20, 21].

Одно из самых частых заболеваний, которое сопутствует ХГ и циррозам печени, — это хронический панкреатит (ХП).

Эпидемиологические исследования, проведенные в Европе, в частности во Франции, выявили, что заболеваемость ХП составляет 7,8 на 100 тыс. населения, а распространенность находится между 120 и 143 на 100 тыс. населения. Средняя продолжительность жизни больных ХП после установления диагноза составляет 15–20 лет. За последние 30 лет отмечена общемировая тенденция к увеличению заболеваемости панкреатитами более чем в 2 раза. В развитых странах панкреатиты стали развиваться в более молодом возрасте: средний возраст с момента установления диагноза снизился с 50 до 39 лет, а среди заболевших на 30% увеличилась доля женщин. Первичная инвалидизация больных достигает 15%. Двухлетний анамнез ХП повышает риск развития рака ПЖ в 5 раз. Летальность после первичного установления диагноза ХП составляет до 20% в течение первых 10 лет и более 50% — через 20 лет [34].

Анализ данных Центра медицинской статистики МЗ Украины за 8 лет (2006–2013 гг.) по эпидемиологии заболеваний ПЖ показал следующее. Установлено, что показатель распространенности болезней ПЖ на 100 тыс. взрослого населения повысился в стране на 56,8%; темп прироста заболеваемости был ниже в 2,5 раза и составил 23,1%. Показатели госпитализации выросли на 11,6% при остром панкреатите и на 30,2% при хроническом течении болезни. Показатель поздней госпитализации составил 37–40%, с чем неразрывно связана послеоперационная летальность, уровень которой при остром панкреатите за последние 8 лет составил 14,0–10,8%, при ХП этот показатель постепенно увеличивался и в 2013 г. находился на уровне 7,8%, что значительно выше мировых значений [4].

Препарат Ливерия IC (метадоксин) патогенетически целесообразен в лечении сочетанных заболеваний печени и ПЖ, что и явилось обоснованием для проведения настоящего исследования.

Метадоксин представляет собой пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилат. Пиридоксин — предшественник пиридоксала и пиридоксальфосфата, которые в качестве коферментов участвуют в печеночном метаболизме углеводов, желчных и аминокислот, увеличивают скорость утилизации этанола и ацетальдегида. Пирролидон карбоксилат является предшественником глутатиона, облегчает синтез АТФ через активацию пуринового синтеза и увеличения числа предшественников глицина и глутамин, активирует холин- и ГАМК-эргические системы. Пиридоксин и пирролидон карбоксилат, связанные путем образования соли, проявляют синергизм своих фармакологических свойств. Прием каждого компонента по отдельности не позволяет достичь соответствующего терапевтического эффекта, свойственного метадоксину [47].

Более подробно изучен дезинтоксикационный механизм действия метадоксина. В экспериментах продемонстрировано, что при хронической алкогольной интоксикации значительно снижается активность алкогольдегидрогеназы, а введение метадоксина поддерживает активность этого фермента на нормальном уровне [22]. Кроме того, метадоксин способствует снижению уровня этанола в крови при хроническом злоупотреблении им [9, 26]. Аналогичные данные получены и в клинических исследованиях у пациентов с острой алкогольной интоксикацией. Показано значительное увеличение скорости элиминации аммиака, этанола, метаболитов этанола из крови, также уменьшение выраженности проявлений интоксикации [45, 46, 47].

В двойном слепом клиническом исследовании продемонстрирована эффективность метадоксина в лечении абстинентного синдрома [24]. Кроме того, в ряде исследований показана способность метадоксина снижать значения биохимических маркеров цитолиза и холестаза при алкогольном поражении печени [1, 5, 15, 41, 45, 48, 50].

Метадоксин эффективен не только при алкогольной, но и при других интоксикациях. В частности, он позволяет снизить частоту нежелательных явлений противовирусной терапии при хроническом вирусном гепатите С, а также улучшить биохимические показатели при этой патологии [18]. Метадоксин оказывал положительное влияние при гепатотоксическом действии химиотерапии у онкологических больных [6].

Особый интерес исследователей направлен на антифибротическое действие метадоксина, которое продемонстрировано в эксперименте и клинике. Результаты экспериментальных работ показали, что метадоксин препятствует росту содержания фактора некроза опухолей α в клетках Ито. Препарат предотвращает повышенный синтез коллагена в этих клетках, вызванный ацетальдегидом [38]. В эксперименте на крысах, которым вводили четыреххлористый углерод, получены данные о замедлении воспаления и фиброзировании печени, а также о снижении экспрессии генов фибронектина и проколлагена [27]. Метадоксин проявлял антифибротические свойства и при моделировании холестаза в эксперименте с лигированием желчного протока. У животных в этом исследовании также сохранялись запасы гликогена в печени [12]. В клинике антифибротическое действие метадоксина показано при алкогольном циррозе печени, НАЖБП [7, 13, 15]. Метадоксин предупреждает и тормозит развитие цирроза печени за счет снижения синтеза предшественников волокнистых структур (фибронектина и проколлагена), понижает активность фермента пролиногидроксилазы, способствующего превращению растворимого проколлагена в коллаген [5, 47].

Метадоксин оказывает выраженное антистеатозное действие, как при алкогольной, так и при НАЖБП [23]. При экспериментальной алкогольной интоксикации метадоксин ингибировал накопление в клетках сердца, печени, мозга и почек свободных насыщенных и моновенасыщенных жирных кислот [29]. Это объясняет мембранопротекторное действие препарата. В эксперименте с введением животным алкоголя, ацетальдегида и четыреххлористого углерода доказано, что лечение метадоксином способствует снижению синтеза провоспалительных цитокинов, продукции коллагена, триглицеридов и эфиров жирных кислот, а также увеличению концентрации АТФ в печени. Метадоксин ингибирует липогенную дифференцировку при гормонально индуцированном липогенезе. Предполагают, что метадоксин способен блокировать этап дифференцировки преадипоцитов, а также их позднюю дифференцировку [44].

Метадоксин применяют для лечения НАЖБП, о чем уже упоминалось выше. В этом отношении важен не только антистеатозный эффект препарата, но и его антиоксидантное действие. В частности, метадоксин в эксперименте поддерживал редокс-потенциал различных органов, что выражалось в отсутствии снижения уровня глутатиона и активности глутатион-редуктазы при введении животным алкоголя [30]. В одном из упоминавшихся выше исследованиях [44] с введением животным алкоголя, ацетальдегида и четыреххлористого углерода в ткани печени

выявляли резкое снижение содержания восстановленного глутатиона с одновременным ростом окисленного глутатиона, а также люминисценцию, вызванную наличием свободных радикалов. У животных, получавших метадоксин, выявлены достоверно более высокое содержание восстановленного глутатиона при синхронном снижении уровня окисленного глутатиона, а также уменьшение количества свободных радикалов, как результат нормализации реакций окислительного фосфорилирования.

Энергетический эффект метадоксина подтверждается тем, что его введение животным с алкогольной интоксикацией предотвращало снижение уровня АТФ в печени и мозге [32]. Метадоксин поддерживает нормальное соотношение пиридиновых нуклеотидов в клетках крыс с алкогольной интоксикацией [31].

Выше также упоминалось противовоспалительное действие метадоксина, которое выражается в снижении фактора некроза опухолей α в печени при ее экспериментальном алкогольном поражении [38].

Метадоксин широко применяется в психиатрии при токсической энцефалопатии, гиперактивных состояниях и другой патологии, для улучшения мышления и короткой памяти, снижения влечения к алкоголю, для получения антидепрессивного и анксиолитического эффекта [8, 33]. Эффективность метадоксина при этой патологии связывают с дофаминергическим действием, а также с тем, что пиридоксин, как компонент метадоксина, является предшественником нейротрансмиттеров (ГАМК, серотонина, эпинефрина и норэпинефрина) [28, 49, 53].

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность препарата Ливерия ИС в лечении ХГ в сочетании с ХП токсической этиологии.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние препарата Ливерия ИС на клинические проявления сочетанных заболеваний.
2. Проанализировать влияние терапии с включением препарата Ливерия ИС на функциональное состояние печени и ПЖ при комбинированной патологии.
3. Исследовать динамику структурных изменений печени и ПЖ в процессе терапии препаратом Ливерия ИС по результатам сонографии.
4. Оценить эффективность лечения с включением препарата Ливерия ИС в отношении косвенных показателей фиброза печени и ПЖ по результатам ультразвуковой гистогграфии.

Данное клиническое исследование проводилось как открытое, контролируемое, рандомизированное, параллельное.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 60 больных с сочетанием ХГ и ХП, которые находились на обследовании и лечении в гастроэнтерологическом отделении ДОКТМО либо наблюдались амбулаторно. Возраст больных составил от 33 до 67 лет. Среди пациентов было 32 (53,3%) женщины и 28 (46,7%) мужчин.

Критерии включения: больные в возрасте 18–60 лет с сочетанием ХГ и ХП токсической этиологии.

Критерии исключения: цирроз печени; неалкогольный стеатогепатит; сахарный диабет; хронические вирусные гепатиты В, Д, С; непрерывно рецидивирующий панкреатит с выраженным болевым синдромом; печеночная и/или почечная недостаточность; тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, органов дыхания; СПИД; беременность и лактация; неспособность выполнять про-

цедуры, предусмотренные протоколом исследования; психические заболевания; наркомания.

Выраженность жалоб и пальпаторной болезненности оценивали с помощью показателя средней степени тяжести (CCT) [11]. При этом использовали полуколичественную шкалу:

0 баллов — проявления отсутствуют;

1 балл — проявления минимальные;

2 балла — проявления умеренные;

3 балла — проявления выраженные либо очень выраженные.

С учетом этой шкалы вычисляли CCT разных клинических проявлений по формуле:

$$CCT = \frac{a + 2b + 3c}{a + b + c + d}, \quad (1)$$

где CCT — средняя степень тяжести проявлений;

a — количество больных с выраженностью симптомов в 1 балл;

b — количество больных с выраженностью симптомов в 2 балла;

c — количество больных с выраженностью симптомов в 3 балла;

d — количество больных с отсутствием симптомов.

Пациентам проводили общий анализ крови, общий анализ мочи, выполняли копроскопию, биохимическое исследование крови.

Больных обследовали на вирусные маркеры с помощью иммуноферментного анализа (изучали маркеры вирусов гепатита В и С). При выявлении положительных результатов больные в исследование не включались.

Для оценки феномена «уклонения» ферментов в кровь и состояния внешнесекреторной функции ПЖ изучали активность α -амилазы крови и мочи, панкреатической изоамилазы (Р-изоамилазы) крови и мочи, липазы крови, оценивали дебиты уроамилазы — D_1 (базальный), D_2 (через 30 минут после приема стандартного завтрака), D_3 (через 60 минут после приема того же завтрака), рассчитывали коэффициенты индукции эндогенного панкреозимина — K_1 (через 30 минут после приема стандартного завтрака) и K_2 (через 60 минут после приема того же завтрака). Стандартный завтрак состоял из 100 г белого хлеба, 20 г сливочного масла, 100 г творога, 200 мл чая с 5 г сахара [3].

Кроме того, у больных изучали показатели фекальной панкреатической эластазы 1 [35, 36].

Все биохимические исследования проводили на анализаторе Vitalab Flexor-2000 (Нидерланды).

Активность α -амилазы, Р-изоамилазы в крови, моче, дуоденальном содержимом исследовали на том же анализаторе с использованием наборов фирмы Lachema (Чехия). Активность липазы в крови и дуоденальном содержимом определяли на том же анализаторе с использованием наборов фирмы Sentinell (Италия).

Содержание панкреатической эластазы 1 в кале изучали на иммуноферментном анализаторе Sanofi (Франция) с использованием наборов фирмы Schebo (Германия) [35, 36].

Изучали следующие показатели, отражающие функциональное состояние печени: билирубин общий, прямой и непрямой, аспартатаминотрансфераза (АсАТ), АлАТ, щелочная фосфатаза (ЩФ), γ -глутамилтранспептидаза (ГТПП), общий белок, белковые фракции, холинэстераза, протромбиновый индекс, фибриноген. Применяли наборы фирмы Coultronics (Франция) и ручные методы.

Сонографию ПЖ выполняли с помощью аппарата ALOKA SSD-630 (Япония). Оценивали размеры ПЖ и ее частей (головки, тела, хвоста), четкость контуров, однородность структуры, экзогенность, диаметр вирсунгианова протока, наличие псевдокист, кальцификатов. Кроме того, проводили ультразвуковую гистографию в области головки ПЖ с оценкой показателя L, показателя однородности (N), гистографического коэффициента Kgst [10]. Проводили сонографию печени, а также оценивали показатель L правой и левой ее долей.

Исследование состояло из отборочного периода (скрининга), составляющего 7–15 дней, периода лечения, составляющего 6 месяцев, и периода наблюдения, составляющего 3 месяца после окончания курса лечения. Обследование пациентов и регистрация изучаемых показателей производились до начала лечения, затем через 3 и 6 месяцев от начала лечения и через 3 месяца после окончания лечения.

Периодичность обследования пациентов и регистрации полученных данных проводилась в соответствии со следующей схемой:

Визит 0 — предварительная оценка соответствия пациентов критериям включения/исключения. Получение письменного информированного согласия. Предусмотренное настоящим протоколом распределение в одну из групп лечения и предварительное обследование (после подписания испытуемым Формы информированного согласия).

Визит 1 — клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, рандомизация, назначение лечения.

Визиты 2, 3 — клиническое и лабораторно-инструментальное обследование.

Визит 4 — наблюдение через 3 месяца после окончания лечения.

В контрольную группу вошли 30 практически здоровых в возрасте от 35 до 62 лет, из них 16 (53,3%) женщин и 14 (46,7%) мужчин. Т. е. пол и возраст практически здоровых соответствовали полу и возрасту наших пациентов.

Лечение

30 больных (группа сравнения) получали традиционную терапию ХГ и ХП (гепатопротектор на основе расторопши — Легалон 140 по 1 капсуле 3 раза в сутки, спазмолитики, антисекреторные и ферментные препараты, инфузионную терапию) — группа сравнения. Лечение продолжалось 2–3 недели в стационаре, затем амбулаторно.

30 больных (основная группа) получали традиционную терапию, но вместо гепатопротектора на основе расторопши им назначали препарат Ливерия IC по 1 таблетке 2 раза в сутки за 15–20 минут до еды 6 месяцев.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась на компьютере IBM PC Intel® Core i5 с использованием стандартных пакетов программ Microsoft Excel. Вычислялись средняя величина (M), ее ошибка (m). Достоверность полученных данных оценивалась с помощью критерия Стьюдента, с учетом которого вероятность (p) составляла не менее чем 95%. Для выявления однородных групп по определенным признакам применяли кластерный анализ [11, 16].

Результаты

Клиническая характеристика больных до начала лечения

Основной жалобой всех больных были боли вверху живота. Выраженность болей в правом подреберье в подавляющей части случаев была малоинтенсивной — у 36 (60,0%) пациентов. Только у 4 (6,7%) больных болевой син-

дром в правой половине живота был более выраженным (умеренной интенсивности). В ряде случаев больные интерпретировали неприятные ощущения в правом подреберье не как боль, а как дискомфорт, тяжесть, распирающее — 20 (33,3%) пациентов. ССТ абдоминальной боли, обусловленной ХГ, — 1,07.

Интенсивность болей, связанных с ХП, была различной: преобладали интенсивные боли, которые имели место у 32 (53,4%) больных, реже встречались боли умеренной интенсивности — у 20 (33,3%) больных, и, наконец, минимальные боли беспокоили 8 (13,3%) больных. Таким образом, ССТ болевого синдрома, вызванного ХП, составила 2,40.

Преобладали постоянные боли с усилением через 20–30 минут после еды. Такое течение болевого синдрома было характерно для 34 (56,7%) больных. У 26 (43,3%) больных боли были периодическими, т. е. возникали только после еды. Все же и до еды эти пациенты отмечали дискомфорт, распирание, тяжесть в эпигастрии, подреберьях.

52 (86,7%) больных отмечали, что боли усиливались при приеме большого объема пищи, жирной, жареной, острой, копченой, соленой пищи, газированных напитков. 26 (43,3%) больных указывали на усиление боли после приема в пищу свежего хлеба или другой свежей выпечки, сладостей (особенно шоколада). 49 (81,7%) больных отмечали усиление боли и даже развитие приступов боли в животе после приема алкоголя.

Все обследованные нами больные указывали на диспептические явления. Наиболее частыми из них были отрыжка — у 52 (86,7%), тошнота у 49 (81,7%), изжога у 28 (46,7%), рвота у 14 (23,3%), вздутие, урчание в животе у 22 (36,7%), неприятный вкус (горечь, металлический вкус и др.) у 19 (31,7%) больных. 33 (55,0%) больных указывали на нарушение стула, причем у 14 (23,3%) больных имели место запоры, у 10 (16,7%) больных — послабление стула, а 9 (15,0%) больных отмечали чередование запоров и послабления стула. ССТ диспептических явлений у обследованных больных составила 2,12.

Клинические проявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ (похудание, явления гиповитаминозов) имели место у 13 (21,7%) больных. ССТ клинических проявлений панкреатической недостаточности только среди больных, которые имели ее проявления, составила 1,45.

Клинические проявления сахарного диабета имели место у 8 (13,3%) больных и заключались в жалобах на сухость во рту, жажду, полиурию. ССТ клинических проявлений сахарного диабета только среди больных, которые имели его проявления, составила 1,50.

Обращали также на себя внимание проявления интоксикации (у 28 (46,7%) больных), что проявлялось жалобами на общую слабость, снижение аппетита, головную боль, головокружение. 11 (18,3%) больных, кроме того, указывали на повышение температуры до субфебрильных цифр. ССТ клинических проявлений интоксикации составила 1,15.

Желтушность кожи и слизистых беспокоила 9 (15,0%), зуд кожи — 6 (10,0%) больных.

Жалоб, характерных для цирроза печени (кровоточивость, отеки, увеличение живота и др.) у наших пациентов не было, т. к. больных с этой патологией мы в исследование не включали.

У больных также имели место жалобы, связанные с сопутствующими заболеваниями (см. ниже).

При осмотре у всех пациентов выявлена иктеричность или субиктеричность кожи и слизистых оболочек.

У 56 (93,3%) больных язык был обложен беловатым, желтоватым, реже сероватым налетом, у 49 (81,7%) больных определялись отпечатки зубов по краям языка.

При поверхностной пальпации болезненность в проекции ПЖ определялась у 16 (26,7%) больных. При глубокой пальпации эта болезненность выявлялась у всех больных, однако пальпаторная болезненность в проекции всей ПЖ имела место у 15 (25,0%) больных. Болезненность преимущественно в проекции головки ПЖ (в зоне Шоффара) определялась у 30 (50,0%) больных, в проекции тела и хвоста ПЖ (в зоне Губергрица — Скульского) — у 15 (25,0%) больных. Пальпировать ПЖ удалось у 6 (10,0%) больных.

У всех больных выявляли умеренное увеличение печени — на 1,0–2,5 см ниже края правой реберной дуги. У 20 (33,3%) больных печень была уплотнена, у 14 (23,3%) больных край печени был заострен. У всех больных поверхность печени была гладкой, селезенка не пальпировалась.

Кроме того, у больных определялись пальпаторные симптомы сопутствующих заболеваний.

У обследованных больных были диагностированы следующие сопутствующие заболевания: желчнокаменная болезнь — у 12 (20,0%) больных, хронический бескаменный холецистит — у 15 (25,0%) больных, хронический гастродуоденит — у 16 (26,7%) больных, пептическая язва желудка и/или ДПК (постязвенные рубцы) — у 4 (6,7%) больных, синдром раздраженной кишки — у 11 (18,3%) больных, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — у 16 (26,7%) больных, хронический бронхит — у 22 (36,7%) больных, ишемическая болезнь сердца — у 11 (18,3%) больных, артериальная гипертензия — у 8 (13,3%) больных, мочекаменная болезнь — у 3 (5,0%) больных, экзема — у 1 (1,7%) больного. Все сопутствующие заболевания находились в стадии ремиссии либо в стабильном состоянии и не требовали дополнительного назначения лекарственных средств (кроме больных с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией, кото-

рые получали плановую терапию, и их состояние не требовало дополнительных назначений). Из 12 больных с желчнокаменной болезнью 7 пациентов перенесли холецистэктомию в сроки не менее одного года до обследования в нашей клинике.

Сахарный диабет был выявлен у 12 (20,0%) больных.

Функциональное состояние печени у обследованных больных

Так как у всех обследованных больных был диагностирован хронический алкогольный гепатит, то мы обнаружили значительные изменения функционального состояния печени: достоверное повышение показателей АлАТ и АсАТ, ГТП, общего и прямого билирубина (табл. 1). Эти изменения отражают как синдром цитолиза, так и снижение дезинтоксикационной функции печени. В то же время, сочетание повышения содержания общего и прямого билирубина крови с увеличением активности ЩФ свидетельствует и о наличии холестаза.

Активность трансаминаз у обследованных нами больных не превышала 5 норм, т. е. в исследование вошли только больные с минимальной и умеренной биохимической активностью. Так, минимальная активность гепатита выявлена у 41 (68,3%) больного, а умеренная активность — у 19 (31,7%) больных.

Кроме того, у пациентов выявлены изменения протеинограммы, хотя уровень общего белка не отличался достоверно от показателей здоровых (табл. 1). Показатель альбуминов был достоверно снижен, а γ -глобулинов — существенно повышен. Такие изменения отражают нарушение белковосинтетической функции печени. Показатели α_1 -, α_2 -, β -глобулинов не имели достоверных изменений по сравнению с данными контрольной группы (табл. 1).

Следует отметить тенденцию к снижению протромбинового индекса, показателей фибриногена, в то время как активность холинэстеразы крови была снижена достоверно (табл. 1).

Таблица 1

Функциональное состояние печени у обследованных больных

Показатели	Больные (n=60)	Здоровые (n=30)
	M±m	M±m
Общий белок, г/л	58±3	69±4
Альбумины, %	38,6±2,5*	54,3±3,6
Глобулины, %		
α_1	2,3±0,6	2,9±0,5
α_2	7,1±0,6	8,2±0,8
β	12,7±1,1	14,4±1,3
γ	39,4±1,2*	20,7±2,1
Протромбиновый индекс, %	84,4±2,9	87,2±2,8
Фибриноген, г/л	2,98±0,71	3,12±0,66
Холинэстераза, Ед/л	7820±184*	8900±212
Общий билирубин, мкмоль/л	28,2±2,4*	16,4±2,0
Прямой билирубин, мкмоль/л	6,8±0,7*	2,8±0,4
АлАТ, Ед/л	78,3±2,7*	26,5±2,1
АсАТ, Ед/л	62,7±2,9*	21,4±2,3
ЛФ, Ед/л	242,4±8,3*	187,8±9,2
ГТП, Ед/л	71,4±3,2*	40,5±3,6

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

Функциональное состояние ПЖ

При анализе результатов общеклинического анализа крови анемия легкой степени определялась только у 2 (3,3%) больных. Лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ имели место чаще — у 14 (23,3%) больных. У 3 (5,0%) больных, которые страдали мочекаменной болезнью, в моче определялись минимальные протеинурия, лейкоцитурия, микрогематурия, однако признаков обострения заболевания не было.

При копроскопии у 7 (11,7%) больных была обнаружена стеаторея, у 5 (8,3%) больных — креаторея, у 4 (6,7%) больных — амилорея.

Показатели фекальной панкреатической эластазы I были нормальными у 14 (23,3%) больных. У 20 (33,3%) больных определялась легкая панкреатическая недостаточность (т. е. показатели эластазы I колебались в рамках 150–200 мкг/г), у 16 (26,7%) больных была выявлена умеренная панкреатическая недостаточность (показатели эластазы I — 100–150 мкг/г), и только у 10 (16,7%) больных панкреатическая недостаточность по данным эластазного теста была тяжелой (показатели ниже чем 100 мкг/г). Средний показатель фекальной эластазы I у больных был достоверно ниже, чем у здоровых: соответственно $(156,3 \pm 5,6)$ мкг/г и $(392,3 \pm 7,4)$ мкг/г ($p < 0,05$).

Результаты остальных беззондовых методов оценки состояния внешнесекреторной функции ПЖ и выраженности феномена «уклонения» ферментов в кровь представлены в табл. 2.

Показатели α -амилазы крови до лечения были повышены только у 3 (5,0%) больных, поэтому средние показатели не имели достоверных отличий от данных контрольной группы. Активность α -амилазы мочи была повышена чаще — у 10 (16,7%) больных, но все же это не повлияло принципиально на средние данные, и они оставались в пределах нормы (табл. 2).

Значительно информативнее было исследование активности Р-изоамилазы в крови и моче. Результаты были повышены соответственно у 32 (53,3%) и 42 (70,0%) больных.

Так как увеличение активности Р-изоамилазы в крови и моче имело место более, чем у половины больных, это повлияло на средние показатели, которые, соответственно, оказались повышенными (табл. 2).

Активность липазы крови была увеличена у 21 (35,0%) пациента, а средние данные приобретали лишь недостоверную тенденцию к повышению (табл. 2).

Таким образом, мы получили данные о том, что у больных ХП в сочетании с ХГ наиболее информативными в диагностическом отношении показателями являются Р-изоамилаза крови и мочи.

Существенную информацию мы получили при определении дебитов уроамилазы и коэффициентов индукции эндогенного панкреозимина (табл. 2). Учитывая высокую частоту феномена «уклонения» ферментов в кровь у обследованных больных (по крайней мере, по активности Р-изоамилазы крови и мочи), оказалось, что базальный дебит уроамилазы (D_1) был достоверно повышен. Дебиты уроамилазы через 30 и, особенно, через 60 минут после пищевой нагрузки были повышены еще в большей степени, чем D_1 . Так, если D_1 был увеличен в 1,68 раза по сравнению с нормой, то D_2 — в 2,21 раза, а D_3 — в 2,63 раза (табл. 2). Важно, что средние показатели D_3 превышали показатели D_2 , что косвенно отражает затруднение оттока секрета ПЖ. В соответствии с изменениями дебитов уроамилазы мы выявили достоверное увеличение K_1 и K_2 , причем K_2 был выше, чем K_1 (табл. 2), что также подтверждает наличие нарушения оттока панкреатического секрета. Важно, что неправильные соотношения $D_3 > D_2$ и $K_2 > K_1$ свидетельствуют о нарушении оттока секрета ПЖ на уровне главного (вирсунгианова) протока, что чаще характерно для билиарного панкреатита. Это согласуется с частым наличием у наших больных сопутствующей билиарной патологии (см. выше). Кроме того, у 23 (38,3%) пациентов при сонографии выявлялся билиарный сладж в желчном пузыре (см. ниже), который также является существенной причиной не только дисфункции сфинктера Одди, но и стенозирующего папиллита.

Таблица 2

**Результаты беззондовых методов обследования
внешнесекреторной функции ПЖ**

Показатели	Больные (n=60)	Здоровые (n=30)
	$M \pm m$	$M \pm m$
α -амилаза крови, мккат/л	$1,53 \pm 0,41$	$1,16 \pm 0,45$
α -амилаза мочи, мккат/л	$5,81 \pm 0,62$	$5,08 \pm 0,68$
Р-изоамилаза крови, мккат/л	$1,49 \pm 0,15^*$	$0,71 \pm 0,12$
Р-изоамилаза мочи, мккат/л	$5,73 \pm 0,39^*$	$3,09 \pm 0,42$
Дебиты уроамилазы, мккат/л:		
D_1	$41,26 \pm 1,61^*$	$24,63 \pm 1,98$
D_2	$74,84 \pm 3,79^*$	$33,82 \pm 4,96$
D_3	$83,81 \pm 4,65^*$	$31,99 \pm 5,32$
Коэффициенты индукции панкреозимина:		
K_1	$1,77 \pm 0,03^*$	$1,36 \pm 0,09$
K_2	$2,03 \pm 0,09^*$	$1,31 \pm 0,07$
Липаза крови, Ед/л	$41,0 \pm 6,0$	$24,0 \pm 8,0$

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

Результаты УЗИ печени, ПЖ и желчного пузыря у обследованных больных

Так как у всех обследованных больных был диагностирован ХГ, то при сонографии печени обнаруживали увеличение печени и повышение ее эхогенности во всех случаях, затухание эхосигнала к периферии — у 47 (78,3%) больных, обеднение сосудистого рисунка печени — у 45 (75,0%) больных, закругление края левой доли печени — у 36 (60,0%) больных. Неоднородность структуры печени с наличием участков различной эхогенности, как проявление фиброза, очаговой жировой дистрофии, имела место у 21 (35,0%) больного. Расширение портальной и селезеночной вен, спленомегалия, свободная жидкость в брюшной полости не были выявлены ни в одном случае (рис. 1, 2). L левой и правой долей печени был повышен соответственно до $33,5 \pm 1,1$ и $33,7 \pm 1,3$ (у здоровых — $22,3 \pm 1,2$ и $22,5 \pm 1,1$; $p < 0,05$).



Рис. 1. Сонограмма печени больного С. Печень несколько увеличена (правая доля 14,5 см, левая доля 7,6 см), контуры ровные, структура неоднородная, отмечается затухание эхосигнала к периферии. Эхогенность повышена, сосудистый рисунок обеднен. Портальная вена не расширена — диаметр 0,8 см. Выводы: диффузные изменения печени.

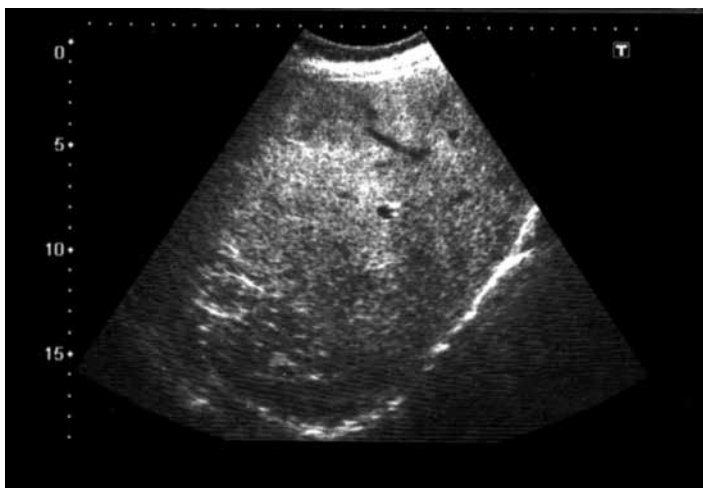


Рис. 2. Сонограмма печени больной Б. Печень увеличена за счет левой доли (левая доля 7,2 см, правая доля 11,8 см), контуры ровные, структура диффузно неоднородная за счет участков различной эхогенности, общая эхогенность повышена, сосудистый рисунок обеднен. Портальная вена не расширена — 0,9 см. Заключение: умеренные диффузные изменения печени.

У обследованных больных при сонографии ПЖ были выявлены изменения, характерные для ХП. Увеличение всей ПЖ или ее части обнаружено у 24 (40,0%) больных, причем чаще имело место увеличение головки ПЖ — у 18 (30,0%)

больных, реже — увеличение головки и тела ПЖ — у 4 (6,7%) больных, еще реже — увеличение всей ПЖ — у 2 (3,3%) больных. Неровность контуров ПЖ выявлена у 54 (90,0%) больных. Сочетание неровного и нечеткого контура ПЖ выявлено у 49 (81,7%) больных. Изменения эхогенности ткани ПЖ были обнаружены у всех обследованных больных. Чаще это было повышение эхогенности (вплоть до высокой) — у 45 (75,0%) больных. У 15 (25,0%) больных эхогенность железы была снижена. Неоднородность структуры ПЖ определялась также у всех больных. Расширение вирсунгианова протока определялось у 24 (40,0%) больных, а расширение холедоха не более 0,7 см — у 6 (10,0%) больных. Конкременты в просвете главного панкреатического протока обнаружены у 5 (8,3%) больных. Кальцификация паренхимы ПЖ определялась у 28 (46,7%) больных. Эти пациенты были осмотрены хирургом, им рекомендовали в перспективе плановое оперативное вмешательство. Псевдокисты ПЖ выявлены у 9 (15,0%) больных, во всех случаях размер псевдокист не превышал 5 см, т. е. показаний к оперативному вмешательству не было.

Показатель L в области головки ПЖ у обследованных больных был повышен до $37,4 \pm 0,6$ (по сравнению с нормой $p < 0,05$), показатель однородности N был снижен до $(3,23 \pm 0,07)\%$ ($p < 0,05$), Kgst — уменьшен до $46,4 \pm 9,1$ ($p < 0,05$). Соответствующие показатели у здоровых: L — $17,3 \pm 0,5$, N — $(15,20 \pm 0,05)\%$, Kgst — $122,4 \pm 12,3$.

У 5 (8,3%) больных определялись конкременты в желчном пузыре, а у 7 (11,7%) больных желчный пузырь отсутствовал, т. к. им была произведена холецистэктомия по поводу желчнокаменной болезни. У 15 (25,0%) больных определялись симптомы хронического бескаменного холецистита (утолщение стенки желчного пузыря не более 0,4–0,5 см, повышение ее эхогенности), однако признаков обострения заболевания не было. У 23 (38,3%) больных в просвете желчного пузыря обнаруживали билиарный сладж.

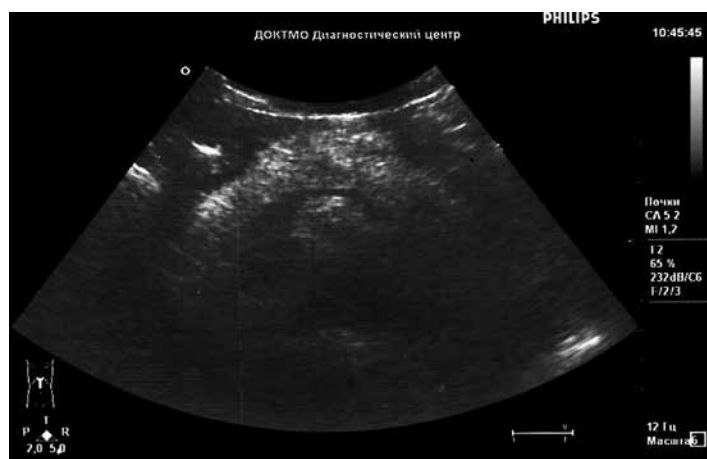
Примеры результатов сонографии ПЖ и желчного пузыря представлены на рис. 3а, б; 4. Пример результатов компьютерной томографии брюшной полости и забрюшинного пространства представлен на рис. 5.

Все жалобы, объективные данные, результаты лабораторно-инструментальных исследований не имели достоверных различий в основной группе и группе сравнения. То есть, лечение в обеих группах было начато с одинакового исходного уровня.

Динамика клинических данных (жалоб, результатов объективного обследования) под влиянием лечения

У больных основной группы (получавших препарат Ливерия IC) отмечалась более выраженная положительная динамика относительно боли, тяжести в правом подреберье. Так, у больных основной группы через 3 месяца терапии дискомфорт, боли в правом подреберье уменьшились или исчезли в 50,0% случаев, а в группе сравнения (терапия с использованием в качестве гепатопротектора препарата силимарина) — только в 40,0% случаев. Однако динамика болевых ощущений в правой половине живота через 3 месяца терапии была недостоверной. Через 6 месяцев лечения положительная динамика отмечена в 70,0% случаев в основной группе и в 60,0% случаев в группе сравнения (рис. 6). И вновь различия были недостоверны. После трехмесячного наблюдения после лечения дискомфорт, тяжесть, распирание в правом подреберье исчезли в 80,0% случаев в основной группе и в 73,3% случаев в группе сравнения ($p > 0,05$). Следовательно, влияние Ливерии IC и Легалона на болевой синдром в правой половине живота, обусловленный ХГ, было сходным. Это подтверждается

отсутствием существенных различий показателя ССТ на всех этапах лечения и наблюдения. По окончании полугодового курса лечения ССТ в основной группе составила 0,30, а в группе сравнения — 0,40 ($p > 0,05$).



а)



б)

Рис. 3. Результаты УЗИ больного С., страдающего ХП в стадии обострения в сочетании с ХГ.

а) Сонограмма ПЖ. ПЖ несколько увеличена в области головки (3,5 см), тело — 1,9 см, хвост — 2,7 см. Контур неровный, четкий. Структура диффузно неоднородная, зернистая, тягистая, с участками различной эхогенности. Общая эхогенность ПЖ умеренно повышена. Вирсунгианов проток не расширен.

б) Сонограмма желчного пузыря. Желчный пузырь не увеличен, стенки утолщены, повышенной эхогенности; по задней стенке — билиарный сладж.



Рис. 4. Сонограмма ПЖ больного Л. с ХП в стадии обострения в сочетании с ХГ. ПЖ увеличена в размере за счет головки до 3,5 см, контуры волнистые, нечеткие. Структура диффузно неоднородная, крупнозернистая, с наличием мелких кальцинатов. Вирсунгианов проток не расширен. Общая эхогенность снижена. Заключение: хронический кальцифицирующий панкреатит.

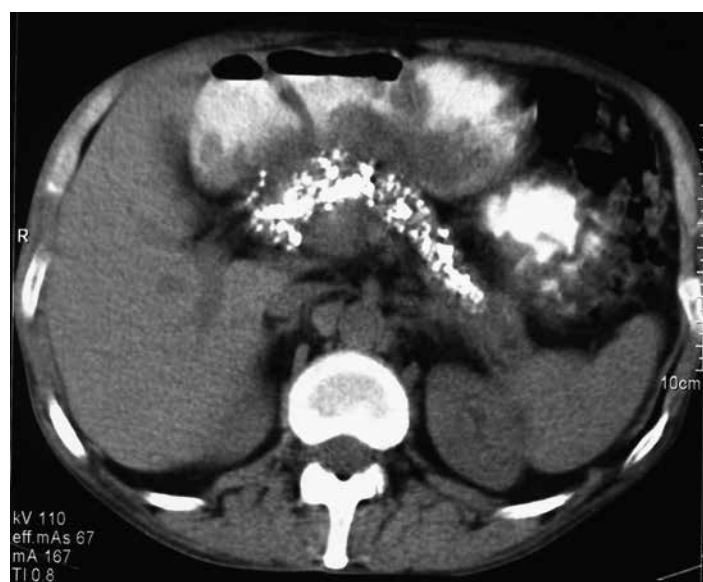


Рис. 5. КТ брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием *per os* больного П. с ХП в сочетании с ХГ. Печень увеличена, структура умеренно неоднородная, дополнительных образований и очагов патологической плотности нет. ПЖ несколько увеличена в размере в области головки, контуры ее неровные, структура выражено неоднородная за счет наличия многочисленных мелких кальцификатов с тенденцией к слиянию. Вывод: кальцифицирующий панкреатит, диффузные изменения печени.

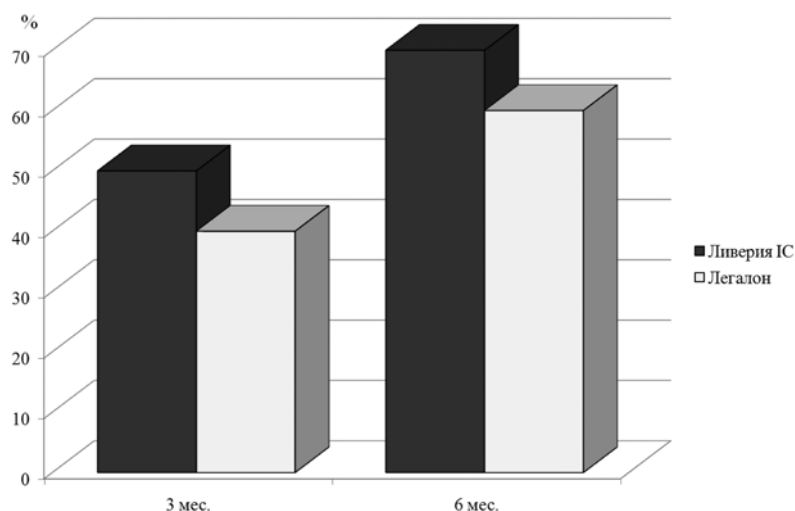


Рис. 6. Частота уменьшения или исчезновения дискомфорта, боли в правой половине живота в зависимости от применявшейся терапии.

Мы не наблюдали существенной разницы во влиянии двух вариантов лечения и на панкреатическую боль. Через 3 месяца ССТ в основной группе составила 1,82, через 6 месяцев — 1,12, через 9 месяцев — 0,84. В группе сравнения соответствующие показатели были следующими: 1,76; 1,08 и 0,76. То есть, и в отношении панкреатической боли мы констатируем сходную эффективность двух вариантов терапии.

Выраженность диспептического синдрома в процессе лечения и наблюдения отчетливо уменьшилась, однако различий в эффективности лечения в двух группах пациентов мы не обнаружили. ССТ диспепсии в основной группе через 3 месяца лечения — 1,32, в группе сравнения — 1,42; через 6 месяцев в основной группе — 0,84, в группе сравнения — 0,94; через 9 месяцев от начала исследования в основной группе — 0,52, в группе сравнения — 0,68. Ни в одном случае достоверных различий между ССТ в двух группах не было. Однако мы обратили внимание на тенденцию к более выраженному положительному терапевтическому влиянию комплексной терапии с включением Ливерии IC на тошноту. Уже через 3 месяца терапии она исчезла у всех больных основной группы и не возникала вновь при исследованиях через 6 и 9 месяцев от начала лечения. В группе сравнения через 3 месяца тошнота сохранялась в 26,7%, через 6 месяцев — в 16,7%, через 9 месяцев — в 10,0% случаев. Таким образом, мы наблюдали

достоверное преимущество препарата Ливерия IC в отношении влияния на тошноту у больных с сочетанными заболеваниями. Рвота исчезла у больных обеих групп уже через 3 месяца лечения.

Клинические проявления внешне- и внутрисекреторной недостаточности ПЖ не беспокоили всех больных, имевших их до лечения, уже при повторном осмотре через 3 месяца лечения. На наш взгляд, это объясняется не столько влиянием применявшихся гепатопротекторов, сколько назначением адекватной заместительной терапии.

К концу лечения отчетливым стало преимущество основного варианта лечения относительно астенического синдрома и явлений интоксикации. Так, уменьшение общей слабости через 3 месяца лечения отмечали 27 (90,0%) больных основной группы и только 18 (60,0%) больных группы сравнения. Через 6 месяцев лечения на слабость жаловались только 2 (6,7%) пациента, получавших Ливерия IC, и 7 (23,3%) пациентов, получавших Легалон. При контроле через 9 месяцев от начала исследования на общую слабость жаловался 1 (3,3%) больной из основной группы и 5 (16,7%) больных из группы сравнения (рис. 7). По окончании исследования ССТ явлений интоксикации и астении в основной группе — 0,32, в группе сравнения — 0,56. Таким образом, комплексная терапия с включением препарата Ливерия IC имеет преимущества в ликвидации субъективных проявлений интоксикации.

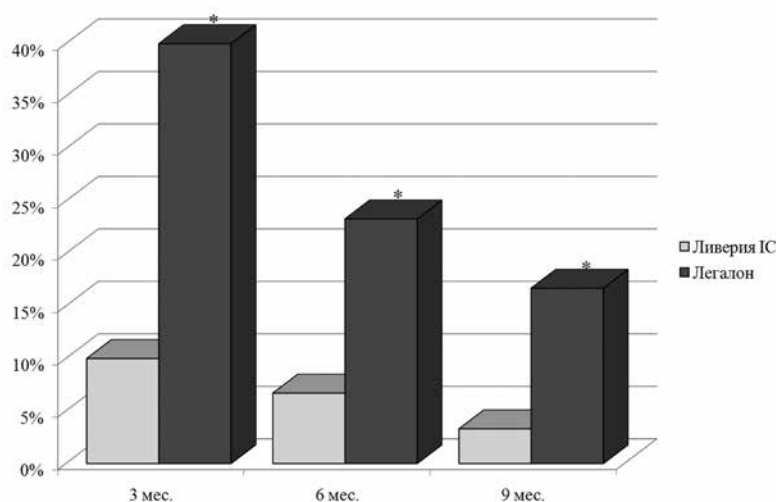


Рис. 7. Частота жалоб на явления астении и общей слабости в динамике лечения.
* — частота симптомов между группами различается достоверно ($p < 0,05$).

Желтушность и зуд не беспокоили ни одного больного уже через 3 месяца лечения.

Через 3 месяца лечения при объективном исследовании также не была выявлена иктеричность ни в одном случае. Субиктеричность определялась у 28 (93,3%) больных основной группы и у всех больных группы сравнения. Через 6 месяцев лечения симптом имел место у 26 (86,7%) больных основной группы и у 28 (93,3%) больных группы сравнения. Через 9 месяцев от начала исследования соответственно у 22 (73,3%) и 25 (83,3%) больных. Мы можем заключить, что достоверной статистической разницы в устранении иктеричности и субиктеричности в зависимости от применявшейся терапии не было.

Через 3 месяца лечения болезненность при поверхностной пальпации в проекции ПЖ не определялась. Болезненность при глубокой пальпации сохранялась у 24 (80,0%) больных основной группы и 26 (86,7%) больных группы срав-

нения. Через 6 месяцев лечения — соответственно у 16 (53,3%) и 18 (60,0%) больных. Через 9 месяцев от начала исследования — у 8 (26,7%) и 10 (33,3%) больных. Следовательно, оба варианта лечения имели сходное позитивное влияние на это проявление ХП.

У всех больных перед началом лечения при пальпации определялось увеличение печени (см. выше). Отчетливой динамики в этом отношении через 3 месяца лечения не наблюдалось. Через 6 месяцев лечения уменьшение пальпаторных размеров печени, но не нормализация, отмечено у 12 (40,0%) больных основной группы и у 14 (46,7%) больных группы сравнения. Через 9 месяцев от начала исследования существенной динамики размеров печени не было.

После 3 месяцев лечения анемия, лейкоцитоз, повышение СОЭ не выявлялись ни в одном случае.

В табл. 3 отражена динамика функционального состояния печени под влиянием лечения.

**Динамика показателей функционального состояния печени
у обследованных больных**

	Основная группа		Группа сравнения		Здоровые
	3 месяца	6 месяцев	3 месяца	6 месяцев	
Общий белок, г/л	64±3	68±2	61±5	65±4	69±4
Альбумины, %	44,3±4,1	48,6±2,7	41,7±2,4	45,9±3,1	54,3±3,6
Глобулины, %					
α ₁	2,5±0,3	2,7±0,5	2,4±0,2	2,7±0,3	2,9±0,5
α ₂	7,6±0,7	7,9±0,4	7,4±0,4	7,8±0,9	8,2±0,8
β	13,4±1,5	14,1±0,8	13,1±0,7	14,3±1,3	14,4±1,3
γ	34,2±3,6	28,7±3,1	36,4±2,8	30,3±2,5	20,7±2,1
Протромбиновый индекс, %	85,3±1,4	86,1±1,8	84,8±1,2	85,7±2,3	87,2±2,8
Фибриноген, г/л	3,01±0,34	3,08±0,27	2,99±0,71	3,04±0,52	3,12±0,66
Холинэстераза, Ед/л	8143±196	8824±174*	8056±162	8272±194	8900±212
Общий билирубин, мкмоль/л	19,7±1,3	16,1±2,1	20,6±1,5	18,4±1,7	16,4±2,0
Прямой билирубин, мкмоль/л	3,1±0,4	2,9±0,5	3,7±0,6	3,1±0,4	2,8±0,4
АлАТ, Ед/л	39,7±1,4	33,7±2,1	40,3±1,1	35,4±1,8	26,5±2,1
АсАТ, Ед/л	32,1±1,6	26,8±2,3	33,6±1,4	28,6±2,5	21,4±2,3
ЛФ, Ед/л	201,6±6,4	193,4±5,2	213,4±6,8	197,6±8,1	187,8±9,2
ГГТП, Ед/л	42,4±2,9*	40,1±2,7*	63,6±2,3	61,8±3,5	40,5±3,6

Примечание: * — различие между показателями двух групп достоверно (p<0,05).

Синтетическая функция печени по данным показателей общего белка и протеинограммы, протромбина, фибриногена не была достоверно снижена (табл. 1). В процессе лечения отмечалась сходная в обеих группах больных тенденция к увеличению уровня общего белка, альбуминов, а также протромбинового индекса и фибриногена. Эта направленность была выражена сходно как при включении в терапию препарата Ливерия IC, так и Легалона. Отсутствие достоверной динамики этих показателей, вероятно, обусловлено тем, что выраженного гепатодепрессивного синдрома мы не наблюдали и до лечения. Из всех показателей синтетической функции печени до лечения существенно была снижена только активность холинэстеразы. Под влиянием терапии через 3 месяца в обеих группах выявлена недостоверная направленность к повышению этого показателя без достижения нормы. Через 6 месяцев только в группе больных, получавших Ливерию IC, отмечено достоверное увеличение активности холинэстеразы по сравнению с исходными показателями с достижением уровня контрольной группы. У больных, получавших Легалон, достоверного увеличения активности холинэстеразы не достигнуто, и показатель оставался и через 6 месяцев достоверно ниже нормы (рис. 8).

При анализе динамики маркеров цитолиза гепатоцитов (общего и прямого билирубина, АлАТ, АсАТ) отмечено сходное достоверное снижение этих показателей в двух группах: после 3 месяцев лечения до 1,5 норм, а через 6 месяцев до 1,2–1,3 норм. Важно, что через 6 месяцев лечения в обеих группах маркеры цитолиза достоверно от нормы не отличались.

В отношении ЩФ как маркера холестаза динамика была такой же, как и маркеров цитолиза. Более выраженное позитивное влияние Ливерии IC мы выявили на активность ГГТП. По данным литературы, этот показатель отражает не только выраженность холестаза, но и повышается при токсических поражениях печени, в т. ч. алкогольных [51]. В основной группе уже через 3 месяца лечения активность ГГТП

достоверно снизилась и достигла нормы. Через 6 месяцев лечения мы отметили недостоверную тенденцию к дальнейшему снижению активности фермента с сохранением этой активности в пределах нормы. В группе сравнения показатель ГГТП и после 3, и после 6 месяцев лечения имел только недостоверную тенденцию к снижению, оставаясь выше нормы. Следовательно, по нашим данным, препарат Ливерия IC имеет преимущества в отношении оптимизации антитоксической функции печени. Полученные данные соответствуют отчетливому позитивному эффекту препарата в отношении субъективных проявлений интоксикации.

При копроскопии стеаторея, амилорея и креаторея не определялись ни у одного больного, т. к. все пациенты получали адекватную заместительную ферментную терапию.

Внешнесекреторная функция ПЖ по результатам фекального эластазного теста в процессе лечения постепенно улучшалась. Через 3 месяца лечения в основной группе отмечена недостоверная тенденция к повышению уровня фекальной эластазы 1 до (184,5±6,1) мкг/г (по сравнению с исходным показателем (p>0,05), в группе сравнения выраженность аналогичной тенденции через 3 месяца лечения также была несущественной — показатель увеличился до (172,3±5,9) мкг/г (по сравнению с исходным показателем (p>0,05). Через 6 месяцев лечения в основной группе уровень фекальной эластазы 1 составил (191,8±5,7) мкг/г, а в группе сравнения — (179,1±6,3) мкг/г (по сравнению с исходным уровнем достоверной динамики нет) (рис. 9). В обоих случаях существенной разницы между показателями двух групп не было. К моменту окончания лечения сохранялось существенное снижение результатов фекального эластазного теста по сравнению с контрольной группой. Однако, все же в основной группе были достигнуты более высокие показатели фекальной эластазы 1.

Это подтверждается и частотой нормализации результатов фекального эластазного теста через 6 месяцев лечения. До лечения в каждой группе было по 7 (23,3%) больных

с нормальными результатами этого исследования. По окончании лечения в основной группе таких пациентов оказалось 11 (36,7%), а в группе сравнения — 8 (26,7%).

Динамика показателей панкреатических ферментов крови была следующей. Активность α -амилазы крови и мочи, липазы крови до начала лечения не превышала норму (табл. 2). В процессе терапии мы отмечали только незначительные колебания этих показателей, которые при исследо-

вании через 3 и 6 месяцев лечения не выходили за рамки нормы и не имели достоверной динамики.

Достоверное снижение активности Р-изоамилазы крови и мочи было зарегистрировано через 6 месяцев лечения в обеих группах. Динамика показателя была сходной под влиянием двух вариантов терапии. По окончании лечения мы регистрировали нормальные средние показатели Р-изоамилазы крови и мочи в обеих группах (табл. 4, рис. 10).

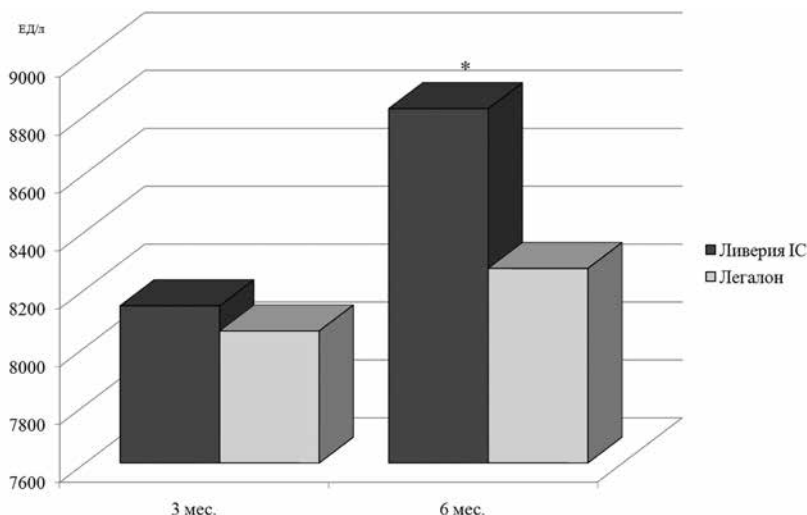


Рис. 8. Динамика активности холинэстеразы крови в процессе лечения.
* — частота симптомов между группами различается достоверно ($p < 0,05$).

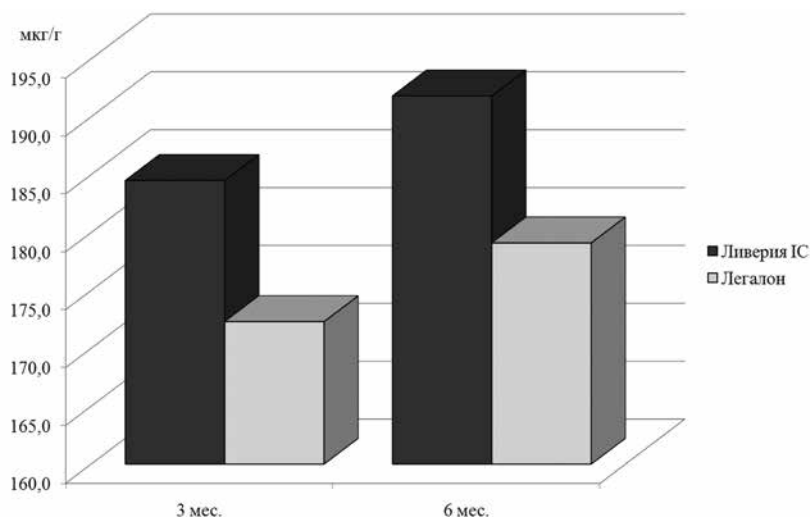


Рис. 9. Влияние двух вариантов терапии на внешнесекреторную функцию ПЖ по результатам фекального эластазного теста.

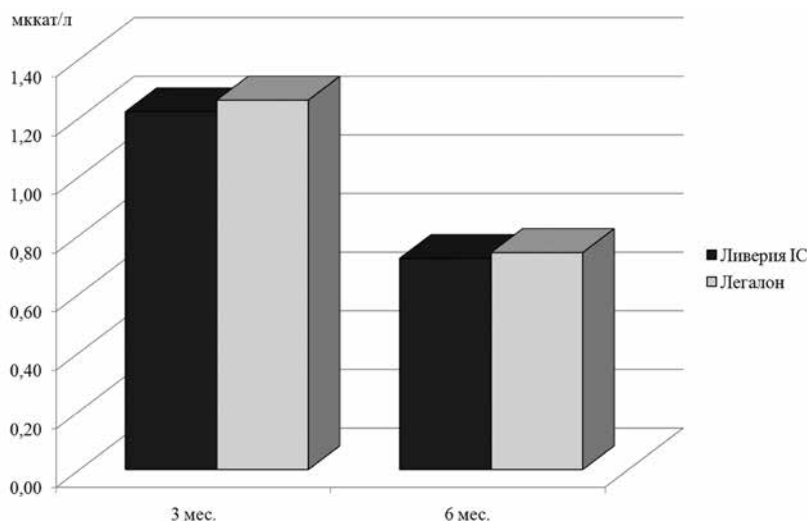


Рис. 10. Динамика активности Р-изоамилазы крови под влиянием различных вариантов лечения.

Динамика функционального состояния ПЖ в процессе лечения

	Основная группа		Группа сравнения		Здоровые
	3 месяца	6 месяцев	3 месяца	6 месяцев	
а-амилаза крови, мккат/л	1,24±0,38	1,19±0,43	1,36±0,48	1,25±0,37	1,16±0,45
а-амилаза мочи, мккат/л	5,53±0,34	5,12±0,27	5,57±0,36	5,32±0,41	5,08±0,68
Р-изоамилаза крови, мккат/л	1,22±0,13	0,72±0,06	1,26±0,07	0,74±0,12	0,71±0,12
Р-изоамилаза мочи, мккат/л	5,01±0,34	3,24±0,18	5,18±0,45	3,27±0,21	3,09±0,42
Дебиты уроамилазы, мккат/л:					
D ₁	26,42±0,25*	24,87±0,18*	37,14±0,42	28,64±0,37	24,63±1,98
D ₂	66,17±1,73	43,05±1,22*	68,34±1,96	64,51±2,07	33,82±4,96
D ₃	76,14±2,86	40,18±2,04*	71,36±3,16	69,37±2,97	31,99±5,32
Коэффициенты индукции панкреозимина:					
K ₁	2,50±0,07*	1,73±0,05*	1,83±0,13	2,25±0,21	1,36±0,09
K ₂	2,88±0,16*	1,61±0,07*	1,92±0,16	2,42±0,23	1,31±0,07
Липаза крови, Ед/л	32±6	26±4	31±8	28±7	24±8

Примечание: * — различие между показателями двух групп достоверно ($p < 0,05$).

Мы выявили преимущества лечения с включением Ливерии ИС при анализе динамики дебитов уроамилазы и коэффициентов индукции эндогенного панкреозимина. Так, в основной группе достигнута достоверная позитивная динамика и нормализация D₁ уже через 3 месяца лечения. В группе сравнения в эти сроки регистрировалась только недостоверная тенденция к снижению D₁ без достижения нормы. D₂ и D₃ в обеих группах по окончании 3 месяцев терапии достоверно не снижались (табл. 4). Через 6 месяцев лечения в основной группе достигалась достоверная динамика D₂ и D₃ по сравнению с исходными показателями с достижением данных контрольной группы. В группе сравнения и через полгода терапии существенного снижения D₂ и D₃ не было, однако достигалась достоверная динамика и нормализация D₁ (табл. 4).

Параллельно отмечалась соответствующая динамика коэффициентов индукции эндогенного панкреозимина K₁ и K₂, т. к. они являются производными показателями от дебитов уроамилазы. Важно, что под влиянием терапии с включением Ливерии ИС после 6 месяцев лечения выравнивались соотношения между дебитами и коэффициентами. То есть, после 6 месяцев терапии в основной группе мы регистрировали правильные соотношения D₂>D₃ и K₁>K₂, тогда как в группе сравнения эти соотношения оставались измененными: D₂<D₃ и K₁<K₂ (табл. 4).

Полученные данные свидетельствуют о нормализации реакции ПЖ на пищевую стимуляцию. Возможно, это связано с выраженным антитоксическим, антиоксидантным и противовоспалительным действием метадоксина (см. выше).

Динамика результатов сонографии печени и ПЖ под влиянием лечения

У больных обеих групп при сонографии через 3 месяца лечения размеры печени существенной динамики не имели. Через 6 месяцев лечения размеры печени уменьшились у 16 (53,3%) больных основной группы и 15 (50,0%) больных группы сравнения. Затухание эхосигнала к периферии к концу лечения имело место у 10 (33,3%) больных основной группы и у 14 (46,7%) больных группы сравнения. Обеднение сосудистого рисунка наблюда-

лось соответственно у 9 (30,0%) и 15 (50,0%) больных, закругление края левой доли печени — у 7 (23,3%) и 11 (36,7%) больных. Неоднородность ткани печени регистрировалась к концу лечения соответственно у 8 (26,7%) и 7 (23,3%) больных. В основной группе показатель L левой и правой долей печени снизился достоверно до 28,7±0,8 и 28,5±0,6 (по сравнению с исходным показателем $p < 0,05$), хотя и оставался существенно выше нормы. В группе сравнения L также снизился до 32,1±2,6 и 31,2±1,4, но разница между исходными и конечными показателями была недостоверной ($p > 0,05$). В то же время, сохранялось существенное отличие между данными контрольной группы и группы сравнения через 6 месяцев лечения ($p < 0,05$). В результате различия между показателем L правой и левой долей печени пациентов основной группы и группы сравнения оказались достоверными. Это, на наш взгляд, косвенно свидетельствует о более эффективном антифибротическом действии препарата Ливерия ИС и о его способности уменьшать выраженность жировой дистрофии печени, т. к. основные причины повышения показателя L — фиброз и избыток жира в ткани печени [10]. Наши выводы подтверждаются и более отчетливым уменьшением частоты субъективных сонографических признаков стеатоза печени у больных основной группы (см. выше).

Через 6 месяцев лечения увеличение всей ПЖ или ее части регистрировалось только у 1 (3,3%) больного основной группы и у 2 (6,7%) больных группы сравнения. Частота других сонографических симптомов ХП была сходной в обеих группах (рис. 11).

В основной группе показатель L в области головки ПЖ за 6 месяцев лечения достоверно снизился до 22,3±0,9, а N и K_{gst} — существенно увеличились до (7,84±1,22)% и 84,5±6,4 (по сравнению с исходными показателями $p < 0,05$). Однако, нормы эти показатели не достигли. В группе сравнения определялась только недостоверная тенденция к позитивной динамике L, N и K_{gst}. Важно, что к концу лечения L в области головки ПЖ в основной группе был существенно ниже, чем в группе сравнения.

Пример динамики сонографии ПЖ представлен на рис. 12.

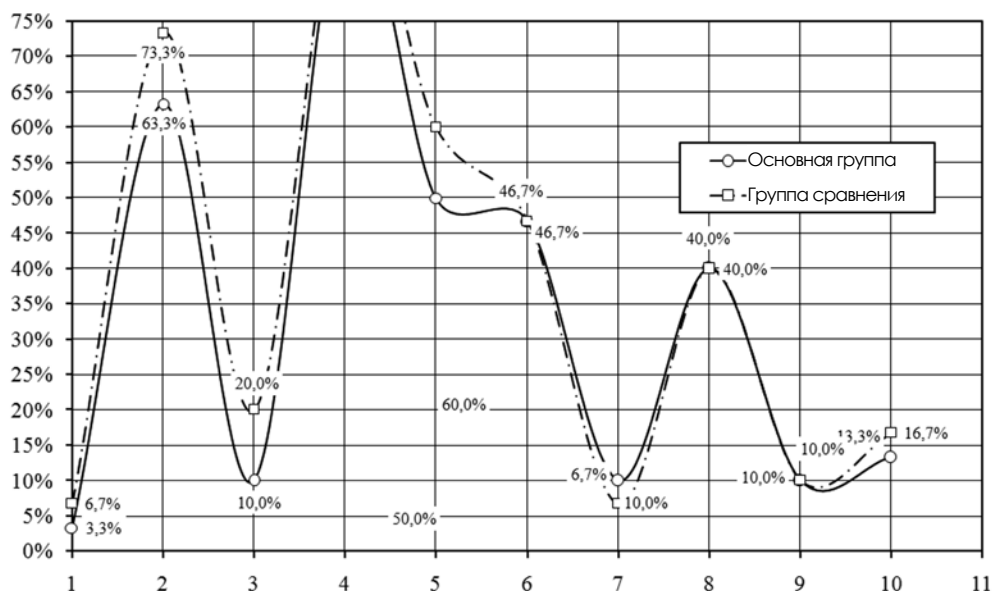


Рис. 11. Частота сонографических изменений ПЖ через 6 месяцев лечения у больных двух групп.

- 1 — увеличение всей ПЖ или ее части;
- 2 — повышение эхогенности;
- 3 — снижение эхогенности;
- 4 — неоднородность структуры;
- 5 — нечеткость контуров;
- 6 — кальцификаты ткани ПЖ;
- 7 — кальцинаты в протоках ПЖ;
- 8 — расширение вирсунгианового протока;
- 9 — расширение холедоха;
- 10 — кисты и псевдокисты.



а)



б)

Рис. 12. Пример динамики результатов сонографии ПЖ больного С. с алкогольными ХГ и ХП в стадии обострения под влиянием основного варианта лечения (через 6 месяцев).

а) ПЖ увеличена — головка 4,9 см, тело 3,2 см, хвост четко не визуализируется из-за метеоризма. Контур ПЖ волнистый, нечеткий. Структура диффузно неоднородная, в проекции головки определяется масса кальцификатов. Общая эхогенность ПЖ повышена.

б) После лечения размеры ПЖ уменьшились: головка — 3,5 см, тело — 2,7 см, хвост четко не визуализируется. Контур волнистый, нечеткий. Структура диффузно неоднородная, в проекции головки сохраняются мелкие кальцификаты. Общая эхогенность ПЖ повышена.

Результаты катamnестического наблюдения

Мы наблюдали наших пациентов еще 3 месяца после окончания лечения. Ухудшения течения ХГ у больных основной группы за этот период не наблюдалось. В группе сравнения у 3 (10,0%) больных имело место ухудшение течения ХГ (усугубление дискомфорта, тяжести в правом подреберье, появление субиктеричности кожи и слизистых оболочек, увеличение размеров печени при пальпации не более чем на 1,0–1,5 см по сравнению с моментом окончания лечения). Все эти эпизоды были связаны с приемом алкоголя.

Обострения ХП за 3 месяца после окончания терапии наблюдались у 2 (6,7%) больных основной группы и у 5 (16,7%) больных группы сравнения. Все обострения также были связаны с приемом алкоголя и/или жирной, острой пищи.

Выводы

Препарат Ливерия IC эффективен в лечении больных с сочетанием ХГ и ХП токсической (алкогольной) этиологии. Под влиянием комплексного лечения с включением этого препарата уменьшаются явления интоксикации, уменьшается степень увеличения печени при пальпации,

улучшается функциональное состояние печени, в т. ч. синтетическая и антитоксическая функции, улучшается внешнесекреторная функция ПЖ по результатам фекального эластазного теста, уменьшается выраженность «уклонения» панкреатических ферментов в кровь, улучшаются результаты сонографии печени и ПЖ, уменьшается показатель L

правой и левой долей печени, а также в области головки ПЖ, улучшаются другие показатели ультразвуковой гистогграфии ПЖ (N и Kgst). За период лечения мы не наблюдали ни одного случая ухудшения течения ХГ и ХП, а за 3 месяца после окончания лечения развивались редкие умеренные обострения вследствие алкогольной и пищевой провокации.

ЛИТЕРАТУРА

- Абрамова М. В. Особенности течения и оптимизация фармакотерапии токсического гепатита, вызванного отравлением суррогатами алкоголя / М. В. Абрамова, В. Е. Веровский // Вестн. Волгоградского гос. мед. ун-та. — 2008. — № 2. — С. 27–30.
- Бабак О. Я. Цирроз печени и его осложнения / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова. — К.: Здоровье Украины, 2011. — 576 с.
- Беззондовые методы исследования функционального состояния органов пищеварения: метод. рекомендации / М. Ф. Лендьел, В. В. Желтвай, Л. П. Киртич [и др.] — Ужгород: [Б. и.], 1985. — 16 с.
- Болезни поджелудочной железы как одна из ведущих проблем гастроэнтерологии и абдоминальной хирургии (современная эпидемиология) / Ю. М. Степанов, Н. Г. Гравировская, И. Ю. Скирда, О. П. Петишко // Гастроэнтерология: міжвід. зб. — К.: Заславский, 2014. — Вип. 53. — С. 7–14.
- Ведрова Н. Н. Опыт применения метадоксила в комплексном лечении алкогольных поражений печени / Н. Н. Ведрова, Н. Ю. Гнездилова // Нарколог. — 2005. — № 4. — С. 24–26.
- Гершанович М. Л. Применение Метадоксила для коррекции гепатотоксического действия химиотерапии у онкологических больных / М. Л. Гершанович, В. В. Тихонова // Вопросы онкологии. — 2002. — № 4–5. — С. 598–600.
- Голованова Е. В. Метадоксил в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени / Е. В. Голованова // Рус. мед. журн. Гастроэнтерология. — 2013. — № 31. — С. 1652–1656.
- Динамика некоторых психофизиологических параметров в процессе лечения метадоксилом / М. Г. Чухрова, С. А. Курилович, Т. К. Гаскина, Е. А. Кулагина // Фарматека. — 2006. — № 20. — С. 12–16.
- Калабрезе В. Воздействие карбоксилата пирролидона и пиридоксина на метаболизм этанола в печени при хроническом поступлении этанола в организм крыс / В. Калабрезе, Н. Рагуза, В. Рицца // Международный журн. исследований реакций тканей. — 1995. — № 17. — С. 15–20.
- Клинико-патогенетическая оценка информативности и современные возможности оптимизации ультразвуковой диагностики хронического рецидивировующего панкреатита / Н. Б. Губергриц, Н. Е. Баринаова, В. В. Беляев [и др.] // Мед. визуализация. — 2002. — № 1. — С. 48–58.
- Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — Киев: Морион, 2000. — 320 с.
- Муриэль П. Фиброз и истощение запасов гликогена, вызываемое длительной желчной закупоркой: улучшение состояния при приеме метадоксила / П. Муриэль, Р. Дехеза // Печень. — 2003. — № 23. — С. 262–268.
- Неалкогольная жировая болезнь печени: возрастные особенности, новое в патогенетической терапии / А. И. Пальцев, И. В. Шарапов, Е. Н. Горбунов [и др.] // Эксперимент. и клиническая гастроэнтерология. — 2009. — № 8. — С. 19–25.
- Обзор материалов 21-й ежегодной Европейской гастроэнтерологической недели / Н. В. Харченко, И. Н. Скрыпник, В. В. Харченко // Здоров'я України. — 2014. — № 3. — С. 56–57.
- Опыт применения препарата Метадоксил у больных алкогольным циррозом печени / О. Н. Минущкин, Л. В. Масловский, А. А. Фролова, О. Ф. Шапошникова // Рус. мед. журн. — 2013. — № 19. — С. 2–6.
- Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко. — Донецк: Папакица Е. К., 2006. — 214 с.
- Передерий В. Г. Современные подходы к диагностике и лечению гастроэнтерологических заболеваний / В. Г. Передерий, С. М. Ткач // Здоров'я України. — 2014. — № 11/12. — С. 16–18.
- Сологуб Т. В. Возможности использования Метадоксила в комплексной терапии хронического гепатита С / Т. В. Сологуб, О. Ю. Осинцев, И. И. Токин // Terra Medica. — 2011. — № 2. — С. 13–18.
- Степанов Ю. М. Динаміка захворюваності та поширеності основних хвороб органів травлення в Україні за 5 останніх років / Ю. М. Степанов, Н. Г. Гравировська // Гастроентерологія: міжвід. зб. — Дніпропетровськ: Журфонд, 2012. — Вип. 46. — С. 3–11.
- Харченко Н. В. Проблемы и успехи украинской гастроэнтерологии: итоги года и планы на будущее / Н. В. Харченко // Здоров'я України. — 2014. — № 1. — С. 5.
- Харченко Н. В. Проблемы и успехи украинской гастроэнтерологии: итоги года и планы на будущее / Н. В. Харченко // Здоров'я України. — 2014. — № 5. — С. 30.
- Action of metadoxine on isolated human and rat alcohol and aldehyde dehydrogenases. Effect on enzymes in chronic ethanol-fed rats / X. Pars, A. Moreno, J. M. Peraiba [et al.] // Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. — 1991. — Vol. 13, No 1. — P. 37–42.
- The beneficial effect of metadoxine (pyridoxine-pyrrolidone-carboxylate) in the treatment of fatty liver disease / J. Feher, L. Vali, A. Blazovics, G. Lengyel // Cemed. — 2009. — Vol. 3, No 1. — P. 65–79.
- Bono G. Alcoholic abstinence syndrome: short-term treatment with Metadoxine / G. Bono, E. Sinfiorani, P. Merlo // Int. J. Clin. Pharm. Res. — 1991. — Vol. 11. — P. 11–35.
- The burden of liver disease in Europe / M. Blanchier, H. Leleu, M. Peck-Radosavljevic [et al.]. — Geneva, 2013. — 61 p.
- Calabrese V. Effect of pyrrolidone carboxylate (PCA) and pyridoxine on liver metabolism during chronic ethanol intake in rats / V. Calabrese, N. Ragusa, V. Rizza // Int. J. Tissue React. — 1995. — Vol. 17, No 1. — P. 15–20.
- Changes in expression of the albumin, fibronectin and type I procollagen genes in CCl4-induced liver fibrosis: effect of pyridoxol L, 2-pyrrolidon-5 carboxylate / B. Arosio, D. Santambrogio, N. Gagliano, G. Annoni // Pharmacol. Toxicol. — 1993. — Vol. 73, No 6. — P. 301–304.
- Effect of metadoxine on striatal dopamine levels in C57 black mice / F. Fornai, M. Grazia Alessandri, U. Bonucelli [et al.] // J. Pharm. Pharmacol. — 1993. — Vol. 45, No 5. — P. 476–478.
- Effects of metadoxine on cellular formation of fatty acid ethyl esters in ethanol treated rats / V. Calabrese, A. Carderone, N. Ragusa, V. Rizza // Int. J. Tissue React. — 1995. — Vol. 17, No 3. — P. 101–108.
- Effects of Metadoxine on cellular status of glutathione and of enzymatic defense system following acute ethanol intoxication in rats / V. Calabrese, A. Calderone, N. Ragusa, V. Rizza // Drugs Exp. Clin. Res. — 1996. — Vol. 22, No 1. — P. 17–24.
- Effects of pyridoxine on hepatic tryptophan pyrrolase activity in rat during chronic ethanol administration / N. Ragusa, D. Zito, C. Bondi [et al.] // Biochem. Exp. Biol. — 1980. — Vol. 16, No 4. — P. 391–396.
- Effects of pyridoxine-pyrrolidon-carboxylate on hepatic and cerebral ATP levels in ethanol treated rats / R. Felicioli, I. Saracchi, A. M. Flagiello, C. Bartoli // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. — 1980. — Vol. 18, No 6. — P. 277–280.
- Efficacy of Metadoxine extended release in patients with predominantly inattentive subtype attention-deficit/hyperactivity disorder / I. Manor, J. H. Newcorn, S. V. Faraone, L. A. Adler // Postgraduate Medicine. — 2013. — Vol. 125, Iss. 4. — P. 181–190.
- Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences / P. Levy, E. Dominguez-Munoz, C. Imrie [et al.] // UEG J. — 2014. — Vol. 2, No 5. — P. 345–354.
- Faecal elastase 1 measurement in chronic pancreatitis / M. T. Cartmell, A. N. Kingsnorth, D. A. O'Reilly [et al.] // Clin. Chem. Lab. Med. — 2005. — Vol. 43, No 1. — P. 97–98.

36. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis / V. Dumasy, M. Delhay, F. Cotton, J. Deviere // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99, No 7. — P. 1350–1354.
37. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population / *Hepatology.* — 2009. — Vol. 49. — P. 1537–1544.
38. Gutierrez-Ruiz M. C. Metadoxine prevents damage produced by ethanol and acetaldehyde in hepatocyte and hepatic stellate cells in culture / M. C. Gutierrez-Ruiz, L. Bucio // *Pharmacological Research.* — 2001. — Vol. 44, No 5. — P. 431–436.
39. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999–2008 : a nationwide population based cohort study / T. D. Sandahl, P. Jepsen, K. L. Thomsen, H. Vilstrup // *J. Hepatol.* — 2011. — Vol. 54. — P. 760–764.
40. Incidence and natural course of fatty liver in the general population : the Dionysos study / G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti [et al.] // *Hepatology.* — 2007. — Vol. 46. — P. 1387–1391.
41. Koch M. M. L'approccio al paziente alcolista in un ambulatorio di gastroenterologia: il possibile ruolo di un nuovo farmaco GABA agonista / M. M. Koch, G. E. Bazuro, F. Del Sette // *Alcolologia.* — 1989. — Vol. 1. — P. 127.
42. Liver cirrhosis in HIV-infected patients: prevalence, aetiology and clinical outcome / C. Castellares, P. Barreiro, L. Martin-Carbonero [et al.] // *J. Viral. Hepat.* — 2008. — Vol. 15. — P. 165–172.
43. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe / W. A. Zatonski, U. Sulkowska, M. Manczuk [et al.] // *Eur. Addict. Res.* — 2010. — Vol. 16. — P. 193–201.
44. Metadoxine an ion-pair of pyridoxine and L-2-pyrrolidone-5-carboxylate, blocks adipocyte differentiation in association with inhibition of the PKA-CREB pathway / Y. M. Yang, H. E. Kim, S. H. Ki, S. G. Kim // *Arch. Biochem. Biophys.* — 2009. — Vol. 488, No 2. — P. 91–99.
45. Metadoxine in acute alcohol intoxication : a double blind, randomized, placebo-controlled study / L. S. Shpiienya, A. P. Muzychenko, G. Gasbarrini, G. Addolorato // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2002. — Vol. 26, No 3. — P. 340–346.
46. Metadoxine in alcohol-related pathology / S. Santoni, P. Corrandi, M. Zocchi, F. Camari // *Clin. Ter.* — 1989. — Vol. 130, No 2. — P. 115–122.
47. Metadoxine in the treatment of acute and chronic alcoholism : a review / G. Addolorato, C. Ancona, E. Capristo, G. Gasbarrini // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 16, No 3. — P. 207–214.
48. Pellegrini Gimpietro D. E. Pyrrolidone carboxylic acid in acute and chronic alcoholism : preclinical and clinical studies / D. E. Pellegrini Gimpietro, F. Moroni // *Rec. Prog. Med.* — 1989. — Vol. 80. — P. 160–164.
49. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of extended-release metadoxine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder / I. Manor, R. Ben-Hayun, J. Aharon-Peretz [et al.] // *J. Clin. Psychiatry.* — 2012. — Vol. 73, No 12. — P. 1517–1523.
50. Sang-Hoon P. An efficacy evaluation of the oral Metadoxine administration in Korean alcoholic liver patients : a randomized, placebo-controlled trial / P. Sang-Hoon, Y. Jong-Eun, B. Kwan-Soo // *Kor. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 1998. — Vol. 6. — P. 134.
51. Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System / Ed. J. S. Dooley, A. S. F. Lok, A. K. Burroughs, E. J. Heathcote. — 12th ed. — New Delhi : WILEY-BLACKWELL, 2011. — 771 p.
52. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels / R. Haring, H. Wallaschofski, M. Nauck [et al.] // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 50. — P. 1403–1411.
53. Vitamin B6 (pyridoxine and pyridoxal 5-phosphate) // *Altern. Med. Rev.* — 2001. — Vol. 6, No 1. — P. 87–92.
54. WHO. European Status Report on alcohol and health : World Health Organization. Regional Office for Europe. — 2010.

УДК 616.36/.37-002.2-092:615.9-08-059

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ
СОЧЕТАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА
И ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА
ТОКСИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ**

Н. Б. Губергриц, П. Г. Фоменко,
О. А. Голубова, Г. М. Лукашевич,
Н. В. Беляева, А. Н. Агibalov

Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького

УДК 616.36/.37-002.2-092:615.9-08-059

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ
СПОЛУЧЕННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ
ТА ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ
ТОКСИЧНОЇ ЕТИОЛОГІЇ**

Н. Б. Губергриц, П. Г. Фоменко, О. О. Голубова,
Г. М. Лукашевич, Н. В. Беляева, О. М. Агibalov

Донецкий национальный медицинский
университет им. М. Горького

**PATHOGENETIC APPROACHES
TO THE TREATMENT OF CHRONIC
HEPATITIS COMBINED WITH CHRONIC
PANCREATITIS OF TOXIC ETIOLOGY**

N. B. Gubergripts, P. G. Fomenko,
O. A. Golubova, G. M. Lukashevich,
N. V. Byelyayeva, A. N. Agibalov
Donetsk National Medical University
n. a. M. Gorky

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, хронический алкогольный панкреатит, лечение, метадоксин, Ливерия IC

В статье представлен обзор литературы о терапевтических возможностях метадоксина. Авторы провели открытое исследование по изучению эффективности и переносимости препарата Ливерия IC в комплексном лечении больных с хроническим гепатитом в сочетании с хроническим панкреатитом токсической этиологии, в сравнении с группой пациентов с такой же патологией, получающих только базисную терапию.

Было показано, что под влиянием лечения с включением этого препарата уменьшаются явления интоксикации, степень увеличения печени при пальпации, улучшается функциональное состояние печени, в т. ч. синтетическая и антитоксическая функции, внешнесекреторная функция поджелудочной железы, уменьшается выраженность «уклонения» панкреатических ферментов в кровь, улучшаются результаты сонографии печени и поджелудочной железы.

Ключові слова: алкогольна хвороба печінки, хронічний алкогольний панкреатит, лікування, метадоксін, Ліверія IC

У статті представлено огляд літератури про терапевтичні можливості метадоксину. Авторі провели відкрите дослідження з вивчення ефективності та переносимості препарату Ліверія IC у комплексному лікуванні хворих на хронічний гепатит у поєднанні з хронічним панкреатитом токсичної етіології, у порівнянні з групою пацієнтів з такою ж патологією, які отримують тільки базисну терапію.

Було показано, що під впливом лікування з включенням цього препарату зменшуються явища інтоксикації, ступінь збільшення печінки при пальпації, поліпшується функціональний стан печінки, у т. ч. синтетична і антитоксична функції, зовнішньосекреторна функція підшлункової залози, зменшується вираженість «ухилення» панкреатичних ферментів у кров, поліпшуються результати сонографії печінки та підшлункової залози.

Key words: alcoholic liver disease, chronic alcoholic pancreatitis, treatment, metadoxine, Liveria IC

The article presents an overview of the literature on the therapeutic opportunities of metadoxine. The authors conducted an open study on the efficacy and tolerability of Liveria IC in a complex treatment of patients with chronic hepatitis combined with chronic pancreatitis of toxic etiology, as compared to a group of patients with the same pathology, receiving only basic therapy.

It was demonstrated that symptoms of intoxication and degree of large liver mass in palpation reduced, exocrine pancreatic function and functional state of the liver improved, including synthetic and antitoxic functions, 'deviation' of pancreatic enzymes in the blood decreased, results of the liver and pancreatic sonography improved under the influence of treatment with the inclusion of this drug.

Язвенный колит и болезнь Крона: современные представления (часть 1). Дефиниция, терминология, распространенность, этиология и патогенез, клиника, осложнения, классификация

Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман, Ю. И. Третьякова

Пермский государственный медицинский университет им. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

язвенный колит, болезнь Крона, этиология и патогенез, классификация, диагностика и лечение

Язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) относятся к числу наиболее сложных и загадочных заболеваний в гастроэнтерологии.

Дефиниция. ЯК — это хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки толстой кишки неизвестной этиологии с развитием в ней язвенно-некротических изменений, локализованное преимущественно в ее дистальных отделах, поражающее первоначально прямую кишку с последующим распространением в проксимальном направлении и в 10% случаев захватывающее всю толстую кишку (редко — с рефлюксным илеотифлитом); протекает с различными местными и системными осложнениями и внекишечными проявлениями.

БК — это хроническое гранулематозное воспалительное заболевание кишечника неизвестной этиологии с вовлечением в патологический процесс всех слоев стенки кишки, характеризующееся прерывистым (сегментарным) типом поражения различных отделов пищеварительного тракта с образованием свищей и абсцессов, стенозированием пораженных участков кишки и многообразными кишечными и внекишечными проявлениями и осложнениями [1, 7, 25].

ЯК и БК — это органические патологические процессы, которые (пока) не поддаются полному излечению [1, 7].

Терминологические проблемы. Первое описание ЯК было представлено S. Wilks в 1859 г. в *Medical Times and Gazette*, а в 1875 г. S. Wilks и W. Мохоп дали его морфологическую характеристику [39, 60]. БК была впервые описана группой авторов (B. B. Crohn, L. Ginzburg, G. D. Oppenheimer) в статье, опубликованной в 1932 г. под названием «Региональный илеит» (*Regional ileitis*) [33].

В разное время в качестве синонимов ЯК фигурировали термины «криптогенный, или идиопатический, язвенно-геморрагический колит», «слизисто-геморрагический язвенный ректоколит» и чаще всего — «неспецифический язвенный колит», который мы считаем устаревшим. Этот термин был предложен А. С. Казаченко в далеком 1913 г. для разграничения ЯК и других язвенных колитов известной (инфекционной) этиологии (туберкулезного, люэтического), которые в то время были широко распространены [9, 27]. Сейчас это разграничение потеряло актуальность и следует пользоваться общепринятым международным термином «язвенный колит» (*ulcerative colitis*) [27].

Синонимом болезни Крона в разное время были термины «терминальный илеит», «гранулематозный энте-

роколит», «региональный энтероколит» и др. В конце концов, остановились на эпонимическом термине «болезнь Крона» [39].

В Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра, изданной ВОЗ в 1995 г. (МКБ-10), ЯК обозначен следующими шифрами: K51. (Язвенный колит), K51.0. Язвенный (хронический) энтероколит, K51.1. Язвенный (хронический) илеоколит, K51.2. Язвенный (хронический) проктит, K51.3. Язвенный (хронический) ректосигмоидит; БК — шифрами: K50. Болезнь Крона (регионарный энтерит), K50.0. Болезнь Крона тонкой кишки, K50.1. Болезнь Крона толстой кишки, K50.8. Другие разновидности болезни Крона и K50.9. Болезнь Крона неуточненная.

Распространенность. Заболеваемость ЯК в разных странах варьирует в пределах 27–117 случаев на 100 тыс. населения с «пиком» заболеваемости в возрасте от 20 до 40 лет, чаще у мужчин, чем у женщин (1,39:1); второй «пик» заболеваемости отмечен после 55 лет.

Первичная заболеваемость ЯК составляет 8–10 случаев на 100 тыс. населения в год [7].

За последние 30–40 лет отмечен рост заболеваемости БК с 20–30 до 40–50 на 100 тыс. населения (примерно в 2 раза), чаще среди молодых лиц (20–30 лет), с некоторым преобладанием у женщин (1,12:1). В то же время изолированное поражение толстой кишки (гранулематозный колит) чаще встречается у пожилых людей [7]. Описаны случаи БК в детском возрасте, особенно при наличии семейной предрасположенности к БК. Так, положительный семейный анамнез отмечен у 30% больных БК, развившейся у детей [23]. Чаще БК диагностируют в северных странах Европы, в Канаде и США, особенно среди лиц еврейской национальности [23]. Частота первичных случаев БК колеблется в границах от 2 до 4 случаев на 100 тыс. населения в год [7].

Этиология и патогенез. Этиология ЯК и БК до сих пор не установлена, но очевидно, что это мультифакториальные заболевания. Первоначально, учитывая, что кишечник человека в норме и при патологии колонизирует огромное количество различных микроорганизмов, этиологические факторы БК и ЯК искали среди бактерий — возбудителей кишечных инфекций (*Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter jejuni* и др.), энтеровирусов (ротавирус, астровирус), условно-патогенных грибов (*Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*) и хламидий

(*Chlamydia trachomatis*), однако доказать их роль в развитии БК и ЯК не удалось.

Наибольшее внимание в качестве предполагаемых этиологических факторов БК и ЯК привлекли *Mycobacterium paratuberculosis* и вирус кори [35, 53, 54].

Микобактерия вызывает развитие гранулематозного заболевания у жвачных животных (болезнь Джонса — morbus Johnes), которая гистологически имеет сходство с БК. Указанные микобактерии, однако, не удалось обнаружить ни при БК, ни при ЯК. Кроме того, специфические Т-клеточные иммунные реакции, направленные против различных штаммов микобактерий, оказались одинаковыми при БК и в контрольной группе, а туберкулостатическая терапия была неэффективной [1, 53, 54].

Что касается возможной этиологической роли вируса кори при БК и ЯК, то это предположение возникло в связи с тем, что он обладает способностью повреждать эндотелий капилляров, вызывая развитие васкулита, ишемии и воспалительного процесса. Кроме того, у больных БК и ЯК были обнаружены частицы, напоминающие вирус кори. Внимание исследователей привлек также повышенный риск развития БК и ЯК после эпидемической вспышки кори, однако после внедрения вакцинации против кори количество больных корью резко сократилось, а число больных БК и ЯК, напротив, продолжало расти [1, 35].

В патогенезе БК и ЯК определенная роль принадлежит генетическим факторам. Указывают на роль «семейных накоплений», когда БК и (реже) ЯК развиваются в нескольких поколениях у кровных родственников первой степени родства [6]. Так, J.-F. Colombel [32] описал 72 семьи, в которых было диагностировано 2–3 случая БК и более. При ЯК семейные случаи заболевания встречаются значительно реже.

Указывают, что относительный риск развития БК у кровных родственников составляет 10%, а при положительном семейном анамнезе — 30% [6].

При наличии ЯК у обоих родителей к 20 годам заболевание развивается у 52% детей. В 44% наблюдений отмечена конкордантность монозиготных близнецов по БК, в 6,3% — по ЯК [29, 30].

При БК чаще встречается ассоциация с гаплотипом HLA-DR1, а при ЯК — с HLA-DR2 и локусами хромосом 2 и 6 (иммуногенетический фактор риска). Кроме того, при БК в 50% случаев наблюдается мутация гена *NOD2* в хромосоме 16 (независимый фактор риска). В целом выявлено 7 локусов в хромосомах, ответственных за предрасположенность к БК и ЯК [30]. В последнее время были изучены гены, ассоциированные с БК, в частности ген *HETD2/CARD15*, расположенный на хромосоме 16 (локус 1) и ген *OKTN* — на хромосоме 5 (локус 5). Исследование мутаций этих генов показало, что дефектное расположение мурамилдипептида (общего компонента бактериальной стенки) приводит к активации ядерного фактора NF-κB и ассоциируется со структурными поражениями тонкой кишки [6, 59].

Большое значение в патогенезе ЯК и БК имеют иммунные механизмы, которые несут ответственность за состояние эпителиального покрова (барьера) кишечной стенки. Кишечный эпителий является компонентом мукозной кишечной системы, ассоциированной с его слизистой оболочкой (MALT). Ее основная функция — сохранение иммунной реактивности (толерантности) по отношению к различным антигенам и митогенам, а также выработка цитокинов с супрессивной активностью [7]. При на-

следственно детерминированном (первичном) повышении проницаемости кишечного эпителиального барьера, протекающем с повреждением цитоскелета эпителиоцитов, из кишечника в кровь проникают энтеротоксины и недорасщепленные белковые субстанции, сохранившие антигенные свойства, которые сенсибилизируют макроорганизм, стимулируя продукцию антител.

У больных ЯК и БК выявлены аутоантитела к эпителиоцитам кишечника. Присутствие перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител (pANCA) при отсутствии анти-*Saccharomyces cerevisiae*-антител (ASCA) характерно для ЯК, а отсутствие pANCA при наличии ASCA — для БК [6]. pANCA — это специфические тканевые аутоантитела к антигенам гранулоцитов, которые могут выступать в качестве триггеров цитотоксической активности с перинуклеарным типом распределения [1, 4, 7, 15, 24, 31, 45, 48]. У pANCA-положительных больных ЯК часто определяется аллель молекулы адгезии (ICAM-1) и наличие иммунного васкулита. Одновременно изменяются функции нейтрофилов, проявляющих свою провоспалительную активность [7, 14].

Цитокины — это белковые продукты, образующиеся почти всеми клетками организма человека. Они выполняют важные регуляторные функции. Выделяясь в экстрацеллюлярное пространство, цитокины связываются с клеточными рецепторами и «запускают» каскад реакций. Вызывая стимуляцию или угнетение различных процессов (пролиферации, миграции, секреции, экспрессии поверхностных антигенов и рецепторов), цитокины регулируют дифференцировку и созревание различных иммуннокомпетентных клеток, контролируют продукцию антител и цитотоксическую активность, обуславливая особенности иммунного ответа.

Интерлейкины (ИЛ) выполняют функцию белковых медиаторов, являясь подсемейством цитокинов. Различают 6 групп цитокинов, в т. ч. интерфероны (ИФН) — иммуномодулирующие агенты, хемокины — регуляторы воспалительных реакций, фактор некроза опухолей α (ФНОα) — индукторы воспаления, регуляторы процессов апоптоза и др.

Существуют провоспалительные цитокины: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНОα и ИФНγ и др.; противовоспалительные цитокины: ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11 и др. [22, 28, 36].

При ЯК и БК преобладают провоспалительные цитокины. Они увеличивают выработку оксида азота (NO), который образуется энтероцитами и иммунными клетками. Изменение уровня NO приводит к повреждению цитоскелета энтероцитов и повышению проницаемости кишечной стенки. Определенное значение в патогенезе ЯК и БК принадлежит патоген-ассоциированным молекулярным моделям (pathogen-associated molecular patterns) и т. н. добавочным молекулам (accessory molecule) [27].

При ЯК концентрация ИЛ-1 (β-промоторный регион ИЛ-1) повышена в 15–25 раз, а при БК — в 6 раз. Одновременно увеличивается содержание ИЛ-8, осуществляющего хемотаксис, что приводит к миграции нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов в очаг воспаления. У этих больных существенно повышается и концентрация ФНОα — одного из самых активных стимуляторов воспалительного процесса в кишечнике.

В то же время уровень ИЛ-10 (противовоспалительного цитокина) при ЯК и БК снижается на 37–41% [22]. Цитокины ИЛ-4 и ИЛ-10 вызывают гуморально опосредованный иммунный ответ, стимулируя образование иммуноглобулинов G, A и E и активацию эозинофилов [7].

Помимо цитокинов, существуют и другие медиаторы: лейкотриены (ЛТ), простагландины, фактор активации тромбоцитов, фактор комплемента С4. Так, ЛТВ, является медиатором воспаления, стимулируя образование ФНОα и ИФНγ с хемотаксической активностью [22, 36].

Определенный вклад в патогенез ЯК и БК вносит накопление свободных радикалов кислорода, оказывающих прямое токсическое действие, и увеличение содержания некоторых нейропептидов (вазоактивного интестинального пептида, субстанции Р, соматостатина), которые стимулируют синтез простагландина Е₂ и тромбоксана В₂, усиливающих процессы пролиферации и высвобождающих ЛТВ и гистамин [7, 4, 16, 20, 24]. Показателем накопления продуктов свободнорадикального окисления липидов может служить уровень фермента NO-синтазы [7].

Нельзя полностью исключить и патогенетической роли при ЯК и БК условно-патогенной микрофлоры, которая перманентно (непрерывно) стимулирует иммунную систему кишечника [2, 17, 19, 31, 51]. Полагают, что формирование бактериальных патосимбиозов способствует развитию иммунного воспаления [31, 36, 51].

Клиническая картина. Течение ЯК и БК отличается длительностью и торпидностью с периодическими тяжелыми обострениями (атаками). Хроническое рецидивирующее течение ЯК и БК отмечено в 70–80% случаев [15]. Больных беспокоит частая, не строго локализованная абдоминальная боль, особенно при БК (у 85–90%); при ЯК боль обычно появляется во время акта дефекации и сопровождается тенезмами. При этом чаще всего боль при ЯК левосторонняя, а при БК — правосторонняя и локализуется внизу живота. Второй по частоте жалобой (у 65–90% больных) является диарея (до 10 раз в сутки и более) с примесью крови, слизи и (реже) гноя в кале (при ЯК) вплоть до профузных кровотечений с развитием постгеморрагической железодефицитной анемии.

При поражении тонкой кишки при БК постепенно развиваются трофологическая недостаточность, пищевая intolerантность, снижение активности мембранных и цитозольных ферментов, в результате чего появляются клинические синдромы мальдигестии и мальабсорбции, дисахаридазная, а затем и пептидазная недостаточность, прогрессирующее похудение.

При этом чаще всего наблюдаются общие симптомы интоксикации (лихорадка, общая слабость, недомогание, резкое снижение работоспособности), а также диспепсические явления (тошнота, рвота).

При осмотре у больных БК толстой кишки (гранулематозный колит) можно обнаружить перианальные поражения (парапроктит), трещины, перианальные абсцессы, свищи); при ЯК они встречаются редко. У части (10%) больных наблюдаются утолщения концевых фаланг пальцев рук в виде барабанных палочек. При пальпации толстой кишки определяется неинтенсивная болезненность слева (при ЯК) или справа (при БК) при прощупывании терминального отрезка тонкой кишки и слепой кишки.

Тяжесть клинической симптоматики определяется распространенностью (протяженностью) поражения кишечника, его выраженностью, наличием осложнений, характером и количеством внекишечных поражений [1, 4, 7, 9, 10, 21, 24].

Некоторые авторы различают типы поражения кишечника при БК: тип 1а — поражен один сегмент тонкой кишки; тип 1б — поражена илеоцекальная область; тип 1в — поражен сегмент толстой кишки; тип 2а — в патологиче-

ский процесс вовлечены сегменты и тонкой, и толстой кишки; тип 2б, когда имеются сочетанные поражения кишки и желудка, пищевода и/или полости рта [18].

ЯК классифицируют по локализации: дистальный колит (проктит или проктосигмоидит) — 40–50%, левосторонний колит с поражением ободочной кишки до правого изгиба — 30–40%, тотальный колит — 10–20%; по характеру течения: «молниеносная» (фульминантная) форма, острая форма (первая атака), хроническая рецидивирующая форма, непрерывная форма (более 6 месяцев); по тяжести клинического течения (критерии S. Truelove и L. Witts [57]): учитывают частоту стула (менее 6 раз, более 6 раз, 10 раз в сутки), наличие и выраженность кровотечения (слабое, профузное, непрерывное), наличие лихорадки (нет, более 37,5°C, более 38,8°C), лабораторные показатели: содержание гемоглобина (более 100; менее 100; менее 80 г/л), СОЭ (менее 20, 20–30, более 50 мм/ч), уровень альбумина (норма, более 30, менее 30 г/л), тахикардию (нет, менее 90, более 90 в минуту) [1, 24].

Классификация БК, предложенная H. Vockus [39], предусматривает 7 форм заболевания: терминальный илеит (25–30%); распространенный илеит; еюноилеит; энтероколит (40–50%); гранулематозный колит (15–25%); анальные поражения (30–40%); распространенное поражение пищеварительного тракта с вовлечением желудка и пищевода (3–5%) [5, 44].

Для определения активности БК используют индекс активности W. Best [37] в баллах. При этом учитывают:

- 1) число дефекаций (в течение 7 дней): $X \times 2$ (коэффициент) баллов;
- 2) интенсивность абдоминального болевого синдрома (за 7 дней): нет боли (0 баллов), легкая боль (1 балл), умеренная боль (2 балла), выраженная боль (3 балла) $\times 5$ (коэффициент) баллов;
- 3) общее самочувствие (за последние 7 дней): хорошее (0 баллов), удовлетворительное (1 балл), плохое (2 балла), очень плохое (3 балла) $\times 5$ (коэффициент) баллов;
- 4) дефицит массы тела (определяется по формуле: фактическая масса тела/должная масса тела) $\times 100$ (коэффициент) баллов;
- 5) напряжение брюшной стенки при пальпации: нет (0 баллов), сомнительно (2 балла); выражено (5 баллов) $\times 10$ (коэффициент) баллов;
- 6) необходимость в лечении диареи: нет (0 баллов), есть (1 балл) $\times 30$ (коэффициент) баллов;
- 7) гематокрит: разница между имеющимся показателем и нормой (у мужчин — 47, у женщин — 42) $\times 6$ (коэффициент) баллов;
- 8) наличие других симптомов БК: отсутствуют (0 баллов), есть (1 балл) $\times 1$ (коэффициент) баллов (имеются в виду артралгии, артрит, иридоциклит, увеит, узловатая эритема, пиодермия, афтозный стоматит, анальный свищ, параректальный абсцесс, свищи и абсцессы иной локализации, лихорадка (более 37,5°C в течение последних 7 дней)).

Суммарный индекс Беста — это сумма баллов всех 8 пунктов. Оценка: 150 баллов и менее — активности нет; более 150 баллов — активное течение БК. О легкой форме БК говорят при наличии 150–300 баллов, о средней тяжести — 300–450 баллов, о тяжелой — более 450 баллов [25].

Осложнения. Различают местные и системные осложнения ЯК и БК. Среди местных осложнений ЯК следует назвать массивные (профузные) кишечные кровотечения; перфорацию толстой кишки; токсический мегаколон

(острое токсическое расширение толстой кишки); малигнизацию [1, 4, 7, 9, 24].

Массивные кишечные кровотечения встречаются при ЯК сравнительно редко. В значительной части случаев своевременная и адекватная фармакотерапия позволяет избежать хирургического вмешательства.

Перфорация толстой кишки чаще всего происходит при молниеносной форме ЯК в период очередного обострения (атаки) патологического процесса, часто на фоне токсического мегаколона, и обуславливается язвенно-некротическим процессом в стенке кишки, протекающим с ее расширением и истончением. Определенная роль в развитии перфорации принадлежит патогенной кишечной микрофлоре, особенно энтеропатогенной кишечной палочке (*Escherichia coli*). Перфорация толстой кишки является одной из главных причин летального исхода при ЯК. Вместе с тем при хроническом рецидивирующем течении ЯК перфорация толстой кишки — редкое явление, чаще развивается абсцесс в кишечной стенке.

Токсический мегаколон является последствием язвенно-некротического процесса в толстой кишке и энтеротоксемии. При этом наблюдается сегментарное или распространенное расширение (дилатация) толстой кишки, развивающееся обычно в период очередного обострения (атаки), которое требует неотложной интенсивной детоксикационной терапии, а при ее неэффективности — хирургического лечения.

Что касается возможной малигнизации при ЯК, то риск развития рака толстой кишки реально увеличивается при длительности заболевания более 10 лет, особенно у тех больных, у которых ЯК развился еще в молодом возрасте (10–18 лет).

При БК местные осложнения развиваются чаще всего в тех случаях, когда течение болезни сопровождается внекишечными (системными) проявлениями. Прежде всего, необходимо назвать появление воспалительных инфильтратов и абсцессов в брюшной полости, локализующихся чаще всего в правой подвздошной области. Абсцессы обычно сочетаются с внутрикишечными и наружными свищами (перианальными, межмышечными, ректовагинальными) и межкишечными спайками, а также стриктурами пораженных участков кишки, которые локализованы, как правило, дистальнее инфильтрата. В тех случаях, когда абсцесс распространяется на брюшную стенку, появляется симптом флюктуации. Развитие абсцесса сопровождается высокой лихорадкой, лейкоцитозом, повышением СОЭ.

Еще одним местным осложнением БК является частичная кишечная непроходимость, которая чаще всего развивается при поражении тонкой кишки и ее стенозировании за счет воспалительного процесса (отек, спазм) с последующими рубцовыми изменениями, нарушающими пассаж кишечного содержимого.

Массивные кишечные кровотечения встречаются при БК крайне редко (в 1–2% случаев), чаще всего при гранулематозном колите.

Очень редкими осложнениями БК являются перфорация кишки в свободную брюшную полость и токсический мегаколон, развитие которого может провоцироваться приемом антидиарейных средств, ирриго- и колоноскопией.

Лихорадка при БК наблюдается примерно у $\frac{1}{3}$ больных и обусловлена развитием гнойных процессов (абсцесс, свищ, воспалительный инфильтрат) [1, 4, 7, 9, 24, 39].

У больных ЯК и (очень редко) при БК толстой кишки риск развития колоректального рака (КРР) во многом зави-

сит от протяженности поражения толстой кишки, длительности заболевания, а также от сочетанного течения ЯК с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), что встречается при ЯК в 2–5% случаев. Определенное значение имеет наличие в анамнезе КРР у кровных родственников первой степени родства и дефицит фолиевой кислоты (фолатов). При левостороннем ЯК риск развития КРР увеличивается в 4 раза, при дистальном ЯК — в 1,5 раза; при сочетании ЯК и ПСХ и длительности заболевания более 10 лет КРР развивается у 9% больных, более 20 лет — у 30%, более 25 лет — у 50% [1, 4, 38].

В целом относительный кумулятивный риск (relative risk — RR) развития КРР при ЯК достигает 3,1–5,7 [4]. Риск малигнизации ЯК при длительности заболевания 20 лет составляет 7,2%, 30 лет — 16,5%, 35 лет — 25%, особенно в возрасте старше 35–45 лет. При тотальном ЯК риск развития КРР возрастает в 19 раз [42].

Дефицит фолатов при ЯК возникает при илеоколите и длительном лечении сульфасалазином, который тормозит всасывание фолиевой кислоты.

Морфологическим фактором риска развития КРР при ЯК служат дисплазия слизистой оболочки толстой кишки и образование в ней воспалительных псевдополипов. При низкой степени дисплазии она ассоциирована с инвазивной карциномой (carcinoma invasiva) толстой кишки в 19% случаев; при высокой степени дисплазии — в 43% [3].

Среди молекулярных механизмов развития КРР при ЯК следует назвать наличие протоонкогенов, мутаций генов-супрессоров опухолевого роста и генов-регуляторов апоптоза: *k-ras* (протоонкоген), APC (ген-супрессор опухолевого роста) и *p53* (ген-регулятор апоптоза). Иммуногистохимические индексы пролиферации Ki-67 и PCNA в клетках отражают степень их дисплазии.

Из лабораторных методов диагностики КРР у больных ЯК следует назвать определение фекального кальпротектина (кальцийсвязывающего протеина, обнаруженного в нейтрофилах, активированных макрофагах и моноцитах); чувствительность метода — 60%, специфичность — 30% [43].

О системных осложнениях ЯК и БК говорят в тех случаях, когда возникают многообразные внекишечные проявления болезни [8, 11, 13, 55].

Наиболее типичными кожными изменениями при ЯК и БК являются узловая эритема (erythema nodosum) и (при обострении процесса) развитие панникулита (panniculitis) — фиброзного воспаления подкожной клетчатки.

В части случаев на коже нижних конечностей и на других участках тела появляется гангренозная пиодермия (pyoderma gangrenosa), которая трансформируется в гнойную некротическую язву с красным ободком.

Описан также синдром Свита (Sweet syndrome) — нейтрофильный дерматоз с образованием болезненных эритематозных узлов.

Узелковый панартериит (panarteritis nodosa) поражает кожу нижних конечностей в виде многочисленных подкожных узелков диаметром до 2 см и протекает с облитерацией подкожных сосудов и склонностью к изъязвлению.

Буллезный эпидермолиз (epidermolysis bullosa) характеризуется образованием пузырей в области локтей, колен, кистей рук с субэпителиальным отложением иммуноглобулина G.

Кожный некротизирующий васкулит (vasculitis necrotica) протекает с появлением пурпуры, узелков, бляшек и язв на коже конечностей (особенно на пальцах), склонных к некрозу.

Везикулопустулезная экзантема (exanthema vesiculo-pustularis) отличается наличием пустулезных поражений и воспалительных инфильтратов на кожных покровах и вокруг сосудов (в периваскулярной области).

Кроме того, у больных ЯК и БК на коже лица и в полости рта (на слизистой оболочке щек и на деснах) выявляют эритематозные бляшки, афты и язвочки; гиперпластические изменения слизистой оболочки в виде буллезной мостовой, а гистологически — наличие гранулем.

При ЯК чаще определяются узловатая эритема, везикулопустулезная экзантема, а при БК — гранулематозная пиодермия, узелковый панартериит, буллезный эпидермолиз, изменения в полости рта. Остальные кожные изменения встречаются с одинаковой частотой при обоих заболеваниях [1, 12, 26, 47, 50].

При ЯК и БК наблюдаются различные поражения суставов: периферические моно- и полиартриты (до 25% случаев), сакроилеит (до 50%), анкилозирующий спондилоартрит и др. Чаще поражаются коленные и голеностопные суставы. Поражения обычно имеют асимметричный характер; как правило, в пораженных суставах накапливается выпот, они деформируются, кожа над ними гиперемирована.

Поражение глаз при ЯК и БК встречается в 2–10% случаев, чаще при БК: иридоциклит, эписклерит, протека-

ющие с гиперемией склер и конъюнктивы, ощущением жжения и раздражения.

В части случаев в патологический процесс вовлекается гепатобилиарная система в виде холецистолитиаза, стеатогепатита (до 50% случаев), иногда первичного склерозирующего холангита (у 2–7,5%), чаще при ЯК, или аутоиммунного гепатита (у 1–5%).

Одним из наиболее распространенных поражений являются васкулиты, локализующиеся в различных органах, в т. ч. в легких, которые протекают с вазоконстрикцией и ассоциируются с тромбозами и тромбоземболиями.

Поражения костной ткани включают остеопороз (у 7%) и остеонекроз, поражающий чаще всего тазобедренный и коленный суставы.

Иногда развиваются панкреатит, протекающий с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, поражения почек; наблюдаются неврологические нарушения [34, 40, 49, 56, 58].

Сведения о внекишечных проявлениях ЯК и БК имеют важное значение, подтверждая, что это общие, системные заболевания. Вместе с тем до сих пор до конца не выяснены механизмы, вовлекающие другие органы в патологический процесс при ЯК и БК [12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит / Г. Адлер / Пер. с нем А. А. Шептулина. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 500 с.
2. Бахало В. А. Характер взаимодействия бактерий-комменсалов с факторами иммунитета при некоторых синдромах хронического воспаления кишечника / В. А. Бахало, В. М. Бондаренко, Е. В. Сысолятина // Фарматека. — 2009. — № 13. — С. 20–24.
3. Белоусова Е. А. Воспалительные заболевания толстой кишки, как предраковые состояния / Е. А. Белоусова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2002. — № 4. — С. 56–62.
4. Белоусова Е. А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е. А. Белоусова. — Тверь: Триада, 2002. — 128 с.
5. Болезнь Крона желудка / Г. А. Григорьева, С. А. Дадвани, О. А. Склянская [и др.] // Клиническая медицина. — 1998. — № 76. — С. 47–51.
6. Бочков Н. П. Генетические основы болезней кишечника / Н. П. Бочков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1999. — № 6. — С. 7–13.
7. Воспалительные заболевания кишечника / О. Ю. Рахимова, М. Ю. Юрков, И. П. Митрофанова, З. К. Пайзуллаева // Руководство по гастроэнтерологии / Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. — С. 379–408.
8. Гидаятов А. А. Поражения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных неспецифическим язвенным колитом / А. А. Гидаятов, С. А. Алиева // Клиническая медицина. — 2003. — № 5. — С. 72–74.
9. Гребенев А. Л. Болезни кишечника / А. Л. Гребенев, А. П. Мягкова. — М.: Медицина, 1994. — 397 с.
10. Григорьева Г. А. О трудностях диагностики болезни Крона в клинических примерах / Г. А. Григорьева, Н. Ю. Мешалкина // Фарматека. — 2012. — № 2. — С. 60–64.
11. Златкина А. Р. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника / А. Р. Златкина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1998. — № 6. — С. 58–63.
12. Иванов О. Л. Изменения кожи при патологии внутренних органов (дерматромы) / О. Л. Иванов, К. М. Ломоносов // Терапевтический архив. — 2003. — № 1. — С. 77–80.
13. Комптон К. К. Маски воспалительной болезни кишечника / К. К. Комптон // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1998. — № 3. — С. 91–100.
14. Ливзан М. А. Воспалительные заболевания кишечника: современные аспекты диагностики и лечения / М. А. Ливзан, М. А. Макейкина // Consilium Medicum. Прил.: Гастроэнтерология. — 2010. — № 2. — С. 60–65.
15. Ногаллер А. М. Новое в изучении патогенеза и в лечении воспалительных заболеваний толстой кишки / А. М. Ногаллер // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2003. — № 5. — С. 72–74.
16. Осадчук А. М. Морфофункциональное обновление эпителиальных клеток толстой кишки и апудоцитов в патогенезе и прогнозировании течения неспецифического язвенного колита / А. М. Осадчук, М. А. Осадчук // Клиническая медицина. — 2006. — № 12. — С. 35–39.
17. Парфенов А. И. Морфофункциональные изменения и микробиоценоз тонкой кишки у больных язвенным колитом / А. И. Парфенов, И. О. Богомолов, В. М. Лифт // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2000. — № 1. — С. 55–61.
18. Парфенов А. И. Проблемы патогенеза, диагностики и фармакотерапии воспалительных заболеваний кишечника / А. И. Парфенов // Consilium Medicum. Прил.: Гастроэнтерология. — 2003. — № 1. — С. 18–22.
19. Петровская В. Г. Микрофлора кишечника в норме и патологии / В. Г. Петровская, О. П. Марко // М.: Медицина, 1976. — 230 с.
20. Рахимова О. Ю. Нейроэндокринные изменения при воспалительных заболеваниях и раке толстой кишки / О. Ю. Рахимова, З. К. Пайзуллаева, В. Б. Александров // Клиническая медицина. — 2010. — № 4. — С. 56–60.
21. Ривкин В. Л. Спорные и нерешенные вопросы дифференцировки язвенного колита и болезни Крона / В. Л. Ривкин, А. Л. Капуллер // Consilium Medicum. Прил.: Гастроэнтерология. — 2012. — № 1. — С. 5–7.
22. Роль цитокинов в патогенезе неспецифического язвенного колита / И. В. Маев, С. С. Григорян, М. Г. Гаджиева, Н. И. Овчинникова // Клиническая медицина. — 2002. — № 1. — С. 15–18.
23. Румянцев В. Г. Болезнь Крона в детском возрасте / В. Г. Румянцев, Н. Е. Щеголева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2002. — № 4. — С. 97–102.
24. Халиф И. Л. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона): клиника, диагностика и лечение / И. Л. Халиф, И. Д. Лоранская. — М.: Миклош, 2004. — 88 с.
25. Циммерман Я. С. Классификация основных гастроэнтерологических заболеваний и синдромов / Я. С. Циммерман. — 3-е изд. — Пермь, 2012.

26. Циммерман Я. С. Кожные симптомы и синдромы при болезнях органов пищеварения / Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман // Клиническая медицина. — 2012. — № 3. — С. 13–18.
27. Циммерман Я. С. Терминологические проблемы гастроэнтерологии / Я. С. Циммерман // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1996. — № 6. — С. 6–10.
28. Черешнев В. А. Избранные труды. Иммунология / В. А. Черешнев, К. В. Шмагель. — М. : Издательский дом «Магистр-пресс», 2011. — 421 с.
29. Шептулин А. А. Неспецифический язвенный колит: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении / А. А. Шептулин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — № 5. — С. 8–12.
30. Шифрин О. С. Болезнь Крона: особенности патогенеза, клиники и лечения / О. С. Шифрин // Consilium Medicum. — 2001. — № 3. — С. 261–265.
31. Acheson D. W. Microbial-gut interactions in health and disease. Mucosal immune responses / D. W. Acheson, S. Lucciolli // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 18, No 2. — P. 387–404.
32. Colonibel J.-F. Clinical characteristics of Crohn's disease in 72 families / J.-F. Colonibel // Gastroenterology. — 1966. — Vol. 3. — P. 604–607.
33. Crohn B. B. Regional ileitis. Pathologic and clinical entity / B. B. Crohn, L. Ginzburg, G. D. Oppenheimer // JAMA. — 1932. — Vol. 99. — P. 1323–1329.
34. Crohn's disease of the lung / J. W. L. Puntis, M. J. Tarlow, E. Raafat [et al.] // Arch. Dis. Child. — 1992. — Vol. 35. — P. 1270–1272.
35. Crohn's disease: pathogenesis and persistent measles virus infection / A. J. Wakefield, A. Ekblom, A. P. Dhillon [et al.] // Gastroenterology. — 1995. — Vol. 108. — P. 911–916.
36. Cytokine-induced intestinal epithelial hyperpermeability: role of nitric oxide / A. M. Chavez, M. J. Menconi, R. E. Hodin [et al.] // Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 27. — P. 246–251.
37. Development of a Crohn disease activity index : National Comparative Crohn disease study / W. R. Best, J. M. Beckett, J. W. Singleton [et al.] // Gastroenterology. — 1976. — Vol. 70. — P. 439–444.
38. Eaden J. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis : a case-control study / J. Eaden, K. Abrams, J. Mayberry // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 14. — P. 145–153.
39. Gastroenterology. Chronic inflammatory diseases of the intestines / Ed. H. L. Bokus. — 3rd ed. — Vol. 2. — Philadelphia [etc.], 1976. — P. 521–750.
40. Gravalles E. M. Arthritic manifestation of inflammatory bowel disease / E. M. Gravalles, E. G. Kantrowitz // Am. J. Gastroenterol. — 1988. — Vol. 83. — P. 703–709.
41. Gyde S. Cancer in inflammatory bowel disease / S. Gyde // Scand. J. Gastroenterol. — 1989. — Vol. 24. — P. 75–77.
42. Gyde S. Screening of colorectal cancer in ulcerative colitis: dubious benefits and high costs / S. Gyde // Gut. — 1990. — Vol. 31. — P. 1089–1095.
43. Hoff G. Testing for faecal calprotectin (PhiCal) in the Norwegian colorectal cancer prevention trial on flexible sigmoidoscopy screening : comparison with an immunochemical test for occult blood / G. Hoff // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 1329–1333.
44. Howden E. M. Crohn's disease of the esophagus / E. M. Howden, L. R. Mills, J. W. Rubin // Am. J. Surg. — 1994. — Vol. 60, No 9. — P. 656–660.
45. Inflammatory bowel disease / Eds. S. R. Targan, E. Shanahan, L. C. Karp. — Oxford : Willy-Blackwell, 2010.
46. Jain S. K. Inflammatory bowel disease and colon cancer : a review / S. K. Jain, M. A. Peppersorn // Dig. Dis. Sci. — 1997. — Vol. 15. — P. 243–252.
47. Kühn D. Pyoderma gangrenosum and Colitis ulcerosa / D. Kühn // Therapiewoche. — 1971. — Vol. 21, No 50. — P. 3956–3960.
48. Lashner B. A. Clinical research advances in ulcerative colitis : Medscape conference coverage, based on selected sessions at the American College of Gastroenterology / B. A. Lashner // 66th Annual scientific meeting. October 2001, USA. — Las Vegas, 2002.
49. Liver disease in ulcerative colitis : an epidemiological and follow-up study in the county of Stockholm / U. Broome, H. Glaumann, G. Hellers [et al.] // Gut. — 1994. — Vol. 35. — P. 84–89.
50. McCallum D. Dermatological manifestation of Crohn's disease / D. McCallum, P. Kinmont // Br. J. Dermatol. — 1968. — Vol. 80, No 1. — P. 1–8.
51. Microbial-gut interactions in health and disease / K. M. Pickard, A. N. Brenner, I. N. Gordon [et al.] // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 18, No 2. — P. 271–285.
52. Molecular genetic profiles of colitis-associated neoplasms / S. E. Kern, M. Redston, A. B. Seymour [et al.] // Gastroenterology. — 1994. — Vol. 107. — P. 420–428.
53. Mycobacterium paratuberculosis DNA not detected in Crohn's disease tissue by fluorescent polymerase chain reaction / D. S. Rowbotham, N. P. Mapstone, L. K. Trejdosiewicz [et al.] // Gut. — 1995. — Vol. 37. — P. 660–667.
54. Mycobacterium paratuberculosis in intestinal tissue from patients with Crohn's disease demonstrated by a nested primer polymerase chain reaction / C. Lisby, J. Andersen, K. Engbæk [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 1994. — Vol. 29. — P. 923–926.
55. Rankin G. B. Extraintestinal and systematic manifestation of inflammatory bowel disease / G. B. Rankin // Med. Clin. N. Am. — 1990. — Vol. 74. — P. 39–50.
56. Salmon J. E. Ocular inflammation in Crohn's disease / J. E. Salmon, J. P. Wright, A. D. N. Murray // Ophthalmology. — 1991. — Vol. 98. — P. 480–484.
57. Truelove S. C. Cortisone in ulcerative colitis. File report on therapeutic trial / S. C. Truelove, L. J. Witts // Br. Med. J. — 1955. — Vol. 2. — P. 1041–1048.
58. Vascular complications of inflammatory bowel disease / R. W. Talbot, J. Heppell, R. R. Dozois [et al.] // Mayo Clin. Proc. — 1986. — Vol. 61. — P. 140–145.
59. Vermeire S. Role of genetics in prediction of disease course and response to therapy / S. Vermeire, G. Van Assche, P. Rutgeerts // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 16, No 21. — P. 2609–2615.
60. Wilks S. Inflammations of the large intestine. Lecture on pathological anatomy / S. Wilks, W. Moxon. — 2nd ed. — London : A. Churchill Ltd, 1875.

УДК 616.348–002.44:616.344–002–031.84

ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ И БОЛЕЗНЬ КРОНА: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ (ЧАСТЬ 1). ДЕФИНИЦИЯ, ТЕРМИНОЛОГИЯ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ОСЛОЖНЕНИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ

Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман,
Ю. И. Третьякова

Пермский государственный медицинский
университет им. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

Ключевые слова: язвенный колит, болезнь
Крона, этиология и патогенез, классифика-
ция, диагностика и лечение

В обзорной статье представлены дефиниция
язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК),
обсуждаются терминологические пробле-
мы, распространенность ЯК и БК в популя-
ции, современные концепции этиологии и
патогенеза, клинические проявления, ослож-
нения и внекишечные (системные) пораже-
ния при ЯК и БК, а также классификация и
современные методы диагностики. Подробно
представлены современные междуна-
родные рекомендации по диагностике и
дифференцированному лечению ЯК и БК, их
осложнений и внекишечных поражений.

УДК 616.348–002.44:616.344–002–031.84

ВИРАЗКОВИЙ КОЛІТ І ХВОРОБА КРОНА: СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ (ЧАСТИНА 1). ДЕФІНІЦІЯ, ТЕРМІНОЛОГІЯ, ПОШИРЕНІСТЬ, ЕПІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, УСКЛАДНЕННЯ, КЛАСИФІКАЦІЯ

Я. С. Циммерман, І. Я. Циммерман,
Ю. І. Третьякова

Пермський державний медичний
університет ім. Є. А. Вагнера, Перм, Росія

Ключові слова: виразковий коліт, хвороба
Крона, етіологія і патогенез, класифікація, діа-
гностика і лікування

В оглядовій статті представлені дефініції ви-
разкового коліту (ВК) і хвороби Крона (ХК), об-
говорюються термінологічні проблеми, поши-
реність ВК і ХК в популяції, сучасні концепції
етіології та патогенезу, клінічні прояви, усклад-
нення і позакишкові (системні) ураження при
ВК і ХК, а також класифікація та сучасні мето-
ди діагностики. Детально представлені сучас-
ні міжнародні рекомендації з діагностики та
диференційованого лікування ВК і ХК, їх
ускладнень та позакишкових уражень.

ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE: MODERN NOTIONS (PART 1). DEFINITION, TERMINOLOGY, PREVALENCE, ETIOLOGY AND PATHOGENESIS, CLINICAL FEATURES, COMPLICATIONS, CLASSIFICATION

Y. S. Tsimmerman, I. Y. Tsimmerman,
Y. I. Tref'yakova

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

Key words: ulcerative colitis, Crohn's disease,
etiology and pathogenesis, classification, diag-
nostics and treatment

Definitions of ulcerative colitis (UC) and Crohn's
disease (CD) are given, related terminological
problems are discussed, the prevalence of UC
and CD in the population is considered along
with their etiology, pathogenesis, clinical symp-
toms, complications and extraintestinal (system-
ic) lesions. Classification and diagnostics of UC
and CD are discussed with special reference to
current international recommendations on their
diagnostics and differential treatment.

Оценка эффективности энтеросорбента Белый Уголь® у пациентов с заболеваниями гепатобилиарной системы

В. А. Терешин, О. В. Круглова

Луганский государственный медицинский университет

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

энтеросорбция, диоксид кремния, гепатобилиарная система, лечение, эффективность

В медицине с давних времен используются два различных принципа лечения: первый — это введение в организм лекарственных препаратов (медикаментозные методы) и второй — это выведение из организма чужеродных веществ, попадающих в него из окружающей среды или образующихся в самом организме. К последнему методу лечения можно отнести энтеросорбцию — способ терапии различных заболеваний, основанный на способности энтеросорбентов связывать и выводить из организма ксенобиотики, потенциальные аллергены, микроорганизмы и их токсины, эндогенные промежуточные и конечные продукты метаболизма, которые проникают или накапливаются в полости желудочно-кишечного тракта при различных заболеваниях [27]. Энтеросорбенты — препараты медицинского назначения, обладающие высокой поглощающей емкостью, не разрушающиеся в желудочно-кишечном тракте и способные связывать экзо- и эндогенные вещества, входящие в состав химуса и выделяющиеся в полость желудочно-кишечного тракта через его стенки путем ад- и абсорбции, ионообмена или комплексообразования [27]. При этом в настоящее время все большее внимание исследователей и практических врачей уделено вопросам применения в клинической практике энтеросорбентов на основе диоксида кремния (SiO_2), поскольку эти препараты имеют ряд положительных фармакологических эффектов по сравнению с остальными группами сорбентов. К таким положительным фармакологическим свойствам следует отнести, прежде всего, большую сорбционную емкость относительно микроорганизмов и бактериальных токсинов, возможность приема умеренных терапевтических доз энтеросорбентов благодаря большой площади их активной поверхности, высокую скорость связывания бактерий и их токсинов, что оказывает быстрый терапевтический эффект [9]. Энтеросорбенты на основе сверхвысокодисперсного диоксида кремния не вызывают запоров; для них характерна нетоксичность, гипоаллергенность и селективное действие, в результате чего в процессе энтеросорбции достигается минимизация потерь полезных микронутриентов [9].

Одним из наиболее перспективных препаратов данной группы является энтеросорбент Белый Уголь®, обладающий рядом положительных фармакологических эффектов, что обуславливает широкий спектр применения при различных заболеваниях. Такой важный механизм действия сорбента Белый Уголь®, как поглощение различных токсических субстанций, а также избирательное сорбирование желчных пигментов — дериватов билирубина, холестерина, свободных и связанных желчных кислот — способствует существенному уменьшению токсической нагрузки на экскреторные органы, в первую очередь, на

печень, что делает обоснованным применение энтеросорбентов в комплексной терапии заболеваний гепатобилиарной системы (ГБС) [12].

В рамках исследования детоксикационных свойств изучалось влияние энтеросорбента Белый Уголь® на клинико-лабораторные показатели в динамике лечения больных с токсическими поражениями печени медикаментозного генеза. В настоящее время в связи с широким распространением сочетанной хронической патологии внутренних органов и хронических инфекционных заболеваний, в лечении таких патологических состояний, как правило, используются антибактериальные препараты и их комбинации, что существенно повышает вероятность осложнений, в т. ч. со стороны печени с формированием токсических гепатитов. Поэтому целесообразным является разработка рациональных подходов к коррекции токсических поражений печени с использованием препаратов, которые не метаболизируются в печеночной паренхиме и поэтому не могут оказать на нее пагубного действия. Авторами в ходе работы было обследовано 88 больных с хроническим токсическим гепатитом медикаментозной этиологии в возрасте от 25 до 50 лет, которые были распределены на две рандомизированные группы — основную (35 больных) и группу сопоставления (33 пациента). Все обследованные пациенты получали традиционную базисную терапию, кроме того, больные основной группы дополнительно получали энтеросорбент Белый Уголь® по 3–4 таблетки внутрь 3–4 раза в сутки на протяжении 15–20 дней. Было установлено, что при применении Белого Угля® в комплексе лечебных мероприятий у больных токсическим гепатитом медикаментозной этиологии наряду с улучшением функционального состояния печени и ускорением достижения полноценной и стойкой клинико-биохимической ремиссии заболевания отмечалась нормализация лабораторных критериев синдрома эндотоксикоза, а именно уровня молекул средней массы (СМ) и уровня циркулирующих иммунных комплексов [25].

Также была установлена эффективность энтеросорбции с применением энтеросорбента Белый Уголь® в лечении патологии печени алкогольного генеза. Авторы данного исследования констатируют, что включение Белого Угля® в комплекс терапевтических мероприятий при лечении алкогольных гепатопатий весьма полезно в патогенетическом плане, поскольку способствует четко выраженному снижению уровня эндотоксемии наряду с уменьшением интенсивности оксидативного стресса; при этом большинство пациентов отмечают улучшение своего самочувствия в течение ближайших 4–6 дней с момента начала предложенной терапии [8].

В предыдущих работах было выявлено, что применение энтеросорбента Белый Уголь® в лечении пациентов с хронической патологией печени токсического генеза, сочетанной с хроническим некалькулезным холециститом и ожирением, позволило повысить клинико-биохимическую эффективность лечения больных, а также нормализовать баланс основных про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , ФНО α , IL-4, IL-6), уровня СМ, имеющих патогенетическое значение как при заболеваниях органов ГБС, так и при ожирении [3, 25, 26].

Благоприятное влияние энтеросорбента Белый Уголь® на клинико-лабораторные показатели было отмечено и при комплексной терапии больных с циррозом печени (ЦП). По данным современных патофизиологических исследований, среди пусковых моментов ЦП и тесно связанного с ним фиброза печени важное значение имеет гиперактивация процессов перекисного окисления липидов на фоне угнетения активности ферментов системы антиоксидантной защиты и последующее развитие синдрома эндогенной «метаболической» интоксикации (СЭМИ). Стандартная терапия ЦП (в особенности вирусного генеза) в ряде случаев недостаточно эффективна и приводит к побочным эффектам. В настоящее время одним из наиболее перспективных методов детоксцирующей терапии является энтеросорбция. Было обследовано две рандомизированные группы больных с ЦП — основная (36 пациентов) и сопоставления (32 пациента). Вирусная природа поражения печени подтверждена у 29 пациентов (42,6%), алкогольная — у 26 больных (38,3%); у 13 лиц (19,1%) ЦП имел смешанный алкогольно-вирусный генез. Согласно данным обследования методом ИФА, с HCV было связано 36 случаев ЦП (85,7%), с HBV — 6 случаев (14,3%). Все больные, находившиеся под наблюдением, имели степень тяжести ЦП соответственно классам А или В согласно модифицированным критериям Child — Turcotte — Pugh. Длительность анамнеза заболевания ЦП составляла от 2 до 6 лет (в среднем $3,1 \pm 1,2$ года). Лечение пациентов обеих групп осуществляли в соответствии с общими требованиями современной терапии. Кроме того, больные основной группы дополнительно с целью детоксикации получали Белый Уголь® в дозировке 3 таблетки 3–4 раза в сутки между приемами пищи и других лекарственных средств на протяжении 2–3 недель; при необходимости после двухнедельного перерыва повторяли курс приема энтеросорбента Белый Уголь® в дозировке 2 таблетки 3 раза в сутки еще 2 недели. В результате клинических наблюдений было установлено, что в ходе лечения у пациентов обеих групп больных ЦП постепенно наблюдалось клиническое улучшение, которое характеризовалось уменьшением проявлений абдоминально-болевого, диспептического, гепатоспленомегалического и астено-невротического синдромов [7]. При повторном биохимическом обследовании больных ЦП было установлено, что в ходе лечения у пациентов основной группы (получавших энтеросорбент Белый Уголь®) отмечается четко выраженная положительная динамика изученных биохимических показателей, характеризующаяся снижением до верхней границы нормы уровня общего, прямого и связанного билирубина ($p > 0,1$), что свидетельствовало о тенденции к нормализации билирубинового обмена. У больных основной группы выявлено также снижение уровня сывороточных аминотрансфераз — АлАТ и АсАТ до верхней границы нормы, что давало основание для заключения о существенном уменьшении выраженности цитолитического синдрома.

Показательно, что одновременно с этим практически нормализовалась активность экскреторных ферментов — щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтранспептидазы, что дает основание для заключения о ликвидации также синдрома внутрипеченочного холестаза у больных ЦП основной группы. Содержание аммиака в крови больных ЦП основной группы, которая в ходе лечения получала Белый Уголь®, также снизилось до верхней границы нормы, что давало основание сделать заключение о снижении токсического влияния данного соединения на органы и ткани, и прежде всего, на кору головного мозга. Уровень СМ в сыворотке крови у больных основной группы в ходе лечения уменьшался до верхней границы нормы, а именно до $(0,54 \pm 0,03)$ ммоль/л, что говорило о ликвидации СЭМИ у данных пациентов. При проведении анализа влияния Белого Угля® на биохимические показатели, характеризующие уровень липопероксидации и активность ферментов системы антиоксидантной защиты, было установлено, что в основной группе (получавшей энтеросорбент Белый Уголь®) у преобладающего большинства больных отмечено существенное улучшение значения изученных тестов, причем на момент завершения лечения изученные показатели были достоверно сопоставимы с нормой [7, 22, 23, 24].

В группе сопоставления, которая получала только общепринятую терапию, динамика исследованных биохимических показателей была существенно меньшей, при этом на момент завершения лечения у части пациентов сохранялись достоверные нарушения изученных биохимических показателей, что позволяло судить о том, что улучшение клинико-биохимических показателей у больных ЦП, которым не проводилась энтеросорбция, было менее выраженным, и, в большинстве случаев, у них не достигалась полноценная ремиссия патологического процесса в печеночной паренхиме [23, 24].

Следует также отметить, что энтеросорбент Белый Уголь® позитивно себя зарекомендовал и при лечении заболеваний печени вирусной этиологии. Известно, что одной из наиболее актуальных проблем современной медицины являются вирусные гепатиты, при этом следует отметить, что за последние десятилетия в Украине и других странах мира наблюдается существенное повышение частоты заболеваемости хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС), распространенность которого в настоящее время достигает уже эпидемического характера. Существующие методы патогенетического лечения ХВГС недостаточно эффективны, поэтому, по мнению многих специалистов, они нуждаются в дальнейшей оптимизации. В патогенетических механизмах прогрессирования ХВГС и развития в дальнейшем ЦП существенное значение играет накопление в крови и других биологических жидкостях большого различных токсических веществ, что вызывает формирование СЭМИ, биохимическим маркером которого является повышение уровня СМ в сыворотке крови [4, 5]. Наряду с этим важную патогенетическую роль играет также накопление в крови циркулирующих иммунных комплексов, что усиливает повреждение ткани печени и вызывает прогрессирование ХВГС. Исходя из существенного значения роли «метаболической» интоксикации и накопления иммунных комплексов, все большее внимание привлекает возможность применения энтеросорбции как средства детоксикации и элиминации данных патогенных агентов из крови больных ХВГС.

Изучены результаты анализа комплексного лечения больных ХВГС низкой степени активности (НСА). Объектом

исследования явились две рандомизированные по полу, возрасту и частоте обострений заболевания группы больных ХВГС НСА, из них основную группу составили 42 пациента, которые в комплексе лечения дополнительно к базисной терапии получали энтеросорбент Белый Уголь® по 2–3 таблетки между приемами пищи 3 раза в сутки в течение 10–14 суток подряд. При этом исходили из того, что энтеросорбенты на основе сверхвысокодисперсного диоксида кремния (SiO_2), коим является Белый Уголь®, имеют существенные преимущества перед другими классами энтеросорбентов (в частности, пористыми), поскольку они характеризуются высокой сорбционной активностью, не всасываются в кишечнике и поэтому не имеют собственной фармакодинамики, а также практически не вызывают осложнений. В группу сопоставления вошли 38 больных, получавших общепринятую базисную терапию в среднетерапевтической дозировке.

В результате проведенных клинических наблюдений было установлено, что у больных ХВГС НСА основной группы, получавших дополнительно Белый Уголь®, ликвидация клинической симптоматики обострения хронического патологического процесса в печеночной паренхиме происходила в более ранние сроки, чем у пациентов, получавших только базисную терапию. Так, исчезновение дискомфорта в правом подреберье у лиц, составивших основную группу, наблюдалось на $(6,4 \pm 0,2)$ суток раньше, чем у пациентов группы сопоставления, а исчезновение горечи во рту у больных основной группы отмечалось на $(2,2 \pm 0,1)$ суток раньше, чем у пациентов группы сопоставления. У больных ХВГС НСА, которые получали дополнительно в комплексе лечения Белый Уголь®, имела место более выраженная динамика в отношении астено-вегетативного синдрома — исчезновение общей слабости происходило на $(4,4 \pm 0,2)$ суток раньше, чем у пациентов, получавших только базисную терапию; восстановление аппетита у пациентов основной группы происходило на $(3,7 \pm 0,2)$ суток быстрее, исчезновение общего недомогания — на $(2,5 \pm 0,1)$ суток, нарушение сна — на $(1,5 \pm 0,2)$ суток, эмоциональной лабильности — на $(2,8 \pm 0,3)$ суток, повышенной утомляемости — на $(3,7 \pm 0,2)$ суток раньше, чем у пациентов из группы сравнения (во всех случаях $p < 0,05$) [2]. В лабораторном плане при применении сорбента Белый Уголь® наблюдается также нормализация уровня СМ наряду с ликвидацией синдрома иммунотоксикоза [2, 20]. Таким образом, исходя из полученных данных, можно считать патогенетически обоснованным и клинически целесообразным включение энтеросорбента Белый Уголь® в комплекс лечения больных ХВГС НСА.

Подтверждена также эффективность применения Белого Угля® в терапии сочетанных заболеваний ГБС вирусного и воспалительного генеза. Так, клинический опыт показывает, что ХВГС весьма часто сочетается с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ), что обусловлено тесными анатомо-функциональными связями печени и желчного пузыря (ЖП) [14]. Наличие сопутствующей патологии обуславливает не только учащение обострений и утяжеление течения основного заболевания, но и дальнейшее прогрессирование такой сочетанной патологии. С целью исследования эффективности применения Белого Угля® было обследовано 134 больных ХВГС НСА в фазе умеренного обострения, коморбидного с хронической патологией ЖП воспалительного генеза, в возрасте от 22 до 52 лет. Важным аспектом выбора энтеросорбента в лечении таких пациентов является тот факт, что диоксид кремния в составе Белого Угля® непористый и сверхвысо-

кодисперсный, а его механизм сорбции основан на электростатическом взаимодействии с молекулами сорбата, кроме того, таблетка этого сорбента дополнительно содержит 200 мг микрокристаллической целлюлозы. Поскольку речь идет о необходимости курсового применения энтеросорбции, добавление целлюлозы имеет существенное значение в лечении, поскольку препятствует возникновению запоров при длительном приеме. Критериями включения в исследование больных ХВГС было наличие анти-НСV в сыворотке, которые определялись методом ИФА с высокой их концентрацией, наличием НCV РНК при постановке ПЦР с вирусной нагрузкой, превышающей 150×10^3 копий/мл сыворотки, и не менее чем 4-кратное повышение активности сывороточной АлАТ. Для реализации цели работы были сформированы две группы — основная (68 пациентов) и сопоставления (66 больных), рандомизированные по полу, возрасту, тяжести течения заболевания и показателям вирусной нагрузки. В обеих группах проводили общепринятое лечение. Кроме того, больные основной группы дополнительно получали Белый Уголь® по 3 таблетки 3–4 раза в сутки между приемами пищи и других лекарственных средств в течение 2–3 недель; при необходимости после 2-недельного перерыва повторяли курс приема Белого Угля® в дозировке 2 таблетки 3 раза в сутки еще 2 недели.

В результате клинических наблюдений было установлено, что применение Белого Угля® в комплексной терапии больных ХВГС, коморбидного с ХНХ, способствует сокращению продолжительности и уменьшению выраженности симптомов интоксикации, диспептических явлений, болевого синдрома, ускорению нормализации размеров печени. Проводившийся динамический ультразвуковой мониторинг установил более быстрое, чем в группе сравнения, уменьшение гепатомегалии, увеличение во всех отделах печени объема однородной паренхимы, исчезновение острого реактивного отека стенок ЖП с нормализацией эвакуаторной функции. В целом у больных, получавших комплексную терапию, включающую Белый Уголь®, отмечалось сокращение сроков госпитализации. Анализ изменений стандартных биохимических показателей крови больных основной группы выявил достоверно более быстрое снижение концентрации билирубина, ингибирование активности аминотрансфераз, нормализацию тимоловой пробы, активности лактатдегидрогеназы и нормализацию ее фракционного состава, щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтранспептидазы. При повторном лабораторном обследовании на момент завершения лечения было выявлено, что в основной группе больных ХВГС, коморбидным с ХНХ, уровень СМ, показатели адениловой системы крови и концентрация иммунных комплексов в сыворотке крови у подавляющего большинства пациентов существенно снизились относительно исходного уровня и практически полностью нормализовались, в то время как у пациентов группы сопоставления положительная динамика клинических, а также изученных лабораторных (биохимических и иммунологических) показателей была существенно менее выражена, поэтому на момент завершения лечения у лиц данной группы отмечено сохранение достоверного повышения данных индексов в сыворотке крови [13, 14, 15]. Таким образом, как утверждают авторы, применение энтеросорбента Белый Уголь® в комплексном лечении больных ХВГС, коморбидным с ХНХ, является патогенетически обоснованным и клинически перспективным.

Нельзя умолчать о факте практически полной ликвидации оксидативного стресса и синдрома эндогенной «метаболической» интоксикации при назначении энтеросорбента Белый Уголь® в комплексе средств лечения хронической коморбидной патологии ГБС у лиц, пострадавших вследствие аварии на ЧАЭС. Анализ эффективности проведенного лечения показал, что дополнительное назначение Белого Угля® в комплекс средств базисной терапии больных из числа ЛПА на ЧАЭС с диагнозом ХВГС НСА, сочетанный с ХНХ, способствует нормализации показателей липопероксидационного статуса, ферментативного звена антиокислительной системы крови, а также состояния редокс-системы глутатиона. Клинически при применении Белого Угля® по сравнению с общепринятым лечением наблюдается ускорение выздоровления и восстановление функционального состояния печени по данным стандартных биохимических тестов [1, 11].

При лечении больных хроническим вирусным гепатитом В на фоне ХНХ эффективность применения Белого Угля® подтверждалась снижением выраженности иммунокомплексных реакций. Установлено, что позитивное терапевтическое действие данного энтеросорбента сопровождалось также более быстрым восстановлением нормальных показателей функционального состояния печени и улучшением общего состояния. Осложнений и каких-либо негативных явлений при применении Белого Угля® не было отмечено [6].

Целесообразным является и применение Белого Угля® в терапии такого воспалительно-некротического заболевания печени как неалкогольная жировая болезнь печени, включающую стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени является повсеместно и довольно широко распространенным хроническим заболеванием печени, которое по частоте встречаемости среди взрослого населения вполне сопоставимо с заболеваемостью хроническими вирусными гепатитами.

Клинический опыт показывает, что НАСГ часто сочетается с ХНХ, причем это сочетание небезразлично для больного, в т. ч. в плане дальнейшей эволюции стеатогепатита. Чрезмерная активация процессов свободнорадикального окисления на фоне угнетения функциональных способностей системы антиоксидантной защиты является универсальным фактором при воспалении и гипоксии, в т. ч. при НАСГ и ХНХ. Наряду с дисбалансом прооксидантно-антиоксидантного статуса, к общебиологическим патологическим механизмам относится также СЭМИ, имеющий важное значение в прогрессировании патологического процесса при НАСГ. Еще одним важным в биохимическом плане показателем активности патологических процессов в организме является С-реактивный белок (С-РБ), который считается показателем системного воспаления в организме. Учитывая вышеизложенное, при НАСГ, сочетанном с ХНХ, энтеросорбцию как средство воздействия на расстройства метаболического гомеостаза можно рассматривать как патогенетическую терапию.

Для оценки эффективности применения Белого Угля® обследовано 74 больных с НАСГ, сочетанным с ХНХ, в возрасте от 28 до 59 лет (36 мужчин и 38 женщин), которые на момент начала обследования находились в фазе умеренного обострения или нестойкой ремиссии НАСГ и ХНХ. Наличие у обследованных хронических вирусных гепатитов В или С было исключено проведением 2-кратного исследования сывороток крови методом ИФА на наличие марке-

ров HCV и HBV. Кроме того, из исследования были также исключены пациенты, у которых в анамнезе имело место злоупотребление, хотя бы непродолжительное, наркотическими препаратами и алкоголем. Для реализации цели исследования обследованные пациенты были разделены на две группы: основную (36 человек) и сопоставления (38 человек), рандомизированные по полу, возрасту и частоте обострений НАСГ за последний календарный год. Больные основной группы дополнительно к общепринятой терапии получали энтеросорбент Белый Уголь® по 2–3 таблетки 4 раза в сутки в промежутках между приемами пищи и других лекарств, запивая питьевой водой. Курс лечения составил от 15 до 20 дней в зависимости от достигнутого эффекта.

В результате проведенных исследований было установлено, что при назначении энтеросорбента Белый Уголь® в лечебный комплекс у больных с наличием НАСГ, сочетанного с ХНХ, наблюдается более быстрый (по сравнению с группой сопоставления, которая получала лишь общепринятую терапию), регресс клинической симптоматики, свидетельствующей об обострении хронической сочетанной патологии печени и ЖП. Анализ динамики функционального состояния ГБС в процессе проводимой терапии показал, что при применении Белого Угля® нормализация уровня билирубина, уменьшение активности трансаминаз и тимоловой пробы и в целом достижение клинко-биохимической ремиссии стеатогепатита и ХНХ отмечалось в более ранние сроки, чем при стандартной терапии. Наряду с ускорением достижения стойкой полноценной ремиссии НАСГ и ХНХ, при назначении больным энтеросорбента Белый Уголь® отмечается восстановление исходно нарушенных показателей метаболического гомеостаза. Так, при НАСГ, сочетанном с ХНХ, прекращается энтерогепатическая циркуляция эндотоксинов и продуктов деструкции гепатоцитов, улучшается антитоксическая функция печени, нормализуется уровень С-РБ в сыворотке крови. В группе сопоставления, где лечение осуществлялось с использованием только общепринятых препаратов, степень снижения содержания СМ, продуктов перекисного окисления биомембран (как промежуточных (диеновых конъюгатов), так и конечных (малонового диальдегида)) и С-РБ в крови была достоверно менее значимой, что говорило о сохранении, хотя и на менее высоком уровне, чем до начала лечения, проявлений СЭМИ, повышенной активности процессов липопероксидации и системной воспалительной реакции в организме. Полученные результаты позволяют считать обоснованным и своевременным включение современного кремниевое энтеросорбента Белый Уголь® в комплекс лечебных средств у больных с сочетанной хронической патологией ГБС, в т. ч. в виде НАСГ, сочетанного с ХНХ, при наличии обострения или нестойкой ремиссии хронического воспалительного процесса в печени и ЖП [10].

В некоторых работах была отмечена также эффективность энтеросорбента Белый Уголь® при лечении больных НАСГ на фоне ХНХ и дисбактериоза кишечника (ДБК), учитывая, что в значительном количестве случаев данная патология сопровождается нарушением микробиоты кишечника, что отображает принцип взаимосвязи в организме: повреждение одного звена системы влечет за собой изменения и в другой ее части. Так, при проведении клинических наблюдений было установлено, что применение Белого Угля® в комплексе лечения больных НАСГ на фоне ХНХ и ДБК способствовало более выраженной позитивной динамике клинических показателей,

восстановлению функционального состояния печени, а в патогенетическом плане была достигнута практически полная нормализация уровня циркулирующих иммунных комплексов и их фракционного состава, что позволяло авторам считать применение энтеросорбента Белый Уголь® действительно высокоэффективным [18, 19].

В ряде клинических наблюдений была также показана эффективность применения Белого Угля® в терапии НАЖБП в сочетании с ожирением, при этом была выявлена нормализация показателей клеточного звена иммунитета и системы антиоксидантной защиты у пациентов, дополнительно принимавших данный препарат в комплексной терапии [17].

Была также установлена целесообразность применения Белого Угля® в лечении больных НАСГ на фоне сахарного диабета 2-го типа. Анализ динамики клинических показателей и данных биохимического обследования, характеризующих функциональное состояние печеночной паренхимы, позволил отметить, что в основной группе больных уже на протяжении первых двух недель приема Белого Угля® исчезает большинство астенических симптомов и жалоб со стороны органов ГБС, в то время как в группе сопоставления вышеуказанные изменения отмечаются в среднем на 6–9 дней позже. Клинико-биохимическая ремиссия длительностью 1 год и более у больных основной группы отмечалась в 2,11 раза чаще, чем у пациентов группы сопоставления [16].

Следует отметить, что позитивное опосредованное влияние Белого Угля® на некоторые показатели клеточного иммунитета было установлено и при лечении пациентов с хронической патологией ЖП и кишечника. Так, при разработке принципов лечения больных ХНХ, сочетанным с СРК и ДБК на фоне вторичного иммунодефицита, было установлено, что дополнительное применение Белого Угля® в терапии таких больных способствует нормализации показателей клеточного звена иммунитета, а именно ликвидации Т-лимфопении, повышению количества CD4⁺-лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 и функциональной активности Т-лимфоцитов по данным РБТА с ФГА. Кроме того, было установлено, что включение современного кремниевого энтеросорбента Белый Уголь® в комплекс лечения больных ХНХ, сочетанным с СРК и ДБК на фоне вторичного иммунодефицита, способствует ускорению нормализации клинических показателей обострения данной коморбидной патологии, а также восстановлению микробного пейзажа кишечника [21].

Таким образом, данные, полученные в результате многолетних исследований и клинических наблюдений, позволяют нам считать, что применение современного кремниевого энтеросорбента Белый Уголь® в комплексе лечения различных острых, хронических а также сочетанных заболеваний органов ГБС, сопровождающихся развитием выраженного эндотоксикоза, является патогенетически обоснованным и клинически перспективным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вплив сучасного ентеросорбенту аеросілу («Біле вугілля») на показники синдрому оксидативного стресу у ліквідаторів наслідків аварії на Чорнобильській АЕС / О. І. Матвієнко, В. М. Фролов, М. О. Пересадин, А. І. Семич // Тези міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні екологічні проблеми та їх вирішення» (Луганськ, 24 лютого 2012 р.). — С. 45.
2. Вплив сучасного кремнеземного ентеросорбенту «Біле вугілля» на рівень циркулюючих імунних комплексів та їх молекулярний склад у хворих на хронічний вірусний гепатит С з низьким ступенем активності / Т. П. Гарник, В. М. Фролов, Я. А. Соцька [та ін.] // Науково-практична конференція з міжнародною участю «Інтеграція народної медицини в первинну медико-санітарну допомогу» (Київ, 21–22 листопада, 2012). — С. 12–13.
3. Гарник Т. П. Оцінка ефективності ентеросорбенту «Біле вугілля» (aerosil) в імунореабілітації хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом на тлі ожиріння / Т. П. Гарник, І. О. Шаповалова // Науково-практична конференція з міжнародною участю «Інтеграція народної медицини в первинну медико-санітарну допомогу» (Київ, 21–22 листопада, 2012). — С. 15–16.
4. Громашевская А. А. «Средние молекулы» как один из показателей «метаболической интоксикации» в организме / А. А. Громашевская // Лабораторная диагностика. — 1997. — № 1. — С. 11–16.
5. Громашевская А. А. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / А. А. Громашевская // Лабораторная диагностика. — 2006. — № 1 (35). — С. 3–13.
6. Декалюк І. В. Ефективність сучасного кремнеземного ентеросорбенту «Біле вугілля» в терапії хворих на вірусний гепатит В / І. В. Декалюк, І. В. Бровкіна // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. праць. — 2012. — Вип. 5, № 113. — С. 88–113.
7. Ефективність детоксикаційної терапії у хворих з цирозами печінки при застосуванні сучасного кремнеземного ентеросорбенту / В. А. Туманов, Т. П. Гарник, В. М. Фролов, Я. А. Соцька // Фітотерапія. Часопис. — 2012. — № 4. — С. 4–10.
8. Кутько І. І. Современная патогенетическая терапия патологии печени алкогольного генеза / И. И. Кутько, В. М. Фролов, Н. А. Пересадин // Новости медицины и фармации. — 2012. — № 10 (416). — С. 12–13.
9. Медицинская химия и медицинское применение диоксида кремния / Под ред. А. А. Чуйко. — Киев : Наукова думка, 2003. — 416 с.
10. Оценка эффективности энтеросорбента на основе диоксида кремния «Белый уголь» при лечении больных неалкогольным стеатогепатитом, сочетанным с хроническим некалькульозным холециститом, и его влияние на концентрацию «средних молекул», содержание продуктов липопероксидации и уровень С-реактивного белка в сыворотке крови / Т. П. Гарник, В. М. Фролов, И. В. Санжаревская, В. И. Быкадоров // Український медичний альманах. — 2011. — Т. 14, № 4. — С. 79–82.
11. Оцінка ефективності сучасного кремнеземного ентеросорбенту «Біле вугілля» (аеросіл) та вітчизняного гепатопротектору антралю у ліквідаторів наслідків аварії на Чорнобильській АЕС з хронічною сполученою патологією гепатобіліарної системи / О. Я. Бабак, Г. Д. Фадєєнко, В. М. Фролов [та ін.] // Український медичний альманах. — 2011. — Т. 14, № 6. — С. 24–30.
12. Полий І. Г. Роль ентеросорбції в ліченні захворювань печінки / І. Г. Полий // Новості медицини і фармації. — 2008. — № 4 (235). — С. 16–17.
13. Соцька Я. А. Вплив сучасного ентеросорбенту «Біле вугілля» на рівень циркулюючих імунних комплексів та їх молекулярний склад у хворих на хронічний вірусний гепатит С / Я. А. Соцька // Науково-практична конференція «Імунозалежні та алергічні стани: сучасна лабораторна імунологічна діагностика, лікування та профілактика» (Київ, 29–30 березня 2012 р.). — С. 94.
14. Соцька Я. А. Ефективність детоксикаційної терапії у хворих з хронічним вірусним гепатитом С низького ступеня активності, сполученим з хронічним некалькульозним холециститом, при застосуванні сучасних кремнеземних ентеросорбентів / Я. А. Соцька, В. М. Фролов // Український медичний альманах. — 2012. — Т. 15, № 4. — С. 145–150.
15. Соцька Я. А. Показники аденілової системи крові у хворих з хронічним вірусним гепатитом С низького ступеня активності, сполученим з хронічним некалькульозним холециститом при застосуванні сучасних кремнеземних ентеросорбентів / Я. А. Соцька, В. М. Фролов, С. С. Шпілевська // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. праць. — 2012. — Вип. 5, № 113. — С. 373–382.

16. Спосіб лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі цукрового діабету 2-го типу / В. О. Терьошин. — Позитивне рішення на видачу патенту на корисну модель.

17. Терьошин В. О. Активність ферментної ланки системи антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, сполучену з ожирінням, при корекції сучасним ентеросорбентом «Біле вугілля» (аеросіл) / В. О. Терьошин, О. В. Круглова // Тези міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні екологічні проблеми та їх вирішення» (Луганськ, 24 лютого 2012 р.). — С. 80.

18. Терьошин В. О. Вплив ентеросорбенту Аеросіл («Біле вугілля») на концентрацію циркулюючих імунних комплексів та їхній молекулярний склад у крові хворих з хронічним безкам'яним холециститом на тлі вторинних імунodefіцитних станів / В. О. Терьошин, О. В. Круглова, Д. В. Тищенко // Український медичний альманах. — 2011. — Т. 14, № 5. — С. 193–197.

19. Терьошин В. О. Вплив сучасного кремнеземного ентеросорбенту аеросілу («Біле вугілля») на показники синдрому імунотоксикозу у хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом на тлі дисбіозу кишечника / В. О. Терьошин, О. В. Круглова // Український морфологічний альманах. — 2011. — Т. 9, № 4. — С. 102–106.

20. Терьошин В. О. Вплив сучасного препарату Біле вугілля на концентрацію «середніх молекул» у крові хворих з хронічним вірусним гепатитом С низького ступеня активності / В. О. Терьошин, Я. А. Соцька, М. О. Пересадин // Матеріали науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні проблеми парентеральних інфекцій», присвяченій 90-річчю кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету у м. Харкові, 24–25 жовтня 2013 р. — С. 119–120.

21. Терьошин В. О. Ефективність сучасного кремнеземного ентеросорбенту аеросілу («Біле вугілля») у лікуванні хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі синдрому

підразненого кишечника та дисбіозу / В. О. Терьошин, О. В. Круглова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. праць. — 2012. — Вип. 2 (110). — С. 145–151.

22. Фролов В. М. Вплив сучасного кремнеземного ентеросорбенту «Біле вугілля» на активність ферментів системи антиоксидантного захисту у хворих з цирозами печінки різної етіології / В. М. Фролов, Я. А. Соцька, О. В. Круглова, І. В. Санжаревська // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. праць. — 2011. — Вип. 2, № 110. — С. 310–324.

23. Фролов В. М. Перспективы детоксифицирующей терапии у больных с цирозами печени при использовании современного кремнеземного энтеросорбента «Белый уголь» / В. М. Фролов, Я. А. Соцкая, И. В. Санжаревская // Украинский медицинский альманах. — 2012. — Т. 15, № 2. — С. 184–190.

24. Фролов В. М. Эффективность энтеросорбента Белый Уголь в лечении больных цирозом печени / В. М. Фролов, Я. А. Соцкая, Н. А. Пересадин // Лікарська справа. — 2012. — № 8. — С. 108–115.

25. Шаповалова И. А. Эффективность энтеросорбции у больных с хроническим токсическим поражением печени медикаментозной этиологии / И. А. Шаповалова, Н. И. Хомутянская, Л. А. Гаврилова // Материалы IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (Москва, 26–28 марта 2012 г.). — Инфекционные болезни. — 2012. — Т. 10, Прил. 1. — С. 151.

26. Шаповалова І. О. Вплив сучасного кремнеземного ентеросорбенту «Біле вугілля» (Аеросіл) на показники ендогенної «метаболической» інтоксикації у хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом на тлі ожиріння / І. О. Шаповалова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. праць. — 2011. — Вип. 5, № 107. — С. 279–294.

27. Энтеросорбция / Под ред. Н. А. Белякова. — Л. : Центр сорбционных технологий, 1991. — 329 с.

УДК 616.36:574.24:621.45.05

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
ЭНТЕРОСОРБЕНТА БЕЛЫЙ УГОЛЬ®
У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ**

В. А. Терешин, О. В. Круглова
Луганский государственный медицинский
университет

Ключевые слова: энтеросорбция, диоксид кремния, гепатобилиарная система, лечение, эффективность

Показана эффективность кремнеземного энтеросорбента Белый Уголь® в комплексной терапии заболеваний гепатобилиарной системы, таких как токсические и вирусные гепатиты, хронический некалькулезный холецистит, неалкогольная жировая болезнь печени.

УДК 616.36:574.24:621.45.05

**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЕНТЕРОСОРБЕНТУ
БІЛЕ ВУГІЛЛЯ® У ХВОРИХ З НАЯВНІСТЮ
ЗАХВОРЮВАНЬ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ**

В. О. Терьошин, О. В. Круглова
Луганський державний медичний університет

Ключові слова: ентеросорбція, діоксид кремнію, гепатобіліарна система, лікування, ефективність

Показана ефективність кремнеземного ентеросорбенту Біле Вугілля® в комплексній терапії захворювань гепатобіліарної системи, таких як токсичні та вірусні гепатити, хронічний некалькульозний холецистит, неалкогольна жирова хвороба печінки.

**EVALUATION OF THE EFFICIENCY
OF ENTEROSORBENT WHITE COAL®
IN PATIENTS WITH THE DISEASES
OF HEPATOBILIARY SYSTEM**

V. A. Teryoshin, O. V. Kruglova
Lugansk State Medical University

Key words: enterosorption, silica, hepatobiliary system, treatment, efficiency

The efficiency of silica enterosorbent White Coal® is demonstrated in the treatment of such diseases of the hepatobiliary system as toxic and viral hepatitis, chronic non-calculous cholecystitis, nonalcoholic fatty liver disease.

Цирроз печени: особенности клиники, патогенеза, лечения и наблюдения за пациентами

Т. Н. Христич, Д. А. Гонцарюк

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

цирроз печени, патогенез, клиника, печеночная энцефалопатия, лечение

В экономически развитых странах цирроз печени входит в число 6 основных причин смертности у пациентов от 35 до 60 лет, составляя 14–30 случаев на 100 тыс. населения. Считается, что цирроз печени — это конечная стадия хронической болезни печени. По определению Международного общества по изучению болезней печени, цирроз характеризуется диффузным процессом с фиброзом и нарушением архитектоники печеночной долики, сосудистой сети, формирующих структурно-аномальные узлы. Таким образом, он рассматривается как заболевание коллоидного характера, обусловленное не только фиброзом печени, но и обструкцией сосудов. Следует подчеркнуть, что подобный цирроз способен регрессировать, особенно на ранних стадиях, когда еще нет перестройки citoархитектоники портального тракта и обширного сосудистого тромбоза. Такой подход важен для клиницистов, поскольку основной задачей при этом становится контроль активности заболевания и обеспечение венозного оттока, обуславливающего более низкое тканевое давление.

Регресс фиброза подтверждается клиническими и гистологическими данными. В пользу перенесенного цирроза могут свидетельствовать венозная обструкция, артериализация и узловатая гиперплазия. При циррозе печени в узлах изменяется структура долики, долики окружены фиброзной тканью. Эти узлы называют регенераторными, тем не менее, полного восстановления ткани печени не происходит. Узлы в печени без фиброза (синдром Фелти), врожденный диффузный фиброз печени не относят к циррозу печени, поскольку при данных заболеваниях дольковая структура не нарушена [1, 3, 6].

Основные причины заболевания разделяют на часто, редко и очень редко встречающиеся. К часто встречающимся причинам отнесены хронические вирусные гепатиты В, С, D (около 25%), алкогольная болезнь печени (около 20%), криптогенные — неизвестной этиологии циррозы (около 20–40%). Редко среди причин фиксируют аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз печени, применение лекарственных средств и гепатотоксических веществ (около 5%). В свою очередь, гемохроматоз, болезнь Вильсона — Коновалова, недостаточность альфа-1-антитрипсина, вторичный билиарный цирроз (вне- и внутрипеченочная обструкция билиарных путей), синдром Бадда — Киари, тяжелую правожелудочковую недостаточность относят к группе очень редко встречающихся причин развития цирроза печени. Наиболее частыми причинами считаются вирусный гепатит С и хронический алкоголизм, при которых часто развиваются портальная гипертензия и печеночная недостаточность. Следовательно, с точки зрения этиологии, клинических проявлений, а также гистологических особенностей изменения структуры печени, заболевание рассматривается как гетерогенное состояние [3].

При обследовании пациентов можно пропальпировать левую долю печени (твердую и узловатую) и уменьшенную правую, что свидетельствует о циррозе. Спленомегалия также является признаком портальной гипертензии. Она может быть установлена пальпаторно и подтверждена при УЗИ/КТ (наличие сочетания с узловатой поверхностью, коллатеральными), при радионуклидном сканировании печени и селезенки выявляется преимущественное накопление радиоизотопа в селезенке. Даже незначительное снижение количества тромбоцитов (менее $175 \times 10^9/\text{л}$) учитывается в качестве важного диагностического признака. Кроме того, уровень альбумина менее 38 г/л или международное нормализованное отношение менее 1,3, являющиеся малыми специфическими признаками, могут говорить о наличии цирроза печени.

Различают компенсированный и декомпенсированный цирроз печени. Считается, что компенсированное течение длится много лет (9–12) до момента декомпенсации, и его необходимо рассматривать в качестве состояния, не зависящего от цирроза, с отличающимся лечением, прогнозом и причинами смерти. У больных при этом отсутствует желтуха и еще не развился асцит, энцефалопатия и кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. Целями медицинского наблюдения в таких случаях является лечение основного заболевания и предупреждение или ранняя диагностика осложнений. На данном этапе развития цирроза печени важна профилактика первого кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, желудка, поскольку их наличие и частота кровотечений коррелируют с тяжестью течения заболевания. Проводя эндоскопию пищевода, необходимо определять степень варикозного расширения вен: если при нажатии эндоскопом размер вен уменьшается, можно думать о первой степени, в случае отсутствия уменьшения размера вен следует думать о второй степени, и тогда, когда вены сливаются, окружая пищевод, можно верифицировать третью степень варикозного расширения вен пищевода. Первое кровотечение всегда является неожиданным для больного, а от врача требуется решение вопроса о прогнозе, где основную роль играют факторы риска. К ним относят большие размеры варикозных узлов, темно-вишневый цвет стенок узлов, класс В/С цирроза печени по Чайлд — Пью, злоупотребление алкоголем, наличие в анамнезе тромбоза воротной вены. Кровотечение из варикозно расширенных вен относится к ургентным состояниям, и лечат пациентов в отделении интенсивной терапии [6].

Декомпенсированный цирроз печени характеризуется развитием желтухи, кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, асцитом или энцефалопатией. Желтуха возникает вследствие печеночной недостаточности. В качестве профилактических мер

при этом выступает устранение или лечение сопутствующих факторов риска (к примеру, алкогольного гепатита, сепсиса, приема гепатотоксических лекарственных препаратов). Причинами других осложнений чаще всего является портальная гипертензия и гипердинамическое кровообращение, что требует назначения симптоматической терапии [1]. Так, варикозное расширение вен пищевода является следствием портальной гипертензии, а гипердинамическое кровообращение способствует увеличению варикозных узлов и кровотечению. При увеличении объема циркулирующей крови назначаются диуретики (спиронолактон, фуросемид, торасемид). При увеличении сердечного выброса вводят неселективные бета-блокаторы (пропранолол), в случае висцеральной артериальной вазодилатации целесообразно назначение вазоконстрикторов (вазопрессина, соматостатина, октреотида), при констрикции портальной и коллатеральных вен назначаются нитраты, молсидомин и блокаторы кальциевых каналов. Прокинетики, повышающие тонус нижнего пищеводного сфинктера, применяют при увеличении тока крови по варикозно расширенным венам пищевода.

Асцит развивается в результате синусоидной гипертензии и задержки натрия, в связи с чем необходимо соблюдение низкосолевой диеты, назначение спиронолактона (как антагониста альдостерона) в комбинации с петлевыми диуретиками.

Гепаторенальный синдром является следствием тяжелой периферической вазодилатации, которая вызывает вазоконстрикцию в почках вплоть до развития острой функциональной почечной недостаточности (поскольку считается, что структура почек при этом не страдает). Важную роль в патогенезе играет снижение почечного (клубочкового) кровотока вследствие сужения сосудов почек на фоне расширения сосудов брюшной полости. Кроме того, значение имеют и аутоиммунные механизмы, повреждающие почечные канальцы. Выделяют два типа гепаторенального состояния: первый тип характеризуется быстрым течением почечной недостаточности (менее чем за 2 недели). Он характерен для пациентов с острой печеночной недостаточностью или алкогольным циррозом печени и его прогноз неблагоприятный. Второй тип в большинстве случаев возникает у больных с менее выраженными нарушениями функции печени, может быть следствием рефрактерного асцита. Почечная недостаточность при этом развивается медленно [1].

Редко встречается, но крайне тяжело протекает гепатопульмональный синдром. Он характеризуется наличием патологических изменений в легких, которые могут обусловить развитие дыхательной недостаточности. Компонентами клинической триады гепаторенального синдрома являются хроническое заболевание печени (чаще цирроз), ремоделирование (расширение) внутрилегочных сосудов и снижение парциального давления кислорода в артериальной крови. Первостепенной задачей параллельно с терапией основного заболевания является применение препаратов, ингибирующих синтез оксида азота. Однако перспективным методом лечения в отношении жизни считается трансплантация печени.

Гепатоцеллюлярная карцинома может обуславливать декомпенсацию при циррозе, а он, в свою очередь, считается независимым предиктором смерти при гепатоцеллюлярной карциноме. Следовательно, гепатоцеллюлярную карциному необходимо рассматривать в качестве прогностического индикатора на любой стадии

болезни, а не как стадию цирроза печени, предопределяющую декомпенсацию.

Развитие печеночной энцефалопатии (ПЭ), с которой врачу приходится встречаться довольно часто, является, в первую очередь, результатом шунтирования крови через портосистемные коллатерали, развившиеся благодаря портальной гипертензии, результатом отека мозга (вследствие вазодилатации) и печеночной недостаточности [7]. Следует подчеркнуть, что термин «энцефалопатия» означает, что изменения со стороны нервной системы имеют невоспалительное происхождение. Она наиболее часто встречается у пациентов, страдающих циррозом печени, и при фульминантной печеночной недостаточности, при отравлениях парацетамолом, гепатотропными ядами. Однако может развиваться и при заболеваниях, исходно не сопровождающихся клинически явными признаками декомпенсации функции печени, — хроническом гепатите, жировой дистрофии печени [5]. Важно знать, что проявления ПЭ потенциально обратимы (за исключением случаев терминальной печеночной недостаточности). При правильной тактике ведения больного симптомы ПЭ претерпевают обратное развитие в течение нескольких часов или дней.

Провоцирующие факторы, как правило, в 70–80% случаев способствуют появлению ПЭ, хотя ее эпизоды могут возникать и спонтанно. К таким факторам относят:

- кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода при циррозе печени;
- присоединившуюся бактериальную инфекцию (например, пневмония, пиелонефрит, спонтанный бактериальный перитонит);
- любые операции и травмы, наркоз, эпизоды падения артериального давления;
- запор (сопровождается накоплением аммиака и других продуктов кишечной микрофлоры в организме);
- чрезмерное употребление белка, в особенности животного происхождения (приводит к нарастанию выработки аммиака);
- прием снотворных и транквилизаторов, алкоголя (оказывает чрезмерный эффект в условиях выработки эндогенных бензодиазепиноподобных веществ);
- передозировку мочегонных, что приводит к электролитным сдвигам и усугублению нарушений функций нервной системы. Следует отметить, что доза мочегонных препаратов, на фоне которой могут развиваться нарушения электролитного равновесия, может не обязательно превышать терапевтическую.

Важно понимать, что ПЭ представляет собой континуум от минимальных (субклинических) нарушений до явной печеночной недостаточности, проявляющейся комой различной степени тяжести.

В зависимости от причин, приводящих к развитию ПЭ, различают ее типы. О типе А (Acute) можно думать, когда ПЭ связана с печеночной недостаточностью, тип В (Bypass) свидетельствует о том, что ПЭ связана с портосистемным шунтированием крови, заболевание печени отсутствует. Когда выставляется тип С (Cirrhosis), то имеется в виду, что ПЭ связана с циррозом печени, портальной гипертензией и портосистемным шунтированием.

ПЭ принято подразделять на эпизодическую (острый эпизод с установленным или не установленным (спонтанным) провоцирующим фактором); рекуррентную (2 эпизода в течение года); персистирующую (с когнитивным дефицитом, нарушающим социальную и

профессиональную деятельность) или рецидивирующую после прерывания лечения.

Кроме того, в клинической картине ПЭ выделяют 5 стадий. Основным критерием при определении стадии является состояние сознания. При минимальной (латентной) стадии неврологические симптомы не проявляются, но когнитивный дефицит очевиден при психометрических тестах. При I (легкой) стадии выявляется нарушение ритма сна, снижение внимания, трудность ориентирования, забывчивость, изменение почерка, мелкокоразмашистый тремор. При II стадии (средней тяжести) появляется апатия, возможна летаргия, дезориентация, неадекватное поведение, атаксия, астериксис. III (тяжелая) стадия характеризуется дезориентацией, сомноленцией, агрессией, глубокой амнезией, астериксисом, повышением рефлексов, спастичностью. IV стадия (кома) включает в себя отсутствие сознания и реакции на боль, наличие арефлексии и потерю тонуса.

На сегодняшний день принято считать, что ПЭ имеет сложное происхождение. Некоторые вопросы патогенеза остаются недостаточно ясными. При хронических заболеваниях печени, таких как цирроз или активный гепатит, в патогенезе ПЭ преобладает механизм шунтирования крови из системы воротной вены в системную циркуляцию. Важную роль в шунтировании играют не только образующиеся анатомические портосистемные шунты (в области нижней трети пищевода, прямокишечного венозного сплетения и т. д.), но и нарушение обмена крови в синусоидах за счет изменения их стенок (т. н. функциональное шунтирование).

Одним из основных механизмов развития ПЭ считается токсическое воздействие аммиака на мозг и организм в целом, по-видимому, обусловленное угнетением реакции трансаминирования аминокислот, что нарушает процесс детоксикации аммиака и других субстанций, вызывающих нарушение функций мозга.

Аммиак образуется в организме в процессе естественного катаболизма, дезаминирования аминокислот в печени, а также в процессе бактериального разложения белка в кишечнике. В физиологических условиях основное количество аммиака подвергается детоксикации в перипортальных гепатоцитах, где протекают биохимические реакции орнитинового цикла. В орнитиновом цикле ядовитый аммиак связывается с аминокислотами с образованием нетоксичной мочевины. В обезвреживании аммиака также принимают участие гепатоциты, расположенные в центральных отделах печеночных долек, скелетные мышцы и клетки нейроглии. Здесь аммиак связывается с глутаматом. Конечным продуктом реакции является малотоксичный глутамин. В условиях печеночной недостаточности мышечная масса отчасти компенсирует функцию детоксикации аммиака [5].

Вследствие поражения печени интенсивность работы орнитинового цикла (основного процесса детоксикации аммиака) существенно снижается. При циррозе печени вследствие утолщения (капилляризации) стенки синусоидов и развития портокавальных анастомозов (портосистемного шунтирования) также происходит прямая утечка аммиака в системный кровоток. В результате этих патофизиологических изменений развивается гипераммониемия.

Об увеличенном содержании аммиака при печеночной недостаточности свидетельствуют отрицательный азотистый баланс (преобладание процессов катаболиз-

ма); гипотрофия мышц, характерная для тяжелых заболеваний печени; гиперглюкагонемия (способствует повышению скорости дезаминирования аминокислот); повышение реабсорбции аммиака в почках (при сопутствующей гипокалиемии); недостаточное питание пациента (энергетический дефицит).

Высокие концентрации аммиака могут оказывать как прямое, так и опосредованное повреждающее действие на клетки нервной системы, способствуя преобладанию процессов торможения. Чрезмерное накопление глутамина, особенно при отсутствии витамина B₆, препятствует образованию гамма-аминомасляной кислоты и служит причиной повышения осмотического давления в цитоплазме, внутриклеточного отека и дисфункции астроцитов, нарушения выработки молекул АТФ. Клинически это проявляется бессонницей, угнетенностью, приступами паники, тревоги, тремором, тахикардией. Данные особенности взаимосвязи гипераммониемии с нарушением аминокислотного (а значит и белкового) обмена следует учитывать при лечении таких пациентов.

Функции белков в организме разнообразны, они участвуют в построении всего организма от клеточной мембраны до сосудов, благодаря им функционируют иммунная и эндокринная системы. Известно, что печень синтезирует транспортные белки для большого количества микроэлементов и веществ (к примеру, железа, липидов). Составной частью белков являются аминокислоты, многие из которых синтезируются в печени (аланин, серин, аргинин, цистеин, тирозин, глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота, пролин, глицин). Часть аминокислот поступает с пищей. Аминокислоты подразделяют на заменимые и незаменимые. К абсолютно незаменимым относят лизин и треонин, к условно заменимым — тирозин, аргинин, пролин, глицин, цистеин. Абсолютно заменимой является глутаминовая кислота и серин, они могут в случае необходимости синтезироваться из кетокислот. Каждая из аминокислот имеет важное значение для жизнедеятельности человека.

Такие аминокислоты, как валин, изолейцин, лейцин, защищают ткани от распада при физических нагрузках, стрессе, дефиците белка в пище. Изолейцин участвует в синтезе гемоглобина, регулирует уровень глюкозы в крови. Лейцин участвует в восстановлении костной ткани, кожи и стимулирует синтез гормона роста. Треонин принимает участие в синтезе антител, эластина, коллагена, в формировании тканей сердечно-сосудистой, нервной и мышечной систем. Триптофан незаменим в синтезе альбумина, карнитина, гемоглобина, серотонина, витамина PP. Глицин занимает особое место в синтезе коллагена, эластина, гема, креатина, участвует в конъюгации желчных кислот и обладает антидепрессивным и липотропным действием. Гистидин способствует восстановлению миелиновых волокон, росту и обновлению тканей, синтезу эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина. Метионин и активная форма метионина (адеметионин) играют большую роль в обмене аминокислот и традиционно используются в лечении заболеваний печени. Адеметионин благодаря превращению в печени в холин участвует в синтезе фосфатидилхолина и глутатиона, играющих роль «защитников» клетки от токсического, в т. ч. ксенобиотического воздействия. Холин же является источником синтеза ацетилхолина — одного из важных медиаторов синапсов нервной системы. Адеметионин выступает в роли антидепрессанта в случае высокого уровня гистамина, тем не менее, он противопоказан больным

с депрессией и шизофренией, которые возникают при низком содержании гистидина, и при гипергомоцистеинемии [2].

Следовательно, исходя из вышесказанного, нарушение аминокислотного равновесия сыворотки крови вносит определенный вклад в патогенез ПЭ. Изменение аминокислотного состава сыворотки крови весьма характерно для декомпенсированных заболеваний печени. Печеночную недостаточность характеризуют процессы катаболизма с преобладанием реакций дезаминирования, в которых из аминокислот с разветвленной боковой цепью образуются карбоновые кислоты. В результате чрезмерного расходования аминокислот с разветвленной боковой цепью (формула их строения может быть выражена как COH-CH-R-CH_3) отмечается относительное преобладание ароматических аминокислот (COH-CH-). Количественное соотношение аминокислот с разветвленной боковой цепью (лейцин, изолейцин, валин) и ароматических аминокислот (фенилаланин, тирозин, триптофан) выражается коэффициентом Фишера. В норме коэффициент Фишера составляет 3,0–3,5. При печеночной недостаточности он снижается до 1,5 и менее.

В физиологических условиях фенилаланин и тирозин в центральной нервной системе являются источниками синтеза преимущественно возбуждающих нейромедиаторов — диоксифенилаланина, дофамина и катехоламинов. В условиях преобладания ароматических аминокислот их проникновение через гематоэнцефалический барьер существенно облегчается [2]. В условиях избытка ароматических соединений их метаболизм протекает альтернативным путем: происходит накопление т. н. ложных нейротрансмиттеров (октопамин, фенилэтиламин, тирамин), угнетающих нейронную активность. Роль ложных нейротрансмиттеров при печеночной недостаточности выполняют также эндогенные субстанции, образующиеся под действием кишечной микрофлоры, — меркаптаны, производные метионина, коротко- и среднецепочечные жирные кислоты, фенолы, амины. Эти вещества являются продуктами не только бактериальной переработки серосодержащих аминокислот, но и пищевых жиров в толстой кишке.

Следует помнить, что вследствие патологических изменений состава микрофлоры развивается эндотоксемия. Проникновению токсинов в общий кровоток способствуют энтеро- и колонопатии, развивающиеся вследствие дефицита желчных кислот, холестаза, печеночной недостаточности, портальной гипертензии. Стенка этих отделов кишечника становится проницаемой, что еще в большей степени повышает вероятность транслокации кишечных бактерий в русло портальной вены, приводя к многочисленным системным эффектам, в т. ч. может стать причиной кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, желудка, рефрактерного асцита, гепаторенального синдрома и ПЭ. Косвенным свидетельством попадания бактерий кишечной группы в кровь больного может служить обнаружение энтерококков и эшерихий в моче. Степень выраженности дисбиоза варьирует в зависимости от этиологии и класса цирроза печени. Нарушенная функция кишечника требует восстановления и поддержания нормального состава кишечной микрофлоры, что и предполагает назначение антибактериального препарата рифаксимина. Это полусинтетический антибиотик, который подавляет ДНК-зависимую РНК-полимеразу, угнетает синтез РНК и белков бактерий, обладая широким спектром действия. Он не вступает

во взаимодействие с системой P450, что делает его препаратом выбора для лечения контаминации патологической микрофлорой с целью предупреждения спонтанного бактериального перитонита [3, 6].

Кроме того, показано, что при печеночной недостаточности повышается восприимчивость бензодиазепиновых рецепторов головного мозга к воздействию тормозных медиаторов. Причины этого явления недостаточно изучены. Предполагается, что при печеночной недостаточности накапливаются эндогенные бензодиазепиноподобные вещества, что усугубляет клиническое течение ПЭ.

Медикаментозное лечение ПЭ проводится по нескольким патогенетическим направлениям. Это, в первую очередь, уменьшение продукции и всасывания аммиака, увеличение метаболизма аммиака в тканях, уменьшение продукции ложных нейротрансмиттеров, блокада ГАМК-бензодиазепиновых рецепторов. Если возможно, устраняется влияние разрешающих факторов, что позволяет стабилизировать состояние больного [5].

Однако для успешного и быстрого выведения больного из ПЭ необходимо также назначение специальных немедикаментозных мер и лекарственных препаратов. Говоря о питании больного в состоянии ПЭ, следует подчеркнуть необходимость обеспечения достаточной калорийности суточного рациона (2000 ккал). Это требуется для поддержания энергоемких естественных реакций детоксикации аммиака в печени и мышечной ткани. В последнее время признано нецелесообразным резкое и продолжительное ограничение содержания белка в пище, поскольку это способствует развитию дефицита аминокислот — субстратов для связывания аммиака, а также атрофии мышечной ткани. В период нарастания симптомов ПЭ целесообразно ограничение потребления белка до 10–20 г в сутки в течение 1–2 дней. В состоянии комы предпочтительно зондовое и парентеральное питание [4].

Если рассматривать принципы лечения с точки зрения клинических форм, то их можно подразделить на общее лечение, специфическую и альтернативную терапию. Так, общий подход к лечению эпизодической ПЭ состоит в устранении провоцирующих факторов, среди которых значение имеет желудочно-кишечное кровотечение, инфекции, азотемия, запор, использование снотворных средств. При тяжелой ПЭ необходимо кратковременное (менее 72 часов) ограничение употребления белков. Безусловным положительным эффектом в лечении ПЭ обладают меры, которые способствуют выведению продуктов белкового распада из кишечника: высокие очистительные клизмы, которые целесообразно сочетать с приемом осмотических слабительных, в частности лактулозы, обладающей свойством понижать продукцию и всасывание аммиака в кишечнике. Подобные меры в особенности показаны в течение нескольких дней после состоявшегося желудочно-кишечного кровотечения. При хронической рецидивирующей ПЭ желательнее добиться кашицеобразного стула частотой 2–3 раза в сутки.

В качестве специфической терапии больным, которые не в состоянии принимать препарат перорально, необходимо назначать клизмы с лактулозой (300 мл в 1 л воды). В других случаях лактулозу в дозе 30 мл назначают перорально каждые 1–2 часа до опорожнения кишки, затем применяют дозу, вызывающую 2–3 опорожнения в сутки (обычно это 15–30 мл 2 раза в сутки). Использование препарата прекращается при устранении провоцирующего фактора.

Общие принципы лечения *персистирующей* ПЭ заключаются в рекомендации потребления белка растительного или молочного происхождения и не прибегать к длительному ограничению белка, бороться с запорами, не принимать успокоительных и снотворных средств. Применение лактулозы в дозе, способствующей 2–3-кратному опорожнению кишечника (15–30 мл 2 раза в сутки) относят к *специфической* терапии. Больным, которые не переносят лактулозу, назначается рифаксимин по 400 мг перорально 3 раза в сутки до 14 и более дней под наблюдением врача (*альтернативная* терапия). Назначение антибактериальных препаратов, подавляющих рост кишечной микрофлоры, способствует угнетению процессов белкового распада в кишечнике — одного из источников образования аммиака. К подобным препаратам относятся неомицин, ципрофлоксацин, метронидазол, ванкомицин, рифампицин. Назначение антибиотиков в обязательном порядке показано при ПЭ III–IV стадии.

К *специальным* симптоматическим средствам для лечения ПЭ относятся препараты L-орнитина-L-аспартата, препараты аминокислот с разветвленной боковой цепью и антагонист бензодиазепиновых рецепторов флумазенил. Препараты L-орнитина-L-аспартата выпускаются в формах для перорального и внутривенного введения. Механизм действия L-орнитина-L-аспартата основан на стимуляции связывания аммиака в биохимическом цикле синтеза мочевины, который протекает в перипортальных гепатоцитах. Высокая эффективность в коррекции гипераммониемии и лечении ПЭ доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях. L-орнитин-L-аспартат — надежное средство в лечении тяжелых проявлений ПЭ — прекомы и комы, поскольку улучшает белково-синтетическую функцию печени, усиливает продукцию энергии в цикле Кребса, снижает продукцию молочной кислоты и потребность организма в кислороде за счет усиления анаэробного окисления [2]. Пероральный прием L-орнитина-L-аспартата в особенности показан при хроническом волнообразном течении ПЭ; прием поддерживающей дозы позволяет улучшить функциональные резервы гепатоцитов по детоксикации аммиака и предотвратить нарастание неврологических проявлений. L-орнитин-L-аспартат хорошо переносится даже при многомесячном приеме.

Поскольку отмечается повышенный расход аминокислот с разветвленной боковой цепью (лейцина, изолейцина, валина) в катаболических процессах дезаминирования и относительное преобладание ароматических аминокислот (фенилаланина, тирозина, триптофана, гистидина), то препараты аминокислот с разветвленной боковой цепью относятся к *специальным* средствам для парентерального питания при печеночной недостаточности. В последнее время перспективам применения в гепатологии препаратов этого класса уделяется большое внимание, поскольку растворы для внутривенного введения, содержащие преимущественно аминокислоты с разветвленной боковой цепью и лишь незначительное количество аминокислот ароматического строения, служат поставщиками пластического и энергетического материала, дефицит которых, как было освещено выше, лежит в основе многих патофизиологических изменений при печеночной недостаточности, ПЭ, астеническом синдроме, мышечной гипотрофии и др.

К препаратам аминокислот с разветвленной боковой цепью относится Гепасол-Нео. Он содержит восемь

незаменимых, две условно заменимые и пять заменимых аминокислот: валин, изолейцин, L-лейцин, L-лизин в виде L-лизина ацетата, L-метионин, L-треонин, L-аланин, L-аргинин, глицин, L-гистидин, L-пролин, L-серин, L-цистеин в форме N-ацетил-L-цистеина, L-фенилаланин, L-триптофан. Весьма важным является тот факт, что L-форма аминокислоты обеспечивает возможность прямого включения в биосинтез белков. При внутривенном введении аминокислотные компоненты Гепасола-Нео распределяются во всех тканях организма, где используются в процессе синтеза белка и служат для обеспечения энергетических затрат.

Концентрация раствора составляет 8%. Данное лекарственное средство не содержит углеводов и электролитов.

Препарат, по данным литературы, достоверно снижает уровень билирубина, активность трансаминаз, уменьшает мезенхимально-воспалительный синдром, синдром цитолиза [4].

Содержание в препарате условно заменимых аминокислот (L-аргинина и L-гистидина) обеспечивает устранение их дефицита, который нередко наблюдается при печеночной недостаточности. L-аргинин выступает как субстрат в цикле синтеза мочевины и способствует снижению выраженности гипераммониемии. Кроме того, его применение способствует уменьшению жировой дистрофии гепатоцитов, некроза, воспаления, что весьма существенно в лечении таких больных. Выбранная дозировка не вызывает выраженной вазодилатации.

Введение L-аланина и L-пролина способствует уменьшению потребности организма в глицине и косвенно способствует снижению выработки аммиака, т. к. глицин активно подвергается дезаминированию с высвобождением ионов аммония.

Введение L-изолейцина, L-лейцина и L-валина (незаменимых аминокислот с разветвленной боковой цепью) не только устраняет дефицит в периферических тканях, но снижает и поступление ароматических аминокислот в центральную нервную систему, уменьшая проявления ПЭ.

Введение аминокислот с разветвленной боковой цепью назначают в качестве компонента частичного или полного парентерального питания больным с печеночной недостаточностью, в т. ч. при синдроме ПЭ, при наличии трофологической недостаточности. Благодаря их применению повышается коэффициент Фишера, значительно улучшается переносимость белка при печеночной недостаточности, уменьшается выраженность энцефалопатии.

Если Гепасол-Нео используется в качестве компонента полного парентерального питания, его назначают вместе с растворами глюкозы и жиров (соотношение углеводов и жиров 70:30). Скорость инфузии составляет 10,5 мг азота на 1 кг массы тела в течение 1 часа. При введении Гепасола-Нео процент усвоения незаменимых кислот составляет 99%, а заменимых — 97%.

Необходимо соблюдать скорость капельной инфузии Гепасола-Нео 1–1,25 мл на 1 кг массы тела в течение 1 часа (соответственно 0,08–0,1 г аминокислот на 1 кг массы тела в 1 час). Доза и продолжительность введения устанавливаются индивидуально в зависимости от уровня аммиака в крови, тяжести клинической картины и динамики неврологических проявлений. Максимальная суточная доза для взрослых составляет 18,75 мл на 1 кг массы тела (1300 мл для больного с массой тела 70 кг).

Использование Гепасола-Нео противопоказано при нарушениях метаболизма аминокислот, выраженной

почечной недостаточности, в состоянии гипергидратации, гипонатриемии, гипокалиемии, декомпенсированной сердечной недостаточности.

В случае сочетания печеночной и почечной недостаточности, решая вопрос о введении Гепасола-Нео, следует ориентироваться на тяжесть почечной недостаточности, динамику уровня сывороточного креатинина.

Назначение препарата детям и подросткам до 18 лет, беременным и кормящим матерям не рекомендуется из-за недостаточного клинического опыта применения препарата у этого контингента больных.

Побочные эффекты Гепасола-Нео не известны. Следует соблюдать медленную скорость инфузии, т. к. при быстром введении препарата может возникать тошнота, рвота, усиленное потоотделение, озноб, тахикар-

дия, а также повышение активности трансаминаз в крови. Эти побочные явления носят преходящий характер и разрешаются после прекращения инфузии. Чрезмерное количество раствора может приводить к появлению отеков и гипергидратации легких, в связи с чем необходимо контролировать состояние водного баланса. Также необходим периодический контроль электролитного и кислотно-щелочного состояния.

Следовательно, Гепасол-Нео корригирует стадии ПЭ, в т. ч. начальные, обладает комбинированным механизмом действия, оказывая дезинтоксикационный, гепатопротекторный и метаболический эффекты, что весьма важно для улучшения качества жизни пациентов, страдающих циррозом печени с наличием аминокислотного дисбаланса и гипераммониемией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буеверов А. О. Трудные вопросы диагностики и лечения печеночной энцефалопатии / А. О. Буеверов, М. В. Маевская // Клин. перспект. гастроэнтерол. и гепатол. — 2005. — № 1. — С. 25–30.
2. Гепатопротекторы в лікуванні захворювань печінки: клініко-біохімічні механізми дії / Н. В. Харченко, Г. А. Анохіна, С. І. Чекман [та ін.] // Здоров'я України. Тематичний номер. — 2013. — № 1. — С. 28–29.
3. Губергриц Н. Б. Печеночная энцефалопатия: клиника, диагностика, лечение : учебное пособие для врачей / Н. Б. Губергриц. — Донецк, 2008. — С. 29.
4. Звягинцева Т. Д. Хронические диффузные заболевания печени: патогенетические подходы к лечению / Т. Д. Звягинцева,

- С. В. Глушенко // Здоров'я України. Тематичний номер. — 2010. — № 1. — С. 46–47.
5. Особливості патогенезу, діагностики та лікування печінкової енцефалопатії на фоні циррозу печінки / В. О. Мойсєєнко, Е. Г. Манжалій, О. С. Солонович, Т. Д. Никула // Лік. справа. — 2014. — № 11. — С. 39–47.
6. Скрипник І. М. Клінічна гепатологія : навчальний посібник / І. М. Скрипник, Т. В. Мельник, М. М. Потяженко. — Полтава : Дивосвіт, 2007. — 424 с.
7. Шульпекова Ю. О. Печеночная энцефалопатия и методы ее коррекции / Ю. О. Шульпекова // Consilium medicum. — 2005. — № 1, Прилож. — С. 26–31.

616.36–004–036–08–092

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ПАТОГЕНЕЗА, ЛЕЧЕНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ

Т. Н. Христич, Д. А. Гонцарюк
Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Ключевые слова: цирроз печени, патогенез, клиника, печеночная энцефалопатия, лечение

В обзорной статье авторы останавливаются на особенностях течения клинических синдромов при циррозе печени с акцентом на печеночной энцефалопатии, принципах ведения таких больных. Подробно разбирается лечение печеночной энцефалопатии с использованием Гепасол-Нео, корригирующего стадии печеночной энцефалопатии, в том числе начальные, обладающего комбинированным механизмом действия (дезинтоксикационным, гепатопротекторным и метаболическим), улучшающего качество жизни пациентов, страдающих циррозом печени с наличием аминокислотного дисбаланса и гипераммониемией.

616.36–004–036–08–092

ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ: ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ, ПАТОГЕНЕЗУ, ЛІКУВАННЯ ТА СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ПАЦІЄНТАМИ

Т. М. Христич, Д. О. Гонцарюк
Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: цирроз печінки, патогенез, клініка, печінкова енцефалопатія, лікування
В оглядовій статті автори висвітлюють особливості перебігу клінічних синдромів при циррозі печінки з акцентуацією на печінковій енцефалопатії, а також на принципах ведення таких хворих. Приділяється увага лікуванню печінкової енцефалопатії за використанням Гепасол-Нео, який коригує стадії печінкової енцефалопатії, у тому числі початкові, має комбінований механізм дії (детоксикаційний, гепатопротекторний та метаболічний), покращує якість життя пацієнтів із циррозом печінки за наявності амінокислотного дисбалансу і гіперамоніємії.

LIVER CIRRHOSIS: CLINICAL PICTURE, PATHOGENESIS, TREATMENT AND MONITORING OF PATIENTS

T. N. Hristich, D. A. Gontsaryuk
Bukovinian State Medical University, Chernovtsy, Ukraine

Key words: liver cirrhosis, pathogenesis, clinic, hepatic encephalopathy, treatment
The authors highlight the course of a clinical syndrome in liver cirrhosis with a focus on a hepatic encephalopathy and the principles of management of such patients. This review examines the treatment of hepatic encephalopathy in detail with Hepasol-Neo correcting stages of hepatic encephalopathy, including primary, having a combined mechanism of action (detoxification, hepatoprotective and metabolic), improving the quality of life of patients suffering from liver cirrhosis with a presence of amino acid unbalances and hyperammonemia.

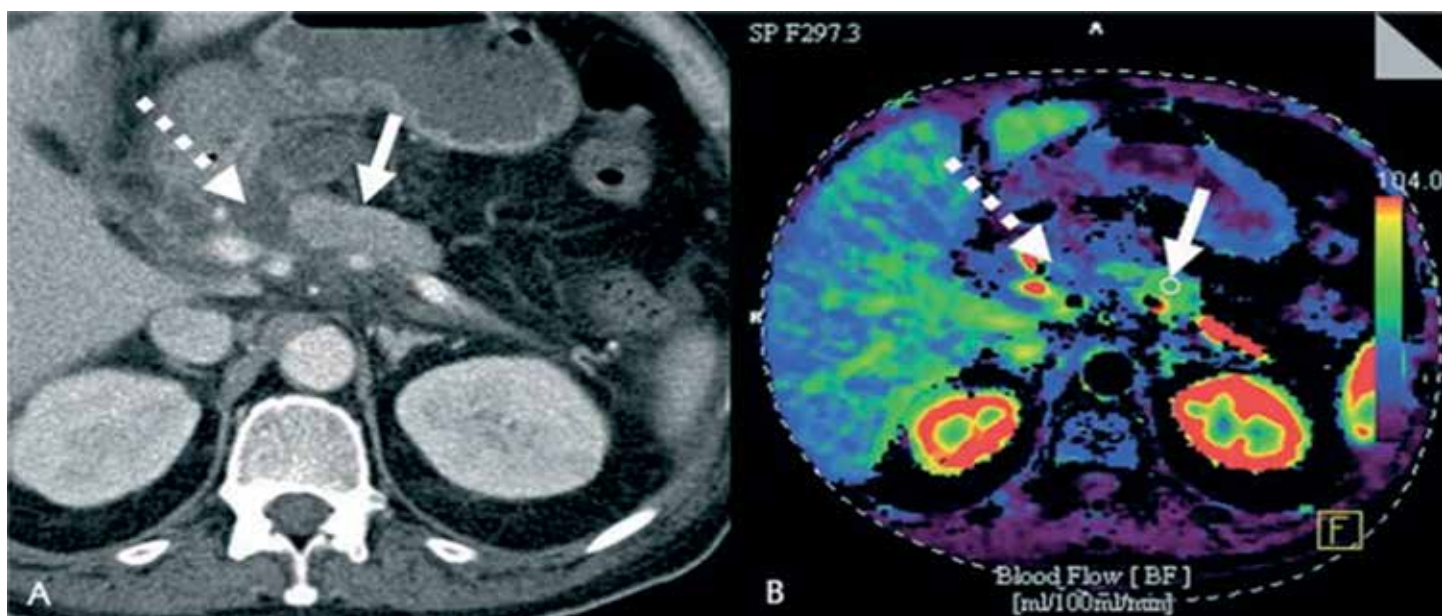


Рис. 7 (к статье А. А. Филатова, А. А. Литвина «Современные возможности КТ-визуализации острого панкреатита»). Острый некротизирующий панкреатит алкогольной этиологии. Зона в головке ПЖ (пунктирная белая стрелка) имеет кровопоток до 15 мл/100 г/мин и объем крови до 5 мл/100 г, что говорит о практически отсутствующей перфузии и соответствует области некроза. Воспаленные ткани с характерным отеком (сплошная белая стрелка) демонстрируют соответствующее снижение BF и BV (BF — 56 мл/100 г/мин, BV — 9 мл/100 г) в сравнении со здоровыми тканями.

Первое ВРАЧЕБНОЕ радио

pvr.redmed.com.ua

Код регистрации – RADIO

Слушайте нас уже сегодня!

ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



VII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ - ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

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

19-21 квітня 2016 року



Україна, Київ,
вул. Салютна, 2-Б

За підтримки:

• Президента України

Офіційна підтримка:

- Кабінету Міністрів України
- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з лікарських засобів
- Київської міської державної адміністрації

Під патронатом:

• Комітету Верховної Ради України
з питань охорони здоров'я

Організатори:

Национальна академія
медичних наук України

НМАПО імені
П. Л. Шупика

Компанія LMT

Генеральний партнер:

TOSHIBA
Leading Innovation

КРАЇН

20

50

НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ

350

WWW.MEDFORUM.IN.UA

700

ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

10 000

100

ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ



Міжнародна виставка охорони здоров'я



Міжнародна фармацевтична виставка

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

У РАМКАХ ФОРУМУ ТА КОНГРЕСУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ, ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ

Тематичні напрямки Конгресу:

» ВИДАЧА СЕРТИФІКАТІВ

- Організація і управління охороною здоров'я
- Дні приватної медицини
- Дні лабораторної медицини
- Медична радіологія
- Функціональна діагностика
- Телемедицина та медичні інформаційні системи

- Військова медицина
- Медицина невідкладних станів
- Хірургія, нейрохірургія, ендоскопія
- Фізіотерапія і реабілітація
- Травматологія та ортопедія
- Онкологія
- HEALTH BEAUTY

- Терапія
- Акушерство і гінекологія та неонатологія
- Офтальмологія
- Отоларингологія
- Урологія
- Організація і управління фармацією

ДЕТАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ НА САЙТІ

WWW.MEDFORUM.IN.UA

Генеральний
стратегічний
партнер:



Генеральний інформаційний
партнер виставки PHARMA EXPO:



Міжнародні
інформаційні партнери:



Генеральний
інтернет-партнер:



Офіційні
інформаційні партнери:



УПРАВЛІННЯ ЗАКЛАДОМ
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я



Міжнародний журнал
ЧАСОПИС



3 питань участі у Форумі:
3 питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-16
+380 (44) 206-10-99

@ med@lmt.kiev.ua
@ congress@medforum.in.ua